



**HAL**  
open science

# Impact d'un régime occidental déséquilibré, de l'obésité et d'une intervention de type bypass ou restriction calorique lors de périodes sensibles du développement sur les réponses neuro-comportementales de jeunes adultes chez le modèle miniporc Yucatan et l'homme

Yentl Gautier

## ► To cite this version:

Yentl Gautier. Impact d'un régime occidental déséquilibré, de l'obésité et d'une intervention de type bypass ou restriction calorique lors de périodes sensibles du développement sur les réponses neuro-comportementales de jeunes adultes chez le modèle miniporc Yucatan et l'homme. Médecine humaine et pathologie. Université de Rennes, 2018. Français. NNT : 2018REN1B065 . tel-02119187

**HAL Id: tel-02119187**

**<https://theses.hal.science/tel-02119187>**

Submitted on 3 May 2019

**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.

# THESE DE DOCTORAT DE

L'UNIVERSITE DE RENNES 1  
COMUE UNIVERSITE BRETAGNE LOIRE

ECOLE DOCTORALE N° 605  
*Biologie Santé*  
Spécialité : *Neurosciences, Ethologie*

Par **Yentl GAUTIER**

**Impact d'un régime occidental déséquilibré, de l'obésité et d'une intervention de type bypass ou restriction calorique lors de périodes sensibles du développement sur les réponses neuro-comportementales de jeunes adultes chez le modèle miniporc Yucatan et l'Homme**

Thèse présentée et soutenue à Rennes, le 19 décembre 2018  
Unité de recherche : Institut NuMeCan, UMR1341, INRA, INSERM, Univ Rennes, CHU Rennes

## Rapporteurs avant soutenance :

Thomas Hubert Maitre de conférences, DVM, HDR, INSERM, U1190 Université de Lille  
Moïse Coeffier Maitre de conférences – Praticien hospitalier, INSERM UMR1073, Université de Rouen

## Composition du Jury :

Présidente :	Lucile Capuron	Directrice de Recherche, INRA UMR1286, Université de Bordeaux 2
Examineurs :	Cécilia Houdelier	Maitre de conférences, UMR6552 EthoS, Université de Rennes 1
	Thomas Hubert	Maitre de conférences, DVM, HDR, INSERM, U1190 Université de Lille
	Moïse Coeffier	Maitre de conférences – Praticien hospitalier, INSERM UMR1073, Université de Rouen
Dirs. de thèse :	David Val-Laillet	Directeur de Recherche, UMR1341 NuMeCan, INRA / Université de Rennes 1
	Romain Moirand	Professeur Universitaire-PH Addictologie, UMR1341 NuMeCan, INSERM / Université de Rennes1

## REMERCIEMENTS

Je tiens en tout premier lieu à remercier mes directeurs de thèse David Val-Laillet et Romain Moirand. David, merci d'avoir fait confiance « au rouleau de scotch cavernicole » pendant 4 ans (et oui tout ça, entre le master 2 et la thèse...), j'ai vraiment apprécié de travailler avec toi pour ta bonne humeur et pour m'avoir laissé le champ libre tout en étant extrêmement disponible (et pour avoir changé les tableaux dans ton bureau) merci ! Romain, je vous connais moins, faute à la délocalisation et aux difficultés de lancement du volet humain. Il est vrai que nous avons eu peu d'occasions d'échanger et je le regrette, mais merci à vous aussi de m'avoir accompagnée tout au long de ce travail, et d'avoir accueilli avec indulgence (enfin je crois) mes sautes d'humeur lors de la rédaction du CPP, merci beaucoup !

Je remercie également le trio d'ingénieurs : Nicolas Coquery, Paul Meurice et Yann Serrand. Un grand merci à Paul pour plein de choses, entre autre pour m'avoir initiée avec beaucoup de patience à l'utilisation des logiciels de traitement d'images (Osirix, SPM, Mango...quelle horreur), et pour ton aide même après ton départ, dans l'analyse des imageries humaines, merci beaucoup. Yann, après deux mois à me fréquenter tu as compris pourquoi Paul est parti... Merci d'être resté quand même et pour ton aide aussi précieuse qu'efficace sur les imageries miniporc, et pour la relève sur le projet humain. Nicolas, c'est sans doute parce que tu m'as appris que plus de 10% des thésards abandonnaient et/ou finissaient dépressifs que tu as endossé le rôle de psychologue quand j'ai signé pour trois ans. Merci pour ton soutien moral, mais surtout technique et scientifique, pour les longues conversations que nous avons eues autour du projet et pour ton aide, vraiment merci (merci aussi d'avoir changé de coupe de cheveux !).

Mes animaliers préférés : Régis Janvier, Mickaël Génissel, Alain Chauvin, Francis Legouevac, Julien Georges. Merci à Régis pour, encore une fois, plein de choses. Je ne vais

pas faire la liste exhaustive mais vraiment merci pour ton aide tout au long des expériences, ta bonne humeur ton sens de l'humour (même s'il faudrait que tu renouvelles tes blagues !), ces 5 années sont passées très vite (peut-être pas pour toi...) et c'est en partie grâce à toi, merci ! Mickaël, Alain, Francis, Julien, merci pour votre disponibilité malgré la quantité de travail, votre gentillesse et votre aide sur toutes les expériences, que ce soit les tests, les imageries, les prélèvements, les chirurgies et les soins aux animaux au quotidien, merci de m'avoir fait bénéficier de votre expertise, pour tout ce que j'ai appris à vos côtés, merci à vous tous.

Je voudrais maintenant remercier toute l'équipe NGB de NuMeCan : les techniciennes et ingénieures Isabelle Nogret, Sylvie Guerin, Guenaëlle Randuineau, Nicole Gueguen, Véronique Romé, Michèle Formal, Armelle Cahu, Laurence Le Normand, et les scientifiques Isabelle Luron, Sophie Blat, Gaëlle Boudry, et Stéphanie Ferret-Bernard. Merci pour votre accueil chaleureux et animé. Nicole, merci pour ton efficacité, ta réactivité et ta bonne humeur qui n'ont jamais (au moins en apparence) été affectés par l'enfer que je t'ai fait vivre avec la badgeuse, merci pour ta patience. Isabelle N., merci pour ton aide également lors des prélèvements, des courses, pour les copies couleurs et j'en passe, merci beaucoup. Merci Sylvie pour ton aide sur les prélèvements, les imageries et pour toutes les fois où tu t'es rendu disponible quand j'ai toqué à ta porte. Merci à Isabelle Luron et Sophie Blat pour votre participation à l'écriture du premier article entre autre, pour vos conseils et la pertinence de vos remarques. Et enfin merci à toutes celles avec qui je n'ai eu l'occasion d'interagir que de façon très ponctuelle mais néanmoins très agréable, et pour votre soutien, discret mais palpable lors de la phase de rédaction.

Je tiens également à remercier George Guillemois, Jean-François Rouaud, Maurice Alix, Jean-Bernard Leray, Bruno Fontaine, Hervé Demay, Carole Guerin, Eric Bobillier, et Thibaud Le Mouël pour votre contribution et votre aide tout au long de ces trois ans de thèse.

Je remercie aussi très sincèrement Charles-Henri Malbert qui a pris en charge mon éducation PModale, là encore avec patience (et il en fallait !) et pour avoir répondu présent à toutes mes détresses lors des imageries.

Damien Bergeat, on ne s'est pas beaucoup vu mais merci pour la constance de ta bonne humeur malgré ta surcharge de travail. Merci pour les analyses de scanner X et merci de m'avoir laissé t'assister pour quelques chirurgies. J'espère de tout cœur que la suite de ta thèse se déroulera dans les meilleures conditions possibles, mais je n'ai aucun doute sur le résultat final.

J'ai une pensée particulière pour les stagiaires et CDD qui ont eu le malheur de croiser ma route : Mathilde Mahéroult, Noémie Réthoré, Orlane Petitgas, Alexandre Faux et Adrien Vérité. Merci à tous pour votre contribution à ce projet, merci pour votre bonne humeur, votre sérieux et l'énergie que vous y avez mis, j'ai vraiment eu plaisir à travailler avec chacun d'entre vous (je ne vous demanderai pas si c'était réciproque j'ai trop peur de la réponse). J'ignore si j'ai été une encadrante à la hauteur, mais si ce n'était pas le cas vous avez au moins eu la gentillesse de ne pas me le faire remarquer, alors pour ça aussi, au bénéfice du doute, merci !

Un grand merci à Marina et à toute la team du restaurant de Saint-Gilles : Marie-Yvonne, Yvette, Mathieu. Merci pour la préparation des plateaux repas du projet HOS, mais aussi pour tous ceux que vous préparez pour le centre au quotidien. Merci aussi Marina pour les franches rigolades que nous avons partagées, une vraie bouffée d'oxygène dans la journée de travail. Merci pour tout.

Je tiens également à remercier Elise Bannier. Je te suis vraiment reconnaissante pour ta grande disponibilité, pour nous avoir fait bénéficier de ton expertise sur l'IRMf, et parce

que tu as su mettre tes connaissances à ma portée de néophyte. Merci beaucoup. Je remercie également Isabelle Corouge pour son appui sur ce projet.

Je tiens également à remercier tous les manipulateurs radio qui ont fait les imageries à Neurinfo : Marithé Desclos, Catherine Guillemot, Vanessa Even, Gwenola Morrissette, Lucille Patier, and Fabien Vigouroux.

Un immense merci à Cécile Réminiac, pour ton implication et l'énergie que tu as déployé sur ce projet, pour les centaines de coups de téléphones que tu as passé pour recruter les volontaires, merci beaucoup. Merci aussi pour ton ouverture d'esprit et ton enthousiasme, et le sens de l'humour dont tu ne t'es jamais départie.

Un grand merci également aux Services Interuniversitaires de Médecine Préventive et de Promotion de la Santé (SIMPPS). Grâce à vous, c'est près de 600 volontaires qui ont été screenés sur 2 ans ! Je remercie aussi les établissements qui ont accepté de diffuser l'annonce sur les mails-listes étudiantes : AgroCampus Ouest, l'UFR d'Economie, UFR Science et Propriété de la Matière, l'Ecole Supérieure d'Ingénieur de Rennes, l'Ecole d'Orthoptiste, la faculté de Médecine et l'Ecole d'infirmière.

Toute ma gratitude à Aymery Constant, de l'informatisation des questionnaires à la valorisation de la première partie de l'enquête par un article, on pouvait difficilement être plus efficace !

Je voudrais adresser un très grand merci aux membres de mon comité de thèse : Pierre-Yves Le Bail, Marie Trabalon, Lucile Montagne, Nicolas Darcel, et Ronan Thibault. A chaque fois j'ai pu apprécier votre bienveillance, la pertinence de vos remarques et l'acuité de vos réflexions qui ont fait de nos rencontres de vrais moments d'échanges desquels j'ai beaucoup appris, en particulier lors du second comité duquel je suis ressortie remotivée et confiante, un grand merci pour cela aussi.

Je n'oublie pas non plus de remercier toutes les personnes du CHU qui ont participé de près ou de loin à la rédaction du CPP, à la mise en place de l'expérimentation et à son application : Jean-Christophe Ferré, Fabrice Lainé, Loïc Fin, Céline Parc, Marie Le Naou, Anne Hespel, Audrey Fradin. Je me répète mais là encore je salue votre ouverture d'esprit dans le choc culturel CHU/INRA. Ce projet collaboratif n'aurait jamais pu voir le jour sans la volonté et l'indulgence que vous avez exprimées, et de ceci je vous suis infiniment reconnaissante.

Je remercie évidemment tous les volontaires de l'étude pilote et de l'étude vraie HOS, merci de nous avoir donné du temps et un peu de vos personnes sous forme d'échantillons !

Merci à tous les doctorants pour les moments passés ensemble, les échanges, le soutien. Merci Sophie de m'avoir supportée pendant notre cohabitation, je n'aurais pas pu rêver collègue plus cool ☺

Merci à ma famille et à mes amis pour leur soutien de toujours.

# SOMMAIRE

<b>SOMMAIRE</b>	<b>6</b>
<b>LISTE des ABREVIATIONS</b>	<b>9</b>
<b>LISTE des PUBLICATIONS et COMMUNICATIONS</b>	<b>11</b>
<b>LISTE des FIGURES et TABLEAUX</b>	<b>14</b>
<b>INTRODUCTION GENERALE</b>	<b>16</b>
<b>SYNTHESE BIBLIOGRAPHIQUE</b>	<b>21</b>
<b>Transitions alimentaires, TCA, surpoids et stratégies d'intervention</b>	<b>22</b>
Transitions alimentaires	22
Troubles des conduites alimentaires	25
Surpoids et Obésité	27
Intervention : chirurgie ou régime ?	30
<b>Des TCA à l'obésité : facteurs de risque</b>	<b>36</b>
Aliments, médias et société : exposition chronique	36
Ingrédients addictogènes	39
Périodes sensibles	46
Exposition périnatale via le régime maternel	46
Exposition à l'adolescence	49
Conclusion	53
<b>Régulation homéostatique du comportement alimentaire</b>	<b>54</b>
Condition normale	54
Condition d'obésité et intervention	56
<b>Régulation hédonique du comportement alimentaire</b>	<b>61</b>
Mise en évidence	61
Conditions normales	62
Anticipation de la récompense	62
Prise de décision	64
Contrôle cognitif et inhibition motrice	66
Anatomie et connectivité	66
Fonctionnalités	68
Obtention de la récompense	72
Perception gustative :	72
Evaluation hédonique	73
Conditions pathologiques et interventions	76
Activité neuronale basale et système dopaminergique	76
Condition pathologique	76
Intervention	78
Anticipation de la récompense	79
Obésité	79
Intervention	80
Réception de la récompense	82
Obésité	82
Intervention	84
<b>Théorie du Shift hédonique</b>	<b>87</b>



<b>Objectifs et hypothèses de travail</b>	<b>89</b>
<b>Objectifs</b>	<b>89</b>
<b>Hypothèses</b>	<b>90</b>
<b>METHODOLOGIE GENERALE</b>	<b>93</b>
<b>Exposition périnatale : Projet Sweet-Lip-Kid</b>	<b>97</b>
<b>Exposition à l'adolescence/jeune adulte : Projet Hed-O-Shift</b>	<b>99</b>
Volet animal	101
Animaux	101
Protocole général	102
Phase 1 : Isocalorique	102
Phase 2 : obèse	102
Phase 3 : Intervention induisant une perte de poids	103
Volet Humain	105
<b>Principe et description des tests et mesures chez l'animal</b>	<b>107</b>
Test du Holeboard	107
Principe	107
Dispositif	108
Protocole expérimental	109
Répertoire comportemental et saisie des données	112
Test du labyrinthe	113
Dispositif	113
Protocole expérimental	114
Saisie des données	115
Test de double choix alimentaire	117
Projet SLK_ Exposition périnatale	117
Projet HOS_ Exposition à l'adolescence	119
Test de conditionnement opérant avec ratio progressif (SLK)	120
Principe	120
Protocole expérimental	124
Imagerie cérébrale TEP _ Métabolisme glucidique cérébral	125
Principe	125
Anesthésie et administration du radiotracteur	127
Protocole d'imagerie Whole brain avec stimulation orale au sucrose	128
Prétraitement des images	131
Imagerie cérébrale SPECT _ Evaluation de la densité du DAT	133
Principe	133
Protocole d'anesthésie et administration du radiotracteur	134
Protocole d'acquisition	134
Imagerie scanner X adiposité	136
Principe	136
Anesthésie	139
Protocole d'imagerie	139
Traitement des images	140
Prélèvement biologiques et mesures ancillaires	140
<b>Principe et description des tests et mesures chez l'humain</b>	<b>143</b>
Phase d'enquête	143
Questionnaire de screening	143
Questionnaire de fréquence alimentaire	145
Phase d'étude	146

Première visite au CHU _____	146
Questionnaire de <i>liking</i> et de densité énergétique _____	146
Mesures ancillaires _____	147
Prélèvements biologiques _____	150
Deuxième visite au CHU _____	152
Tâche de choix alimentaire _____	152
Imagerie IRMf _____	153
<b>ARTICLE 1 _____</b>	<b>162</b>
Résumé : _____	163
Bilan de l'Article 1 et transition _____	184
<b>ARTICLE 2 _____</b>	<b>188</b>
Résumé : _____	189
Bilan de l'Article 2 et transition _____	244
<b>ARTICLE 3 _____</b>	<b>248</b>
Résumé : _____	249
Bilan de l'Article 3 et transition _____	278
<b>ARTICLE 4 _____</b>	<b>281</b>
<b>DISCUSSION _____</b>	<b>289</b>
<b>Cognition : mémoire de travail _____</b>	<b>291</b>
Exposition périnatale à un régime WD _____	292
Exposition directe à un régime WD à l'adolescence/jeune adulte _____	294
<b>Aspects affectifs et émotionnels _____</b>	<b>295</b>
Exposition périnatale à un régime WD _____	295
Exposition directe à un régime WD à l'adolescence/jeune adulte _____	297
<b>Comportement alimentaire _____</b>	<b>298</b>
Exposition périnatale à un régime WD _____	298
Exposition directe à un régime WD à l'adolescence/jeune adulte _____	299
<b>Métabolisme cérébral basal _____</b>	<b>302</b>
Effet d'une exposition périnatale à un régime WD sur le phénotype des adolescents/jeunes adulte s _	302
<b>Réponse cérébrale à l'anticipation/perception de la récompense _____</b>	<b>304</b>
Exposition directe à un régime WD à l'adolescence/jeune adulte _____	304
<b>Hypothèses mécanistiques _____</b>	<b>306</b>
Cognition _____	307
Homéostasie _____	309
Système de récompense _____	310
Affect _____	311
<b>Biais et limites de l'étude _____</b>	<b>312</b>
<b>Conclusions et Perspectives _____</b>	<b>318</b>
<b>BIBLIOGRAPHIE _____</b>	<b>320</b>

## LISTE des ABBREVIATIONS

AIRi: Incremental Acute Insulin Response

aPFC: Anterior Prefrontal Cortex

AUC: Area Under Curve

AUCG: Incremental AUC of Glucose

AUCG0-30: AUCG from 0 to 30 minutes after IV glucose injection

AUCI: Incremental AUC of Insulin

AUCI0-30: AUCI from 0 to 30 minutes after IV glucose injection

BDNF $\alpha$ : Brain Derived Neurotropic Factor

CAU: Caudate nucleus

Chol: Cholesterol

CNS: Central Nervous System

DA: Dopamine

DAT: Dopamine Transporter

DID'IT: Metaprogram "Diet Impact and Determinants: interaction and Transition"

DOHaD: Developmental Origins of Health and Diseases

DA: Dopamine

EtCO<sub>2</sub>: End Tidal CO<sub>2</sub> (maximal CO<sub>2</sub> concentration at the exhalation end, measured by capnometry)

FDG: Fluro-Deoxy-Glucose (<sup>18</sup>FDG: 18Fluor radioelement binding to glucose)

FDR: False Discovery Rate

FFA: Free Fatty Acid

FOV: Field Of View

FWE: Family Wise Error

FWHM: Full Width at a Half Maximum (Kernel FWHM)

Gb: basal (fasting) glucose level

GLP1: Glucagon-like peptide 1

Hapto: Haptoglobin

HFF: High-Fat high-Fructose

HFS: High-Fat high-Sucrose

Ib: basal (fasting) insulin level

I-Ioflupane: Iode-Ioflupane (<sup>123</sup>I: Iode 123 radioelement)

IVGTT: Intravenous Glucose Tolerance Test

KeV: Kilo-ElectronVolt  
KG: Glucose disappearance constant (%/min), glucose tolerance index  
LDL: Low Density Lipoprotein  
BW: Body Weight  
NAc: *Nucleus accumbens*  
P2: insulin action parameter  
PFC: Prefrontal Cortex  
PR: Progressive Ratio  
PUT: Putamen  
PYY: Peptide YY  
QUICKY: Quantitative Insulin sensitivity Check Index  
RIA: Radioimmuno Assay  
RM: Reference Memory  
ROIs: Regions of Interest  
S2: calculated index of insulin sensitivity  
SBFT: Subcutaneous BackFat Thickness  
SCFA: Short-Chain Fatty Acid  
SD: Animals born of sows fed with STD chow (SLK) / fed with SD diet (HOS)  
SG: Glucose Effectiveness, derived from the Minimal Model  
SI: Insulin Sensitivity, derived from the Minimal Model  
SPECT: Single Photon Emission Computed Tomography  
SPM: Statistical Parametric Mapping  
SVC: Small Volume Correction  
TG: Triglycerides  
Vd: volume of distribution  
WD: Animals born of sows fed with HFF chow (SLK) / fed with HFS diet (HOS)  
WM: Working Memory

# LISTE des PUBLICATIONS et COMMUNICATIONS

Les résultats obtenus dans cette thèse ont donné lieu aux publications et communications suivantes :

## Publications dans des revues à comité de lecture :

En premier auteur :

- Impact of chronic exposure to palatable food and bariatric intervention on neuro-behavioral cognitive and hedonic processes in normal weight then obese young adult Yucatan minipigs. **Yentl Gautier**, Damien Bergeat, Paul Meurice, Nicolas Coquery, Noémie Réthoré, Mathilde Mahéroult, Sylvie Guerin, David Val-Laillet (*in preparation for The FASEB Journal*).
- Impact of eating habits on neurocognitive processes and decision making during food choice tests in normal-weight young adults: A fMRI pilot study. **Yentl Gautier**, Paul Meurice, Nicolas Coquery, Orlane Petitgas, Elise Banier, Aymery Constant, Jean-Christophe Ferré, Romain Moirand, David Val-Laillet (*in revision for Frontiers in Psychology*)
- Maternal diet effects during the perinatal period on cognitive and hedonic brain processes, behavior and metabolism of adult Yucatan minipigs. **Yentl Gautier**, Isabelle Luneau, Nicolas Coquery, Paul Meurice, Charles-Henri Malbert, Sylvie Guerin, Isabelle Luron, Sophie Blat, David Val-Laillet (*published in The FASEB Journal*, doi: 10.1096/fj.201701541).

En co-premier auteur :

- Aymery Constant, **Yentl Gautier**, Nicolas Coquery, Ronan Thibault, Romain Moirand, David Val-Laillet. Factors associated with emotional overeating in normal-weight female university students (*published in Appetite*, doi: 10.1016/j.appet.2018.07.012)

## **Communications orales :**

En congrès :

- Congrès SF-DOHaD : présentation de 15 min en français (Paris, 1 & 2 décembre 2016)
- Congrès « Obesity and chronic disease » (San-Francisco, 3 jours du 6 au 8 juillet 2017) : présentation orale des résultats de l'étude pilote humaine

En interne :

- Journées des doctorants (Villejean le 15/01/2016, et St Gilles le 19/04/2016) : membre du comité organisateur et présentation orale de 15 minutes en français
- Journées des doctorants (Villejean le 16/03/2017, et St Gilles le 04/04/2017) : membre du comité organisateur (association MeltingDoc, commission JDD 2017) et présentation orale de 10 minutes en français
- Journées des doctorants (Villejean le 16/03/2018) : présentation orale de 10 minutes en français

## **Communications affichées :**

- Congrès « Obesity and chronic disease » (Las Vegas, 3 jours du 25 au 27 juillet 2016) : poster sur sujet de M2 (SLK : effet de l'alimentation maternelle sur les processus cérébraux des descendants)
- SFECA juin 2018, poster sur les résultats miniporcs, comportement et imagerie

## **Vulgarisation (présentations orales)**

- Festival Pint Of Sciences (23 Mai 2016, Rennes) : présentation vulgarisée de 15 minutes en français : « Un esprit sain dans un porc, comment le porc nous aide-t-il aujourd'hui à mieux comprendre les troubles alimentaires et l'obésité chez l'Homme ? »

- Opération Jardins Ouverts au profit de la Fédération de la Recherche sur le Cerveau FRC-Neurodon (du 31/04/17 au 1/05/17, Jardin du Kestellic, Plouguiel) : vulgarisation autour des neurosciences *via* des mini-conférences de 15 minutes en français : « NEURODON : le pourquoi des Neurosciences ».

# LISTE des FIGURES et TABLEAUX

## FIGURES

**Figure 1.** Les différentes alternatives de chirurgie bariatrique. Le bypass gastrique Roux-en-Y (RYBP) a un effet restrictif du fait de la réduction de la taille de l'estomac qui devient une poche gastrique et malabsorbant grâce au contournement du duodenum et du jejunum proximal.

**Figure 2 :** Définition des concepts de Liking et Wanting d'après Kent C. Berridge

**Figure 3. A)** Evolution de la densité de la matière grise dans le cortex préfrontal dorsolatéral (rouge), le gyrus angulaire du cortex pariétal (bleu), temporal (violet) et occipital (vert), en fonction de l'âge chez l'humain (Paus et al., 2008, tiré de Gogtay et al., 2004). **B)** Tranches d'âge critiques pour l'apparition de troubles psychiatriques courants (Paus et al., 2008).

**Figure 4.** Connectivité du striatum dorsal.

**Figure 5.** Holeboard.

**Figure 6.** Labyrinthe.

**Figure 7.** Cages automatiques du projet SLK pour Test de choix et ratio progressif (SLK).

**Figure 8.** Test de choix (HOS).

**Figure 9.** Principe du conditionnement.

**Figure 10.** Phénomène d'annihilation positronique et images en PET.

**Figure 11.** Imagerie PET.

**Figure 12.** Imagerie PET et dispositif de stimulation orale au saccharose 16%.

**Figure 13.** Etapes (1, 2 et 3) de création du nouveau template TEP pour le projet HOS (protocole de Y. Serrand, P. Meurice, N. Coquery)

**Figure 14.** Principe de fonctionnement de la SPECT.

**Figure 15.** Coupes transversales d'un abdomen de porc du stade normopondéral (gauche) au stade obèse (droite), d'après une image brute (en haut) ou bien avec marquage informatique des différents types de compartiments adipeux (en bas).

**Figure 16.** Principe de fonctionnement du Scanner X.

**Figure 17.** Zone de mesure de l'épaisseur de gras dorsal par échographie.

**Figure 18.** Mesures effectuées en V1 chez l'humain.

**Figure 19.** Principe de l'IRM

**Figure 20.** Dispositif d'imagerie IRM chez l'humain



## **TABLEAUX**

**Tableau 1.** Codage des niveaux de gris en scanner X.

**Tableau 2.** Mode opératoire du traitement des échantillons biologiques animaux.

**Tableau 3.** Composition des catégories d'aliments

**Tableau 4.** Mode opératoire du traitement des échantillons biologiques humains

**Tableau 5.** Récapitulatif des tests et mesures effectuées chez l'Homme et le miniporc

**Tableau 6.** Exemple d'études portant sur l'obésité chez l'animal, illustrant la variabilité dans la définition de l'obésité chez les modèles animaux.

## **INTRODUCTION GENERALE**

L'héritage de la révolution industrielle dans les pays occidentaux et en voie de développement a conduit à l'émergence de nouveaux procédés de transformation des aliments, modifiant profondément les caractéristiques des apports nutritionnels des hominidés ancestraux, en particulier la charge glycémique et la composition en acides gras des aliments (Cordain et al., 2005). L'alimentation actuelle intègre davantage de lipide et de protéines d'origine animale au détriment des sources végétales dans les populations dont le niveau de vie augmente et se traduit par un phénomène de transition alimentaire. L'attrait accru pour les aliments palatables denses en énergie est encouragé par une stimulation permanente, *via* la surabondance alimentaire, qui induit l'offre pléthorique de ces denrées, mais découle aussi des actions médiatiques largement relayées par le canal audiovisuel. Ce flot d'images publicitaires dirigées vers ce type de denrées cible en priorité les enfants et les adolescents (Escalon et al., 2014), publics situés à une période sensible de leur développement. L'adolescence constitue en effet une période clé en raison des multiples bouleversements biologiques et psychosociaux qu'elle induit. La période périnatale constitue une autre période critique du développement (Rice and Barone, 2000), avec une influence de la qualité de la nutrition maternelle sur la progéniture *in utero* et durant l'allaitement. Ces interactions mère-petit sont à l'origine de la mise en place d'une « programmation fœtale » ou empreinte nutritionnelle, déterminant les préférences alimentaires et la santé future de l'adulte. Ce concept, qui est mieux connu aujourd'hui sous l'acronyme DOHaD (Developmental Origins of Health and Diseases), postule que le régime maternel pendant la grossesse et l'allaitement a des conséquences à long terme sur le développement des descendants (Barker et al., 1989; Benton et al., 2008), ainsi que sur leurs trajectoires individuelles en termes de santé et de maladies.

Ainsi, l'exposition des individus à ces nouvelles habitudes alimentaires, qu'elle soit directe ou indirecte (régime maternel) lors de périodes clés du développement, est aujourd'hui considérée comme un facteur de risque majeur dans l'émergence des Troubles des Conduites

Alimentaires (TCA) et de l'accroissement de la prévalence de l'obésité (OMS). L'obésité est une épidémie mondiale qui touche 15% de la population française (enquête OBEPI 2012). La prise de poids étant le résultat d'un déséquilibre prolongé du bilan énergétique, aboutissant à une accumulation de masse adipeuse, les thérapies actuelles les plus couramment utilisées s'appuient sur la diminution des apports, couplée à une augmentation de l'activité physique pour accroître les dépenses. Dans les cas les plus sévères, le recours aux interventions chirurgicales de type chirurgie bariatrique (bypass Roux-en-Y, anneau gastrique, *etc.*) peut apporter une solution efficace pour assurer une perte de poids, mais implique un risque de complications non négligeable associé à d'importantes contraintes alimentaires pour les patients opérés. Ces prises en charge sont un échec à long terme si elles ne tiennent pas compte de l'ensemble des facteurs psycho-comportementaux impliqués. C'est pourquoi il est important de reconnaître l'hétérogénéité des situations pour permettre une prise en charge personnalisée. Ainsi, la détection spécifique des TCA est un élément clé de la prise en charge, puisque les patients présentant une addiction alimentaire ne sont actuellement pas éligibles pour la chirurgie bariatrique. Or, il est communément admis que l'apparition des TCA découle d'une exposition fréquente et/ou précoce à des nourritures à forte valeur hédonique (grasses/sucrées), souvent associé à un mal-être psychologique (stress chronique, choc émotionnel, dépression, *etc.*). L'hyperphagie boulimique est un TCA bien individualisé par les classifications internationales à l'origine de prises pondérales, mais il existe d'autres types de comportement alimentaires perturbés qui peuvent être incriminés dans la genèse de l'obésité. Il a été récemment proposé le concept d'addiction alimentaire, qui considère que certains aliments hautement palatables peuvent entraîner le même type de comportements pathologiques que des substances addictives classiques, tels que l'alcool, les opiacés, la cocaïne ou la nicotine. L'addiction alimentaire se traduit par des phénomènes d'hyperphagie et de pulsions alimentaires (*craving*) pour ces nourritures, avec la possibilité de court-circuiter

les mécanismes de régulation homéostatiques (Lenoir et al., 2007) et hédoniques (Eric Stice et al., 2010; Stoeckel et al., 2008a; Yokum et al., 2011), pouvant conduire à l'obésité. L'altération de ces mécanismes concerne, entre autres, un dysfonctionnement des zones cérébrales de la récompense comme le striatum (Stice et al., 2011), pouvant être associé à une dérégulation du système hormonal (ghréline, leptine, PYY, GLP1...) et du microbiote intestinal (*i.e.* dysbiose).

A l'heure actuelle, il est encore difficile de dissocier les effets du type de régime alimentaire d'une part, de ceux de la prise de poids d'autre part, et de caractériser avec précision les effets neuro-comportementaux et physiologiques d'une intervention chirurgicale du type *by-pass* comparée à la pratique d'un régime restrictif. Cette thèse a donc pour objet d'explorer l'impact du processus de modification des habitudes alimentaires, pendant des périodes sensibles du développement (*i.e.* périnatalité et adolescence), puis de la prise de poids suivie d'une perte de poids induite soit par un *by-pass* gastrique soit par un régime restrictif, sur les processus neuro-comportementaux cognitifs et hédoniques des jeunes adultes. Ce projet de thèse s'inscrit dans une démarche translationnelle et multidisciplinaire .

Translationnelle car l'étude porte à la fois sur l'Homme et sur le miniporc, ce dernier constituant un modèle privilégié pour servir d'alternative entre les études précliniques sur le rongeur et les études cliniques chez l'Homme. En effet, le miniporc présente de nombreuses caractéristiques anatomiques et physiologiques communes avec l'humain, et ne présente pas les biais métaboliques ou développementaux liés à la sélection génétique du porc conventionnel d'élevage. Ce travail devrait permettre de consolider la validation de l'utilisation du modèle porcin dans les études neuro-comportementales, tout en mettant en exergue les limites du parallèle entre les deux espèces.

Multidisciplinaire car incluant des approches psycho-éthologiques (questionnaires et tests de comportement), neurobiologiques (imagerie cérébrale TEP et IRMf), physiologiques (dosages

hormonaux), microbiologique, histologiques (cerveau) et métabolomiques. Dans cette thèse, seules les approches neuro-comportementales et une analyse préliminaire de quelques variables physiologiques seront traitées, les approches physiologiques approfondis, microbiologiques et métabolomiques étant abordées dans un autre programme de thèse mené dans le cadre du même projet global (Action Prioritaire Hed-O-Shift du département AlimH de l'INRA).

## **SYNTHESE BIBLIOGRAPHIQUE**

## Transitions alimentaires, TCA, surpoids et stratégies d'intervention

### Transitions alimentaires

Il est communément admis que l'exposition chronique à un régime alimentaire déséquilibré est une cause majeure de l'émergence de nombreuses pathologies comme le cancer, le diabète, les maladies cardiovasculaires et neurodégénératives et bien sûr l'obésité (Schmidhuber, 2007).

Les rapides et profondes modifications de nos habitudes alimentaires induites par la révolution agricole, puis les révolutions industrielles, n'auraient pas permis l'ajustement complet du génome humain à ces nouvelles conditions nutritionnelles et environnementales (notre génome s'étant adapté à des conditions nutritionnelles incertaines – épisodes de famines – et non à une surabondance alimentaire). En particulier, la modification de 7 caractéristiques nutritionnelles fondamentales est rapportée : 1) l'augmentation de la charge glycémique, 2) la composition en acides gras (AG) par la réduction de la consommation d'AG polyinsaturés au profit des AG saturés, 3) la composition en macronutriments impliquant une augmentation de la part des hydrates de carbone (glucides) et du gras au détriment des protéines, 4) une densité moindre en micronutriments induite principalement par la réduction de la consommation de fruits/légumes, poissons, au profit des céréales, des produits laitiers et des produits raffinés/transformés en général, 5) la balance acide/base au détriment des bases : les produits laitiers, céréales, œufs produisant des résidus acides alors que les légumes, les fruits frais, les racines et les tubercules produisent des résidus basiques, 6) le ratio sodium/potassium au détriment du potassium, et 7) une réduction de l'apport en fibres. Ces changements sont la conséquence de l'introduction, en grande quantité, dans l'alimentation courante des produits laitiers (après sevrage), des produits raffinés (sucres, céréales, huiles),



des viandes issues de l'élevage, plus grasses que le gibier, et enfin du sel (Carrera-Bastos et al., 2011; Cordain et al., 2005).

La prise de conscience relative à la détérioration de la qualité de l'alimentation n'est pas récente, et les campagnes préventives européennes ont démarré autour des années 60. Mais ces mesures demeurent inefficaces : en effet, si le nombre de pays d'Europe respectant les recommandations de la WHO/FAO en termes de consommation d'acides gras polyinsaturés et de fruits et légumes a augmenté depuis 1961, ce nombre reste stable voire décroît drastiquement en termes de consommation de fibres, de lipides, de glucides dont sucres, de cholestérol et sel (Schmidhuber, 2007). De la même manière aux Etats-Unis, une étude menée sur 3307 jeunes de 2 à 19 ans montre que seulement 1% des jeunes ont une alimentation parfaitement conforme aux recommandations de santé. La même étude estime que seulement 30% des jeunes ont des apports corrects en viande, fruits, céréales, et 36% pour les produits laitiers. Ainsi, en moyenne 50% des apports énergétiques provient uniquement des lipides (>40%) et du sucre (15%) chez les jeunes (Birch and Fisher, 1998; Munoz et al., 1997). La difficulté de mise en place d'actions préventives efficaces est, entre autres, inhérente au fait qu'il existe des prédispositions « innées » (ou apprises *in utero*) à préférer les aliments gras et/ou sucrés comme cela a été démontré chez l'humain, plusieurs primates non humains et le rat (Berridge and Kringelbach, 2008; Steiner et al., 2001)<sup>1</sup>. Cette préférence s'exprime de manière général pour les aliments les plus caloriques, indépendamment de leur teneur en sucre (Gibson and Wardle, 2003). Par ailleurs, il existe une prédisposition au développement d'associations positives entre la saveur d'un aliment et les conséquences physiologiques liées à la consommation de cet aliment : ainsi, le bien être résultant de la consommation d'un aliment sucré et/ou gras (satiété) sera à l'origine d'un conditionnement des préférences pour le goût associé à cet aliment (Johnson et al., 1991). Inversement, l'enfant exprime une aversion

---

<sup>1</sup> vidéos de réactions de *liking* et *disliking* chez l'enfant et le rat disponibles sur : <http://www.personal.umich.edu/~berridge/>

spontanée pour l'amer et l'acide, mais aussi pour le sel qui nécessite un apprentissage sur environ 4 mois, et une néophobie qui se manifeste par un rejet des aliments non familiers (Cooke, 2004).

Ainsi, la vision selon laquelle notre « programmation » alimentaire trouve ses racines dans le génome de nos ancêtres paléolithiques et néolithiques ne doit pas nous faire oublier que i) notre génome n'a pas cessé d'évoluer et s'est adapté en partie à ces nouvelles habitudes alimentaires<sup>2</sup> (le génotype ne pouvant donc expliquer à lui seul les pathologies découlant d'une alimentation délétère), ii) nos comportements alimentaires sont avant tout socialement appris et non instinctifs, iii) il existe déjà un certain nombre de stratégies préventives tirant profit de la plasticité des jeunes enfants (Turner and Thompson, 2013). Il a été montré que la néophobie chez des enfants de 2-6 ans est négativement associée à la consommation de viande et de fruits et légumes (Cooke et al., 2004), d'où le rôle crucial de la culture familiale et sociétale dans la mise en place précoce des préférences alimentaires. Par ailleurs, de nombreux faisceaux de preuves supportent l'idée que la mise en place des préférences alimentaires et la santé du futur adulte de manière générale, sont modulées de façon significative (effets à long terme) durant plusieurs périodes critiques du développement (Armitage et al., 2005; Barker et al., 1989; Rice and Barone, 2000), dont deux seront abordées dans ce manuscrit : la période périnatale *in utero* et pendant l'allaitement, au cours de laquelle l'environnement nutritionnel dépend du régime maternel (Bolton and Bilbo, 2014; Hunter, 2008; Naeye et al., 1973), et pendant l'adolescence (Crews et al., 2007; Neumark-Sztainer et al., 2006). Ces périodes constituent aussi des cibles privilégiées pour le développement de nouvelles stratégies préventives et curatives.

---

<sup>2</sup> Pour l'anecdote, selon une étude de Somel, la plus grande divergence entre les génomes de l'Homme et du chimpanzé concernerait les gènes du contrôle du métabolisme étroitement liés au régime alimentaire (Somel et al., 2008).

Malheureusement, ces stratégies préventives/curatives consistent souvent en une intervention alimentaire (rééquilibrage, restriction calorique, *etc.*) qui se heurte à un mode de vie de plus en plus sédentaire : ce défaut d'activité physique et donc de dépense énergétique étant en partie responsable de l'échec de ces stratégies. Il apparaît aussi que les activités sédentaires modernes ont un rôle promoteur de la surconsommation alimentaire, car elles induisent un comportement de grignotage récurrent en l'absence de faim. Ce comportement cible principalement des aliments gras et sucrés/salés à forte valeur hédonique (Chaput et al., 2011) mais faible valeur satiétogène (Etievant et al., 2010). En outre, on soupçonne de plus en plus le potentiel addictif de certains composants de ces aliments (Avena et al., 2008b). Un lien a été mis en évidence entre addiction alimentaire et obésité, montrant une plus forte prévalence de l'obésité chez des femmes ayant reçu un diagnostic positif d'addiction alimentaire (Flint et al., 2014). L'ensemble de ces données participe à expliquer l'augmentation de la prévalence du surpoids et de l'obésité et l'importance de la détection des Troubles des Conduites Alimentaires (TCA).

#### Troubles des conduites alimentaires

Une des explications (il en existe d'autres tels que la prise de médicaments, des dérèglements hormonaux, des prédispositions génétiques *etc.*) à la progression de l'obésité serait le développement de troubles des conduites alimentaires (TCA). Une étude menée sur 89 femmes obèses a montré que 33% d'entre elles présentaient des crises d'hyperphagie boulimique (*Binge Eating Disorders*, BED). Les TCA reconnues actuellement par les classifications internationales sont l'anorexie mentale, la boulimie (comprenant des épisodes de *binge eating* ou alimentation compulsive suivis du recours au vomissement volontaire), l'hyperphagie boulimique (BED) et les désordres alimentaires atypiques. Le BED consiste en des épisodes boulimiques, c'est-à-dire de frénésie alimentaire mais sans recours au vomissement, chez des individus ayant une tendance générale à la surconsommation

alimentaire plutôt qu'à la restriction. Les TCA concernent majoritairement les femmes, adolescentes ou jeunes adultes, issues des sociétés occidentales, et touchent 1 à 2 % des femmes âgées de 16 à 35 ans pour la boulimie. Le BED semble davantage concerner les femmes (3/4 des patients déclarés) autour des quarante ans, ayant des traits dépressifs et d'insatisfaction vis-à-vis de leur ligne. Le BED est fortement associé à l'obésité : 5 à 10% des patients ayant un diagnostic de BED suivent un traitement contre l'obésité (Fairburn and Harrison, 2003).

La détection spécifique des TCA est un élément clé de la prise en charge. Or, il a été démontré que l'apparition des TCA est associée, entre autre, à des facteurs de types environnementaux, à savoir une exposition fréquente et/ou précoce à des nourritures à forte valeur hédonique (aliments transformés gras/sucrés/salés), associée ou non à des facteurs psychopathologiques tels que le stress, la dépression ou l'anxiété (Gearhardt et al., 2012; Mason et al., 2014; Meule and Gearhardt, 2014). Dans le cas du BED, il apparaît des phénomènes d'hyperphagie et de pulsions alimentaires (*craving*) pour ces nourritures, avec la possibilité de court-circuiter les mécanismes de régulation homéostatique (Lenoir et al., 2007). L'introduction récente du concept d'addiction alimentaire (AA) par Davis et Carter (2009) soutient le potentiel addictif, au même titre que les drogues classiques, de certains aliments, sucrés, gras et/ou salés. De nombreux travaux ont décrit le parallèle qui existe entre l'abus de nourritures grasses/sucrées, l'obésité, et l'usage de drogues à forte dépendance sur l'impact au niveau de la circuiterie neuronale du plaisir, des comportements de consommation, et de la santé en générale (Levine et al., 2003 ; Volkow et al., 2012). D'après Sussman et Sussman (2011), la dépendance serait caractérisée par cinq critères majeurs, et le concept d'addiction alimentaire fait bien référence aux critères diagnostiques du DSM V de dépendance à une substance : (i) la mise en œuvre d'un comportement pour obtenir un effet positif, (ii) une préoccupation concernant le comportement, (iii) une satiété temporaire, (iv)

une perte de contrôle, et (v) l'existence de conséquences négatives (Gearhardt et al., 2009; Meule and Kübler, 2012). La mise au point de l'échelle de Yale (YFAS) a permis d'identifier des patterns d'alimentation similaires à des comportements addictifs classiques (Gearhardt et al., 2009). Par ailleurs, il s'avère que les individus obèses ayant une addiction alimentaire selon les critères de l'échelle YFAS souffrent de plus de comorbidités que leurs homologues sans addiction alimentaire, pouvant présenter BED, une dépression, de l'hyperactivité ou un déficit attentionnel, davantage d'impulsivité et de réactivité émotionnelle (Davis et al., 2011) et une plus faible estime d'eux-mêmes (Gearhardt et al., 2012, 2013). En termes de gestion du poids, il a été montré que l'Indice de Masse Corporelle (IMC) et le taux de masse adipeuse étaient positivement corrélés aux symptômes cliniques d'addiction alimentaire basés sur l'YFAS (Pedram et al., 2013). Associé au fait que les personnes présentant un trouble addictif à l'alimentation expriment aussi plus de pulsions alimentaires selon le Food Craving Questionnaire-Trait (Meule et Kübler, 2012), il en résulte logiquement que les sujets cherchant à perdre du poids échouent davantage s'ils souffrent d'addiction alimentaire (Burmeister et al., 2013).

Ainsi, le concept d'addiction alimentaire part du postulat qu'une consommation excessive d'aliments palatables aurait des effets similaires à ceux engendrés par l'utilisation de drogues, en termes de comportement et de processus cérébraux (Avena et al., 2012).

L'alimentation étant une nécessité biologique, le concept d'addiction alimentaire est, à ce jour, encore sujet à controverse malgré un certain nombre d'études mettant en évidence des similarités avec d'autres addictions. Cependant, si la réalité d'une addiction alimentaire est prouvée, elle permettrait l'établissement de mesures de prise en charge adaptées pour limiter l'incidence de l'obésité.

L'obésité est une épidémie mondiale qui touche actuellement un milliard de personnes sur la planète, et les estimations prévoient que ce chiffre atteindra les 3,3 milliards d'ici 2030 selon l'Organisation Mondiale de la Santé. Les États-Unis ont actuellement l'IMC moyen le plus élevé (38.2 % de la population âgée de plus de 15 ans est obèse), suivis par le Mexique (32.4%), la Nouvelle-Zélande (30.7%) et la Hongrie (30%)<sup>3</sup> : aujourd'hui plus d'un adulte sur trois est obèse (Ponce et al., 2015; Sturm and Hattori, 2012), contre 22,5% en 1998 et 14,5% en 1980 (Taubes, 1998). En France, le rapport de la cohorte Constance en 2016 révélait qu'environ 15,7% de la population serait obèse, mais que le surpoids toucherait 41% des hommes et 25,3% des femmes. Ces chiffres peuvent varier d'une étude à l'autre (Obépi, Constance, ENNS) en raison de différences méthodologiques et restent donc relatifs ("Article - Bulletin épidémiologique hebdomadaire," n.d.). Le surpoids et l'obésité impliquent aussi des conséquences socio-économiques majeures comme le chômage et l'augmentation des coûts de santé : on estime l'impact économique du surpoids et de l'obésité en France à 56 milliards d'euros, soit 2,6% du PIB français, dont 5 milliards d'euros pour l'Assurance maladie d'après une étude menée par le Cabinet IMS Health à la demande de Care Labs©. Aux États-Unis, la prise en charge du surpoids et de l'obésité représente, selon les états, 5,7 à 9,1% des dépenses (Wyatt et al., 2006).

L'obésité se définit par un indice de masse corporelle (IMC) égal ou supérieur à 30, et est généralement associée à une inflammation chronique de bas grade (Calder et al., 2011). La prise de poids est le résultat d'un déséquilibre prolongé du bilan énergétique, aboutissant à une accumulation de masse adipeuse. Il s'agit d'une maladie multifactorielle, dont les causes ou facteurs prédisposant/aggravant peuvent être d'ordre biologique, génétique, socio-culturel et/ou environnemental (Wyatt et al., 2006). Dans cette thèse ne sera traité que l'aspect alimentaire (interaction environnement-biologie). L'obésité est associée à un risque accru de

---

<sup>3</sup> Source : OECD 2017, <https://www.oecd.org/els/health-systems/Obesity-Update-2017.pdf>

complications métaboliques, incluant l'intolérance au glucose, l'insulino-résistance, le diabète, l'hypertension, l'apnée du sommeil, et un certain nombre de cancers (Pi-Sunyer, 1999). L'obésité peut également, mais pas toujours (Faith et al., 2002), être associée à des désordres psycho-comportementaux externalisés (hyperactivité, impulsivité, par exemple alimentaire) ou internalisés (anxiété et dépression) (Puder and Munsch, 2010). Cependant, l'association entre pathologies psychologiques et obésité reste très variable selon les études, et n'est clairement établie que dans les cas d'obésité extrême, car recherchée avec attention chez les patients « candidats » à la chirurgie bariatrique. Plus précisément, selon les études, il a été estimé que 20 à 60% des patients souffrent de désordres psychiatriques de l'Axe 1, incluant l'anxiété, la dépression, la phobie sociale, la dépendance à des substances. Ces troubles psychiatriques peuvent être accompagnés de troubles comportementaux comme des TCA, notamment le BED qui se traduisent par des épisodes hyperphagiques répétés (pour revue sur les aspects psycho-comportementaux voir Sarwer et al., 2005). En revanche, on ignore encore si ces troubles sont la cause ou la conséquence du développement de l'obésité chez les patients concernés (Sarwer et al., 2005). Par ailleurs, les personnes obèses peuvent aussi faire l'objet d'une stigmatisation aussi bien chez les adultes que chez les enfants (Ambwani et al., 2014; Latner and Stunkard, 2003). L'ensemble des pathologies psychologiques et des discriminations sociales définissent le statut psychosocial des individus et est globalement altéré dans le cadre de l'obésité. Parce qu'elle altère considérablement la qualité de vie, l'obésité constitue actuellement un problème majeur de santé publique.

Les thérapies les plus couramment utilisées s'appuient sur des stratégies de diminution des apports caloriques, couplées ou non à une augmentation de l'activité physique pour accroître les dépenses énergétiques. Ces stratégies ont été popularisées sous le terme « régime », et c'est cette terminologie que nous utiliserons dans la suite de ce mémoire. Dans les cas les plus

sévères, le recours aux interventions de chirurgie bariatrique (*by-pass*, *sleeve*, anneau gastrique, *etc.*) peut apporter une solution efficace.

Intervention : chirurgie ou régime ?

#### a. Chirurgie bariatrique

La chirurgie bariatrique est devenue une option de traitement fréquente pour les personnes présentant une obésité morbide (IMC > 40) ou bien un IMC  $\geq$  35 associé à des comorbidités (Sarwer et al., 2005). Il existe plusieurs types d'intervention (Figure 1) : le *bypass* Roux-en-Y (RYGB), le *bypass* en Omega (ou mini *bypass*), la *sleeve* (ou gastrectomie en manchon), l'anneau gastrique (*gastric band* ou gastroplastie) ou encore la dérivation biliopancréatique (DBP).

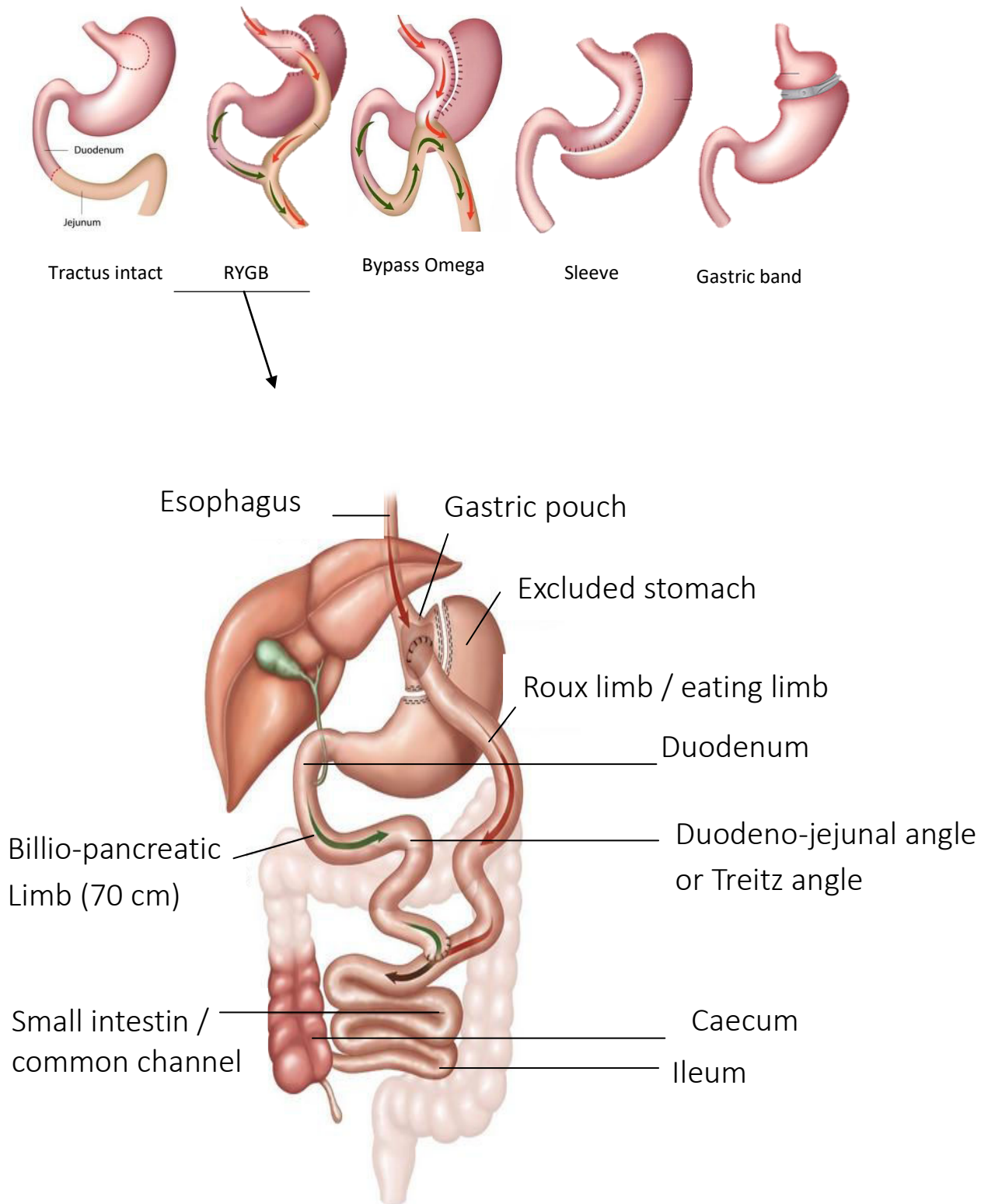
Aux Etats-Unis, le nombre d'interventions chirurgicales est passé de 158.000 en 2011 à 193.000 en 2014, avec un glissement du *bypass* (36,7% à 26% des opérations entre 2011 et 2014) vers la *sleeve* (17,8 à 51,7% des opérations entre 2011 et 2014) (Ponce et al., 2015). En France, près de 43.000 interventions ont été pratiquées en 2013, dont 56% de *sleeve* et environ 30% de *bypass*. Depuis 2006, le nombre d'interventions de chirurgie bariatrique a été multiplié par trois (Schaaf et al., 2015).

Une méta-analyse incluant 16.944 patients sur 136 études montre que la perte d'excès de poids moyen est de 61,2% (Buchwald et al., 2004), le RYGBP occasionnant la perte de poids la plus importante (Sjöström et al., 2007). L'intervention chirurgicale permet aussi d'améliorer l'hyperlipidémie, le diabète, l'hypertension et l'apnée du sommeil chez la grande majorité des patients (Buchwald et al., 2004), et leur qualité de vie en général (Schauer et al., 2014). La majeure partie des patients bénéficient également d'une amélioration de leur statut psychosocial (Herpertz et al., 2003) et améliorent leur capacité de restriction cognitive



(capacité à inhiber ses envies/pulsions alimentaires) tout en diminuant leur faim et leur désinhibition alimentaire (Sarwer et al., 2008).

Cependant, le caractère hautement invasif de ce type d'intervention implique également des inconvénients majeurs. Si le taux de mortalité post-opératoire reste faible, inférieure à 1% (Buchwald et al., 2007), le taux de complications est de 17%, allant de 11 à 23% selon les études (Chang et al., 2014). Les complications peuvent être d'ordre mécanique (fistule), fonctionnel (*dumping syndrome*), nutritionnel (carences en micro- et/ou macronutriments), ou encore psychologique (dépression) (Ciangura and Corigliano, 2012).



**Figure 1.** Les différentes alternatives de chirurgie bariatrique. Le bypass gastrique Roux-en-Y (RYGB) a un effet restrictif du fait de la réduction de la taille de l'estomac qui devient une poche gastrique et malabsorbant grâce au contournement du duodenum et du jejunum proximal.

En moyenne 8% des patients requièrent une ré-opération (Gloy et al., 2013). Outre les risques de complications, le succès en termes de perte de poids reste variable, avec une proportion non négligeable de reprise de poids (Karmali et al., 2013). Dans une étude menée aux USA parmi 203 patients opérés depuis plus d'un an, 79% auraient expérimenté une reprise de poids. Parmi les prédicteurs de reprise de poids identifiés, un défaut de contrôle des pulsions alimentaires semble jouer un rôle prépondérant (Odom et al., 2010). Par ailleurs, de nombreuses études ont déjà signalé la faible adhésion de certains patients aux recommandations diététiques post-chirurgie se traduisant par une ré-augmentation des calories ingérées, souvent sous forme de grignotage d'aliments gras et sucrés/salés, associé au regain pondéral (Karmali et al., 2013; Laurenius et al., 2011; Sarwer et al., 2011). En clinique humaine, il faut signaler l'apparition de dépendance alcoolique sévère chez 10% des patients dans les deux ans après un bypass, pour laquelle un mécanisme de transfert de dépendance, de la nourriture vers l'alcool, est fortement évoqué.

Malgré les risques, la grande majorité des études s'accordent sur le fait que le recours à la chirurgie bariatrique reste une voie privilégiée pour le traitement de l'obésité morbide, en raison des nombreux paramètres physiologiques, psychologiques et comportementaux qu'elle permet d'améliorer. Comparée aux interventions non-chirurgicales (régime, activité physique, thérapies cognitivo-comportementale, pharmacothérapie), la chirurgie bariatrique reste globalement plus efficace (Gloy et al., 2013), mais la variabilité et l'apparition/persistance de TCA associées à une reprise de poids (Herpertz et al., 2003) justifie que l'on explore d'autres alternatives, comme les thérapies cognitivo-comportementales, ou même la stimulation cérébrale, couplées à l'amélioration des régimes.

#### b. Régime

Un régime, au sens interventionnel du terme, est une modification intentionnelle, temporaire ou non, des habitudes alimentaires. Les régimes peuvent être aussi bien hypocaloriques que

hypercaloriques, et couvrent un large spectre de pratiques allant de saines (manger plus de fruits et légumes, de produits bruts non raffinés/transformés, pouvant être associé ou non à une pratique sportive, *etc.*) à malsaines (restriction calorique intense, sauter des repas, se faire vomir, utiliser des laxatifs, *etc.*) (Whyte et al., 2004). Nous ne nous focaliserons ici que sur les régimes hypocaloriques sains, dispensés dans un cadre thérapeutique.

Le régime est une pratique qui s'est largement répandue sous la pression des idéaux occidentaux de beauté qui prônent une minceur irréaliste largement véhiculée par les médias. Ainsi, une étude canadienne estime que 41 à 66% des adolescentes et 20 à 31% des adolescents a déjà essayé de perdre du poids, dont une proportion importante sans réel besoin : une étude transversale américaine mentionne que 36% des filles de poids normales étaient au régime, par rapport à 50% de celles qui étaient en surpoids et 55 % des obèses (Whyte et al., 2004).

Bien qu'il ait été montré qu'une restriction calorique, associée ou non à une activité physique, était à même de réduire les biomarqueurs d'inflammation chez une population de femmes en surpoids ou obèses (Imayama et al., 2012), et que les fonctions endothéliales étaient améliorées dès une semaine de régime (Mavri et al., 2011), il reste difficile de corréler les améliorations de l'état de santé (diabète, hypertension, cholestérol...) avec la perte de poids induite par la pratique d'un régime (Tomiya et al., 2013). La principale difficulté est de maintenir ladite perte de poids. En effet, consommer suffisamment de nourriture étant une condition *sine qua non* pour la survie, le comportement alimentaire constitue une priorité dans les fonctions cérébrales qui encouragent la consommation en lui attribuant une forte valeur récompensante : se retenir de manger étant contre-nature (Saper et al., 2002), tenir un régime est donc extrêmement difficile.

En effet, une revue de synthèse montre qu'un à deux tiers des régimes conduisent à une reprise de poids supérieure à la perte précédemment induite (Mann et al., 2007) dans les 1 à 5

ans après l'arrêt du régime restrictif (Kroke et al., 2002; Sarlio-Lähteenkorva et al., 2000). Cette reprise de poids s'explique par une diminution de la dépense énergétique et une augmentation de la sensation de faim (Redman et al., 2009) et dépend de facteurs hormonaux, métaboliques et comportementaux interdépendants. Ainsi, les travaux s'intéressant aux effets à long terme d'une restriction calorique peinent à démontrer une amélioration significative de la santé (Mann et al., 2007; Tomiyama et al., 2013).

La pratique d'un régime restrictif influence la régulation hormonale du comportement alimentaire, notamment en augmentant les niveaux de ghréline qui est une hormone orexigène stimulant la prise alimentaire (Cummings et al., 2002; Hansen et al., 2002). En parallèle, la leptine synthétisée par le tissu adipeux et inhibant la prise alimentaire diminue en cas de jeûne (Saper et al., 2002). Par ailleurs, un régime restrictif occasionne une augmentation du cortisol salivaire et du stress perçu par les participants (Tomiyama et al., 2010). L'impact métabolique consiste en une réduction du métabolisme basal des individus en diète hypocalorique (Foster et al., 1999; Wyatt et al., 1999), la dépense énergétique se réduisant à chaque nouvelle expérience de restriction calorique, le corps apprend donc à conserver un maximum d'énergie pendant et entre les régimes, c'est-à-dire à dépenser moins et à stocker plus.

Par ailleurs, si le métabolisme se normalise lorsque les sujets reprennent une alimentation « normale » (arrêt du régime), la composante comportementale de l'alimentation est détériorée par la frustration induite par la diète qui augmente la sensibilité aux signaux alimentaires et conduit à une surconsommation alimentaire post-régime (Lowe et al., 2001; Papias et al., 2008). A l'échelle journalière, chez les adolescents, le fait de sauter le petit déjeuner pour réduire les apports caloriques se traduit par la consommation d'aliments plus riches au cours des autres repas, aboutissant à un apport énergétique journalier accru comparé à ce qu'il serait avec consommation d'un petit déjeuner typique (Boutelle, 2002; O'Dea and

Abraham, 2001), voir pour revue (Amigo and Fernández, 2007). Cette surconsommation alimentaire compensatoire découle du conflit d'objectifs incompatibles entre satisfaction hédonique et contrôle du poids (Stroebe et al., 2008). Un autre aspect comportemental influençant le succès d'un régime est la composante motivationnelle : elle peut être intrinsèque (la motivation de l'individu est autonome, il prend plaisir à manger sainement pour conserver un poids de santé) ou bien extrinsèque (la motivation de l'individu est contrôlée, inhérente à un sentiment de honte ou culpabilité vis-à-vis de son image ou bien à des pressions sociales). La motivation intrinsèque conduit à la pratique d'un régime flexible, plus facile à suivre et associé à une meilleure perte de poids alors qu'une motivation extrinsèque est davantage associée à un régime rigide, difficile à suivre, parfois malsain, et associé à des défaillances de l'autocontrôle qui aboutissent à un échec du régime entrepris (Fayet et al., 2012; Harris and Standage, 2014; Ryan and Deci, 2000; Strong and Huon, 1999; Teixeira et al., 2012). Les défaillances de l'auto-contrôle se traduiront typiquement par des épisodes de frénésie alimentaire caractéristiques de certains TCA, qui sont, comme évoqué précédemment, fortement associées au risque de développer une obésité, c'est un cercle vicieux.

## Des TCA à l'obésité : facteurs de risque

### Aliments, médias et société : exposition chronique

En cause, on reconnaît principalement la disponibilité pléthorique des aliments palatables et denses en énergie dans les foyers, les écoles, les grandes surfaces commerciales, les restaurants et les distributeurs automatiques (French et al., 2003; Gorin and Crane, 2009; Wadden et al., 2002). Il apparaît par ailleurs que les *fast-food* sont souvent situés à proximité des écoles (Austin et al., 2005), avec, au niveau régional (Etats-Unis), une association entre la densité des lieux de restauration rapide, l'obésité et les maladies associées (Alter and Eny,

2005; Maddock, 2004; Mehta and Chang, 2008). Il en résulte qu'aujourd'hui on estime que 46% des dépenses alimentaires aux USA concerne des repas pris à l'extérieur, dont 34% dans des *fast-food* (Benton, 2004). Cette surabondance de denrées hautement énergétiques et palatables résulte de la transition alimentaire évoquée au début de ce manuscrit et induit une exposition chronique directe (par consommation) à ces denrées. Cependant, il ne faut pas négliger le flot d'informations visuelles auxquelles les individus sont soumis tous les jours, à travers les médias, mais aussi nos partenaires sociaux.

De nombreuses études ont d'ores et déjà montré que les publicités alimentaires à destination des enfants et des adolescents ciblent en majorité les aliments gras, sucrés et/ou salés, comptant pour plus des  $\frac{3}{4}$  des investissements publicitaires alimentaires diffusés à la télévision et sur internet sur les chaînes/sites jeunesse (Escalon 2014; Cotugna, 1988; Story and French, 2014). L'impact de ces publicités sur les préférences alimentaires des enfants a lui aussi été largement démontré, avec, en retour, une influence variable des choix des enfants sur les achats effectués par les parents (Escalon 2016; Goldberg et al., 1978; Taras et al., 1989). Ces nouvelles habitudes alimentaires ont pour effet délétère une augmentation du surpoids et de l'obésité infantile (Lobstein et al., 2004), mais aussi des adultes en général (Sturm and Hattori, 2012; Taubes, 1998). Les études qui se sont intéressées à l'impact des spots publicitaires visant des denrées alimentaires sur la circuiterie neuronale montrent que si l'exposition au logo d'une célèbre marque de soda seul induisait une activité cérébrale accrue seulement dans les aires associées à la vision et aux processus de lecture (cortex lingual et cortex occipital supérieur latéral), une exposition aux images du produit dans son entier (logo + bouteille + sodas) induisait aussi une activation des structures impliquées dans le système hédonique : le gyrus postcentral (somatosensoriel), le putamen et l'insula (Burger and Stice, 2014). Si les mécanismes neuronaux mis en avant dans ce type de travaux ont été étudiés à

l'origine pour améliorer la prise en charge thérapeutique, ils sont actuellement abondamment utilisés pour optimiser les stratégies du neuromarketing.

Il apparaît également que l'augmentation de la prévalence du surpoids et de l'obésité a conduit à un basculement générationnel dans les normes sociales relatives à la perception du poids corporel. Ainsi, face au nombre de plus en plus important de personnes obèses ou en surpoids, ce statut pondéral tend à devenir la « norme » et se traduit par un déclin de la tendance à se percevoir comme étant effectivement en surpoids ou obèse, et une diminution de la volonté de perdre du poids (Burke et al., 2010; Duncan et al., 2011; Johnson-Taylor et al., 2008). En effet, une étude a montré que seulement 5% des 2250 adultes interrogés se classaient en surpoids alors que 31% de la population américaine globale est obèse (Taylor et al., 2006) et les deux-tiers en surpoids. De la même manière, une autre étude a révélé que 71% des adultes en surpoids ou obèses ne se perçoivent pas comme tel (Duncan et al., 2011). Ce fait est d'autant plus vrai chez les hommes, puisque les études révèlent que les hommes seraient moins à même de reconnaître leur surpoids et sous-évaluent plus souvent leur statut pondéral (Gregory et al., 2008; Kamel and McNeill, 2000; Kuchler and Variyam, 2003). De plus, de nombreux faisceaux de preuves montrent que la perception du statut pondéral des enfants par les parents est souvent faussée : bien que les données varient selon les études, allant de 35% (Myers and Vargas, 2000) à 62% (méta-analyse, Rietmeijer-Mentink et al., 2013) de sous-estimation du statut pondéral des enfant par leurs parents, ces chiffres demeurent représentatifs de la progression de la vision normalisée du surpoids et de l'obésité. Cette sous-estimation du poids réel est d'autant plus vraie si les parents sont eux-mêmes obèses ou en surpoids (Doolen et al., 2009). Cependant, il faut prêter attention à ne pas tomber dans l'adhésion au stéréotype selon lequel une mère obèse serait plus susceptible qu'une mère non obèse de proposer de la nourriture à l'enfant pour faire face à un stress émotionnel, récompenser ou bien encourager l'enfant à manger plus qu'il ne le souhaite



(Benton, 2004), car des études ont déjà clairement établi que cette vision était erronée (Wardle et al., 2002).

Un surpoids chez les parents est généralement représentatif d'une alimentation déséquilibrée à laquelle sont potentiellement exposés les enfants. Ainsi, s'il existe des prédispositions génétiques à préférer certains goûts, l'apprentissage par transmission culturelle et familiale de l'alimentation est un facteur clé de mise en place des préférences alimentaires. Il a été montré que la persistance de la préférence pour de l'eau sucrée observée à la naissance ne persistait, à six mois d'âge, que chez les enfants qui en font quotidiennement l'expérience (Beauchamp and Moran, 1982). De même, chez des enfants préscolaires auxquels du tofu salé, sucré ou neutre a été présenté, la préférence allait vers la saveur la plus familière et non systématiquement vers le sucré, montrant clairement que l'expérience prime sur le goût *per se* (Sullivan and Birch, 1990). D'autres aspects inhérents au comportement parental, comme l'éducation (utiliser l'aliment comme une récompense ou une punition) (Benton, 2004; Birch et al., 1984, 1980), le climat émotionnel (Benton, 2004; Koivisto et al., 1994), le contrôle parental de l'alimentation (Johnson and Birch, 1994; Lee et al., 2001) et les différences culturelles (Baughcum et al., 1998; Nicklas et al., 2001) vont aussi moduler le contexte et le comportement alimentaire de l'enfant et donc du futur adulte. Si certaines études ont montré une similarité des patterns alimentaires des parents et de leur enfants, notamment en ce qui concerne la consommation de graisses saturées (Oliveria et al., 1992), il reste difficile d'établir une relation entre les préférences alimentaires des parents et celles des enfants dans leur globalité en raison de la grande variabilité des résultats d'une étude à l'autre (Borah-Giddens and Falciiglia, 1993).

Ingrédients addictogènes

Un nombre grandissant de preuves semble indiquer l'existence d'un potentiel addictif intrinsèque de certains aliments industriels au même titre que les drogues ou l'alcool. De la même manière qu'une drogue tire son potentiel addictif du raffinement et de l'ultra-concentration des substances d'intérêt (issues d'une plante dans le cas de la cocaïne par exemple) qui lui confèrent une absorption rapide et un haut pouvoir stimulant sur le système nerveux central (SNC), les aliments industriels ayant subi des procédures semblables<sup>4</sup>, souvent avec adjonction d'arômes chimiques et d'exhausteurs de goût, sont à même d'acquérir des caractéristiques addictives similaires, incluant une tolérance et une hyper-réactivité aux signaux alimentaires (Gearhardt et al., 2011). A titre d'exemple, le maïs qui est une céréale consommée brute depuis des siècles, a été transformé grâce aux avancées technologiques pour donner le sirop de maïs (*High Fructose Corn Syrup* – HFCS), extrêmement concentré en sucres rapidement absorbables et désormais ajouté dans une grande variété de produits alimentaires industriels (Bray, 2009).

Ainsi, certains ingrédients particuliers sont davantage incriminés. Si le saccharose a été identifié comme présentant un potentiel addictif (Avena et al., 2008a; Rada et al., 2005), le fructose est plus particulièrement suspecté : notons que le fructose est un composant du saccharose, qui est un diholoside comprenant un glucose et un fructose. Le glucose génère une réponse insulinémique importante, mais n'est pas vraiment sucré, à l'inverse du fructose, qui ne génère pas de réponse insulinémique, mais qui est très sucré et plus à même de déclencher une surconsommation (Ochoa et al., 2015). Pourtant, le fructose à haute dose possède aussi des effets délétères hautement similaires à ceux induits par l'éthanol, aussi bien au niveau métabolique que cérébral, l'éthanol étant un sous-produit fermenté du fructose (Lustig, 2013, 2010). L'éthanol a pour effet de stimuler la sécrétion de dopamine (DA) au

---

<sup>4</sup> Face à l'ultra-transformation de certains aliments industriels, certains auteurs s'interrogent même sur le bien-fondé de la dénomination « aliment » pour désigner ces produits, et suggèrent la terminologie de « produits alimentaires – *food-like product* », ou « substances alimentaires comestible – *edible foodlike substance* » (Pollan, 2008)

niveau de l'aire tegmentaire ventrale (VTA) qui va à son tour induire une libération de DA dans la coquille du noyau accumbens (NAc *shell*, Melis et al., 2009). Une exposition répétée conduit à un état de tolérance par la modulation du système dopaminergique, en particulier si cette exposition chronique se fait pendant l'adolescence (Philpot et al., 2009). Cette sous-régulation fonctionnelle et constitutive des récepteurs à la dopamine de type 2 (D2R) est un élément clé de l'abus d'alcool et donc de l'addiction (Tupala and Tiihonen, 2004). De façon similaire, des rats dépendants au sucre expriment moins le gène codant pour les D2R et les récepteurs aux opioïdes dans le striatum, avec un effet majeur sur le NAc (Spangler et al., 2004). Le potentiel inhibiteur des D2R étant réduit, le NAc est alors plus susceptible d'optimiser les messages d'appréciation hédonique (*liking*, Figure 2) et donc de pousser à la consommation d'aliments palatables (Kelley et al., 2002). De manière générale, la consommation de sucre semble induire des phénotypes comportementaux et cérébraux communs à ceux observés dans des conditions de dépendance aux drogues comme cela a été évoqué plus haut (Avena et al., 2008b, 2009; Pelchat, 2002). Les personnes exprimant des pulsions alimentaires pour le sucre en réponse à un statut émotionnel négatif se tournent préférentiellement vers des aliments ou boissons riches en glucides et pauvres en protéines plutôt que riche en protéines, à palatabilité égale (Spring et al., 2008), mais ne rapportent une amélioration de leur humeur que suite à la consommation d'une boisson enrichie en glucides seuls. Chez le rat, une consommation élevée de sucre accentue l'anticipation de la récompense alimentaire : des rats exposés au sucre par intermittence montrent des signes de dépendance, *i.e.* augmentent les quantités ingérées et adoptent un comportement compulsif « *binge* » pour le sucre en cas de privation (Avena et al., 2008b; Colantuoni et al., 2002).

Mais des pulsions alimentaires ont aussi été mises en avant pour des mixtures associant sucre et gras (Berner et al., 2008; Boggiano et al., 2014) avec les mêmes effets neuro-comportementaux typiques d'une addiction (Teegarden and Bale, 2007), et pour le gras seul

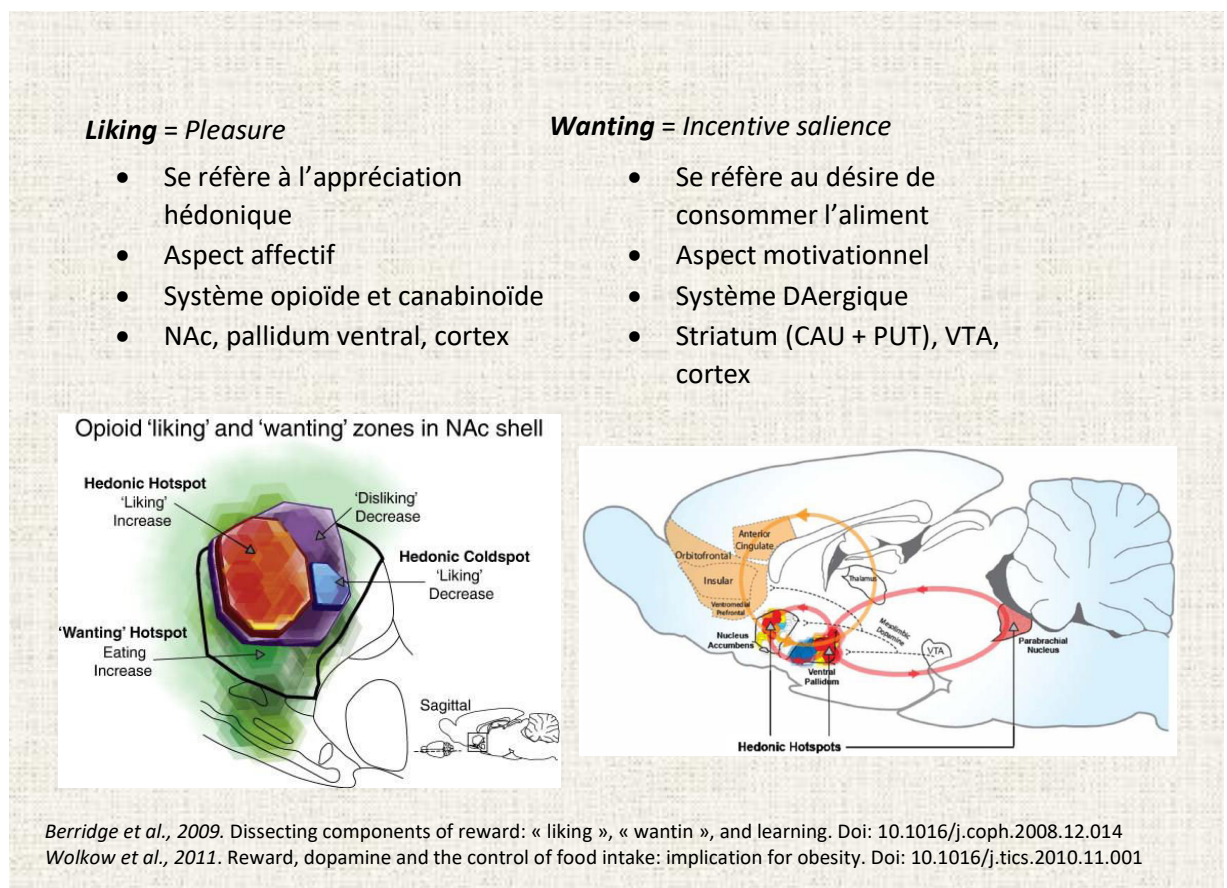
(Wojnicki et al., 2006). Cependant, les résultats concernant les aliments gras sont nuancés par des études dans lesquelles ces effets addictifs ne sont pas retrouvés (Avena et al., 2009).

#### Aspects comportementaux de l'addiction alimentaire

Chez l'Homme, des chercheurs ont étudié les réponses affectives et comportementales à un stimulus alimentaire chocolaté chez des individus « addict » au chocolat. Il s'est révélé que les individus dépendants éprouvaient plus d'affects négatifs, associés à un état d'excitation supérieur et consommaient d'avantages de morceaux de chocolat que les sujets témoins. Ils présentaient aussi davantage de troubles dépressifs associés à des comportements aberrants vis-à-vis de l'alimentation (Tuomisto et al., 1999).

Le modèle animal le plus utilisé pour étudier le concept d'addiction est le rat. En effet, il semblerait que des rats exposés à une alimentation riche en sucre et/ou en graisse montrent des modifications comportementales et physiologiques similaires à celles causées par l'abus de drogues (Epstein et Shaham, 2010). L'élément nutritionnel suspecté d'être principal responsable du développement d'une addiction est le sucre. C'est pour cette raison que les études se sont majoritairement intéressées à une potentielle similarité entre une dépendance au sucre et une dépendance aux opiacés. Ainsi, des rats exposés 12 heures par jour à une solution sucrée ont subi soit une privation alimentaire soit une injection de naloxone, un antagoniste aux opioïdes, afin d'induire un sevrage (Colantuoni et al., 2002). Contrairement aux animaux du groupe témoin, exposés à un aliment standard *ad libitum*, les animaux exposés par intermittence à la solution sucrée ont exprimé, dans le cas de la privation alimentaire comme dans celui de l'injection de naloxone, des comportements caractéristiques du sevrage chez le rat, tels que des claquements de dents. Ils ont également montré un niveau d'anxiété supérieur dans le test du labyrinthe en X. Ces expressions comportementales sont caractéristiques d'un sevrage aux opiacés (Avena et al., 2008a; Colantuoni et al., 2002). De manière générale, les

études mettent en avant des similitudes entre consommation excessive de sucre et de drogue chez le rat, exprimant les comportements liés à la dépendance, c'est-à-dire le *binging*, l'hyperphagie, le sevrage, la pulsion, la sensibilisation (acquisition d'une hyperréactivité neuro-physiologique et comportementale à la consommation d'une substance) et l'effet passerelle (fait que la consommation d'une substance x amène à la consommation d'une autre substance y) (Avena et al., 2008b).



**Figure2** : Définition des concepts de *Liking* et *Wanting* d'après Kent C. Berridge

## Aspects neurologiques de l'addiction alimentaire

Chez l'Homme, il a été montré que des individus mis en situation de pulsion alimentaire (*craving*) en IRMf exprimaient des patterns neuronaux similaires à ceux mis en jeu dans une situation de pulsion pour une drogue (Pelchat et al., 2004), à savoir des modifications d'activité au sein de l'hippocampe (HPC) (Schneider et al., 2001), de l'insula (Bonson, 2002), du noyau caudé (Hommer, 1999) et du cortex orbitofrontal (OFC) (Bonson, 2002; Grant et al., 1996; Wang et al., 1999).

Dans une autre étude, des sujets ont été évalués sur l'échelle de Yale (YFAS) : une addiction alimentaire étant fortement suspectée chez ceux ayant des scores élevés, ces derniers ont révélé une activation cérébrale plus importante dans le cortex préfrontal dorsolatérale (dlPFC) et le noyau caudé lors de l'anticipation d'une récompense alimentaire, mais une réponse plus faible de l'OFC lors de la réception de nourriture, en comparaison avec des individus ayant eu des scores inférieurs sur l'échelle YFAS (Gearhardt, 2011). Une hyper-activation du dlPFC a aussi été montrée chez des personnes présentant des épisodes boulimiques lors d'une tâche cognitive (Sutoh et al., 2013).

Chez des patients boulimiques, la présentation d'une image alimentaire vs. non alimentaire induit une réponse accrue dans le cortex préfrontal médian (mPFC) (de même que dans le gyrus lingual et le cervelet), mais moindre dans le lateralPFC en comparaison de sujets contrôles (Uher et al., 2004). Ainsi, une stimulation du PFC est en mesure d'inhiber le développement du *craving* pour les aliments (Uher et al., 2005). Ces résultats semblent contradictoires avec ceux de Gearhardt et al. (2011) et de Sutoh et al. (2013).

Ces résultats sont à mettre en parallèle avec ceux de Stice et coll. qui ont mis en évidence chez des sujet obèses une plus forte activation dans l'OFC et le putamen dans une situation d'anticipation d'une récompense alimentaire (Stice et al., 2009), mais une sous-activation dans le caudé après consommation de la récompense (Eric Stice et al., 2008). Il est important

de noter que pour cette dernière étude, les sujets présentant un BED (*Binge Eating Disorder*) ou des comportements compensatoires ont été exclus, bien qu'une addiction alimentaire selon l'YFAS n'ait pas été recherchée.

Chez les individus présentant une addiction à une substance (drogue), la densité en récepteurs D2 à la dopamine du striatum est réduite et positivement corrélée à l'activité basale de l'OFC (Volkow et al., 1993). Chez les individus obèses, seule la densité de D2 est réduite, sans altération de l'activité de l'OFC en comparaison aux individus normopondéraux (Wang et al., 2001).

Chez le rat, des animaux exposés 12 heures par jour à une solution sucrée pendant un mois ont montré une augmentation de la fixation de la DA aux récepteurs D-1 et D-2 dans le mésencéphale, à D-1 dans le noyau *accumbens* (NAc) et une diminution de la fixation au D-2 dans le striatum dorsal. La fixation aux récepteurs mu-1 aux opioïdes a augmenté dans le cortex cingulaire, l'hippocampe, le locus coeruleus et NAc *shell* (Colantuoni et al., 2001). Toujours chez le rat, il a été montré qu'une lésion du *core* du NAc induisait des choix impulsifs (Basar et al., 2010; Cardinal, 2001).

Concernant l'implication de l'HPC dans les addictions, il apparaît qu'après l'extinction du comportement de recherche de la cocaïne, des rats redéveloppent ce comportement par stimulation électrique de l'hippocampe, et non par stimulation du faisceau striatal (*medial forebrain bundle*). Ceci implique un rôle majeur de l'hippocampe dans la remémoration des signaux d'association stimulus-récompense, et de son importance dans les comportements addictifs, cette mémoire du stimulus pouvant expliquer les rechutes (Volkow et al., 2011 (box 1) ; Vorel, 2001). Ce mécanisme pourrait expliquer pourquoi les signaux sensoriels constituent des déclencheurs si efficaces des épisodes de *craving* chez l'Homme (Fedoroff et al., 1997; Tuomisto et al., 1999).

Enfin, toujours chez le rat, il a été montré qu'une lésion de l'amygdale et de l'hypothalamus latéral pouvait induire une surconsommation alimentaire (Petrovich et al., 2002).

### Périodes sensibles

Le concept de période critique (période sensible) se réfère à une période au cours de la vie d'un individu pendant laquelle il existe une sensibilité accrue à certains stimuli (environnementaux, bouleversement hormonaux, métaboliques) ou bien une compétence particulière pour des échanges spécifiques avec l'environnement. Ce concept implique également des états de moindre réceptivité ou plasticité, qu'elle soit comportementale ou neurobiologique, entre deux périodes sensibles. La notion de période sensible est interdisciplinaire et a été appliquée à de nombreux aspects du développement comportemental à la fois chez l'Homme et chez de nombreux modèles animaux (Groot et al., 2014).

Dans ce manuscrit, les deux périodes sensibles qui seront traitées sont la période périnatale et l'adolescence. Parmi les périodes critiques du développement, la période périnatale et l'adolescence sont deux étapes clés de la mise en place du système nerveux et des comportements associés. L'exposition à certains régimes durant la vie fœtale et post-natale peut influencer les préférences alimentaires futures des individus (Mennella et al., 2004).

### *Exposition périnatale via le régime maternel*

De nombreuses études se sont déjà penchées sur l'impact du régime maternel pendant la gestation et la lactation sur le comportement alimentaire, notamment les préférences, des descendants (Harris, 2008; Lucas, 1998). Des études épidémiologiques ont mis en avant le risque accru de développer une obésité/surpoids chez les jeunes exposés à un excédent nutritionnel avant la naissance (Silverman et al., 1998), inhérent à des changements permanents au niveau du système de régulation de l'appétit et/ou des adipocytes (Martin et



al., 1998; Plagemann et al., 2001). La période post-natale précoce constitue une période sensible pour la programmation de l'appétit et de la masse adipeuse par l'altération de l'expression des neuropeptides régulateurs du comportement alimentaire, conduisant à une hyperphagie à long-terme pouvant entraîner l'apparition d'un surpoids ou d'une obésité (Plagemann et al., 2001). On sait aujourd'hui que certaines acquisitions positives, comme la perception des composés chimiques (odeurs, goûts, *etc.*), sont engagées chez le fœtus à chaque épisode d'ingestion par la mère, grâce à la capacité du fœtus à détecter et apprendre les stimuli olfactifs. Ces acquisitions empruntent plusieurs mécanismes à savoir 1) l'augmentation dans le plasma et dans le liquide amniotique de nombreux métabolites (ayant des propriétés olfactives/gustatives variées), l'efficacité de cette transmission augmentant avec l'avancée de la gestation ; 2) l'induction ce flot de métabolites de modifications physio-comportementales chez le fœtus, avec une augmentation de la fréquence respiratoire, des déglutitions et des mouvements buccaux ; 3) la mobilisation par cette activité fœtale du liquide amniotique et la création d'un courant qui va irriguer la cavité oro-nasale, avec une intensité croissante au fil du développement. Tous ces éléments sont résumés dans l'introduction et la discussion de l'article de Schaal, Marlier et Soussignan (Schaal, 2000).

En plus des effets comportementaux observés chez le fœtus, les nutriments d'origine maternelle vont aussi moduler le développement du système nerveux impliqué dans la régulation de l'appétit au sein de l'hypothalamus. Chez les rongeurs (rat, souris), espèces nidicoles, ce système mature après la naissance, alors que chez les primates ou le mouton, espèces intermédiaires ou nidifuges, cette maturation se fait avant la naissance. Si l'on s'intéresse d'abord au système de régulation de l'appétit, il implique l'hypothalamus et comprend les noyaux paraventriculaire (PVN), arqué (ARC), dorsomédian (DMN), et ventromédian (VMN), l'hypothalamus latéral (LH) et la région périfornicale. Le fonctionnement de ces structures est contrôlé par un ensemble de neuropeptides ayant des

fonctions soit orexigènes (stimulant l'appétit), ce qui est le cas du neuropeptide Y (NPY) et de l'*agouti-related protein* (AgRP), soit anorexigène (inhibant la prise alimentaire) assurées par la pro-opiomélanocortine (POMC : précurseur de l'*α-melanocyte-stimulating hormon* -  $\alpha$ -MSH) et le cocain- and amphetamin-regulated transcript (CART). Il apparaît aussi que les neurones à NPY possèdent des récepteurs à un grand nombre de nutriments et hormones circulante comme le glucose, l'insuline et la leptine.

Chez l'Homme, les connections neuronales NPY entre l'ARV et le PVN sont formées dès 21 semaines de gestation (Koutcherov et al., 2002), mais 15 jours après la naissance chez le rat (McMillen et al., 2005). Chez le mouton, le fœtus présente une organisation intrahypothalamique similaire à celle retrouvée chez l'adulte (Mühlhäusler et al., 2004). Une infusion intra-fœtale de glucose chez cette même espèce aboutit à une augmentation de l'expression de POMC dans l'ARC (Mühlhäusler et al., 2005). Un apport nutritionnel maternel excédentaire induit, chez des agneaux âgés de 30 jours, une dépôt adipeux supérieur et une prise alimentaire accrue, une corrélation positive entre l'expression du récepteur de la leptine (OBRb) et l'ingestion maternelle, une corrélation négative entre OBRb et la masse adipeuse relative, une surexpression de POMC et une absence de relation entre l'expression de CART et le glucose plasmatique (Mühlhäusler et al., 2006). Chez le rat, l'exposition post-natale (allaitement) à une suralimentation induit une obésité accompagnée de l'altération du profil insulino-glycémique des animaux ; en parallèle, les neurones montrent une altération des réponses au NPY, alors que le PVN montre une altération des réponses à l'AgRP, l' $\alpha$ -MSH et CART. Chez les descendants adultes, il a été noté une augmentation significative des neurones à NPY au sein de l'ARC (McMillen et al., 2005). Les résultats de ces études montrent que la nutrition maternelle est en mesure d'influencer sur le long terme le développement du réseau de régulation de l'appétit intrahypothalamique.

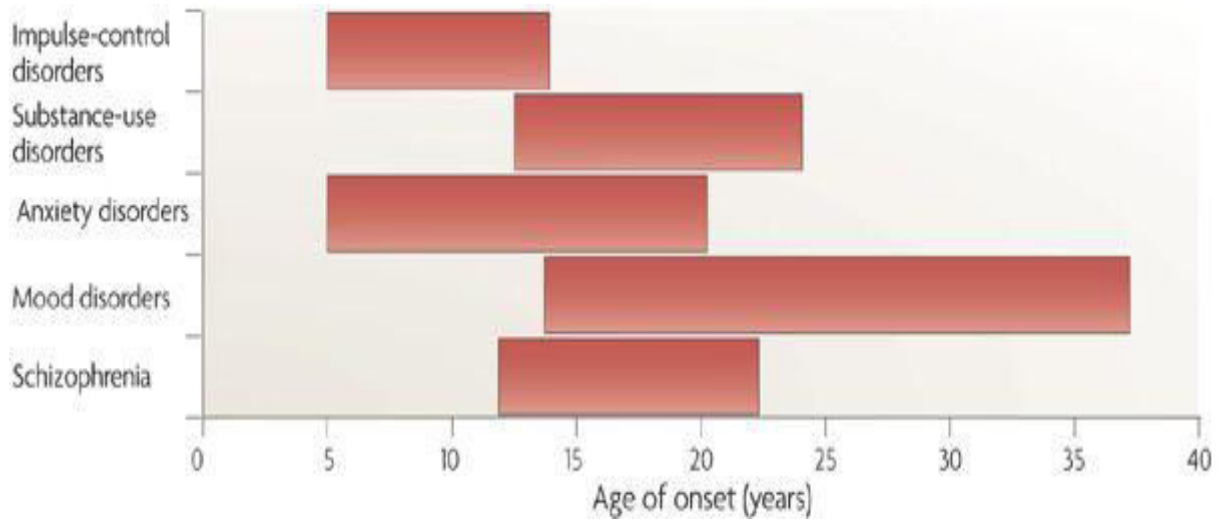
Enfin, l'exposition périnatale à différentes saveurs est en mesure de moduler les préférences alimentaires. Il a été montré que des bébés issus de mères ayant consommé de l'anis pendant leur grossesse exprimaient une préférence pour cet arôme (Schaal, 2000). De la même manière, des rats nés de mères ayant consommé des aliments gras et sucrés (*junk food*) pendant leur gestation montrent une préférence nette pour ce type d'aliments, et prennent plus de poids (Bayol et al., 2007). Deux études ont mis en évidence que la modification de la saveur du lait par l'alimentation maternelle (consommation d'ail ou de vanille) était détectée par le nourrisson et modifiait temporairement son comportement alimentaire : à la première exposition, les enfants passent plus de temps à téter et ingèrent davantage de lait (Mennella and Beauchamp, 1996, 1993). Par ailleurs, le régime maternel peut influencer les références alimentaires des descendants : les bébés issus de mères ayant consommé du jus de carotte pendant le dernier trimestre de gestation et/ou les deux premiers mois de lactation sont plus susceptibles d'apprécier les carottes que ceux n'ayant pas été exposés (Mennella et al., 2001). Une étude menée chez le rat a montré qu'au moment du sevrage, les petits préféraient les aliments correspondant au régime maternel (Galef and Henderson, 1972). De manière plus générale, il a été montré que les enfants allaités (au lait maternel) consommaient davantage d'un nouvel aliment solide au moment du sevrage que les enfants nourris avec des formules infantiles (Sullivan and Birch, 1994), l'explication pouvant être que le lait maternel contient un plus large éventail de saveurs dissoutes que les formules infantiles, facilitant par ce biais l'introduction de nouveaux aliments et diminuant les phénomènes de néophobie.

### *Exposition à l'adolescence*

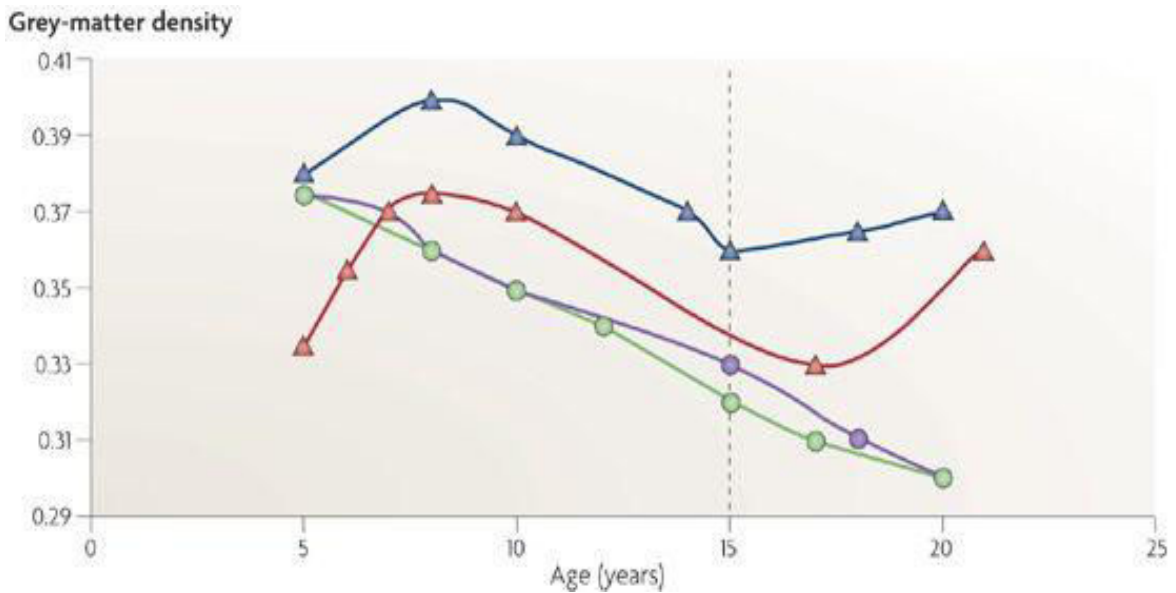
L'adolescence est une période de modifications drastiques du corps et des comportements, et est considérée comme la période la plus critique en termes d'amorçage et de développement de troubles psychiatriques, dont les troubles anxieux et de l'humeur, les psychoses, les troubles de la personnalité, les troubles alimentaires et les abus de substances psychoactives

(Figure 3A). Ces bouleversements seraient liés aux remaniements neuronaux qui surviennent à cette période, impliquant une réduction du volume de la matière grise, vers la puberté au niveau des lobes frontaux et pariétaux, au profit de la matière blanche qui atteint un pic à 30 ans d'âge. Cette réduction de la densité de matière grise correspond à « l'élagage synaptique », processus par lequel les synapses redondantes et excédentaires produites pendant l'enfance sont éliminées (Figure 3B). La densité de matière grise connaît une réaugmentation entre 15 et 18 ans, accompagnée par une augmentation graduelle, entre 7 et 22 ans, de l'activité cérébrale (signal BOLD en IRMf) dans le cortex préfrontal et pariétal pendant des tâches de mémoire de travail. Il a aussi été montré une augmentation de l'activité du noyau accumbens (structure impliquée dans la motivation pour une récompense) entre 12 et 28 ans en réponse à l'anticipation de gains d'argent (Paus et al., 2008 pour revue). L'adolescence est la période à laquelle démarre l'expérimentation de l'alcool et des drogues (Wagner, 2002), le stress inhérent aux changements multiples (puberté, volonté d'émancipation, orientation scolaire à visée professionnelle, *etc.*) pouvant être un facteur aggravant. L'expression de ces comportements semble être le reflet de la maturation différée (par rapport à la partie postérieure du cerveau) du cortex préfrontal (Sowell et al., 2003), impliqué dans le contrôle inhibiteur des comportements et le jugement. Ce contrôle inhibiteur fait partie des trois composantes des fonctions exécutives (FE), à savoir l'inhibition, la mémoire de travail et la flexibilité cognitive. On estime aujourd'hui que le développement de la mémoire de travail et de la flexibilité cognitive est linéaire de l'âge de 3 à 15 ans, où le système est adulte. En revanche, si la mise en place de l'inhibition commence plus tôt, vers 18 mois d'âge, elle connaît un développement par paliers, avec une maturité quasi-complète à partir de 17 ans (Fournier et des Portes, 2017). Ces patterns développementaux des capacités cognitives sont à mettre en parallèle avec le développement du système nerveux.

**A**



**B**



**Figure 3.** A) Tranches d'âge pour l'apparition de troubles psychiatriques courants. B) Evolution de la densité de la matière grise dans le cortex préfrontal dorsolatéral (rouge), le gyrus angulaire du cortex pariétal (bleu), temporal (violet) et occipital (vert), en fonction de l'âge chez l'humain (Paus et al., 2008, tiré de Gogtay et al., 2004).

En effet, il apparaît que les lobes frontaux se développent plus tardivement que les autres parties du cerveau, selon un gradient postéro-antérieur (Casey et al., 2008; Somerville and Casey, 2010). Ainsi, au niveau neuronal, le réseau émotionnel limbique est mature avant le réseau inhibiteur préfrontal (Casey et al., 2008; Somerville and Casey, 2010). Les facteurs émotionnels et motivationnels psychosociaux peuvent induire une instabilité de l'autocontrôle de soi, alors en cours de développement, entraînant l'expression de comportements à risque (Casey et al., 2008; Ernst, 2014; Ghassabian et al., 2014). A titre d'exemple, il a été montré que le pic de risque de développer une dépendance à l'alcool ou à la drogue se situait autour de 16 à 18 ans, avec un risque un peu plus tardif pour la dépendance à la cocaïne autour de 23 à 25 ans (Wagner, 2002).

L'adolescence constitue aussi une période d'émancipation vis-à-vis du cadre parental au bénéfice des activités sociales à l'extérieur du domicile familial. De cette façon, le nombre de repas pris à l'extérieur augmente, ces repas se voyant attribuer une valeur plus récréative et ciblant plus particulièrement la restauration rapide : aux Etats-Unis, les adolescents prennent 27 à 30% de leurs repas hors de chez eux, dont la moitié dans des *fast-food* (Guthrie et al., 2002). La fréquentation des *fast-food* par les adolescents a significativement augmenté entre 1999 et 2004, appelant à une vigilance accrue dans la limitation de l'accès aux *fast-food* chez les adolescents (Bauer et al., 2009). Une étude menée sur 4746 adolescents a montré que la fréquence d'utilisation des restaurants *fast-food* (FFFRU) était positivement associée à l'énergie totale ingérée, au pourcentage d'énergie provenant des lipides, à l'écoute de la télévision, à l'emploi des étudiants ; et inversement associée à la consommation de fruits et légumes et à la préoccupation concernant une alimentation saine (French et al., 2001). Bien que cette étude ne mette en évidence aucune corrélation entre la FFFRU et l'obésité chez les adolescents, une autre étude menée sur 9919 adolescents montre en fait un effet différé : ainsi

la consommation de repas *fast-food* et la non prise de petit déjeuner chez des adolescents de 11 à 21 ans prédit une augmentation de l'IMC entre 18 et 27 ans (Niemeier et al., 2006).

En parallèle, et de façon paradoxale, l'image du corps devient une préoccupation majeure chez les jeunes, encourageant la pratique de régimes même sans réelle nécessité comme cela a été évoqué précédemment dans ce manuscrit. Or, il est clairement établi que les restrictions alimentaires sont associées à des épisodes de surconsommation déjà chez les adolescents (Huon, 1994). Il s'avère que les adolescentes qui restreignent leur alimentation témoignent d'une forte tendance à se dévaloriser, d'insatisfaction face à leur image, de peur de prendre du poids, et sont généralement plus physiquement développées que les non-restreintes (Killen et al., 1994). D'autres travaux ont également mis en évidence une corrélation positive entre les scores de restriction alimentaire d'adolescentes et la dépression, l'insatisfaction physique (esthétique), l'anxiété sociale et le statut pondéral (Rosen et al., 1987).

### Conclusion

Les prises en charge de l'obésité (chirurgie, régime restrictif) sont un échec à long terme si elles ne tiennent pas compte de l'ensemble des facteurs psycho-comportementaux impliqués. C'est pourquoi il est important de reconnaître l'hétérogénéité des situations pour permettre une prise en charge personnalisée. En effet, l'obésité est un syndrome fortement hétérogène et multifactoriel, ayant pour cause de manière exclusive ou combinée la sédentarité, des facteurs génétiques, un déséquilibre alimentaire pouvant être à l'origine ou la conséquence de troubles des conduites alimentaires.

Il est aujourd'hui bien établi que la circuiterie neuronale qui contrôle le comportement alimentaire n'implique pas uniquement les mécanismes homéostatiques, mais implique aussi des systèmes de récompense, de mémoire/émotion, d'attention/apprentissage et de contrôle cognitif. Le postulat est que la dérégulation du système homéostatique par la prévalence de la

boucle hédonique conduirait à une surcharge énergétique capable d'impacter négativement l'anatomie et les fonctions de structures cérébrales telle que l'hippocampe (mémoire, apprentissage), le striatum (récompense) et le cortex préfrontal (contrôle cognitif), par une désensibilisation du système à la suite d'une sur-stimulation ou exposition chronique aux aliments dits palatables.

## Régulation homéostatique du comportement alimentaire

### Condition normale

La régulation homéostatique est assurée par un ensemble complexe de médiateurs hormonaux et neuronaux qui assurent la communication bilatérale au sein de l'axe intestin-cerveau. Au niveau périphérique, les organes principalement impliqués sont l'estomac, le pancréas, l'intestin grêle, le gros intestin et le tissu adipeux. Au niveau central, les structures principalement impliquées sont le noyau dorsal du vague (DM-X) qui reçoit directement les efférences du nerf vague pour les transmettre au noyau du tractus solitaire (NTS), l'aire tegmentale ventrale (ATV), et l'hypothalamus. L'hypothalamus est constitué de plusieurs noyaux, dont le noyau arqué (ARC), le noyau paraventriculaire (PVN), et le noyau ventromédian (VMN) et sous-structures comme l'hypothalamus latéral (LH). Les différentes combinaisons de signaux entre ces structures peuvent avoir soit un effet orexigène, c'est-à-dire stimulant l'appétit, soit un effet anorexigène, c'est-à-dire inhibant la prise alimentaire. Actuellement, la seule hormone du tractus digestif reconnue pour avoir des propriétés orexigènes est la ghréline. Elle est sécrétée en phase préingestive par les cellules P/D1 du fundus de l'estomac (et dans une moindre mesure par les cellules  $\gamma$  du pancréas) où elle subit une acylation par la *ghrelin O-acyl transferase* (GOAT), et agit au niveau de l'ATV et du noyau arqué (ARC) de l'hypothalamus. L'ARC produit aussi de la ghréline. La ghréline accumulée au niveau de l'ARC va stimuler la sécrétion d'hormone de croissance (GH) au



niveau de l'hypophyse, qui va aller se fixer au récepteur GHS-R de l'hormone de croissance. Sa fixation active les neurones NPY/AgRP (Neuropeptide Y et *Agouti-related protein*) orexigènes qui vont d'une part inhiber par voie GABAergique les neurones à pro-opiomelanocortine (POMC) anorexigènes de l'ARC, ainsi que les neurones à CRF (*corticotropin-releasing factor*) et TRH (*thyrotropin-releasing hormon*) du noyau paraventriculaire (PVN), et d'autre part activer les neurones à orexine (A et B) et MCH (*melanin-concentrating hormone*) du LH. L'activation neuronale du LH inhibe celle du noyau anorexigène ventro-médian (VMN). Ce mécanisme orexigène induit la faim et la prise alimentaire, c'est-à-dire l'entrée en phase prandiale. L'arrivée du bol alimentaire va induire une distension gastrique relayée par les mécanorécepteurs du nerf vague. Le nerf vague possède des afférences en provenance de l'estomac, de l'intestin dans son ensemble, du pancréas et du foie. Le nerf vague est relié au DM-X qui communique directement avec le NTS et module son activité. Par ailleurs, le nerf vague assure aussi une partie de la communication hormonale en assurant la signalisation de la CCK (cholecystokinine) et du GLP1 (*glucagon-like peptide 1*) produits au niveau de l'intestin grêle. L'intestin grêle, et dans une moindre mesure le colon (gros intestin), produisent aussi le peptide YY (PYY) qui, au même titre que la leptine (produite par le tissu adipeux) et l'insuline (produite par le pancréas), peut se fixer directement au niveau de l'ARC *via* son récepteur Y1 (LepR pour la leptine et InsR pour l'insuline). Ces hormones anorexigènes vont inhiber les neurones orexigènes NPY/AgRP et activer les neurones anorexigènes POMC/ $\alpha$ -MSH/CART de l'ARC. Cette action va induire la stimulation des structures anorexigènes PVN et VMN, et l'inhibition du LH orexigène. La leptine peut aussi agir directement sur le PVN sans passer par l'ARC. L'ensemble des structures PVN+LH +VMN est appelé « système à mélanocortine » et exerce un rétrocontrôle sur le NTS. D'autres hormones/métabolites produites au niveau de l'intestin grêle interviennent aussi dans la régulation :

l'oleoylethanolamine (OEA) et la N-acyl phosphoethanolamine (NAPE) ont des cibles dans le NTS et l'hypothalamus respectivement, et sont produits en réponse à l'arrivée de lipides dans le tractus digestif. La mise en place du rassasiement (disparition de la sensation de faim au cours du repas) sous l'effet de l'activation des voies anorexigènes conduit à la phase post-prandiale. L'état d'absence de faim entre deux prises alimentaires est appelé satiété.

En résumé, la régulation homéostatique utilise deux voies d'entrées des informations : d'une part le NTS qui communique les signaux mécaniques et hormonaux en provenance du nerf vague, et d'autre part l'ARC de l'hypothalamus qui reçoit les informations hormonales issues de la circulation sanguine et qui va avoir soit un rôle orexigène en réponse à la ghréline en activant la voie NPY/AgRP, soit un rôle anorexigène en réponse aux autres hormones en activant la voie POMC (revues : Farr et al., 2016; Grill and Kaplan, 2002; Luquet and Cruciani-Guglielmacci, 2009; Morton et al., 2006; Saper et al., 2002; Wren and Bloom, 2007).

#### Condition d'obésité et intervention

Comme nous venons de le voir, les mécanismes de régulation homéostatique sont complexes et assurent, dans des conditions nutritionnelles optimales, une juste régulation du comportement alimentaire pour maintenir l'équilibre énergétique. Cependant, on soupçonne de plus en plus les aliments issus du processus industriel d'être capables de « by-passer » les mécanismes naturels de satiété (Erlanson-Albertsson, 2005) : la surconsommation induite crée un déséquilibre énergétique dans lequel l'énergie absorbée est supérieure à l'énergie dépensée. Ce déséquilibre entraîne avec lui une cascade de dérégulation endocrinienne. Il apparaît en effet que les aliments palatables optimiseraient à la fois les signaux de faim et de satiété, mais inhiberaient les réponses aux signaux de satiété, tout en activant le circuit de la récompense (Erlanson-Albertsson, 2005) (Tableau 1). L'inefficacité de l'augmentation de la

sécrétion de certains peptides anorexigènes, stimulant la satiété, s'explique en grande partie par le développement de résistance à ces peptides.

La perturbation endocrinienne la plus connue est la résistance à l'insuline. Elle aboutit généralement au développement d'une hyperinsulinémie, et peut déboucher sur l'apparition d'un diabète de type 2 (Björntorp, 1995). L'insuline agit aussi comme un antagoniste endogène de la leptine, la suppression de l'insuline réduisant la résistance à la leptine (Wang et al., 2009). L'augmentation de leptine circulante induite par l'augmentation de la masse adipeuse chez les sujets en surpoids ou obèses développe une résistance à la leptine (Wang et al., 2009).

Dans le cas de la ghréline, sa concentration plasmatique diminue proportionnellement aux calories ingérées et sa sécrétion est supprimée dès que les besoins en macronutriments sont couverts. Néanmoins, il apparaît que l'effet supprimeur des lipides est moins puissant que celui des hydrates de carbone (glucides) ou des protéines, à calories égales. Autrement dit, du plus satiétogène au moins satiétogène se classent les protéines, les glucides puis les lipides (Etievant et al., 2010). Ceci pourrait expliquer le retardement de l'effet de satiété lors de la consommation d'aliments riches en gras (high-fat). Le niveau de ghréline est aussi inversement proportionnel au niveau d'adiposité, le taux de ghréline des sujets obèses étant en conséquence inférieur à celui de sujets normopondéraux. Les comportements hyperphagiques observables chez certains individus obèses ou en surpoids ne sont donc pas explicables par la concentration de ghréline plasmatique. En revanche, une perte de poids induite par un régime (associé ou non à une activité physique) rehausse le niveau de ghréline, et donc la sensation de faim qui peut expliquer le regain pondéral. Cet effet est limité dans le cas d'un régime pauvre en graisse qui n'induit pas la hausse de ghréline escomptée, ce qui peut être expliqué par l'augmentation de la proportion de glucides et de protéines dans le repas qui supprime plus efficacement la ghréline, comme cela a été mentionné précédemment.

Les régimes riches en protéines semblent aussi améliorer la satiété et un niveau élevé de PYY, bien que de plus fortes sécrétions de PYY, en situation de régime, soient induites par un repas isocalorique mais riche en graisse. Le niveau de PYY post-prandial mais aussi à jeun est inférieur chez les individus obèses ou en surpoids en comparaison d'individus normopondéraux. Ceci implique une arrivée et un maintien de la satiété plus difficile chez les personnes obèses.

Le maintien de la satiété est potentiellement perturbé chez les individus obèses ou en surpoids en raison d'une plus faible concentration de GLP-1 plasmatique. Le GLP-1 intervient également dans le métabolisme des glucides et participe à la régulation de la glycémie. Un faible niveau de GLP-1 circulant implique le maintien d'une glycémie élevée et accentue la sécrétion d'insuline. L'utilisation d'un traitement au GLP-1 pour aider à la perte de poids est limitée car il peut provoquer une hypoglycémie à forte dose. Cependant, il faut noter que toutes les études ne s'accordent pas sur le sens de la modulation de la sécrétion de GLP-1 en condition de surpoids/obésité et/ou d'alimentation hypercalorique (Steinert et al., 2017).

Une intervention bariatrique de type *by-pass* gastrique, aussi nommé *Roux-en-Y gastric by-pass* (RYGB) semble normaliser l'ensemble des niveaux hormonaux chez les individus opérés : il augmente les concentrations de GLP-1, PYY et oxyntomoduline, et réduit ou inhibe l'augmentation de la ghréline pendant la perte de poids. Chez le rongeur, l'administration des trois premières hormones mime les effets du RYGB. Cependant, administré à forte dose (pour induire une perte de poids significative), ce traitement produit des comportements aversifs vis-à-vis de la nourriture chez les rongeurs, et déclenche des nausées chez l'Homme. Par ailleurs, ce traitement n'existe actuellement qu'en administration par injection, ce qui rend sa généralisation pour l'instant difficile. Enfin, si nombre de travaux montrent des effets bénéfiques du *bypass* sur la régulation hormonale, tous ne s'accordent pas sur l'ensemble des hormones ciblées, et les résultats sont souvent nuancés à long terme. En conséquence, de

nouvelles approches sont nécessaires afin de déterminer plus finement les rôles physiologiques précis des hormones gastro-intestinales dans l'obésité, la chirurgie bariatrique et leur potentiel thérapeutique (Field et al., 2010; Jayasena and Bloom, 2008; Steinert et al., 2017; Wren, 2008).

**Tableau 1.** Effets d'un régime riche en gras et en sucre sur l'expression des peptides intervenant dans les phénomènes de faim et satiété. Source : Erlanson-Albertsson, 2005.

Peptides	Lipides	Saccharose
<b>Orexigènes</b>		
<i>Hypothalamus</i>		
NPY	↓↑*	↑
Orexine	↑	-
AgRP	↑	-
Galanine	↑	-
MCH	-	-
<i>Estomac</i>		
Ghréline	↓	-
<b>Anorexigènes</b>		
<i>Hypothalamus</i>		
α-MSH	↓	↑
<i>Intestin</i>		
CCK	-	-
GLP-1	↑	-
PYY	-	-
Enterostatine	↑	-
Insuline	-	-
<i>Tissus adipeux</i>		
Leptine	↑	-

**Legende.** ↓ sous-régulé, ↑ sur-régulé, \* gras saturé, - non étudié, NPY Neuropeptide Y, AgRP agouti-related protein, MCH melanin-concentrating hormon, MSH melanocyte-stimulating hormon, CCK cholecystokinin, GLP-1 glucagon-like peptide 1, PYY peptide YY.

Par ailleurs, les prises en charge ciblées sur la seule dimension homéostatique de l'alimentation sont un échec si l'on ne tient pas compte de sa composante hédonique et motivationnelle. En effet, la valeur hédonique d'un aliment peut être potentiellement modulée par l'état de satiété et le statut métabolique. Ainsi, un stimulus alimentaire peut être perçu comme agréable à l'état de faim et désagréable en période de satiété (Small, 2001; Zald et al., 2002). La leptine est aussi capable d'inhiber les réponses des cellules sensibles au sucre de la langue (Kawai et al., 2000) et de réduire l'effet récompensant de stimulations électriques au niveau de l'hypothalamus lateral (Fulton, 2000). La ghréline possède aussi des récepteurs dans certaines régions dopaminergiques du mésencéphale, engagées dans le système de récompense (Guan et al., 1997). Le caractère hautement palatable des aliments riches en sucre/sel et en graisse étant, comme nous l'avons évoqué plus haut, susceptible de prendre le pas sur la régulation homéostatique (Erlanson-Albertsson, 2005), il est aujourd'hui primordial de prendre en compte le système de régulation hédonique dans les stratégies thérapeutiques.

## Régulation hédonique du comportement alimentaire

### Mise en évidence

Le circuit de la récompense a été mis en évidence pour la première fois par Olds et Milner (1954) grâce à une expérience d'autostimulation. Un rat muni d'une électrode dans le cerveau est placé dans une cage munie d'un levier dont l'activation (appui) déclenche un stimulus électrique au niveau de la zone cérébrale cible (le septum et l'hypothalamus latéral) *via* l'électrode. L'animal développe un comportement d'appuis compulsifs, pouvant entraîner la mort des animaux, de faim et d'épuisement (Routtenberg and Lindy, 1965), le plaisir issu de l'appui sur le levier étant très supérieur à une stimulation de type aliment ou boisson. Le phénomène d'addiction et d'absence de satiété est mis en avant. Une autre étude de

stimulation cérébrale menée chez l'Homme a aussi révélé l'implication du septum dans la perception du plaisir (Heath, 1963). Le rôle du septum dans le système de récompense est assuré par un dense réseau de connexions avec l'hypothalamus, l'ATV et le NAc. Le NAc est aussi en mesure de réguler l'activité du LH (Smith and Berridge, 2007) et inversement. Les neurones à *melanin-concentrating hormone* (MCH) du LH participe à l'auto-renforcement du circuit de la récompense en augmentant la valeur hédonique de l'aliment et encouragent la prise alimentaire (Saper et al., 2002).

Si le système de récompense commence à être abondamment décrit dans la littérature, la description précise de son fonctionnement reste complexe et donc incomplète et variable d'un auteur à l'autre, en fonction de la question de recherche posée, des approches utilisées et des thématiques dans lesquelles il est abordé. (revues de référence : Farr et al., 2016; Haber and Knutson, 2009; Ikemoto et al., 2015; Peciña et al., 2006).

Le système de récompense traite l'information en trois grandes étapes que sont (i) l'évaluation hédonique, (ii) le contrôle cognitif, et (iii) la planification motrice. Deux dimensions coexistent : l'anticipation de la récompense (début lorsque qu'un stimulus annonçant la récompense est perçu, cela pouvant être la vue de la récompense elle-même), et l'acquisition/perception de la récompense en soit (par exemple la perception gustative lors de la prise alimentaire).

Conditions normales

*Anticipation de la récompense*

L'anticipation de la récompense est un processus crucial dans le sens où il va déterminer le niveau de motivation « *wanting* » pour cette récompense, et donc l'effort que l'individu sera prêt à fournir pour l'obtenir.



De nombreux travaux se sont intéressés aux processus mis en œuvre lors de l'anticipation d'une récompense et de nombreuses structures sont impliquées dans ce processus. Au vu des structures cérébrales mise en évidence lors de ce processus, on peut en déduire que l'anticipation met en jeu les mêmes processus que la perception du stimulus en soit, c'est-à-dire la perception et l'évaluation hédonique (imaginées), le contrôle cognitif et la planification motrice (préparation), comme nous allons le voir par la suite.

En termes de perception et d'évaluation hédonique, il apparaît que l'anticipation d'une récompense induit une activité accrue du cortex orbitofrontal (OFC) (Hikosaka, 2000; O'Doherty et al., 2002; Stice et al., 2011) et de l'insula (Pelchat et al., 2004). La présentation d'images alimentaires peut induire une augmentation de la sensation de faim, augmentation corrélée à l'activation de l'OFC, de l'insula, de l'hypothalamus et du thalamus (Morris and Dolan, 2001; Parigi et al., 2006; Wang et al., 2004). Par ailleurs, il a été montré que l'activité de l'OFC en réponse à l'anticipation d'une récompense était dégressive au fil des présentations du stimulus, soit soumis à un effet d'habituation (O'Doherty et al., 2002). L'insula et le striatum ventral (incluant le noyau accumbens, NAc) sont généralement suractivés en réponse à la présentation d'un aliment hyper-calorique par rapport à un aliment peu calorique (Beaver, 2006; Stoeckel et al., 2008a)

La dimension affective du stimulus est aussi engagée avec une activation de l'amygdale (AMY) (O'Doherty et al., 2002; Small, 2002), mais celle-ci ne semble impliquée qu'en cas de faim et non en cas de satiété (LaBar et al., 2001).

Le contrôle cognitif en situation d'anticipation est engagé, en situation de faim, par une réponse accrue du cortex parahippocampique et du gyrus fusiforme par rapport au statut rassasié (LaBar et al., 2001). L'implication de l'ACC et du vmPFC a aussi été mise en évidence dans le contrôle de l'anticipation et prédiction de la récompense, en particulier dans le cas du vmPFC (Bechara, 2000).

En termes de processus hédonique et de planification motrice, l'anticipation d'une récompense induit l'activation i) du mésencéphale dopaminergique (DAergique), comprenant le striatum, l'aire tegmentale ventrale (VTA), la substance noire (SN) et le globus pallidus (GP) (O'Doherty et al., 2002; Small, 2002; Stice et al., 2009), ii) l'AMY et iii) l'OFC (O'Doherty et al., 2002). Si le complexe striatopallidal réagit initialement à la réception d'une récompense, l'exposition répétée au stimulus annonciateur de la récompense induit, par apprentissage, une transition de la réponse dopaminergique de la réception vers l'anticipation de la récompense (Schultz et al., 1997) par un processus de conditionnement.

L'anticipation de la consommation d'une boisson sucrée de type soda induit une activation des systèmes relais (thalamus, THAL), cognitifs (vmPFC, cortex cingulaire postérieur), sensoriels (gyrus postcentral (= cortex somatosensoriel), cortex pariétal supérieur (=cortex somatosensoriel associatif)), et motivationnels (striatum : PUT, CAU, NAc) (Burger and Stice, 2014). L'exposition à des images de sodas (*Coca-Cola* ®) induit une activation du cortex occipital (vision), du gyrus postcentral (somatosensoriel), du putamen et de l'insula. L'exposition visuelle aux produits de la marque n'induit pas de réponse différentielle chez les consommateurs habituels *versus* les non consommateurs, alors que l'exposition au logo seul induit une réponse accrue dans le cortex cingulaire postérieur des consommateurs habituels (Burger and Stice, 2014).

Finalement, l'anticipation d'une récompense va induire des phénomènes cognitifs de prise de décision ou choix, associés un contrôle moteur (plannification, activation/inhibition).

### *Prise de décision*

Une situation de prise de décision (*decision-making*) mobilise trois structures principales : l'ACC, le vmPFC et le dlPFC. L'ACC est connu pour être actif dans une situation de conflit (Botvinick et al., 1999; Carter et al., 2000; Paus, 2001 (review); Walton et al., 2003), en

association avec le cortex préfrontal dorsolatéral droit (dlPFC). Cette dernière structure va notamment assurer la mémoire de travail (Fletcher, 2001) nécessaire à l'évaluation, la comparaison et la sélection d'un élément dans une situation de choix (Bechara, 2000). Ces phénomènes requièrent un haut niveau d'éveil et de conscience (*awariness*), soit d'attention, assuré par le dACC (Craig, 2002). En effet, une étude a clairement mis en évidence que l'efficacité du fonctionnement du réseau cingulo-préfrontal, comprenant le dlPFC droit et le ACC droit, influençait fortement la capacité d'alternance attentionnelle (*attention shifting*) entre plusieurs éléments lors d'une prise de décision (Kondo et al., 2004). L'ACC est aussi impliqué dans l'évaluation hédonique d'une récompense avec l'OFC (Grabenhorst et al., 2010; Grabenhorst and Rolls, 2011). La prise de décision *per se* est assurée par le vmPFC (Bechara, 2000) à la suite de l'évaluation affective assurée par l'OFC et l'ACC (Grabenhorst and Rolls, 2011). Le vmPFC communique directement avec l'ACC et l'OFC, et a été plusieurs fois impliqué dans une prise de décision « finale » dans des situations de choix contrastés (Grabenhorst et al., 2008; Rolls et al., 2010). Si l'ACC s'active en cas de conflit (*e.g.* « dans une situation d'achat, je préfère l'article x mais il est plus cher que y », ou, dans une situation alimentaire : « je préfère le plat x mais il est beaucoup plus calorique que le plat y », ou encore « je peux avoir une récompense modeste en fournissant un moindre effort vs. une grosse récompense en fournissant un gros effort »), le dlPFC sera plus actif dans une situation de choix sans conflit (ex : « les possibilités x et y sont équivalentes en calories, prix..., mais je préfère x alors je choisis x »). Ainsi l'ACC et le dlPFC agissent ensemble dans les situations de prise de décision afin d'assurer le choix de la meilleure option (MacDonald, 2000; Ridderinkhof, 2004). Il est important de noter que si la mémoire de travail est indépendante des capacités de décision, l'inverse n'est pas vrai : une lésion du vmPFC induit une incapacité à prendre une décision, mais n'impacte en rien la mémoire de travail assurée par le dlPFC ; à l'inverse, une lésion du dlPFC altère la mémoire de travail et rend impossible

le processus décisionnel même si le vmPFC reste intact (Bechara, 2000). Une lésion du vmPFC va également induire des actions plus impulsives, moins planifiées avec une indifférence quant aux conséquences futures, qui sont caractéristiques des situations d'addiction (Bechara, 2000). Dans le contexte alimentaire, Baylis et Gaffan ont montré chez le singe qu'une lésion du vmPFC et de l'AMY induisait une altération des choix alimentaires (Baylis and Gaffan, 1991).

L'AMY est une autre structure clé du processus de décision. Elle est en effet nécessaire pour acquérir de nouveaux attributs émotionnels, sans pour autant avoir de fonction dans leur remémoration (Bechara et al., 2006). Il a par ailleurs été montré qu'une valence émotionnelle associée à un stimulus améliore la mémoire relative à ce stimulus (Bechara, 2000).

L'ensemble des subdivisions du PFC que nous venons de décrire, ainsi que les voies corticales et sub-corticales du circuit d'évaluation hédonique communiquent étroitement avec les ganglions de la base, dont le striatum et le pallidum ventral qui constituent les *hot-spots* du système de récompense (*reward system*) proprement dit. Au sein du striatum, le NAc est massivement innervé par les afférences glutamatergiques du cortex préfrontal (Groenewegen et al., 1999). Le cortex préfrontal, en particulier le vmPFC et l'OFC vont assurer des fonctions inhibitrices sur le striatum (Asher and Lodge, 2012).

Ces *hot-spots* vont participer au processus cognitif relatif à l'évaluation hédonique des stimuli, et gérer les séquences motrices en lien avec l'acquisition de la récompense.

*Contrôle cognitif et inhibition motrice*

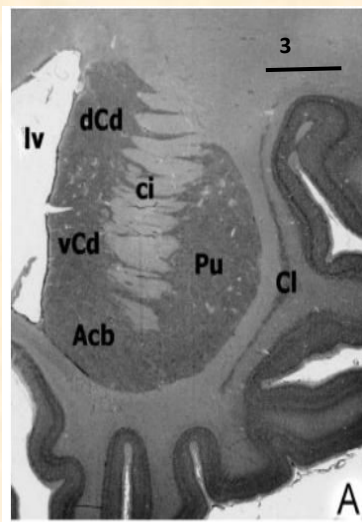
Anatomie et connectivité

Les ganglions de la base (Haber and Knutson, 2009 pour revue) sont constitués d'un ensemble de noyaux subcorticaux interconnectés, comprenant le *nucleus accumbens* (NAc) qui, avec les tubercules olfactifs, forment le striatum ventral (VStr), le noyau caudé (CAU) et le putamen (PUT) qui forment le striatum dorsal (DStr, Figure 2), le *globus pallidus* (GP), le thalamus (THAL) et la substance noire (SN). La substance noire est subdivisée en deux parties aux connexions et fonctions distinctes : la *pars compacta* (SNc) et la *pars reticulata* (SNr).

L'ensemble des ganglions de la base communique, entre autres, avec l'hippocampe (HPC), l'amygdale (AMY) et l'aire tegmentale ventrale ou *tegmentum* (VTA). Cette dernière est en communication étroite avec la SN d'une part, et le septum (SEP) d'autre part, qui est un relais central entre la VTA et l'HPC (Luo et al., 2011). Le striatum reçoit aussi une forte densité de neurones dopaminergiques du PFC qui participe activement à la régulation des comportements motivés.

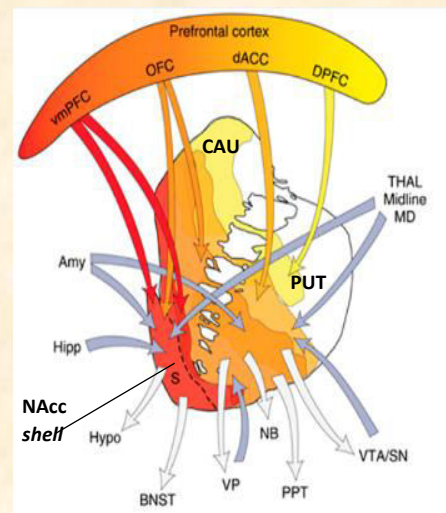
La SN et la VTA sont les seules structures productrices de dopamine (DA) et sont respectivement impliquées dans de fonctions distinctes du fait de leurs connexions. Les connexions de l'VTA avec les NAc, le SEP, l'AMY et l'HPC constituent la voie mésolimbique. Les projections de la VTA vers le cortex frontal et temporal constituent la voie mésocorticale. Enfin les projections de la SN vers le striatum dorsal (CAU + PUT) constituent la voie nigrostriatale (ou nigrostriée).

Microphotographie de section coronale de la partie rostrale du striatum humain



Basar at al., 2010. Doi:  
<https://doi.org/10.1016/j.pneurobio.2010.08.007>  
 dCd : dorsal CAU, vCd : ventral CAU, Acb :  
 Accumbens, Pu : Putamen

Connexions cortico-striatales



Haber & Knutson (2010). Doi:  
 10.1038/npp.2009.129

**Figure 4.** Connectivité du striatum dorsal

### Fonctionnalités

Le striatum constitue la porte d'entrée de la boucle de récompense. Il reçoit des afférences directement depuis le PFC comme nous l'avons vu précédemment, mais aussi depuis le thalamus, la VTA, la SN, le VP, l'AMY et l'HPC. Chacune de ces connexions est non seulement afférente mais aussi efférente, permettant ainsi des boucles de rétro-contrôle.

Le striatum ventral est composé des tubercules olfactifs et du NAc. Le NAc se subdivise en deux sous-parties que sont le cœur « *core* » et la coquille « *shell* ». Le *core* est impliqué dans les processus cognitifs des fonctions motrices relatives à la récompense et au renforcement : il va ainsi coder pour de nouveaux programmes moteurs afin d'optimiser l'acquisition d'une

récompense future (sélection des actions) (Berridge and Robinson, 1998; Nestler et al., 2009; Nicola, 2007). L'association du *core* avec le pallidum ventral lui permet d'assurer ces fonctions sensorimotrices (Asher and Lodge, 2012; Berendse et al., 1992; Brog et al., 1993). Le *core* est massivement innervé par l'OFC (Berendse et al., 1992).

Le *shell* quant à lui va induire la saillance motivationnelle liée au renforcement positif, par l'expression de *liking* et de *wanting* (Berridge and Kringelbach, 2015; Nestler et al., 2009; Sadoris et al., 2015). Le *shell* reçoit des afférences massives du vmPFC (Asher and Lodge, 2012; Berendse et al., 1992; Brog et al., 1993).

L'innervation du NAc par les neurones spinaux (*medium spiny neurons*, MSNs) assure une régulation inhibitrice différentielle de l'activité des différentes structures du NAc. Ainsi, une pré-stimulation du vmPFC atténue la future réponse du NAc à l'action de l'OFC et vice-versa (Asher and Lodge, 2012). L'activité tonique du PFC assure un état d'équilibre de l'activité du NAc. Le *core* du NAc va également moduler les sorties motrices en agissant, *via* le GP, sur l'ATV et la SN.

Pour résumer, le striatum ventral arbitre les fonctions cognitives et hédoniques, assure la mise en place des renforcements positifs et la saillance motivationnelle. Le NAc est associé aux aires limbiques et régule les composantes affectives du comportement, incluant les processus motivationnels et émotionnels (Yager et al., 2015). La motivation et l'initiation des séquences motrices assurées par le NAc sont régulées par l'activité du PFC, en particulier le vmPFC, et transmises au striatum dorsal (Gerdeman et al., 2003).

Le striatum dorsal est composé du CAU et du PUT, dont les fonctions restent encore difficilement dissociables, bien que l'on attribue davantage au PUT les fonctions motrices, que ce soit leur apprentissage/planification ou leur exécution, grâce à ses connexions abondantes avec la SN, le GP (GP + PUT = *motor pathway* selon Parent and Hazrati, 1995),

et le THAL, alors qu'on attribue au CAU un rôle dans la mémoire de travail, grâce à ses connexions avec l'AMY et l'HPC (Postle and D'Esposito, 2003, 1999). Cependant, il a été montré que le CAU joue aussi un rôle dans le contrôle inhibiteur des actions (Nestler et al., 2009; White, 2009), reflétant son implication dans le contrôle des comportements dirigés vers un but (*goal-directed* ou *goal-oriented behaviors*). Une altération à la baisse de l'activité du CAU a d'ailleurs été associée à une augmentation de l'impulsivité (Babbs et al., 2013). En cela, il « s'opposerait » à l'action du PUT qui serait impliqué dans la gestion des comportements habituels (Babbs et al., 2013; Tricomi et al., 2009). L'action synergique du PUT et du CAU, donc du striatum dorsal, peut moduler par voie dopaminergique le développement dendritique de la SN, affectant ainsi la planification motrice. Les actions combinées du striatum dorsal et du NAc *core* seraient responsables du codage des programmes moteurs associés à l'acquisition d'une récompense dont la valeur varie (Grahn et al., 2009), permettant la mise en place d'une réponse motrice conditionnée. En résumé, le striatum dorsal gère les aspects cognitifs des actions motrices (dirigées vers un but ou habituelles), certaines fonctions exécutives (*e.g.* contrôle inhibiteur), ainsi que les apprentissages stimulus-réponse. L'expérience de Babbs et al. (2013) suggère une permutation d'un comportement motivé vers un comportement habituel au fil des répétitions par un transfert d'activité du CAU vers le PUT.

La substance noire, qui reçoit des afférences du striatum dorsal, est impliquée dans l'inhibition motrice. Cette structure est en effet particulièrement étudiée dans le cadre de la maladie de Parkinson. La substance noire est composée de deux régions, comme nous l'avons évoqué précédemment : la SN *pars compacta* (SNc) et la SN *pars reticulata* (SNr). La SNc serait surtout impliquée dans le contrôle moteur (Hodge and Butcher, 1980) et composée de neurones dopaminergiques, alors que la SNr est associée à la recherche de la récompense (*reward-seeking*) et aux apprentissages. Elle aurait un rôle inhibiteur des actions motrices



grâce à ses neurones GABAergiques (Rossi et al., 2013). L'inhibition est commandée par le striatum qui exerce un contrôle inhibiteur sur la SN. Cette dernière peut alors agir en inhibant le thalamus, la VTA et le NAc. Cette structure semble aussi associée aux troubles addictifs et compulsifs. En effet, la présentation d'un stimulus active la SN de manière générale, mais la répétition du stimulus réduit l'activité dans la SNr inhibiteur, mais pas dans la SNc activateur (Ljungberg et al., 1992). L'activation conjointe de la VTA (qui projette vers le cortex frontal et le striatum dorsal) et de la SN (qui projette vers le NAc) a été mise en avant en réponse à l'anticipation d'une récompense et la perception de signaux prédictifs ou d'un goût agréable (Adcock et al., 2006; Wittmann et al., 2005). Ainsi, la stimulation chronique de la SN peut entraîner l'emballement du système par la désactivation de l'inhibition portée par la SNr d'une part, et le maintien de l'activation de la SNc exciteur qui va transmettre un potentiel d'activation au thalamus et à la VTA d'autre part. Ces deux structures vont alors transmettre le potentiel exciteur au septum, au PFC, à l'AMY, au NAc et au *globus pallidus* (GP).

Le GP, correspondant au pallidum dorsal, a une fonction similaire à celle de la SNr, avec un rôle inhibiteur sur le thalamus et le tronc cérébral. Il module ainsi indirectement la motricité, y compris lors de l'initiation de comportements motivés par une récompense. Ce rôle est géré de façon spécifique par les deux sous-régions qui composent le GP, à savoir le GP interne inhibiteur (GPi) et le GP externe exciteur (GPe) dont les rôles sont distincts (Parent and Hazrati, 1995). Le GP reçoit des afférences du NAc *core*, composé majoritairement de neurones spinaux (Yager et al., 2015) : un circuit direct projette vers le GPi et la SNr qui, *via* des D1R (récepteurs dopaminergiques excitateurs), vont stimuler la VTA et conduire à l'expression d'un message de type « *go* » initiant l'action ; un autre circuit, indirect cette fois, est émis depuis le NAc vers le GPe qui va alors inhiber le noyau subthalamique, induisant l'émission d'un message inhibiteur sur la SNr et le GPi qui, *via* les D2R (récepteurs dopaminergiques inhibiteurs), vont transférer un message de type « *no go* » inhibant l'action,

vers le pallidum ventral et la VTA. Le GPi peut également inhiber directement l'action du GPe. Il va également intervenir dans les processus d'apprentissage, et fait partie des structures impliquées dans les processus addictifs (Caille and Parsons, 2004; Ikemoto, 2007; Mitrovic and Napier, 2002; Smith and Berridge, 2007; Tindell et al., 2006).

### *Obtention de la récompense*

#### Perception gustative :

Dans la vie quotidienne, l'évaluation gustative est en réalité multifactorielle et dépendante des propriétés visuelles et organoleptiques des aliments, à savoir les propriétés chimiques, mécaniques et thermiques. L'ensemble des stimuli relatifs à l'aliment lui confère sa saveur. L'odeur constitue un élément majeur de la saveur, et une modification de la perception olfactive est en mesure d'influencer significativement l'appréciation, le choix et la consommation d'un aliment, et *a posteriori* le statut nutritionnel des individus (Simchen et al., 2006; Wysocki and Pelchat, 1993). Une méta-analyse faite par Huerta et son équipe (Huerta et al., 2014) révèle le recrutement d'un nombre important d'aires cérébrales pour réaliser le traitement des stimuli alimentaires : une stimulation gustative et olfactive active ainsi l'insula et le cortex parahippocampique ; une stimulation visuelle et olfactive implique l'insula et le gyrus frontal ; une stimulation visuelle et gustative active l'insula et le cortex somatosensoriel associatif. Dans toutes les situations, l'insula s'active en réponse à un stimulus alimentaire.

Au niveau central, la perception et l'évaluation hédonique du goût se fait en même temps, en empruntant une voie corticale et une voie limbique (Berridge, 1996). L'intégration sensorielle du goût se fait *via* les nerfs crânial, glossopharyngien et vagal, qui convergent tous les trois vers le noyau du tractus solitaire (NTS) projetant ensuite vers le noyau parabrachial (PBN), situés tous deux dans le tronc cérébral. C'est à partir du PBN que les voies corticales et limbiques divergent. Chez les primates, une partie des projections du NTS contourne le PBN

pour communiquer directement avec le thalamus au niveau de la partie parvicellulaire du noyau ventroposteromédian (VPMpc) (Gutierrez and Simon, 2011; Saper et al., 2002).

Depuis le PBN, la voie corticale se projette directement vers le VPMpc du thalamus, puis le thalamus envoie ses projections vers le cortex insulaire ou insula et l'aire operculaire (frontal operculum) qui projette finalement dans le cortex orbitofrontal (OFC) (Norgren, 2011; Norgren et al., 2006; Rolls and Baylis, 1994). Il est admis de manière générale que l'insula et l'operculum frontal forment la région gustative primaire (Small, 2002) et l'OFC la région gustative secondaire. L'OFC répond à la fois aux stimuli gustatifs, olfactifs et visuels (Rolls, 1997), permettant le traitement de la dimension multi-sensorielle de l'aliment, et le codage de la récompense gustative (Rolls, 2012). Les connections de l'OFC avec le striatum, le cortex cingulaire et le mPFC assurent l'expression de réponses comportementales appropriées, et ses connections avec l'hypothalamus conduisent aux réponses autonomes mais jouent aussi un rôle clé dans les processus sensoriels spécifiques de la satiété en réduisant sélectivement l'intérêt pour un aliment. En cela, l'OFC constitue donc un carrefour majeur entre régulation hédonique et homéostatique (Behary and Miras, 2015 pour revue ; Rolls, 2012).

La voie limbique quitte le PBN pour se projeter dans l'hypothalamus latéral (LH) puis la *substantia innominata*, avant de rejoindre l'amygdale (AMY) puis l'hippocampe. Il a été montré que l'AMY réagit aussi bien aux stimuli gustatifs qu'aux images alimentaires (Scott et al., 1993).

#### Evaluation hédonique

Le premier niveau d'évaluation hédonique se fait dans le NTS : d'abord associé à la distinction sucré/amer, il apparaît que cette structure serait d'avantage impliquée dans le codage primaire de la palatabilité *per se* (Berridge, 1996). Une activité accrue du NTS traduit une forte appréciation hédonique du signal, et peut se traduire par une augmentation de la

prise alimentaire (Peciña et al., 2006). Le NTS stimule alors le PBN qui envoie des projections vers le thalamus, la LH, l'ATV et le NAc. Le PBN est un relais essentiel dans la transmission des informations gustatives, il reçoit aussi des afférences viscérales en provenance du nerf vague (Norgren et al., 2006).

La voie sub-corticale part de l'aire gustative du PBN pour transmettre l'information au thalamus (Naidich and Duvernoy, 2009). Le thalamus transmettrait ensuite le signal au striatum d'une part et à l'hypothalamus d'autre part. L'hypothalamus constitue également une étape de traitement de la valeur hédonique du stimulus : des expériences de lésion de l'hypothalamus antérieur ont causé des comportements aversifs, alors qu'une lésion de l'hypothalamus latéral (LH) cause l'indifférence vis-à-vis du stimulus alimentaire (Cromwell and Berridge, 1993). L'hypothalamus transmet alors un signal dopaminergique (DA) vers l'aire tegmentale ventrale (VTA), qui possède elle-même des neurones dopaminergiques efférents vers la *substantia nigra* (SN). La VTA et la SN s'activent à l'acquisition d'une récompense *per se* (Burger and Stice, 2014) mais aussi, après apprentissage, en réponse à un stimulus associé à la récompense (conditionnement) (O'Doherty et al., 2002). La VTA projette également vers le septum et l'hippocampe (HPC). Le septum et la VTA sont deux structures majeures du système de récompense impliquées dans les phénomènes addictifs (Heath, 1963; Ikemoto, 2007; Moan and Heath, 1976; Olds and Milner, 1954). Le septum joue un rôle majeur dans la communication entre VTA et HPC pour l'apprentissage des comportements motivés par une récompense (*reward-motivated behavior*), permettant ainsi la médiation de la relation contexte-récompense (Luo et al., 2011). L'HPC est aussi reliée à la VTA *via* l'amygdale (AMY). Si l'amygdale est bien connue pour coder les émotions négatives telles que la peur (Davis, 1997), elle a plus récemment été décrite comme étant impliquée dans le codage de la valence émotionnelle des stimuli positifs, notamment dans le contexte alimentaire, avec une activation de l'AMY en réponse à la perception gustative et à

des images d'aliments (O'Doherty et al., 2001; Scott et al., 1993). L'AMY assurerait ainsi le couplage entre appréciation hédonique et signification émotionnelle de l'expérience gustative (Scott et al., 1993). Une lésion de l'AMY induirait une réduction de la néophobie alimentaire associée à un déficit des capacités associatives préférences/aversion (Berridge, 1996). La VTA communique aussi directement avec le striatum, en particulier le noyau accumbens (NAc), le cortex préfrontal (CPF), et indirectement *via* le septum avec le cortex cingulaire (CC), ouvrant ainsi la communication vers la voie corticale.

La voie corticale permettrait dans un premier temps l'identification du stimulus gustatif par l'aire gustative primaire (insula et operculum) et secondaire (OFC). Cependant, il semblerait que l'operculum et l'OFC prennent en charge une partie de l'évaluation hédonique (Berridge and Kringelbach, 2013). En effet, des études ont montré une activité accrue de l'operculum de l'OFC, et de l'insula, en réponse à un goût agréable ou désagréable par rapport à un goût neutre (O'Doherty et al., 2001). Par ailleurs, des études ont montré une activation de l'OFC en réponse à la perception d'un goût agréable, et que cette réponse était dépendante du niveau de satiété, la faim augmentant la réponse de l'OFC, et donc la valence hédonique du stimulus (Berridge, 1991; Critchley and Rolls, 1996; O'Doherty et al., 2002; O'Doherty et al., 2000). Enfin, une lésion de l'OFC, testée chez le primate non humain, induirait une altération des préférences alimentaires (Baylis and Gaffan, 1991). L'OFC communique étroitement avec le cortex préfrontal ventromédian (vmPFC), l'insula (INS), le cortex cingulaire antérieur (aCC) et l'AMY : l'action synergique de ces trois dernières structures serait impliquée dans la représentation de la valeur agréable d'une saveur (Burger and Stice, 2014; de Araujo et al., 2003; O'Doherty et al., 2001; Stice et al., 2009). En effet, le rôle de l'OFC semble également assurer l'assignation d'une valeur relative à un stimulus, la mise à jour de la saillance des renforçateurs (Kim et al., 2006; Roesch and Olson, 2007). L'OFC assurerait aussi la génération d'émotions adaptatives de concert avec l'AMY de façon à éviter les expériences de

regret (Coricelli et al., 2005; Schoenbaum et al., 1998), cette combinaison de fonctions lui assignant un rôle dans les apprentissages dirigés vers un but, *i.e.* comportements motivés (Valentin et al., 2007).

La transmission des informations hédoniques à l'ACC précédemment évoqué, et au PFC ventromédian (vmPFC) va moduler les futurs processus de prise de décision, par exemple un choix alimentaire, évoqués précédemment.

Conditions pathologiques et interventions

*Activité neuronale basale et système dopaminergique*

Condition pathologique

De plus en plus de données semblent indiquer que l'obésité serait associée à une moindre disponibilité des récepteurs dopaminergiques D2 (D2/D3 R) dans le striatum comparé à un statut normopondéral (Volkow et al., 2008; Wang et al., 2002b). Or les D2/D3 R ont une fonction inhibitrice du comportement alimentaire, par opposition aux récepteurs D1. L'étude du lien entre la disponibilité des récepteurs D2 dans le striatum et le métabolisme du cortex préfrontal semble indiquer, chez les obèses, une corrélation effective au sein du dlPFC ( $r = 0,84$ ), du gyrus cingulaire ( $r = 0,77$ ), du mOFC ( $r = 0,76$ ) (Volkow et al., 2008). Le récepteur D2 est aussi moins exprimé dans l'OFC des individus obèses (Wang et al., 2001). Par ailleurs, il semblerait qu'une augmentation de la dopamine, induite par la consommation de glucose (*vs.* sucralose, non calorique), dans le NAc soit corrélée à un IMC faible (Wang et al., 2014). Une autre étude suggère que la concentration de DA dans le CAU, en réponse à une stimulation alimentaire multisensorielle, serait positivement corrélée au niveau de compulsion alimentaire (*binge eating*) (Wang et al., 2011) ; cependant, ce résultat n'apparaît qu'avec l'utilisation d'un bloqueur de la recapture de la DA, et le coefficient de corrélation reste faible ( $r = 0,49$ ), expliquant moins de 25% de la variabilité observée.

Cependant, ces résultats sont contredits par de nombreux travaux, à commencer par ceux de Karlson et son équipe (Karlsson et al., 2015) qui ne trouvent pas de différence en termes de densité de D2/D3 R entre obèses et non-obèses, mais mettent en évidence une moindre expression des  $\mu$ -opioïd R chez les sujets obèses. Les récepteurs  $\mu$ -opioïd sont impliqués dans les addictions aux opiacées et des antagonistes de ces récepteurs sont utilisés dans le traitement de la dépendance à l'alcool ; on les retrouve entre autres au niveau du striatum ventral et de l'amygdale. Toujours dans cette voie, des travaux suggèrent un lien positif ( $r = 0.51$ ) entre la densité de D2/D3 R dans le striatum ventral et l'IMC dans une population normopondérale (Caravaggio et al., 2015). Dunn et ses collaborateurs dans une étude publiée en 2012, ont tenté de corrélérer la densité de récepteurs dopaminergiques D2 (D2R BP<sub>ND</sub>) avec le niveau de différentes hormones gastro-intestinales circulantes (insuline, leptine, acyl-ghréline -AG) et l'IMC, dans des régions cérébrales clé, chez des femmes obèses et normopondérales : l'AG est effectivement inversement corrélée à la densité de D2R BP<sub>ND</sub> dans le striatum ventral ( $r = -0.82$ ) ; les auteurs montrent aussi une corrélation négative entre AG/ D2R BP<sub>ND</sub> dans le CAU ( $r = -0.67$ ), le PUT ( $r = -0.62$ ). La densité de D2R BP<sub>ND</sub> semble également positivement associée à l'IMC ( $r = 0.60$ ) dans le CAU (Dunn et al., 2012).

En termes de métabolisme basal, l'activité du PFC semble négativement corrélée à l'IMC (Volkow et al., 2009). Une étude d'imagerie SPECT menée par Val-Laillet et son équipe (Val-Laillet et al., 2011) sur le miniporc Göttingen a également révélé une moindre activité basale du dIPFC chez les animaux obèses par rapport aux animaux normopondéraux. Ces études sont contredites par les travaux de Tuulari (Tuulari et al., 2013) qui, en conditions similaires, ne montre pas de différence d'activité cérébrale basale entre sujets obèses et normopondéraux, mais révèle qu'un clamp insulinémique induit une hyper-activation cérébrale généralisée chez les sujets obèses. Par ailleurs, toujours en resting-state, l'activité du cortex somatosensoriel des sujets obèses semble supérieur à celui des sujets normopondéraux

(Wang et al., 2002a). Enfin, les travaux de Marques et ses collaborateurs montre une activité cérébrale basale supérieure chez les obèses par rapport aux normopondéraux dans le cortex cingulaire postérieur et le cervelet postérieur (Marques et al., 2014).

### Intervention

Les effets bénéfiques du recours à la chirurgie bariatrique sur la normalisation des paramètres physiologiques tendent à être unanimement reconnus. En revanche, on sait encore peu de choses sur l'impact d'une telle intervention sur le système hédonique et les études actuellement disponibles, peu nombreuses, peuvent montrer des effets contradictoires.

En termes de signalisation dopaminergique, dans une investigation de Steel et ses collègues (Steele et al., 2010), il apparaît que six semaines après une chirurgie bariatrique, 4/5 patients montrent une augmentation de la fixation DA D2/D3 R dans le striatum proportionnellement à leur perte de poids. A l'inverse, une étude de Dunn et ses collaborateurs (Dunn et al., 2010) révèle que sept semaines après chirurgie bariatrique, il y a une diminution de la fixation DA D2/D3 R dans l'hypothalamus, le thalamus, la SN, le striatum ventral et dorsal, et l'AMY.

En termes de métabolisme basal, les études suggèrent une normalisation induite par la chirurgie bariatrique. Il a été observé une réduction du métabolisme du cortex cingulaire postérieur, alors suractivé en pré-opératoire, chez des femmes obèses ayant subi un *bypass* gastrique (Marques et al., 2014) et une réduction du métabolisme dans le PUT et l'insula (Wiemerslage et al., 2017). Cette étude n'a également pas montré de différence de performance des fonctions cognitives entre obèses et non-obèses. Il s'avère enfin que la *sleeve* et le *bypass* sont en mesure de normaliser le métabolisme cérébral basal en situation de clamp insulinémique (Tuulari et al., 2013).

A ma connaissance, aucune étude ne s'est intéressée au métabolisme cérébral basal pré/post régime restrictif.



## Anticipation de la récompense

### Obésité

Une expérience faite chez des femmes montre que les obèses ont une plus forte activation du cortex gustatif (insula et frontal operculum) et somatosensoriel en réponse à l'anticipation et à la consommation d'un aliment sucré par rapport à des sujets normopondéraux (Stice et al., 2008). Dans une autre étude, il apparaît que les femmes obèses montrent une activation plus importante en réponse à un stimulus visuel palatable *vs.* non palatable comparées aux femmes non-obèse, dans l'OFC, l'AMY, le vStr, le mPFC, l'insula, l'ACC, le VP, le CAU et l' HPC (Stoeckel et al., 2008b). Une étude a également mis en évidence une activation sélective du striatum (CAU gauche et PUT droit) en réponse à des images d'aliments denses en énergie chez des sujets obèses comparés à des sujets normopondéraux : il semblerait y avoir une activité partiellement IMC-dépendante (coefficients de corrélations  $r$  compris entre 0,50 et 0,56, expliquant donc entre 30 et 40% de la variabilité) des aires cérébrales associées à l'information gustative (insula, OFC latéral), à la motivation (OFC), et aux fonctions liant mémoire et émotion (cortex cingulaire postérieur) sur la population entière, *i.e.* sujets obèses et normopondéraux confondus (Rothmund et al., 2007). Une analyse intragroupe centrée sur les sujets obèses montre cette fois une corrélation plus importante entre IMC et signal BOLD dans le GP gauche et l'OFC gauche ( $r = 0,76$  et  $r = 0,71$  respectivement, expliquant plus de 50% de la variabilité) (Rothmund et al., 2007). Une étude faite sur des enfants obèses ou en surpoids comparés à des enfants normopondéraux montre une activation accrue du dlPFC en réponse à des images alimentaires chez les sujets obèses ou en surpoids, mais, contrairement à l'étude précédente, les sujets normopondéraux montraient une activité cérébrale supérieure dans le CAU et l'HPC (Davids et al., 2009). Ce dernier résultat portant sur le CAU rejoint

celui d'une autre étude montrant une activité accrue du CAU chez des femmes obèses en réponse à un stimulus palatable *versus* neutre (Babbs et al., 2013).

Une méta-analyse basée sur 7 études d'imagerie IRMf qui ont étudié les réponses neurales à des stimuli visuels alimentaires *versus* non alimentaires a montré que les sujets obèses présentaient une activation accrue du dmPFC gauche, du cortex parahippocampique droit, du gyrus precentral (moteur) droit et de l'ACC droit, mais une activité réduite dans le dlPFC droit et dans le cortex insulaire gauche (Brooks et al., 2013), résultats qui semblent contradictoires par rapport à ceux de Davids et al. (2009).

### Intervention

La chirurgie bariatrique induit une plasticité de l'activité neuronale en réponse à des stimuli visuels alimentaires. Dans une étude menée sur 5 femmes obèses ayant eu recours à un *bypass* gastrique, il apparaît une diminution de l'activité de l'insula, du vmPFC et du dlPFC chez les sujets à jeun un mois après l'opération. Aucune différence significative n'a été trouvée chez les sujets rassasiés. Les auteurs soulignent clairement le fait que ces résultats sont incohérents avec les hypothèses de départ supposant qu'une différence plus importante serait observée chez les individus à l'état rassasié par rapport à l'état à jeun, et rappellent le faible effectif impliqué (n=5) (Ochner et al., 2012). La même équipe a également mené une investigation sur 10 femmes obèses, un mois pré- et post-chirurgie type RYGB : ils ont montré une réduction de l'activité de la VTA, du NAc, du PUT, du PCC et du dmPFC en réponse à des stimuli visuels et/ou auditifs (par exemple les sujets pouvaient entendre : « *brownie au chocolat* ») relatifs à des aliments denses en énergie, et ces patientes rapportaient une moindre envie de consommer ces aliments (Ochner et al., 2012). Ils ont aussi montré que la réduction de l'activation des régions mésolimbiques seraient associée à une réduction du *wanting* mais pas du *liking* (Ochner et al., 2011). Dans une autre étude effectuée

sur 10 sujets obèses, des mesures par IRMf ont mis en évidence une réduction des réponses cérébrales dans le mPFC, l'insula, et le dlPFC (inferior frontal gyrus), et une augmentation des réponses dans l'apFC trois mois après une chirurgie de type *gastric-banding* (Bruce et al., 2012). Une autre étude s'est intéressée à la prédictibilité de l'efficacité de la chirurgie bariatrique, en termes de perte de poids, en fonction des réponses cérébrales à des stimuli visuels alimentaires pré-chirurgie. A jeun, une activité accrue des aires temporales et frontales inférieures, en réponse à des stimuli visuels alimentaires semble prédire une meilleure perte de poids post-intervention ( $0,70 < r < 0,80$ ) de type anneau gastrique (*adjustable gastric banding*) (Ness et al., 2014). De manière intéressante, une étude menée chez le rat montre que les animaux ayant subi un RYGB répondent plus intensément à un test de conditionnement impliquant une récompense alimentaire palatable (bacon), que les autres groupes expérimentaux (*sham-operated*), ce qui traduit une forte anticipation des animaux (Thanos et al., 2015). Cette anticipation accrue chez les RYGB en comparaison des autres groupes se traduit au niveau neuronal par une réactivité accrue en réponse à l'anticipation de bacon *versus* un aliment standard dans les aires cérébrales dédiées aux processus subjectifs d'anticipation de récompense (cervelet droit et médian), aux processus gustatifs (PBN médian), et aux processus cognitifs de la récompense et de la motivation/addiction (ATV dorsale) (Thanos et al., 2015). En comparaison, le groupe Sham-*AdLibitum* montre des réponses cérébrales au niveau de l'aire visuelle primaire et du cortex retrosplénial (faisant partie du *default mode network - DMN*<sup>5</sup>) (Thanos et al., 2015).

Toujours sur la prédictibilité de l'efficacité d'une intervention, mais de type psychosocial cette fois, il apparaît qu'une réponse accrue des aires cérébrales associées aux processus motivationnels (NAc, ACC, Insula) et attentionnels (Occipital, fusiform and PFC) à un

---

<sup>5</sup> Le Default Mode Network comprend le cortex préfrontal, le cortex cingulaire postérieur et le lobe inférieur pariétal bilatéral/gyrus angulaire et correspond à un état basal des fonctions cérébrales (Garrity, 2007; Horn et al., 2014)

stimulus visuel alimentaire dense en énergie est prédicteur d'une moindre perte de poids post-intervention. A la suite du traitement, les sujets n'ayant pas réussi à maintenir leur perte de poids montraient aussi une activation plus importante de l'insula, du gyrus fusiforme, du PUT et de l'ATV (Murdaugh et al., 2012). Il a aussi été montré qu'une perte de poids de 10% induite par une restriction calorique semble en mesure d'optimiser les réponses à des images d'aliments au niveau du système limbique (tronc cérébral - NTS, PBN –globus pallidus et cortex parahippocampique), et de prise de décision (inferior frontal – BA 47=*pars orbitalis* - et middle frontal gyrus - BA9 =dIPFC) (Rosenbaum et al., 2008). Deux expériences de Stice et ses collaborateurs (Stice et al., 2013) ont également montré qu'une restriction calorique en aiguë (restriction importante sur une courte période) était en mesure d'augmenter les réactions neuronales à des stimuli visuels alimentaires palatables dans l'OFC, le gyrus précentral, le cervelet, plusieurs aires visuelles, le système de prise de décision/motivation (PUT, dIPFC, vIPFC, thalamus), et qu'une restriction à plus long terme (15 jours) induisait des réponses accrues dans le precuneus, le mPFC, le cuneus, le dIPFC et le pCC.

### *Réception de la récompense*

#### *Obésité*

En termes d'intégration olfactive, des études ont mis en évidence une altération de l'olfaction chez les individus obèses, à la fois chez le rat (Lacroix et al., 2015) et chez l'Homme (Richardson et al., 2004). En amont d'une pathologie d'obésité, il s'avère que l'exposition chronique à une alimentation de type Western Diet (WD) altère l'acuité olfactive (Stevenson et al., 2016; Thiebaud et al., 2014). Or, l'olfaction constitue un élément majeur de l'intégration sensorielle de la flaveur des aliments et est donc susceptible de moduler de façon significative le comportement alimentaire, comme cela a été mentionné plus haut.

Concernant la perception gustative, les résultats divergent. Certains travaux suggèrent que la sensibilité gustative ne serait pas altérée chez les obèses par rapport aux sujets normopondéraux (Pepino et al., 2014; Scruggs et al., 1994). Pourtant, d'autres études suggèrent que le sucre et le sel seraient moins intensément perçus chez les sujets obèses (Ob) ou en surpoids (Ov) (Bartoshuk et al., 2006; Sartor et al., 2011). Les auteurs ont pourtant observé une tendance à une sensation de plaisir plus élevé chez les Ob/Ov (en particulier les sujets masculins) en réponse au goût sucré. Bartoshuk et ses collaborateurs suggèrent que l'altération du goût chez les obèses pourrait expliquer le développement d'une préférence pour des aliments gras (Bartoshuk et al., 2006), le gras étant connu pour potentialiser l'intensité des saveurs (Metcalf and Vickers, 2002). Cela expliquerait la préférence des sujets obèses, par rapport aux normopondéraux, pour les aliments gras et la surconsommation qui peut en découler (Drewnowski, 1997). Enfin, il apparaît également que les Ob/Ov font de plus fortes associations implicites positives que les individus normopondéraux face à des aliments sucrés (*Implicit Association Test – IAT* - voir (Greenwald and Nosek, 2001) (Sartor et al., 2011).

Concernant l'intégration neuronale d'un stimulus gustatif, une étude faite chez le rat a montré que les réponses du PBN étaient plus fortes chez les rats obèses que chez les rats normopondéraux, les réponses les plus fortes ayant été enregistrées pour les concentrations plus élevées de saccharose (Hajnal et al., 2010). La réponse cérébrale à la perception d'un aliment sucré, calorique ou non (Szalay et al., 2012) est supérieure chez les femmes obèses comparées aux normopondérales au niveau i) des structures cérébrales gustatives : insula, frontal operculum (Eric Stice et al., 2008; E. Stice et al., 2010; Szalay et al., 2012), OFC (Szalay et al., 2012) ; ii) des structures de prise de décision : ACC, *pars opercularis* (Szalay et al., 2012) ; iii) somatosensoriel (Stice et al., 2010; Stice et al., 2008) et iv) plusieurs structures subcorticales de la récompense : NAc, pallidum, AMY (Szalay et al., 2012) et PUT

(Babbs et al., 2013; Szalay et al., 2012), qu'il soit sucré non calorique, calorique ou amer. Inversement, il semblerait que la perception gustative d'un repas liquide réduise l'activité de l'hippocampe chez les individus obèses mais pas chez les individus normopondéraux (DelParigi et al., 2004). Chez les individus obèses, on observe aussi une moindre activation du cortex préfrontal dorsolatéral (dlPFC) à la suite d'un repas (statistiques non corrigées) (Le et al., 2006). Toujours en comparant des individus obèses versus normopondéraux, il apparaît que le CAU est moins activé chez les obèses en réponses à la réception de milkshake par rapport à une boisson neutre (Babbs et al., 2013; Eric Stice et al., 2008) et ce résultat se retrouve chez des sujets en surpoids qui ont continué à prendre du poids par rapport à des sujets stabilisés (Stice et al., 2010). Une moindre activation du CAU a pu être corrélée à une impulsivité accrue (Babbs et al., 2013).

De manière intéressante, une investigation menée sur des adolescents non obèses mais à fort ou faible risque de développer une obésité – catégorisation basée sur la présence ou absence d'obésité parentale – a révélé que les sujets à fort risque d'obésité étaient caractérisés par une activation accrue de l'operculum frontal et pariétal, et du CAU en réponse à la réception d'un milkshake (Stice et al., 2011). Une autre étude avait d'ores et déjà montré un effet similaire du statut pondéral des parents sur le niveau d'intensité de perception du sucre et du gras, les enfants de parents obèses étant plus réactifs (Epstein et al., 1989).

### Intervention

En plus de la réduction des quantités ingérées (Bray et al., 1976; Kenler et al., 1990), une intervention chirurgicale de type RYGB induirait une réduction de l'impact des signaux alimentaires extérieurs sur le comportement alimentaire, réduirait l'influence des émotions, l'appétence pour le sucre et le désir de consommer des aliments sucrés et de type *fast-food* mais sans modifier la sensibilité au goût (Pepino et al., 2014). S'il est difficile de conclure quant à l'altération de l'acuité gustative entre les sujets obèses et les sujets normopondéraux,

il semblerait que procéder à un RYGB induirait une augmentation significative de l'acuité gustative pour l'acide et l'amer, potentiellement associée à une réduction (non significative) de cette acuité pour le sucre et le sel ce qui semble contredire l'étude précédente (Scruggs et al., 1994). Effectivement, dans une étude portant sur 127 patients obèses, 82% des patients ayant subi un *by-pass* déclarent une modification de leur perception gustative après la chirurgie, et 59% rapportent que ce changement de perception consiste en une réduction de l'acuité gustative (=intensité de la perception) (Scruggs et al., 1994; Tichansky et al., 2006). Enfin, 68% disent avoir développé des aversions alimentaires, en particulier pour les aliments sucrés et la viande (Burge et al., 1995; Tichansky et al., 2006), et 83% des patients s'accordent à dire que la perte du goût optimise la perte de poids (Tichansky et al., 2006). Cependant, d'autres travaux montrent à l'inverse une augmentation de la sensibilité au sucre post-opérative (Bueter et al., 2011; Burge et al., 1995), pouvant être associée à un rejet de cette saveur (Burge et al., 1995) ou pas (Bueter et al., 2011). Concernant d'autres détections de saveurs comme l'amer, certaines études ne rapportent aucun changement de perception (Burge et al., 1995), alors que d'autres témoignent d'une augmentation de la sensibilité, y compris pour l'acide (Scruggs et al., 1994). En termes de comportement, une chirurgie *by-pass* réduit la consommation d'aliments palatables chez le rat (Bueter et al., 2011; Hajnal et al., 2010; Shin et al., 2010; Tichansky et al., 2011; Zheng et al., 2009) mais cet effet est réduit en cas d'exposition préopératoire au sucre (Bueter et al., 2011). Cette réduction du *wanting* pour des aliments palatables semble liée, chez le rat, à une diminution du *liking* pour ces aliments : les animaux ayant subi un *by-pass* montrent des réponses orofaciales plus positives en réponse à de faibles concentrations de saccharose par rapport aux fortes concentrations (Shin et al., 2010). Cette modification des préférences alimentaires se traduit par une réduction de l'attrait pour les aliments sucrés et/ou gras (Bray et al., 1976; Kenler et al., 1990; Olbers et al., 2006), associée à une augmentation de la consommation de protéines (Kenler et

al., 1990). Il est important de noter cependant que la période de transition alimentaire qui suit la chirurgie induit, malgré un choix accru d'aliments de faible énergie, des épisodes d'intolérance fréquents pour ces aliments (Thomas and Marcus, 2008).

Au niveau neuronal, le *by-pass* rétablit l'intensité de réponse du PBN lors d'une stimulation orale au saccharose chez le rat (Hajnal et al., 2010). A ma connaissance, aucune étude n'a exploré l'effet de la chirurgie bariatrique sur les réponses neuronales à une stimulation gustative. (Pour revues, voir : Behary and Miras, 2015; Miras and le Roux, 2010; Shin and Berthoud, 2011).

Le recours à une restriction calorique a aussi des effets sur la perception gustative. Il a été montré qu'une restriction calorique basée sur une approche comportementale de gestion du poids induisait une réduction du *liking* pour les aliments riches en sucres et en graisses, et augmentait la sensibilité pour les aliments pauvres en sucre/gras (Epstein et al., 1989). De la même manière, la perte de poids induite par une restriction calorique couplée à de l'activité physique réduit la leptine plasmatique et augmente la sensibilité gustative au sucre (Umabiki et al., 2010). Chez des rats rendus obèses *via* l'exposition à un régime riche en gras et en sucre, une perte de poids par restriction calorique permet de réduire la palatabilité des fortes concentrations de sucre, mais sans augmenter la palatabilité des faibles concentrations (Shin et al., 2011). La sensibilité gustative serait par ailleurs un bon prédicteur de l'efficacité d'un régime, comme l'a montré une étude menée sur 39 adolescents obèses : une acuité gustative élevée a été associée à une réduction limitée de la néophobie, donc à une moindre acceptation des remaniements alimentaires imposés par un régime (Monneuse et al., 2008). En termes d'activité cérébrale, une restriction calorique aiguë induit une augmentation de la réponse de l'insula à la réception d'un aliment palatable (milkshake), alors qu'une restriction calorique sur du plus long terme (15 jours) induit une réponse accrue du CAU, de l'hippocampe, du gyrus précentral et des aires visuelles (cortex fusiforme et occipital) (Stice et al., 2013).



## Théorie du *Shift* hédonique

Pour le moment, les phénotypes neurologiques des TCA sont très mal connus (Val-Laillet et al., 2015 ; Ziauddeen et al., 2015). On sait cependant que les caractéristiques comportementales et cérébrales en lien avec les fonctions hédoniques sont différentes chez les obèses en comparaison de sujets sains (Stice et al., 2010, a ; Stoeckel et al. 2008 ; Yokum et al., 2011). D'autres études ont illustré l'existence d'anomalies cérébrales liées à l'obésité (Wang et al., 2001 ; Val-Laillet et al., 2011 ; Val-Laillet et al., 2015), ainsi qu'une corrélation négative entre l'IMC et l'intensité de la réponse du striatum lors de la consommation d'un aliment sucré (Stice et al., 2010, b).

Par ailleurs, il a été montré que des adolescents de poids normal mais à fort risque d'obésité (antécédents familiaux) expriment des réponses cérébrales plus élevées dans le striatum dorsal que des sujets à faible risque d'obésité en réponse à un stimulus alimentaire visuel (Stice et al., 2011). Ce résultat semble corroborer la théorie de la susceptibilité génétique (Genetic susceptibility, Stice et al., 2008a). Deux autres théories, *a priori* opposées, tentent d'expliquer le lien entre obésité, altérations cérébrales et perte de contrôle de la prise alimentaire. Il s'agit de la théorie du déficit de récompense (Reward deficit theory, Wang et al., 2001) et de la théorie de l'excès de récompense (Reward surfeit theory, Stice et al., 2011). Selon la théorie de l'excès de récompense, la perception sensorielle initiale d'aliments palatables par des personnes à risque traduit une hypersensibilité à la récompense, caractéristique susceptible d'exacerber le comportement de consommation, à l'origine de l'installation de la chronicité de ce comportement par le biais d'un mécanisme d'habituation voire de conditionnement. La consommation habituelle d'aliments palatables conduirait au développement d'une hypersensibilité des régions cérébrales de l'attention et de la récompense à des stimuli prédisant une récompense alimentaire – *incentive sensitization theory* (Robinson & Berridge,

2000 ; 2008), ce qui favoriserait et maintiendrait l'hyperphagie, et donc le risque de prise de poids (Davis et al., 2004; Dawe and Loxton, 2004). Par la suite, cette consommation excessive conduirait à une désensibilisation du système de récompense (*hypo-responsiveness*), par une régulation négative du système dopaminergique (striatum) et des zones inhibitrices de la réponse aux stimuli alimentaires (cortex préfrontal), en accord avec la théorie du déficit de la récompense – *reward deficit theory* (Wang et al., 2002).

L'hyposensibilité consécutive s'apparentant aux mécanismes de dépendance aux drogues, elle contribuerait à l'escalade de la surconsommation pour compenser cette déficience (Blum et al., 2000; Wang et al., 2002b), à l'apparition (ou au maintien) de TCA et, *in fine*, de l'obésité. Ce basculement (*shift*) entre hypersensibilité et hyposensibilité traduirait l'existence d'un phénomène dynamique des processus neurocomportementaux cognitifs et hédoniques, et a été décrit en tant que modèle de vulnérabilité dynamique de l'obésité (Burger & Stice, 2011 ; Stice et al., 2011; Burger & Stice, 2014)

Ainsi, nous ne savons pas encore dans quelle mesure la consommation chronique de nourritures palatables (indépendamment d'une prise de poids), peut conditionner l'émergence d'une plasticité neuronale et la mise en place du basculement ou « *shift* » dans les processus hédoniques et cognitifs qui régulent les choix et la prise alimentaires. La compréhension de ces mécanismes nous permettrait par la suite de caractériser les altérations neuro-comportementales imputables à la prise de poids (ségrégation entre l'impact du régime alimentaire et celui de la variation pondérale). Enfin, nous ignorons encore dans quelle mesure les stratégies d'intervention, régimes ou chirurgies, sont en mesure de rétablir ces processus.

# Objectifs et hypothèses de travail

## Objectifs

Le modèle de vulnérabilité dynamique de l'obésité (*dynamic vulnerability model of obesity*) propose l'existence d'un basculement des phénotypes neuronaux au cours de la prise puis de la perte de poids. Si l'impact de l'obésité/surpoids sur les processus neuro-comportementaux relatifs à la prise alimentaire, à la cognition et au statut affectif (stress, dépression) commence à être bien décrit, que ce soit au niveau de l'environnement périnatal ou bien pendant l'adolescence, il n'est pour le moment pas possible de dissocier clairement les conséquences d'un régime type Western diet (WD) *per se*, c'est-à-dire sans prise de poids, de celles induites par la prise de poids. De plus, si l'efficacité des stratégies interventionnelles visant à perdre du poids est bien décrite d'un point de vue métabolique, il demeure encore de nombreuses zones d'ombre d'un point de vue neuro-comportemental.

**L'objectif général de ce travail de thèse est donc de mettre en évidence ce basculement (*shift*) dans les processus neuro-comportementaux hédoniques et cognitifs, afin de déterminer dans quelle mesure le régime alimentaire, le poids, et le type d'intervention (chirurgie ou régime) modulent la plasticité neuronale et les sorties comportementales sous-jacentes.**

Déterminer l'impact d'un régime WD sans prise de poids sur les processus neurocomportementaux constitue donc le premier objectif de cette thèse. Nous verrons comment l'exposition périnatale à un régime type WD sans obésité maternelle, module les réponses neuro-comportementales chez les descendants adolescents/jeunes adultes normopondéraux dans le premier article présenté dans ce manuscrit (Article 1 projet *Sweet-Lip Kid – SLK*). Puis nous verrons comment l'exposition chronique directe à un régime WD

module les réponses neuro-comportementales chez l'adolescent/jeune adulte (Article 2 - Phase 1 du projet *Hed-O-Shift* – HOS – miniporc, Article 3 et 4 humain). Nous verrons ensuite dans quelle mesure le développement de l'obésité module le comportement alimentaire et le status affectif et motivationnel (Article 2 - Phase 2 d'HOS). Enfin, nous étudierons les modulations neuro-comportementales induites par un bypass gastrique Roux-en-Y (BP) comparées à celles induites par une restriction calorique seule (Article 2 – Phase 3). Ainsi, nos questions de recherche sont :

1) L'exposition chronique au WD altère-t-elle les processus cognitivo-comportementaux et les processus cérébraux sous-jacents même sans prise de poids ? Qu'en est-il de la fenêtre d'exposition ?

2) En quoi la prise de poids induit-elle des remaniements neuro-comportementaux spécifiques différents de ceux induits par un WD sans prise de poids ?

3) Quels sont les bénéfices apportés par la perte de poids ? Qu'en est-il de la différence entre chirurgie bypass et régime seul ?

Chacune de ces questions de recherche s'est posée en termes de processus neuro-comportementaux relatifs à l'anticipation alimentaire, de choix et de prise de décision alimentaire, et de perception de l'aliment.

## Hypothèses

Le modèle de vulnérabilité dynamique tend à concilier les différentes théories qui tentent d'expliquer l'apparition et l'extinction des addictions alimentaires. La première idée suppose qu'une hypersensibilité aux ingrédients qui confèrent sa palatabilité à un aliment (*e.g.* le fructose) serait à l'origine d'un attrait accru pour ce type de denrée, impliquant une activité accrue des aires cérébrales gustatives (en particulier l'insula) et d'évaluation hédonique (OFC, NAc) en réponse à la perception gustative (et/ou olfactive) de ces aliments, en amont de toute

pathologie (addiction alimentaire et obésité). Les conséquences positives de la consommation de ces aliments sur le plaisir ressenti par les individus favoriseraient les associations stimulus-réponse au niveau du striatum dorsal (CAU + PUT) et de l'HPC, débouchant sur une conversion du comportement alimentaire contrôlé en comportement d'habitude, correspondant à un phénomène de conditionnement, toujours en amont du développement d'un surpoids. Ce phénomène s'accompagnerait d'un métabolisme accru dans le PUT qui contrôle les comportements habituels, et dans les aires relatives aux processus mnésiques telles que l'HPC (mais aussi paraHPC, fornix, dlPFC, qui jouent un rôle majeur dans la mémorisation des stimuli et de leurs conséquences, impliquées dans les rechutes lors d'addiction aux drogues), de même qu'une baisse des réponses cérébrales dans les aires inhibitrices (aPFC, CAU). Par ailleurs, la réallocation des ressources attentionnelles vers l'alimentation pourrait induire une modification des systèmes de prise de décision lors de choix alimentaires, avec une augmentation du métabolisme de l'ACC. Enfin, cette configuration affective vis-à-vis de l'aliment serait à même de promouvoir les attentes hédoniques face à un aliment palatable, c'est-à-dire d'accroître les réponses neuronales impliquées dans l'anticipation de la récompense alimentaire, soit l'insula, l'OFC, le NAc, l'AMY et l'HPC. D'un point de vue comportemental, il en résulterait une appréciation hédonique plus élevée pour ce type d'aliment, associée à une consommation accrue (plus grande quantité ingérée) voire plus compulsive (choix plus rapide) d'aliments palatables, débouchant sur une modification de la microstructure du repas (augmentation de la fréquence des bouchées résultant d'un temps de mastication réduit).

L'étape suivante correspondrait au développement du surpoids pouvant mener jusqu'à l'obésité à la suite d'une surconsommation prolongée d'aliments denses en énergie. Comme la plupart des études ne distinguent pas les effets de la consommation chronique d'aliments palatable de ceux de l'obésité, et qu'il est supposé que l'obésité serait potentiellement liée à

une addiction alimentaire exprimée justement par cette surconsommation, il reste difficile d'émettre des hypothèses spécifiques à la prise de poids. L'obésité/surpoids s'accompagnerait d'une réponse neuronale accrue en réponse à la perception d'un goût sucré dans les aires gustatives (insula, operculum frontal), dans les aires attentionnelles et de prise de décision (ACC), et dans les aires de la récompense (NAc, PUT) et des émotions (AMY). A l'inverse, une réduction de la réponse dans l'HPC, le CAU et le dlPFC. D'un point de vue comportemental, l'obésité devrait s'accompagner d'une détérioration du statut affectif et émotionnel, des capacités cognitives et de la motivation. Un comportement de type grignottage est attendu avec un maintien de la fréquence élevée des bouchées, en dépit du rassasiement.

La perte de poids induite par une restriction calorique associée à un bypass gastrique devrait permettre de récupérer une activité cérébrale optimisée, en réponse au sucre, dans le CAU, et le dlPFC, et de réduire les réponses dans le NAc, le PUT, l'AMY, l'ACC et l'OFC/insula. En termes comportementaux, le bypass devrait réduire les comportements anxieux et rétablir la motivation. Une réduction de la fréquence des bouchées est aussi attendue (ralentissement de la prise alimentaire), de même qu'une réorientation des préférences alimentaires vers l'aliment le moins sucré.

La perte de poids induite par une restriction calorique seule devrait induire une augmentation du métabolisme cérébral dans le CAU, l'HPC et le gyrus précentral (moteur) en réponse au goût sucré. D'un point de vue comportemental, il est attendu une réduction du *liking* pour l'aliment sucré sans augmenter celui pour l'aliment pauvre en sucre. Une restriction calorique étant associée à un niveau de stress élevé, le maintien des comportements de type anxieux est attendu, mais associé à un rétablissement de la motivation générale des animaux. Un effet délétère sur la mémoire est également supposé.

# **METHODOLOGIE GENERALE**

L'environnement nutritionnel dans lequel nous évoluons offre un accès facilité aux aliments riches en gras et/ou en sucre/sel, donc denses en énergie, largement encouragé par les médias (publicité) et par notre mode de vie sédentaire. Cette surabondance d'aliments transformés et à haute teneur calorique, dits palatables, a donné naissance à un type de régime occidental plus communément défini sous l'appellation *Western Diet* (WD). L'exposition à ce type de régime WD est considérée comme un facteur majeur dans l'émergence des troubles des conduites alimentaires et de l'obésité. La chronicité de l'exposition à ce type de denrée pendant les périodes sensibles du développement, telles que la période périnatale et l'adolescence, est en mesure de moduler la plasticité cérébrale dans les zones de la récompense dont les signaux vont outrepasser ceux de la régulation homéostatique, ce qui peut mener à une addiction alimentaire, puis/voire à l'obésité. Le bypass gastrique est la stratégie interventionnelle la plus efficace à ce jour pour induire une perte de poids et normaliser les paramètres physiologiques et métaboliques des patients, de même que certains paramètres neuro-comportementaux. Cependant, de nombreuses zones d'ombre demeurent sur la dynamique neuronale répondant aux variations de régime alimentaire et pondérales, et il est crucial de cibler les mécanismes neuronaux impliqués dans la régulation du comportement alimentaire afin de proposer de nouvelles pistes thérapeutiques et préventives des TCA.

L'adolescence constitue la période la plus critique du développement pour l'apparition des désordres alimentaires. **Ainsi, l'ensemble de ce travail de thèse s'intéresse aux phénotypes neuro-comportementaux d'adolescents/jeunes adultes ayant été exposés soit pendant la période périnatale soit directement pendant l'adolescence, à un régime WD.**

A chacune des périodes d'exposition et pour chaque phase de test, nous avons analysé :

- Les facultés cognitives d'apprentissage et de mémorisation en lien avec le statut affectif et émotionnel des individus ;



- Le comportement alimentaire en termes de préférence/choix, de quantité ingérée/motivation, et de microstructure du repas ;
- Le métabolisme cérébral basal, ou en réponse à l'anticipation d'une récompense alimentaire (en situation de choix), ou à une stimulation sucrée *per os*.

Nous nous sommes d'abord intéressés à l'impact de l'exposition périnatale à un régime WD, *via* le régime maternel (les mères n'étant pas en surpoids), sur les profils neuro-comportementaux des descendants. Cette étude a été menée chez le miniporc Yucatan. Les tests comportementaux de holeboard, de labyrinthe, de choix et de motivation alimentaire (ratio progressif) ont été effectués afin d'étudier l'effet du régime maternel sur la mémoire spatiale (de travail et de référence), la motivation, le statut affectif et émotionnel et le comportement alimentaire. Une imagerie cérébrale SPECT a permis d'étudier la disponibilité du transporteur dopaminergique (DAT), et une imagerie PET a permis d'étudier le métabolisme cérébral basal du glucose.

Ensuite nous avons étudié l'impact d'une exposition directe, par consommation quotidienne, d'un régime WD sans excès de poids (isocalorique) sur les individus. Cette étude a été menée à la fois chez l'Homme et sur le modèle miniporc Yucatan afin de pouvoir explorer différentes fonctions mise en jeu dans le comportement alimentaire, à savoir l'anticipation (humain), la prise de décision (humain), la perception gustative (miniporc), mais aussi les comportements associés en termes de préférences alimentaires (miniporc et humain), de motivation alimentaire (miniporc), et enfin en termes de cognition en regard du statut émotionnel et motivationnel (miniporc). L'exposition au régime WD a été déterminée chez les sujets humains normopondéraux par un questionnaire de fréquence alimentaire afin d'identifier une population forte consommatrice d'aliments palatables (*Western type*

*consumer* – WTc) et une population faible consommatrice de tels aliments (*Prudent type consumer* – PTc). Chez le miniporc, un groupe d'animaux a été exposé au régime WD (groupe WD) et a été comparé à un groupe témoin alimenté avec un régime standard (SD). Ainsi, le groupe WD miniporc correspond au groupe WTc humain, et le groupe SD miniporc correspond au groupe PTc humain. Chez l'humain, le *liking* (appréciation hédonique et préférences) a été étudié par questionnaire, le *wanting* (choix alimentaire) a été étudié par un test de choix en IRMf, qui a permis d'enregistrer les réponses cérébrales en situation de prise de décision. Chez le porc, le *liking* et le *wanting* ont été étudiés par un test de choix alimentaire (préférence = *liking*, quantités ingérées/choix = *wanting*) ; une imagerie cérébrale PET avec stimulation sucrée a permis d'étudier les réponses cérébrales à cette perception gustative permettant d'extrapoler sur le *liking*. D'autres auteurs ont déjà soulevé la pertinence du recours à l'imagerie pour étudier les expressions de *liking* chez l'animal en parallèle des approches par questionnaire chez l'humain, et le recours aux tests comportementaux chez l'animal en parallèle de l'imagerie cérébrale chez l'Homme (qui n'exclut pas le questionnaire pour étudier le *wanting* (Berridge, 2009; Berthoud and Zheng, 2012; Grill and Norgren, 1978). Chez le miniporc, des informations sur le niveau de stress/anxiété et de motivation ont aussi été relevées, permettant de faire le lien entre alimentation et statut psychologique.

Les miniporcs ont ensuite été rendus obèses avant de subir une restriction calorique associée ou non à un *bypass* gastrique. Les mécanismes neuro-comportementaux évoqués ci-dessus ont également été explorés avant et après perte de poids.

Un tableau récapitulatif des tests effectués est disponible à la fin de la section « Méthodologie générale » (Tableau 5).

**Article 1: *A maternal Western diet during gestation and lactation modifies adult offspring's cognitive and hedonic brain processes, behavior and metabolism in Yucatan minipigs.***

Agrément No. A35–622 et Authorisation No. 35-88. Approuvé par le comité d'éthique d'Ile-et-Vilaine (projet N°01299.01).

Le projet SLK avait pour objectif de déterminer l'impact à long terme du régime maternel, sans obésité, sur les processus neuro-comportementaux hédoniques et cognitifs de la descendance, s'intéressant ainsi à la période sensible périnatale.

Pour ce projet, 17 truies ont été alimentées soit avec un aliment WD (aliment *High Fat Fructose* - HFF, N=9) soit avec un aliment SD (N=8) pendant les 11 dernières semaines de gestation (108 jours) et toute la lactation (28 jours). Dès le sevrage, les porcelets (N=32) des deux groupes (SD et WD) ont reçu une ration isocalorique d'un aliment standard. Les animaux normopondéraux ont été testés une première fois à l'âge de 18 mois (*i.e.* phase *Lean*), puis ont été soumis à un challenge obésogène (aliment *High Fat Sucrose* – HFS, *ad libitum*) de 5 semaines (*i.e.* phase *Overweight*).

Pendant la phase *Lean*, les animaux ont participé à des tests comportementaux, comprenant un test de cognition alimentaire (*Holeboard*), un test de mémoire spatiale (*Alley-maze test*), un test de choix alimentaire (*Two-choice food test*) et un test de motivation alimentaire avec conditionnement opérant selon un ratio progressif (*Operant conditioning with Progressive ratio test*); leurs phénotypes neurobiologiques ont été étudiés selon deux modalités d'imagerie cérébrale, à savoir une imagerie SPECT (*Single-Photon Emission computed Tomography*) pour évaluer la densité de transporteurs dopaminergiques (DAT), et une

imagerie PET (*Positron Emission Tomography*) pour évaluer le métabolisme cérébral du glucose à l'état basal (sans stimulation). Par ailleurs, un certain nombre de mesures ancillaires et prélèvements biologiques ont été effectués sur les animaux, comprenant des prélèvements sanguins pour l'établissement des profils glucidiques (dosages plasmatiques insuline, glucose) par IVGTT, et lipidiques (dosages plasmatiques AGV, TG, Chol), et le statut inflammatoire (dosage plasmatique de l'haptoglobine) ; des prélèvements de fèces pour la caractérisation de l'activité microbienne par dosage des Acides Gras à Courte Chaîne (AGCC, ou *Short Chain Fatty Acids*, SCFAs). Le poids des animaux a été noté toutes les semaines, de même que les quantités d'aliment ingérées (en période *ad libitum*). L'épaisseur de gras sous-cutané a été mesurée par échographie.

Pour la phase *Overweight*, les animaux n'ont participé à aucun test comportemental, ni d'imagerie cérébrale, seuls les prélèvements biologiques ayant été effectués.

Les modalités de test en commun avec le projet Hed-O-Shift sont détaillées dans le paragraphe suivant, et comprennent le Holeboard et l'imagerie cérébrale TEP. Bien que les deux projets incluent un test de double choix alimentaire, le projet SLK a utilisé des cages automatiques contrairement au projet HOS. Les tests seront donc détaillés dans les deux parties.

## Exposition à l'adolescence/jeune adulte : Projet Hed-O-Shift

Ce projet comprend un volet animal, sur le miniporc Yucatan, ainsi qu'un volet humain. Si le volet humain n'a été réalisé que sur des volontaires saines normopondérales, le volet miniporc s'est structuré en trois phases successives : une phase 1 « Normopondérale », une phase 2 « Obèse » et une phase 3 « Intervention ». En phase 3, les animaux ont subi un bypass gastrique Roux-en-Y (BP) et ont été comparés à un groupe témoin *Sham-operated* (Sham) en pair-feeding avec les BP. Les volets humain et animal se rejoignent sur la phase 1 uniquement, les phases 2 et 3 n'ayant fait l'objet d'investigation que chez l'animal.

La phase 1 se propose de tester l'effet d'habitudes alimentaires contrastées, *i.e.* saines (SD chez le porc et PTc chez l'humain) *vs.* de type WD (WD chez le porc et WTc chez l'humain) chez des individus normopondéraux, sur le comportement alimentaire et les processus neuronaux sous-tendant les phénomènes de *liking* et de *wanting*. En phase 1, le contraste d'habitude alimentaire entre groupes a été créé chez le porc en exposant un groupe à un régime standard (SD) et l'autre à un régime type western diet (WD), et chez l'Homme en quantifiant par voie déclarative la fréquence annuelle de consommation d'aliments palatables, en utilisant un questionnaire de fréquence alimentaire, définissant ainsi un groupe dit *Prudent Type consumer* (PTc) et *Western Type consumer* (WTc). Le phénomène de *liking* a été étudié par des tests comportementaux et par imagerie cérébrale TEP avec une stimulation orale au saccharose chez le porc, et par questionnaire utilisant une échelle numérique chez l'Homme. Le *wanting* a été étudié par un test de choix alimentaire (*two-choice test*) et un test de cognition alimentaire (*Holeboard*) chez le porc, et par un test de choix en imagerie par résonance magnétique fonctionnelle (IRMf) chez l'Homme.

**Le volet humain de la phase 1 ayant fait l'objet d'une longue période de validation et d'exécution, tout d'abord par la mise en place de l'étude pilote qui a impliqué la**

**validation de la base de données d'images alimentaire et du protocole d'imagerie sur 16 volontaires, ensuite par la construction et la validation du CPP de l'étude proprement dite (de juin 2016 à mai 2017), et enfin par l'étalement du recrutement des volontaires (près de 600 personnes ont été screenées entre janvier 2017 et juillet 2018 pour obtenir une cohorte de 50 volontaires conformes à tous les critères d'inclusion), les données de l'étude proprement dite, sur 50 volontaires finalement inclus, ne sont pas encore toutes disponibles. De ce fait, la description des résultats de cette étude n'est pas incluse dans ce manuscrit. Seules les données de l'étude pilote de validation sont présentées. Elles abordent la validation méthodologique de l'étude humaine, mais ne permet pas la comparaison des groupes WTc vs. PTc, et donc le parallèle avec l'étude sur le miniporc.**

Sur le volet animal, les animaux ont participé exactement aux mêmes tests à chacune des trois phases.

**Article 2 : *Western diet, obesity, bariatric surgery and caloric restriction modulate the neurobehavioral responses to food in young adult Yucatan minipigs***

Ce protocole a été approuvé par le Comité d’Ethique d’Ile et Vilaine ainsi que le Ministère de l’Enseignement Supérieur et de la Recherche (n°201504280924565).

*Animaux*

Ce protocole impliquait 28 miniporcs Yucatan âgés d’un an au début du protocole : 14 mâles et 14 femelles. Pour ce protocole, 20 animaux ont été exposés à un régime WD (expérimental), et 8 individus ont reçu un régime SD (témoin). Animaux SD et WD sont restés à l’état normopondéral (phase 1). Les 20 animaux WD ont ensuite suivi un processus de prise (Phase 2) puis de perte de poids (phase 3). A chacune des trois phases du protocole, les animaux ont participé à des tests comportementaux (*holeboard* et *two-choice test*), de l’imagerie cérébrale (TEP), un CT-Scan adiposité, des prélèvements biologiques de sang et de fèces, une échographie de lard dorsal.

***Logement et alimentation***

Les animaux étaient logés dans une salle de 50 m<sup>2</sup>, maintenue à une température de 22°C et disposant d’un éclairage artificiel en L/D 15 : 9.

Dès la mise en régime, les animaux ont été placés dans des cages individuelles de 110 x 80 cm de surface en caillebotis et 110 cm de hauteur. Les barreaux espacés de 8 cm autorisaient les contacts entre animaux de cages adjacentes. Ces cages étaient munies d’auges individuelles de 50 cm de longueur. Chaque animal avait accès à l’eau *ad libitum*, et disposait d’une chaînette en métal pour le jeu. Les animaux sont restés dans ces conditions d’hébergement pendant toute la durée du protocole. Une pesée hebdomadaire a été effectuée

tout au long du protocole. Les refus alimentaires ont été relevés tout au long du protocole, permettant le monitoring des quantités ingérées individuelles exactes.

### Protocole général

#### Phase 1 : Isocalorique

Cette phase impliquait 28 individus, dont 8 restés sous régime standard miniporc (SD) et 20 exposés au régime WD. L'exposition au régime WD a débuté 8 semaines avant le début des tests comportementaux, sur les animaux âgés d'un an. L'aliment WD apporte 10,8 MJ/kg d'énergie nette (EN) et le SD 7,27 MJ EN /kg d'aliment.

Sachant que les besoins nutritionnels d'un porc se calculent en fonction du poids métabolique ( $PM = P_{Vif}^{0,75}$  pour le métabolisme basal, les apports journaliers recommandés étant de 0,3017 MJ/kg PM pour le porc conventionnel), pour une ration 100% (*i.e.* couvrant 100% des besoins nutritionnels d'un porc conventionnel en croissance), l'apport d'aliment WD doit être de 28 g/kg<sup>0,75</sup> et l'apport en aliment SD de 41,50 g/kg<sup>0,75</sup>. L'apport alimentaire a été ajusté en continu en fonction de l'évolution de l'état corporel des animaux et de leur poids. La ration journalière a été divisée en plusieurs distributions et/ou ajustée en fonction des périodes de test (Article 2, Supplemental table 1).

#### Phase 2 : obèse

Cette phase impliquait les 20 animaux WD de la phase 1. A l'issue des tests et prélèvement de la phase 1, les animaux WD ont été exposés au régime obésogène, caractérisé par un accès *ad libitum* à l'aliment WD. La consommation individuelle a été mesurée pendant toute la période expérimentale. Les tests de la phase 2 ont commencé 17 semaines après le début du régime pour le batch 6, et 21 semaines après le début du régime pour le batch 7. Les tests se sont



déroulés sur 3 mois. Les animaux ont été rationnés dès la quinzième semaine de régime obésogène (W15) selon un plan de restriction croissant, exprimé en pourcentage des besoins par rapport au poids métabolique que faisaient les animaux au 22/08/2016 (le poids des animaux au 22/08/17 restera le poids de référence pour le calcul des rations jusqu'à la chirurgie) : W15-W16=150%, W17-W26=125%, W27-W29=100%, W30-surgery=80%. Ce rationnement avait pour objectif de limiter la prise de poids et d'assurer la motivation alimentaire nécessaire au déroulement des tests comportementaux.

Afin de tester l'effet du développement de l'obésité, des tests comportementaux, de l'imagerie cérébrale et des prélèvements biologiques ont été effectués ; les modalités sont décrites plus loin. Les animaux ont passé les tests répartis dans 2 répétitions : batch 6 (B6, n=10), batch 7 (B7, n=10). Les tests se sont déroulés sur 3 mois, le B6 en septembre-octobre, le B7 en octobre-novembre 2016. La composition des batchs a été randomisée par sexe et par batch d'origine en phase 1.

### Phase 3 : Intervention induisant une perte de poids

Cette phase impliquait 16 animaux parmi les 20 WD ayant suivis la phase obésogène. La perte de poids a été induite selon deux modalités différentes : un groupe de 8 animaux a subi un by-pass gastrique de type Roux-en-Y (BP) alors que 8 animaux ont été soumis à un régime restrictif, en *pair-feeding* avec le groupe BP. Afin de s'affranchir de l'effet confondant lié à la chirurgie (anesthésie, récupération post-opératoire, traitement antibiotique et analgésique, cicatrisation), le groupe soumis au régime restrictif était *Sham-operated* (groupe « Sham »). La composition des groupes a été randomisée par sexe, par batch d'origine en phase 2, et par poids.

*Préparation à la chirurgie.* Avant l'opération, les animaux ont suivi une transition alimentaire afin de les préparer au régime post-opératoire sur 16 à 18 jours. Pour cette transition les

animaux sont passés de l'aliment granulé WD à l'aliment soupe (farine + eau) SD, sans restriction calorique, selon les modalités décrites dans l'Article 2, Supplemental table 2). La transition se faisait sur 4 jours, en diminuant progressivement la part d'aliment WD et en augmentant la part d'aliment SD dans la ration journalière, pour arriver à une ration de 970 g de farine SD additionnée de 2 litres d'eau par jour, couvrant ainsi 80% des besoins métaboliques, toujours par rapport au poids de référence du 22/08/2016 (en moyenne 7.052 MJ/jour). Cet apport correspond à ce que recevait les animaux en fin de phase obésogène. Les animaux sont mis à jeun la veille de la chirurgie.

*Chirurgie bariatrique by-pass Roux-en-Y.* Les animaux sont amenés au bâtiment de chirurgie le matin de l'opération. Une pré-anesthésie est réalisée par injection IM de kétamine, puis l'anesthésie proprement dite est assurée par inhalation d'isoflurane. La prise en charge de la douleur a été assurée par une injection intraveineuse de morphine avant et après la chirurgie. L'acte chirurgical est pratiqué par laparotomie abdominale.

*Suites post-opératoires.* Les animaux regagnent leur logement le lendemain de la chirurgie. L'alimentation est distribuée sous forme de soupe d'aliment SD, à hauteur de 100g le premier jour (R1). Les quantités allouées sont augmentées progressivement en fonction de la récupération de l'animal (*i.e.* reprise alimentaire), selon les modalités décrites dans l'Article 2, Supplemental table 3).

Les individus Sham ont été mis en *pair-feeding* partiel des RYGBP, c'est-à-dire que dans le cas d'un refus complet des BP, les animaux Sham se voyaient quand même allouer 100 g d'aliment par jour afin de limiter le stress et le mal-être induit par une privation totale de nourriture, qui aurait pu impacter le comportement des animaux lors des tests.

**Article 3 : *Validation of a food pictures database via a fMRI pilot study in normal-weight adults with contrasted eating habits***

Le protocole de l'étude pilote (Article 3) a été approuvé par le Comité de Protection de Personnes (CPP) Ouest V, numéro de référence : 11/43-832, numéro d'étude OSS-IRM.

Le protocole de l'étude vraie a été approuvé par le CPP Ile-de-France II, n°ID-RCB/EUDRACT : 2017-A00133-50, n° de projet de recherche : 2017-03-03.

Le volet humain comportait une phase d'enquête par questionnaire, puis l'étude à proprement dit. La phase d'enquête incluait un questionnaire de screening ayant pour objectif de sélectionner les sujets correspondant aux critères d'inclusion dans l'étude, puis un questionnaire de fréquence alimentaire à compléter en ligne. Les personnes éligibles sur la base de cette enquête ont été contactées pour se voir proposer la participation à l'étude.

Tous les volontaires ont reçu une information détaillée sur la recherche et ont signé un formulaire de consentement en présence du médecin investigateur de l'étude. La participation à l'étude impliquait une première visite au CHU (V1) dédiée aux mesures morphométriques, impédancemétrique, et de dépense énergétique de repos (DER), ainsi qu'aux prélèvements biologiques (sang, urines, selles), et au remplissage des questionnaires d'évaluation hédonique et de densité énergétique de différents aliments présentés par le biais de photographies. La deuxième visite (V2) comprenait la tâche de choix en IRMf.

La participation à l'étude pilote n'était pas rémunérée, mais les frais de transport ont été remboursés. La participation à l'étude vraie était indemnisée à hauteur de 20 € par visite soit 40 € en tout. Les volontaires se voyaient aussi offrir un petit-déjeuner lors de la première visite et le déjeuner lors de la deuxième visite.

Dans la section « Principe et description des tests et mesures chez l'humain », le protocole complet de l'enquête et de l'étude est détaillé, mais l'étude pilote ne comprenait que la phase d'enquête, les questionnaires de la V1 et la V2. Aucune mesure ni prélèvement biologique n'a été effectué lors de l'étude pilote.

## Principe et description des tests et mesures chez l'animal

### Test du Holeboard

#### *Principe*

Le test du Holeboard (« planche à trous ») a initialement été développé pour travailler sur le comportement exploratoire des rongeurs (Oades et Isaacson, 1978). Utilisé chez ce modèle, il consiste en une planche horizontale présentant 16 puits numérotés et disposés sur 4 lignes à égale distance les uns des autres. Une fois sur la planche, le rongeur introduit spontanément la tête dans les puits pour les explorer. L'un des intérêts de ce dispositif est qu'il utilise le comportement naturel de l'animal et nous renseigne à la fois sur le comportement exploratoire, le statut émotionnel (stress) et la mémoire spatiale des individus. Le principe du test a été adapté au modèle miniporc, et implique des récompenses alimentaires dissimulées, que les animaux doivent retrouver. Ce test de cognition alimentaire permet de caractériser les capacités de mémorisation spatiale des animaux à travers leur mémoire de travail (WM) et leur mémoire de référence (RM). En résumé, la WM consiste ici en la capacité de l'animal à mémoriser au sein d'un même test quel(s) emplacement(s) récompensé(s) il a déjà visité afin de ne pas faire de revisites. La RM consiste en la faculté de l'animal à retenir les emplacements récompensés d'un test à l'autre afin de ne pas aller visiter de bol non récompensé (Kornum et Knudsen, 2010). Par ailleurs, le test permet aussi d'évaluer la motivation des animaux pour la récompense, ici un aliment palatable, le statut émotionnel et attentionnel, ainsi que la motricité. L'intérêt de la caractérisation de ces paramètres vient de leurs nombreuses interférences avec le comportement alimentaire : comme cela a été évoqué en introduction, le développement d'addiction ou TCA peut découler/être à l'origine de modulation des zones cérébrales associés à la mémoires, aux émotions et aux processus cognitifs (*e.g.* le stress et/ou la dépression favorisent l'apparition de TCA, des changement

dans les voies de communication entre pallidum et hippocampe peuvent favoriser les rechutes lors des tentatives de sevrage, une altération de la transmission dopaminergique, induite par l'obésité, au niveau du cortex moteur réduit la motricité spontanée). Enfin, la progression des maladies neurodégénératives en parallèle du développement de l'obésité laisse à penser qu'il pourrait exister un lien entre les deux, d'où la multiplication des études qui se penchent sur l'effet de l'alimentation et du statut pondéral sur la mémoire afin de détecter des effets précoces de ces facteurs sur la plasticité neuronale et le métabolisme de l'hippocampe.

### *Dispositif*

Les tests ont été effectués dans une salle de 62 m<sup>2</sup> dont les fenêtres ont été obstruées pour n'utiliser qu'un éclairage artificiel. Un parc de test carré de 28 m<sup>2</sup> (délimité par des parois de 1 m de hauteur, recouvertes d'une bâche noire pour homogénéiser la surface), était équipé de 16 bols (ou auges, blanches, Ø = 24 cm) à double fond disposés sur 4\*4 lignes et espacés de 80 cm. Sur chaque bol reposait un ballon (poids = 800 g ; Ø = 30cm) que l'animal devait soulever pour accéder à la récompense contenue dans les bols (Figure 5). Le double fond de tous les bols était perforé et contenait une récompense pour éviter que les animaux ne repèrent la position des 4 récompenses accessibles par guidage olfactif. Le parc était muni de 2 portes, les portes d'entrée étant alternées à chaque session afin d'éviter un biais lié à la latéralité de l'animal ou bien à l'émergence d'automatisme égocentré dans les prises de trajectoire. Les quatre parois portaient chacune un repère visuel consistant en un panneau format A4 figurant une forme géométrique simple aux contrastes élevés (différente pour chaque panneau) pour aider les animaux à se repérer dans le dispositif sur la base d'un apprentissage allocentré (dépendant de caractéristiques de l'environnement). Les expérimentateurs occupaient toujours la même position dans la salle, hors du champ visuel des animaux et adoptaient une attitude silencieuse et non participative pendant toute la durée du test. Le parc était intégralement

nettoyé avec de l'eau vinaigrée (dilution 1/10) entre chaque animal testé, afin de neutraliser les odeurs laissées par les individus qui les avaient précédés. Il en va de même pour les bols, le sol et éventuellement les parois.

### *Protocole expérimental*

Les individus ont été répartis en 3 répétitions (*batch*) pour passer les tests successivement. Chaque répétition comprenait un lot de mâles et un lot de femelles, WD et SD mélangés dans chacun des lots. Les animaux étaient conduits à la salle de test individuellement.

La première phase était l'habituation au parc de test et aux M&M's®. Les porcs possédant une vision dichromatique leur permettant de distinguer le bleu des autres couleurs (Kornum et Knudsen, 2010), les M&M's® bleus n'ont pas été utilisés pour les tests. Les animaux ont été habitués individuellement au dispositif pendant 5 jours consécutifs, avec deux sessions par jour, le matin et l'après-midi (soit 10 sessions d'habituation). Le test s'arrêtait quand tous les M&M's® avaient été mangés ou lorsque 5 minutes s'étaient écoulées.

Dès le premier jour, les animaux n'ont reçu qu'une demi-ration le matin et l'autre moitié le soir à la fin de tous les tests, et ce durant toute la durée du Holeboard. Avant la première habituation, ils ont reçu 30 g de M&M's® concassés par animal dans leur ration du matin, le jour 1 et le jour 2. Pour les deux premières habituations (jour 1), tous les ballons étaient maintenus relevés, chaque bol était récompensé et 9 M&M's® avaient été disposés au sol entre les bols (soit 25 M&M's®). Pour les habituations 3 à 6 (jours 2 et 3), les ballons étaient toujours relevés mais seuls les 16 bols étaient récompensés. Les habituations 7 à 10 impliquaient l'apprentissage du lever des ballons pour accéder à la récompense : les ballons ont donc été redescendus pour reposer sur les bols comme le test le prévoit. Les animaux disposaient dès lors de 4 essais pour apprendre à soulever les ballons avant le début de l'acquisition. Les 16 bols étaient toujours récompensés.

A partir de l'habituation 7, à chaque échec d'un animal, c'est-à-dire lorsqu'un animal ne parvient pas à soulever un ballon pour récupérer la récompense au terme des 5 minutes imparties, l'un des expérimentateurs allait montrer la tâche à l'individu, en soulevant un ballon à proximité de l'animal pour lui montrer la récompense avant de reposer le ballon (l'expérimentateur pouvait aussi maintenir le ballon légèrement soulevé pour inciter l'animal à passer la tête dessous pour les plus réticents). Cette opération était répétée jusqu'à ce que l'individu parvienne à récupérer au moins une récompense de manière autonome, ou bien jusqu'à ce que 5 minutes se soient écoulées depuis le début de la démonstration.

La seconde phase était l'acquisition. Pour cette phase, seuls 4 bols sur 16 étaient récompensés, un seul par ligne et par colonne. Pour cette expérience, 4 configurations possibles, de difficulté égale, ont été définies (notées A, B, C, et D) pour la position des récompenses. Pour chaque animal, une configuration avait été tirée au sort et lui a été attribuée pour toute la phase d'acquisition. Ce procédé permettait de s'affranchir d'un biais lié à la configuration et d'éviter que certains bols soient plus manipulés que d'autres (biais olfactif). Les animaux étaient testés deux fois par jour, matin et après-midi, pendant 10 jours (soit 20 tests d'acquisition répartis sur 2\*5 jours consécutifs espacés de deux jours). Un test s'arrêtait quand l'individu avait trouvé tous les M&M's ® ou bien lorsque 5 minutes s'étaient écoulées. Si l'individu n'était pas parvenu à trouver toutes les récompenses, un expérimentateur s'introduisait dans le parc à la fin du test pour lui révéler la position de toutes les récompenses non trouvées.



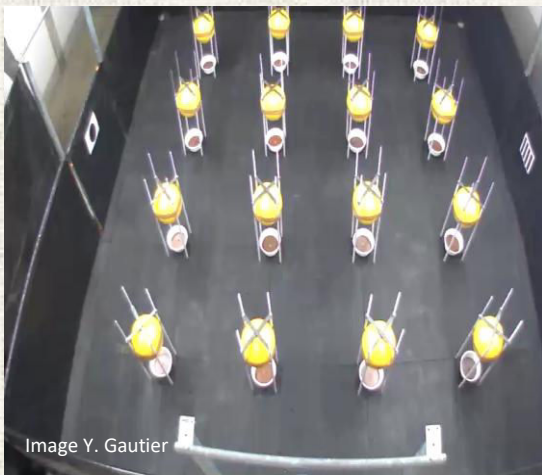


Image Y. Gautier

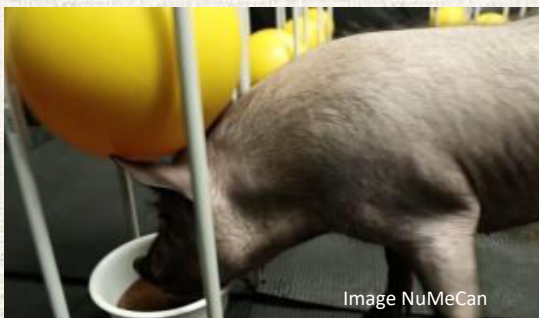


Image NuMeCan

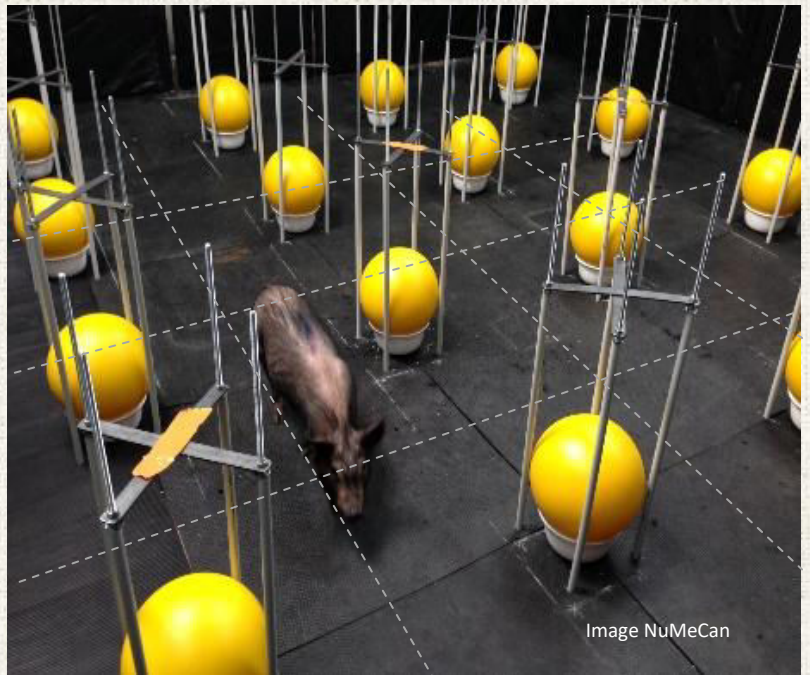
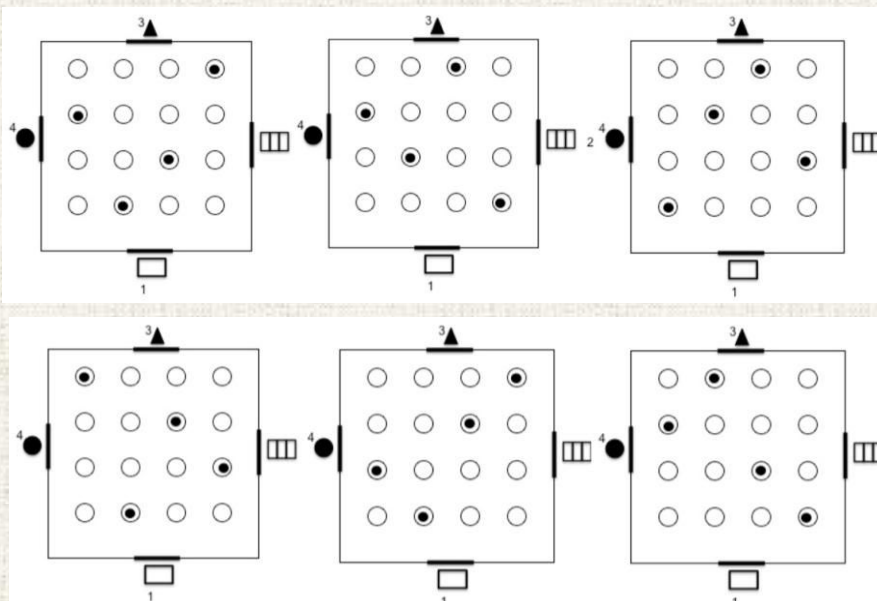


Image NuMeCan

Photographie NuMeCan

Photographies du dispositif du *Holeboard discrimination task*. En haut à gauche : dispositif avec l'ensemble des ballons relevés pour l'habituation, on aperçoit également deux des quatre portes latérales et les figures au format A4 servant de repère spatial. En bas à gauche un animal visitant un bol, on aperçoit le double fond en bois dans le bol qui dissimule une récompense inaccessible en dessous pour éviter un biais de guidage olfactif. A droite, un animal en exploration dans le parc de test pendant une phase d'acquisition, tous les ballons sont baissés, les lignes en pointillées figurent le quadrillage des 16 aires virtuelles du parc.



Exemple de configuration des récompenses dans le test du *Holeboard*, et répartition des repères visuels sur les 4 portes du parc.

**Figure 5.** Holeboard

La dernière phase était une épreuve de *reverse* (inversion) permettant de mettre en évidence la plasticité d'apprentissage des animaux. Elle impliquait un changement de configuration des bols récompensés pour tous les animaux : une nouvelle configuration a été tirée au sort pour chaque animal, avec toujours 4 configurations possibles de difficulté égale. Les animaux étaient testés deux fois par jour pendant 5 jours consécutifs (soit 10 tests de *reverse*). Le protocole de test était le même que celui de l'acquisition, sauf que cette fois les animaux se sont vus attribuer une porte d'entrée, et qu'ils ont été introduits dans le parc par la même porte jusqu'à la fin du *reverse*.

#### *Répertoire comportemental et saisie des données*

Ce protocole se déroulait toujours en présence de deux expérimentateurs, non visibles pour les animaux. Une caméra reliée à un ordinateur situé dans une salle adjacente permettait de visualiser l'ensemble du parc de test : le premier observateur codait les comportements en direct, le second chronométrait le test et relevait les vocalisations émises par les animaux à l'aide d'un compteur. Étaient relevés : les items de localisation, permettant de savoir quels bols étaient visités ou non, à chaque bol correspondant une aire virtuelle carrée ( $\approx 1\text{m}^2$ ) numérotée (de 1 à 16) ; le comportement des animaux a été analysé selon des items d'exploration (explore parc ; explore parois), de mémorisation (visites de bols récompensés et visites de bols non récompensés qui ont permis de calculer les WM et RM), de statut émotionnel et de vigilance (vocalisations, miction, défécation, immobilité, échappement, fuite) et de comportement alimentaire (mange, plus un ratio du nombre de récompenses mangées sur le nombre de récompenses disponibles). Les postures adoptées par les individus ont aussi été notées selon les items « debout ; assis ; couché ». Des indicateurs de motivation ont aussi été utilisés : le nombre de bols totaux visités, le temps moyen pour passer d'un bol à l'autre et la durée du test.

Les comportements étaient relevés en temps réel au cours des trois phases du Holeboard sous le logiciel Observer Noldus © (Noldus Information Technology B. V. 2013. *The Observer XT Base Package - Version 11.5*. Wageningen, The Netherlands). Le nombre de bols visités sur les 16, la latence de premier lever de ballon ; les éventuels bruits parasites étaient également consignés sur une feuille de suivi. Le relevé s'est fait selon la méthode du *Continuous Focus Sampling*, en *ad libitum*.

Les indices de mémoire de travail et de référence ont été calculés selon les formules :

$$WM = \frac{\text{Nombre de récompenses mangées}}{\text{Nombre de visites et de revisites des bols récompensés}}$$

$$RM = \frac{\text{Nombre de visites et revisites de bols récompensés}}{\text{Nombre de visites et de revisites de tous les bols}}$$

Test du labyrinthe

*Dispositif*

Cette expérience impliquait 10 miniporcés Yucatan mâles, dont 5 HFF et 5 STD, ayant précédemment effectué le test du Holeboard. Ce test était toujours effectué en présence de deux personnes : un observateur codait les comportements en direct grâce à deux caméras reliées à un écran de contrôle, et un second expérimentateur guidait les animaux dans le parc et chronométrait les tests. Pendant la durée du test, les deux expérimentateurs demeuraient hors du champ visuel des animaux.

Cette expérience s'est déroulée dans la salle de test et dans le parc qui avait servi pour le Holeboard. Le parc contenait cette fois un labyrinthe de Alley de 25 m<sup>2</sup>, caractérisé par une seule porte d'entrée, avec un unique trajet correct pour rallier l'unique porte de sortie (Gieling

et al., 2011) (Figure 6). Deux haut-parleurs étaient placés au dessus du labyrinthe ( $h = 2,80$  m), au centre, l'un orienté vers la porte d'entrée et l'autre vers la porte de sortie.

La salle d'attente comprenait deux loges récompensées (surface :  $125 * 300$  cm<sup>2</sup> ; hauteur des parois : 1 m) recouvertes au sol de tapis en caoutchouc pour le confort, eux-mêmes recouverts d'une bâche et de paille pour permettre l'expression du comportement de fouissage. Elles étaient enrichies de deux ballons (identiques à ceux du Holeboard), d'une petite balle en plastique raccordée à une chaîne en métal, ainsi que d'une chaîne en plastique et métal pendant le long de la paroi pour le jeu. Les animaux, repartis en deux lots, y étaient maintenus en groupe de cinq individus familiers.

Enfin, une troisième salle dite « salle d'échec », sombre, et dans laquelle étaient disposées des loges individuelles de 1 m<sup>2</sup> sur caillebotis, était destinée aux individus qui ne parvenaient pas à sortir du labyrinthe dans le temps imparti. Les loges disposaient d'un abreuvoir dont l'approvisionnement avait été préalablement coupé.

### *Protocole expérimental*

Ce test comportait une phase d'acquisition et une phase de *reversal*. L'objectif du test était que les animaux parviennent à trouver seuls la sortie du parc.

Le trajet valide passait par les aires virtuelles (1 m<sup>2</sup>) numérotées de 1 à 15 (Figure 6, en gris sur les schémas d'acquisition et de reverse). Ils devaient traverser le labyrinthe en évitant de visiter les aires virtuelles non valides (c'est-à-dire hors du chemin correct pour rallier la sortie, en blanc sur les schémas d'acquisition et de reverse de la Figure 6) numérotées de 16 à 25, et de revisiter des aires déjà explorées.

Les animaux étaient préalablement habitués à la loge récompensée pendant deux séances : une heure par jour pendant deux jours avant le début des tests. Le matin du début des tests, les animaux étaient mis à jeun d'eau pour créer un stress hydrique.

L'après-midi, les animaux étaient d'abord conduits dans la loge récompensée où ils restaient pendant 10 minutes minimum avant que le premier individu ne soit conduit au labyrinthe. Les individus disposaient de 5 minutes pour sortir du parc. Une fois sortis du dispositif, les animaux avaient accès à un abreuvoir placé devant la loge récompensée pendant une minute avant d'être ramené avec leurs congénères. Les animaux qui n'avaient pas trouvé la sortie étaient guidés hors du parc en repassant par la porte d'entrée afin de ne pas leur montrer le trajet correct. Ils étaient ensuite conduits dans une loge individuelle dans la salle d'échec dans laquelle ils restaient 10 minutes minimum. Le test se déroulait dans des conditions aversives afin d'accroître la motivation des animaux à quitter le labyrinthe : le parc était arrosé abondamment avec de l'eau froide avant le passage des animaux qui évoluaient sur un sol nu bétonné, et l'ambiance sonore était dégradée par diffusion intermittente de bandes sonores agressives avec un volume élevé (79 – 82 dB correspondant à des bruits de moto, machine à coudre, tronçonneuse, *etc.*).

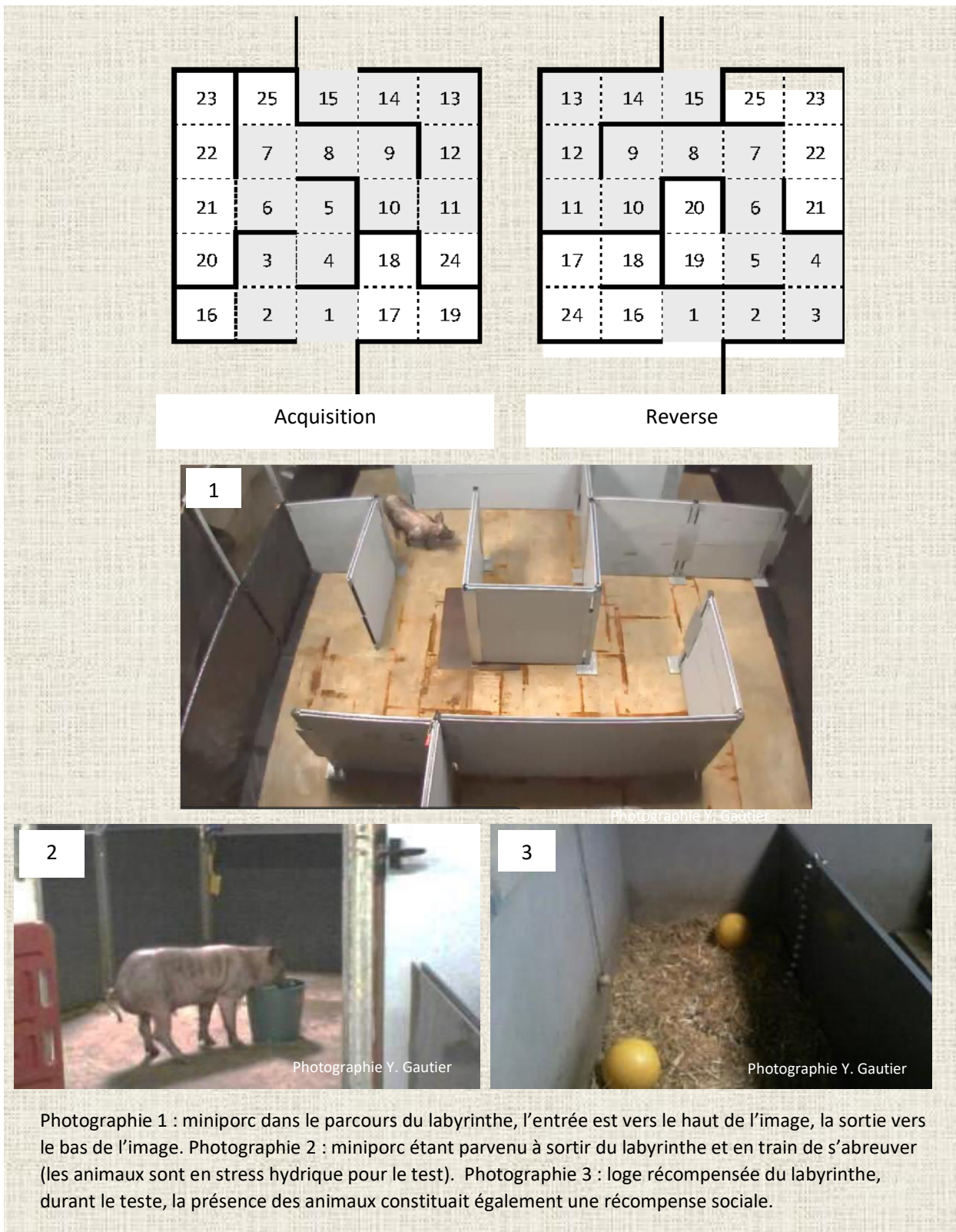
Le parc était systématiquement nettoyé et désodorisé (vinaigre blanc dilué 1/3) entre deux essais pour éviter un guidage olfactif. Pour s'affranchir d'un biais lié à l'odeur du vinaigre, le parc était pulvérisé avant le passage du premier animal.

Pour le reverse, le protocole était identique à celui de l'acquisition, mais le parcours pour sortir du labyrinthe était différent.

### *Saisie des données*

Le répertoire comportemental prenait en compte l'état émotionnel des individus (mictions, défécations, échappement, immobilités, fuite), les postures adoptées (debout, assis, couché), le comportement exploratoire (exploration du parc, des parois extérieures, aires virtuelles visitées), et enfin l'abreuvement à la sortie du parc. Le mode de saisie était toujours en

*Continuous Focus Sampling*, ad libitum. Le codage se déroulait dans les mêmes conditions que le holeboard.



**Figure 6.** Labyrinthe

## Test de double choix alimentaire

### *Projet SLK\_Exposition périnatale*

Pour ce test, les animaux ont été placés dans des cages de test automatiques comprenant trois auges à ouverture et fermeture programmable, et un bouton presseur bleu au dessus de l'auge centrale pour les tests de conditionnement opérant (Figure 7). Les animaux ont été placés dans ces cages de test 2 jours avant le début des tests pour habitude.

Pour ce test, les animaux avaient accès à deux auges sur trois (celle de droite et celle de gauche). Pendant 4 jours, les miniporcs recevaient 1 kg d'aliment SD et 1 kg d'aliment WD de manière simultanée entre 9 h et 10 h. La quantité d'aliment distribuée était bien supérieure aux besoins énergétiques journaliers d'un miniporc (une ration de 600 g d'aliment SD correspondant à 100% des besoins métaboliques pour un poids moyen de 30 kg). Les animaux pouvaient ensuite manger librement pendant 60 minutes. Au bout des 60 minutes de test, les trappes des auges se fermaient, et la quantité restante de chaque aliment était pesée. Si l'animal n'avait pas mangé 100 % de ses besoins journaliers (soit 600 g de SD ou environ 285 g de WD ce qui correspond à 1041 kcal), il recevait une ration complémentaire d'aliment SD. La distribution des aliments au niveau de l'auge était alternée chaque jour (*e.g.* aliment SD à gauche et aliment WD à droite et inversement le lendemain) afin de pallier d'éventuels biais de latéralité. Les quantités d'aliments et de calories consommées, les durées d'ingestion, les pourcentages de temps d'ingestion, les vitesses d'ingestion de chaque aliment pendant les 60 mn de test, ainsi que l'aliment consommé en premier et celui consommé en dernier ont été recueillis grâce au logiciel de programmation des cages de comportement alimentaire (INRA, Saint-Gilles) et au logiciel d'analyse Multiple Choice (INRA, Saint-Gilles) (Luneau, 2015).



Photographies du dispositif de cages automatiques (vue complète en haut) utilisées pour les tests de choix alimentaire et de conditionnement avec ratio progressif sur le projet SLK. En bas à gauche : vue de l'intérieur avec les trois auges fermées et le bouton presseur bleu au dessus de l'auge centrale. En bas à droite le système d'approvisionnement à l'extérieur (derrière) la cage.

**Figure 7.** Cages automatiques du projet SLK pour Test de choix et ratio progressif



Pour ce test, les animaux sont restés dans leur logement habituel, leur auge simple ayant été remplacée par une auge double trois jours avant le début des tests pour habitude (Figure 8).

Ce test de choix alimentaire a été effectué sur 24 animaux, ayant reçu leur ration entière le matin avant les tests. Il s'agit d'un test type « *Multiple way choice test* », dans lequel 2 aliments ont été présentés simultanément en situation de libre choix (« *free choice situation* »).

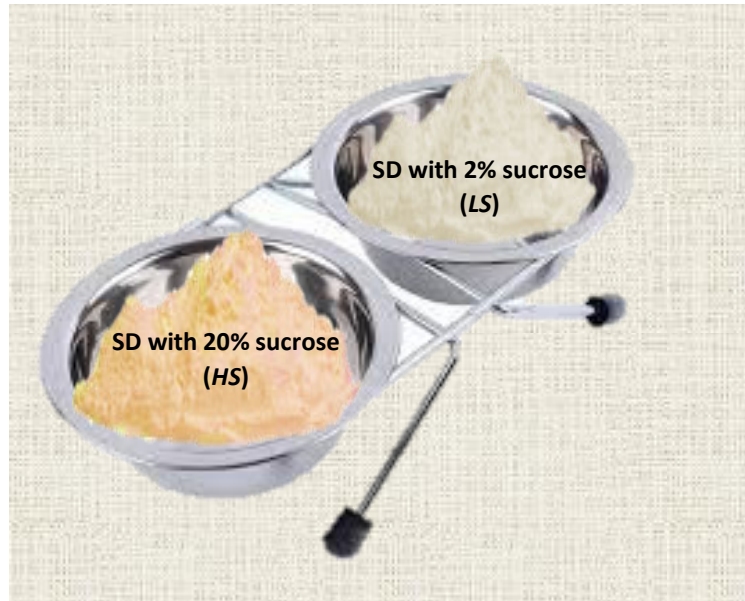
Ce test se déroulait directement dans les cages des individus, leur auge étant remplacée pendant la durée du test par une auge bipartite, mise en place cinq jours avant le début des tests pour que les animaux s'habituent au dispositif. Deux aliments sont proposés aux animaux pour le test de choix : on leur présente simultanément un aliment dit *High Sucrose (HS)*, constitué d'un aliment standard miniporc broyé grossièrement contenant 20 % de sucre et un aliment dit *Low Sucrose (LS)* identique mais contenant 2% de sucre.

L'un des bols contenait 500g de HS, tandis que l'autre bol contenait 500g de LS ; les deux aliments étant complétés par 150 ml d'eau. Ce choix était proposé aux animaux une fois par jour, le matin, pendant quatre jours, en alternant à chaque fois la position des aliments dans le bol de droite et celui de gauche afin de s'affranchir des biais de latéralité.

Les animaux avaient accès aux aliments pendant 10 minutes maximum. Le chronomètre démarre dès qu'on a versé les deux aliments dans les auges. Le test s'arrête soit quand l'animal a terminé l'un des aliments ou bien au bout des 10 minutes imparties.

Pour chaque test étaient mesurés les refus (type(s) d'aliment(s) et quantité), les quantités d'aliments et les calories consommées, le premier aliment choisi, c'est à dire mangé et le temps de latence de la première consommation, le temps de latence pour la consommation du deuxième aliment, les occurrences de flairage (« *smell* »), de consommation (« *eat* ») et autre ;

et enfin le temps passé dans chaque auge. Les relevés ont été fait en direct à l'aide du logiciel Noldu Observer©.



**Figure 8.** Test de choix

Test de conditionnement opérant avec ratio progressif (SLK)

### *Principe*

Le conditionnement est un phénomène mis en évidence dès le début des années 1900 par des scientifiques tel que Ivan Petrovitch Pavlov (McLeod, 2013), ou encore John B. Watson. Mais la notion de conditionnement opérant a été introduite par Burrhus Frederic Skinner (McLeod, 2007), bien que largement inspirée des travaux sur l'apprentissage de Edward Thorndike (McLeod, 2018).

Le phénomène de conditionnement implique des stimuli inconditionnel (US) et conditionnel (CS) qui vont être associés à des réponses conditionnées (CR) ou inconditionnées (UR). Si on prend pour exemple le célèbre réflexe de salivation du chien de Pavlov, le US consiste en de

la nourriture, et il déclenche une UR de salivation chez le chien lorsque celle-ci lui est présentée. Dans une seconde étape, on présente au chien le CS consistant en un son de cloche, qui ne déclenche aucune réaction de salivation chez l'animal. Ensuite, le son de cloche (CS) est associé à la présentation de nourriture (US), ce qui déclenche le réflexe de salivation (UR). Après un certain nombre de répétitions de la seconde étape, le chien se met à saliver (CR) au son de la cloche seul (CS) sans que la présentation de nourriture soit nécessaire (Figure 9).

Le conditionnement opérant fait apparaître les notions de « opérant » et de renforcement : tout d'abord « opérant » implique que l'individu va pouvoir agir sur son environnement, ensuite la notion de renforcement, positif dans notre cas mais peut être aussi négatif, va encourager la répétition du comportement. L'expérience de la cage de Skinner met en avant ce phénomène : un rat doit apprendre à appuyer sur un levier (comportement opérant, CS) pour obtenir de la nourriture (US) élément positif qui arrive dans son environnement et qui renforce la probabilité d'apparition du comportement d'appui sur le levier (CR) par association (appui/nourriture).

Le ratio de renforcement peut être fixe, (un appui = une récompense à chaque fois ou bien un appui sur deux = une récompense), aléatoire (un appui = une récompense ou pas), ou progressif comme c'est le cas dans notre expérience. Avec un renforcement de ratio progressif, l'animal doit appuyer de plus en plus de fois pour obtenir sa récompense, par exemple, la première récompense tombera dès le premier appui, la seconde au bout de 2 appuis successifs, la troisième au bout de 3 appuis successifs *etc.* (soit une incrémentation à chaque récompense : 1, 2, 3, *etc.*). De cette façon, l'animal doit travailler de plus en plus pour obtenir une récompense.

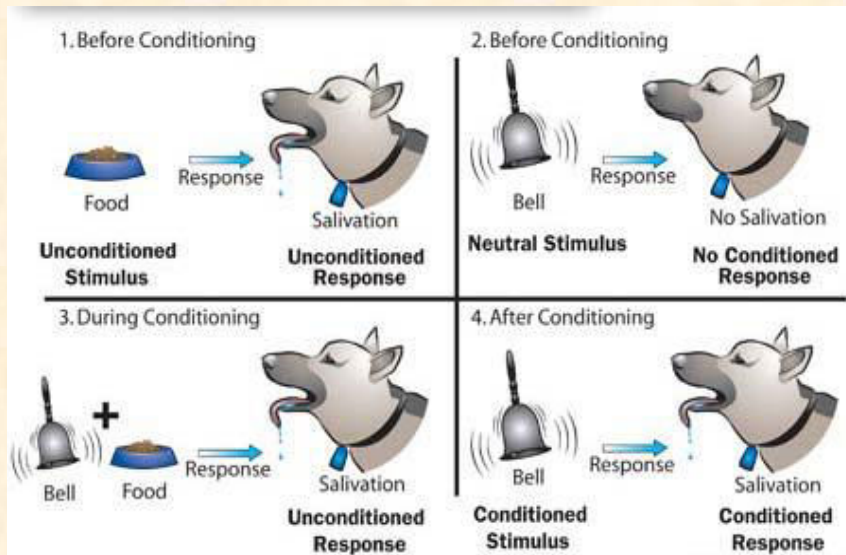
Dans notre expérience, le conditionnement opérant consiste à apprendre à l'animal à pousser un bouton presseur, selon un ratio progressif, afin de recevoir une récompense alimentaire. Il

est alors possible d'établir le niveau de motivation des miniporcs en mesurant l'effort qu'ils sont prêts à fournir pour obtenir cette récompense.

## Conditionnement pavlovien (*Pavlov's Dog*)

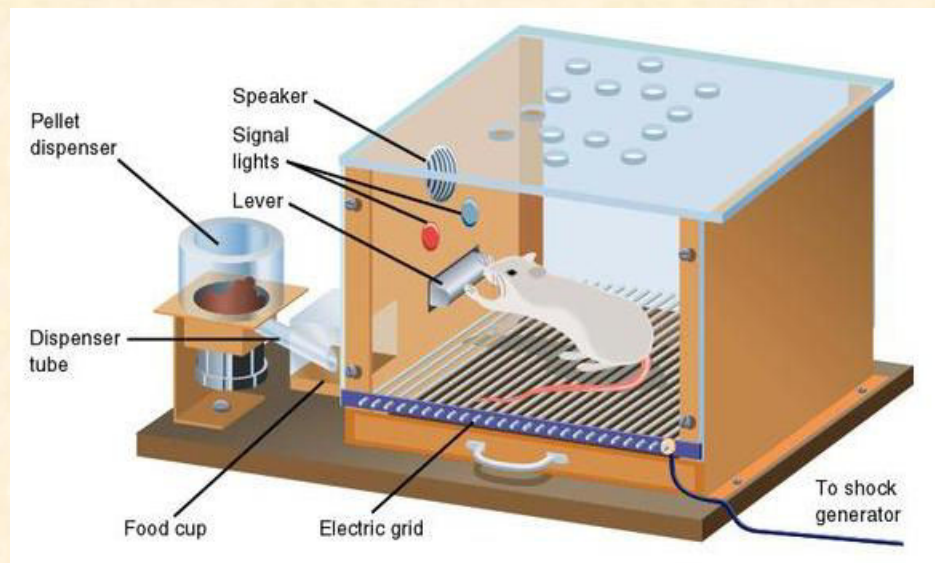


Ci-dessous : Mécanisme du conditionnement



Ci-dessous : Dispositif de la cage de Skinner pour conditionnement opérant

(*Skinner box*)



Source : McLeod (2018)

**Figure 9.** Principe du conditionnement

### *Protocole expérimental*

L'animal avait accès à l'auge centrale surmontée d'un bouton presseur. Les miniporcs ont été habitués à l'utilisation du bouton presseur 120 min/jour pendant quatre jours au cours desquels chaque appui sur ce bouton déclenchait la distribution d'une récompense alimentaire. Afin de faciliter l'apprentissage, les boutons presseur ont été enduits de mélasse avec quelques granulés d'aliment SD pendant les deux premiers jours d'habituance afin que les porcs appuient sur le bouton presseur en léchant la mélasse, déclenchant ainsi la distribution de 10 g d'aliment SD.

L'animal était ensuite soumis à deux reprises à deux tests de ratio progressif, l'un avec un aliment SD, l'autre avec l'aliment WD, en alternance sur quatre jours, chaque session journalière durant 200 min. Le modèle choisi était un ratio progressif de deux incréments toutes les deux récompenses (*i.e.* 1, 1, 3, 3, 5, 5 etc.). L'animal obtenait donc deux récompenses avec le même niveau de difficulté et lorsqu'il avait obtenu ces récompenses (10 g d'aliment quel qu'il soit), il devait appuyer deux fois supplémentaires pour obtenir une nouvelle récompense et ainsi de suite.

La quantité d'aliment distribué, le nombre de récompenses reçues, le nombre total d'appuis effectués, la latence du premier appui, et du *break point* (*i.e.* le nombre d'appuis effectués par le miniporc pour obtenir sa dernière récompense) ont été recueillis. La quantité de calories consommées et le  $K_m$  (*i.e.* le temps pour lequel la moitié de toutes les récompenses était obtenue) et le  $K_{mCor}$  ( $K_m$  (s) – latence premier appui (s)) ont été calculés.

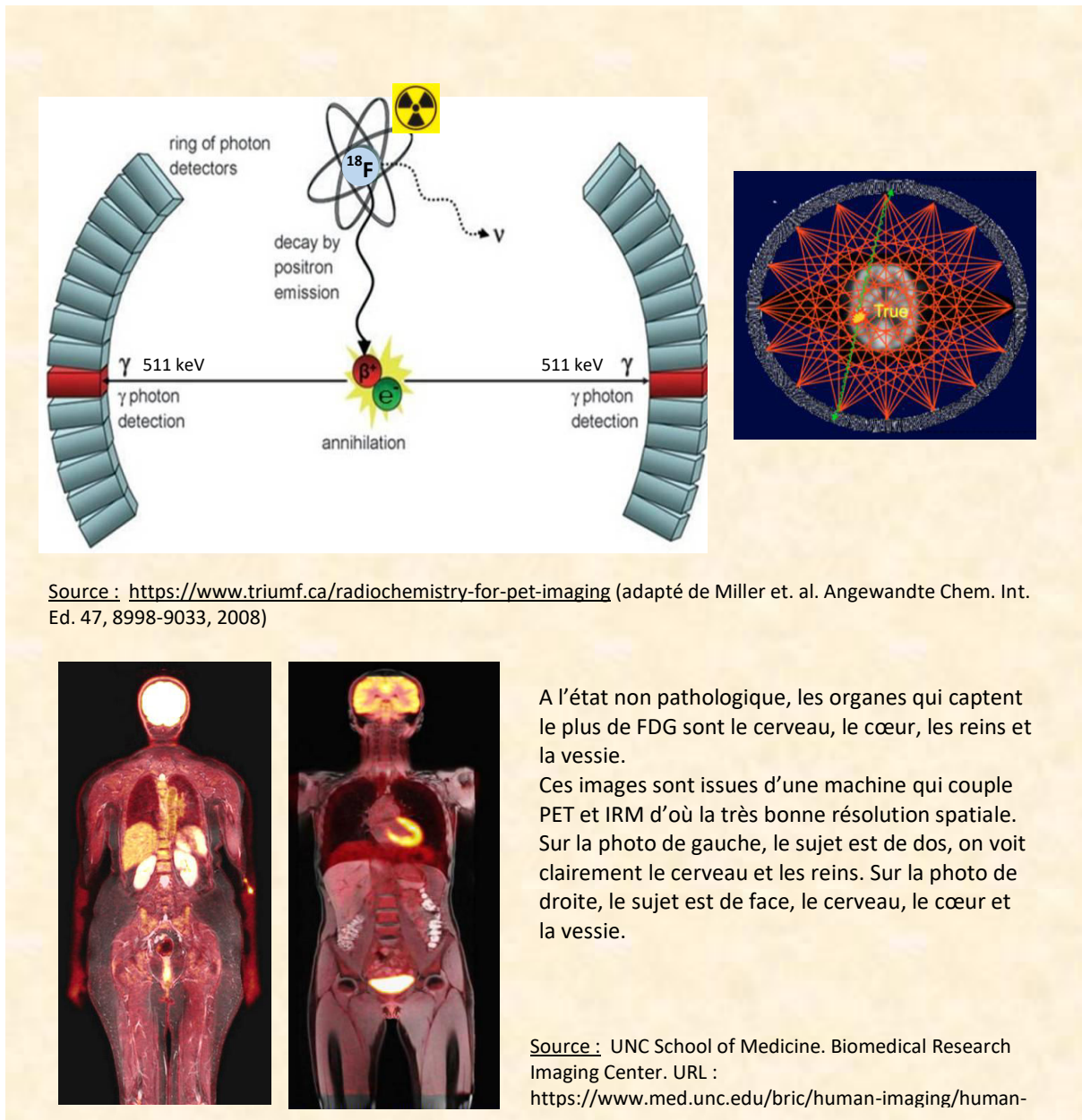
### Principe

Le but de cette modalité d'imagerie est d'établir une cartographie du métabolisme cérébral du glucose à l'état basal (projet SLK) ou stimulé (projet HOS) grâce à l'injection d'un radiotracer, le  $^{18}\text{F}$ -FDG (2-fluoro-2-désoxy-D-glucose – FLUCIS 2173MBq/ml). Le  $^{18}\text{F}$ FDG consiste en l'association d'un radionucléide à émission positronique ( $\beta^+$ ), le fluor 18 ( $^{18}\text{F}$ ), avec une molécule de désoxyglucose (DG) qui est un agoniste du glucose ayant la faculté d'aller se fixer au transporteur Glut1 présent à la surface des tissus qui consomment du sucre, au *pro rata* de l'activité cellulaire, c'est-à-dire de la demande en glucose des cellules. La densité des transporteurs du glucose à la surface des cellules du système nerveux et des autres organes est proportionnelle à la demande locale en énergie (Duelli et Kuschinsk, 2001). Lors d'une stimulation, la demande locale en énergie augmente et donc la consommation de glucose. Le FDG est piégé dans les cellules, métabolisé en fluodésoxyglucose-( $^{18}\text{F}$ )-6-phosphate et reste dans les tissus pendant plusieurs heures, le mécanisme de déphosphorylation par les phosphatases étant très lent.

Les images ont été acquises grâce à un scanner TEP Siemens HR+ Scanner en mode 3D (Siemens ECAT, 962, HR+). Le traceur marqué se désintègre en émettant des positrons qui s'annihilent lorsqu'ils percutent un électron de la matière environnante. De chacune de ces interactions sont émis deux photons gamma (512 keV) à 180° dans des sens opposés (ligne de coïncidence, Figure 10). Les scintillateurs du scanner détectent ces photons (FOV, *Field Of View*, axiale de 15,52 cm), générant des données de projections pour chaque coupe en 2D.

Ces données sont organisées au sein d'une matrice, le sinogramme, avant de subir une étape de reconstruction tomographique itérative permettant d'obtenir une image en 3D. Les phénomènes d'atténuation du signal, liés à la variation de la composition des tissus traversés, sont corrigés par une phase de transmission (5 minutes) utilisant trois sources de  $\text{Ge}^{68}$  incluses

dans le scanner. Ces sources vont irradier l'animal qui va absorber une certaine quantité de radioactivité : la différence entre la quantité de radioactivité émise et reçue correspond à la valeur d'atténuation du signal.



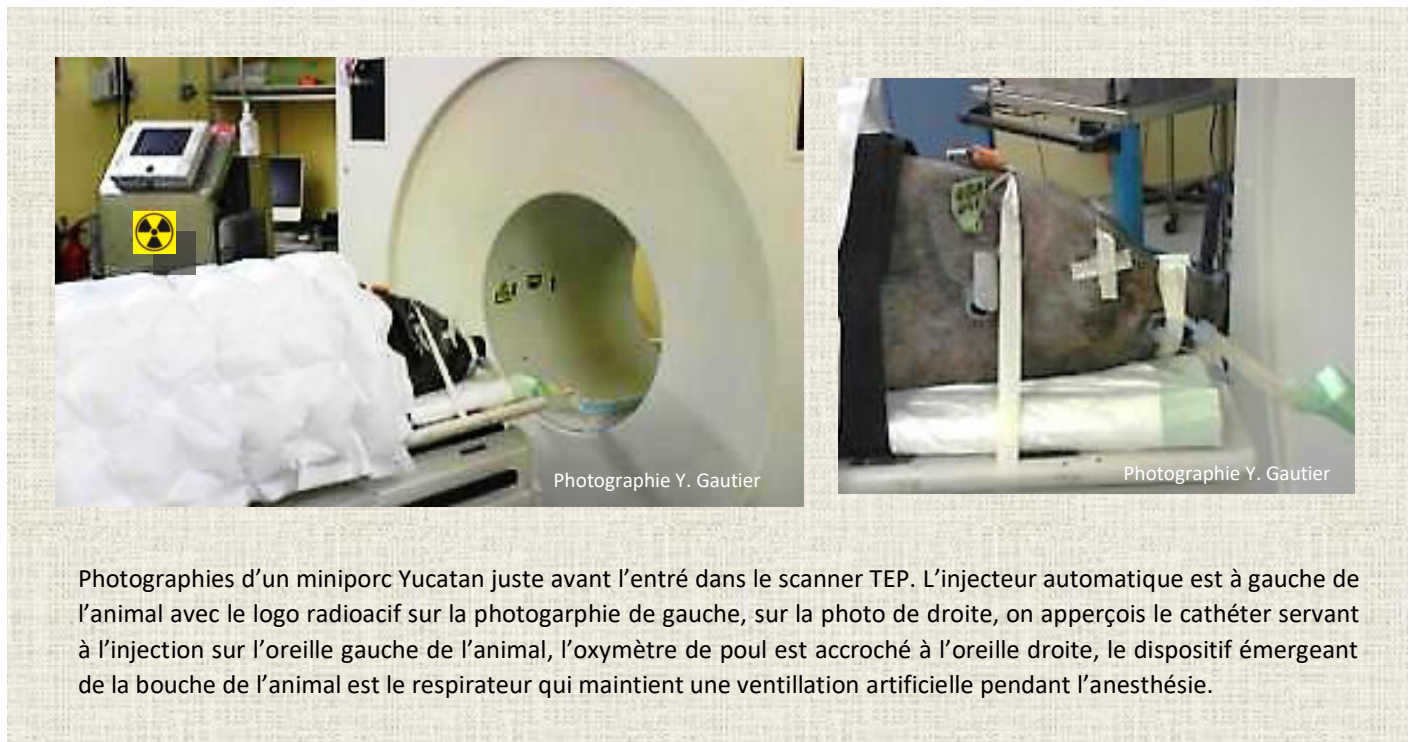
**Figure 10.** Phénomène d'annihilation positronique et images en PET



### *Anesthésie et administration du radiotracteur*

Les animaux étaient mis à jeun (d'aliment seulement, l'eau étant toujours en accès *ad libitum*) la veille de l'imagerie afin de présenter une glycémie inférieure à 6 mmol/l le jour de l'imagerie. Cette procédure permet d'éviter une compétition entre le glucose du  $^{18}\text{FDG}$  et du glucose circulant d'origine alimentaire. Le jour de l'imagerie, l'animal était pesé puis pré-anesthésié par une injection en intramusculaire de kétamine (Imalgene 1000, 100 mg/ml – Merial, Lyon, France). La suppression du réflex pharyngo-trachéal et l'anesthésie étaient assurés par insufflation d'isoflurane sous masque puis sous intubation trachéale (3-5% v/v et 2-3% v/v respectivement ; Aerrane 100 ml, Baxter S.A.S., Maurepas, France). L'individu était maintenu à une  $\text{ETCO}_2$  comprise entre 3,8 et 4,5%. Un contrôle de la glycémie (appareil OneTouchVerioPro+ ®, LifeScan Europe, Zug, Switzerland) était effectué *via* un cathéter veineux implanté sur l'oreille gauche de l'animal, qui servait ensuite à l'injection du  $^{18}\text{FDG}$ . Les paupières étaient maintenues closes à l'aide de ruban adhésif chirurgical et les conduits auditifs étaient obstrués avec du coton afin de prévenir toute stimulation auditive ou visuelle. L'animal était recouvert par une couverture chauffante (38°C) afin de prévenir une baisse de la température corporelle durant l'imagerie et d'éventuelles activations cérébrales liées à la perception de stimuli sensoriels extérieurs et à la mise en place de mécanismes thermorégulateurs (Figure 11). Le  $^{18}\text{FDG}$  était dilué dans 20 ml de sérum physiologique (NaCl 0,9% - 250 mL – Vibrac ®, B. Braun Medical, Boulogne, France), et injecté à une activité proportionnelle au poids de l'animal, définie par le calcul suivant :  $4.75 \times \text{PV (kg)}$ , et exprimée en MegaBequerel (MBq). L'injection était réalisée lorsque l'animal présentait une MAC (*Minimum Alveolar Concentration*) stabilisée à : (i) 2.0 en phase 1 Normopondérale (P1), (ii) 1.5 en phase 2 Obese (P2) et 3 Perte de poids (P3). Les animaux étaient en position décubitus ventral (*Head First Prone*) en P1, et en décubitus dorsal (*Head First Supine*) en P2 et P3. Ce changement de position entre les phases P1 et P2, de même que le changement de

MAC de référence, étaient liés à la forte compression des organes des animaux obèses qui rendait difficile le maintien stable de l'anesthésie en décubitus ventral en P2, corpulence qui rendait aussi difficile l'acquisition et le maintien d'une MAC à 2.0. Le protocole de stimulation orale a été adapté en conséquence.



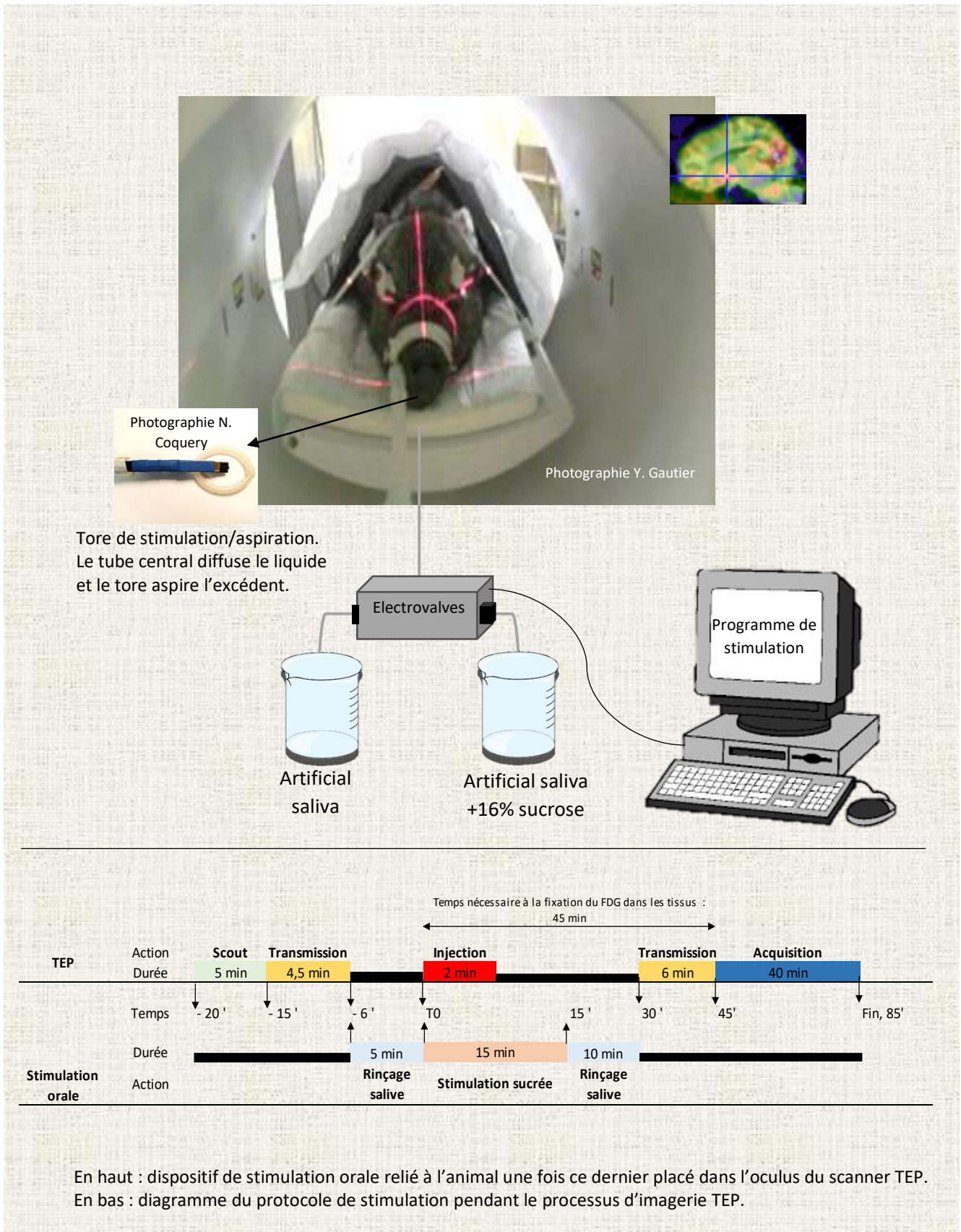
**Figure 11. Imagerie PET**

#### *Protocole d'imagerie Whole brain avec stimulation orale au sucrose*

*Positron Emission Tomography.* Le métabolisme cérébral du glucose a été étudié ici selon un protocole TEP Statique. Un *Scout scan* a été réalisé 30 min avant l'injection ; il permet de vérifier le bon positionnement de l'animal. Une tomographie de transmission (Ge 68) a été réalisée avant l'injection afin de calculer l'atténuation du signal. L'injection du radiotracer se faisait exactement au moment de la stimulation orale sucrée. L'acquisition démarrait 45 minutes après l'injection du radionucléide et durait 40 minutes. Enfin, les images étaient

reconstruites selon un processus de 6 itérations (16 subsets ; zoom = 8) à l'aide d'un filtre rampe (*Kernel FWHM*) de 6 mm, afin d'obtenir un continuum de 63 coupes ayant une résolution spatiale de 0,64 mm par pixel sur les axes x et y, et 2,42 mm sur l'axe z. Le poids de l'animal a été préalablement renseigné pour permettre une analyse par SUV (*Standard Uptake Value* pour valeur de fixation standard).

*Sucrose stimulation.* Le dispositif de stimulation était composé d'un automate indépendant (gustautomate) assisté par ordinateur permettant le contrôle des paramètres et de la synchronisation des diffusions des solutions testées sur la langue de l'animal *via* un cathéter lingual. La solution *vehicle* était une solution de salive artificielle de composition suivante : NaCl (4 mM), KCl (10 mM), NaHCO<sub>3</sub> (6 mM), KHCO<sub>3</sub> (6 mM), HCl (3,6 mM), CaCl<sub>2</sub> (0,5 mM), MgCl<sub>2</sub> (0,5 mM), K<sub>2</sub>HPO<sub>4</sub> (0,24 mM), KH<sub>2</sub>PO<sub>4</sub> (0,24 mM). La solution de sucrose est constituée de salive artificielle (*vehicle*) contenant 16% de saccharose (Fisher Chemical, Bishop Meadow Riad, Loughborough, Leics, LE 11 5 RG, UK). Le protocole de stimulation orale consistait en un rinçage de 5 minutes à la salive artificielle à un débit de 24 ml/minute, afin d'habituer les thermo- et les mécanorécepteurs des muqueuses gustatives. Au bout des 5 minutes de rinçage neutre, l'animal recevait la stimulation au sucrose, concomitante de l'injection du radiotracer, pendant 15 minute à un débit de 24 ml/min. Enfin, un second rinçage de salive artificielle de 15 minutes à 24 ml/min était effectué (Figure 12).



**Figure 12.** Imagerie PET et dispositif de stimulation orale au saccharose 16%

En P1, les animaux étant en décubitus ventral, la stimulation orale se faisait *via* l'écoulement de la solution sur la langue. En P2 et P3, les animaux étant placés en décubitus dorsal, un bain de bouche a été installé à l'aide d'un sac plastique placé autour de la gueule de l'animal afin de rendre la cavité buccale hermétique.

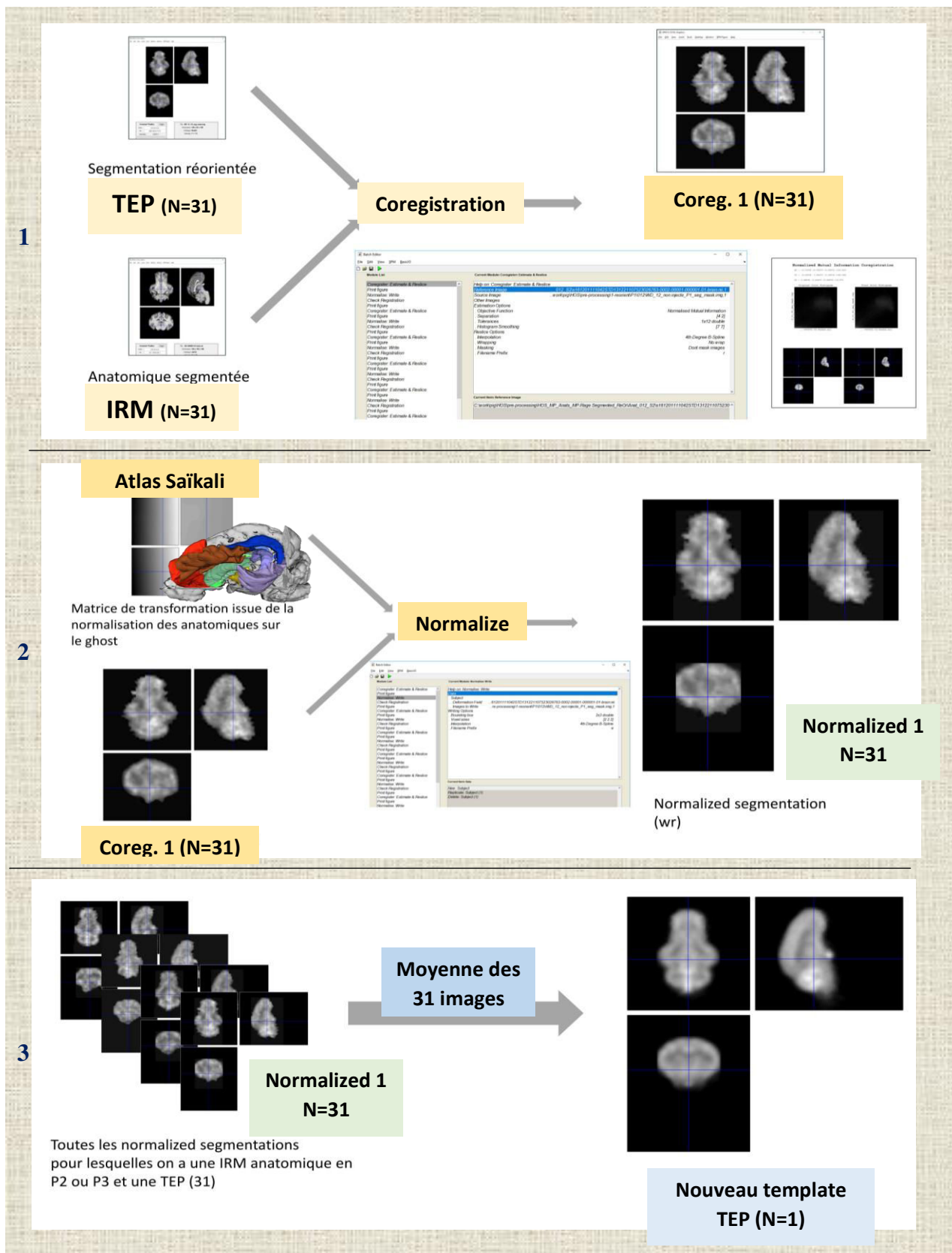
### *Prétraitement des images*

Les images acquises ont d'abord été segmentées afin d'exclure la matière extracérébrale (tubercules olfactifs). Ensuite, une étape de recalage a été appliquée aux images sur un template TEP développé au laboratoire par P. Meurice, N. Coquery et Y. Serrand : 31 images TEP acquises en P2 et P3 ont été recalées sur leurs images IRM anatomiques respectives, puis recalées sur l'atlas stéréotaxique (Saikali et al., 2010). Ces 31 images recalées et normalisées ont ensuite été moyennées pour donner le template TEP qui a ensuite servi à recalcer les images TEP acquises en P1 pour lesquelles il n'y avait pas d'IRM anatomique correspondante (Figure 13).

Après recalage, les images ont été masquées et lissées (*smoothing*, Gaussian kernel 5 mm). La consommation (*uptake*) de FDG a été ajustée par une normalisation basée sur la SUV (*standard uptake value*). Cette dernière a été calculée à partir des données de composition corporelles obtenues par scanner X (voir section suivante). Le mode de calcul est le suivant :

$$SUV = \frac{\text{Raw uptake} \times (\text{Weight}(1 - \% \text{Fat}))}{\text{Radioactivity injected dose}}$$

La consommation brute relevée (Raw uptake) est exprimée en kBq/cm<sup>3</sup>, le poids est rentré en kg, et la dose injectée s'exprime en MBq.



**Figure 13.** Etapes (1, 2 et 3) de création du nouveau template TEP pour le projet HOS (protocole de Y. Serrand, P. Meurice, N. Coquery).

### Principe

La quantification du DAT par scanner est une technique d'imagerie nucléaire qui utilise un radiotracteur, le [<sup>123</sup>I] Ioflupane, aussi connu sous la terminologie [<sup>123</sup>I] FP-CIT, analogue de la cocaïne<sup>6</sup> et agoniste de la dopamine, marqué à l'iode 123 [<sup>123</sup>I]. L'iode 123 a une énergie de 159 keV pour une demi-vie de 13,2 h. Il fixe spécifiquement les transporteurs présynaptiques de la dopamine (DAT) sur les axones terminaux du striatum. L'ioflupane se lie également au transporteur de la sérotonine 5-HT mais avec une affinité 10 fois inférieure à celle du DAT<sup>7</sup>.

Cette imagerie utilise la Tomographie par émission monophotonique (TEMP) ou *Single photon emission computed tomography* (SPECT) en anglais, qui repose sur le principe de scintigraphie, c'est-à-dire la détection d'un rayonnement qui émane du patient après injection d'un radiotracteur. C'est une imagerie d'émission. Le rayonnement  $\gamma$  émis par le sujet est détecté par deux gamma-caméras qui tournent autour du sujet pendant l'acquisition. Ce rayonnement  $\gamma$  vient de la désintégration du <sup>123</sup>I en <sup>123</sup>Te (tellurium) par capture électronique. Le noyau atomique de l'iode 123 corrige sa déficience en neutrons en absorbant un électron de son cortège électronique : cet électron nouvellement absorbé va interagir avec un proton du noyau pour donner un neutron (qui reste dans le noyau) et un neutrino qui sera éliminé. Cette interaction électron/proton crée un état d'excitation du noyau qui va émettre un rayonnement  $\gamma$  de désexcitation. C'est ce rayonnement qui est détecté en SPECT (Figure 14).

L'Ioflupane se fixant aux DAT, l'intensité du rayonnement émis est proportionnel à la densité des DAT dans une région donnée. Le DAT assure la recapture, par le neurone pré-synaptique, de la dopamine excédentaire libérée dans la synapse. Si la recapture de la dopamine est altérée

---

<sup>6</sup> European Medicine Agency. URL : [http://www.ema.europa.eu/docs/en\\_GB/document\\_library/EPAR\\_Scientific\\_Discussion\\_-\\_Variation/human/000266/WC500035354.pdf](http://www.ema.europa.eu/docs/en_GB/document_library/EPAR_Scientific_Discussion_-_Variation/human/000266/WC500035354.pdf)

<sup>7</sup> Agence Européenne du médicament (<http://www.ema.europa.eu>). URL : [https://ec.europa.eu/health/documents/community-register/2013/20130322125678/anx\\_125678\\_fr.pdf](https://ec.europa.eu/health/documents/community-register/2013/20130322125678/anx_125678_fr.pdf)

(par manque de DAT disponibles, ou bien si ceux-ci sont saturés, par de la cocaïne par exemple), toute la dopamine libérée reste dans la synapse et amplifie la stimulation des récepteurs post-synaptiques.

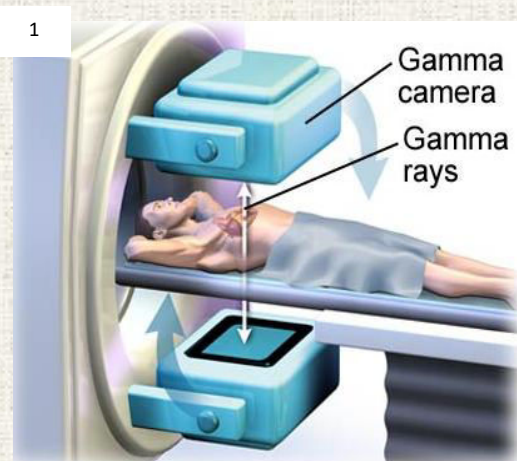
#### *Protocole d'anesthésie et administration du radiotracteur*

Le protocole d'anesthésie et d'injection du radiotracteur est similaire à celui pratiqué en imagerie PET. Les animaux ont reçu une administration intraveineuse de 185 MBq.

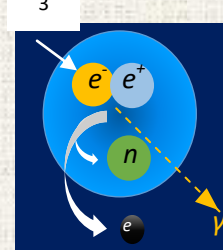
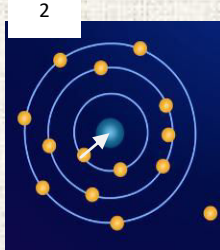
#### *Protocole d'acquisition*

La matrice d'acquisition était de 128\*128 pixels. Chaque tête de la gamma caméra était munie d'un collimateur basse énergie – haute résolution. La fenêtre d'énergie était centrée sur le photo-pic de l'iode 123 avec une largeur symétrique de 10% du photo-pic. L'acquisition était réalisée en mode H sans repositionnement automatique de la position des têtes entre deux incidences (Luneau, 2015). Deux acquisitions 3D consécutives de 45 min chacune ont été réalisés (périodes d'acquisition de 45 sec par rotation d'angle de 3.5°) afin de recalibrer les images avec l'atlas porcine (Saikali et al., 2010). L'imagerie DAT *per se* a démarré après l'injection.





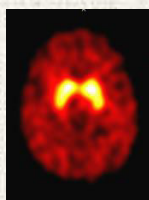
1. Dispositif de gamma caméra double tête. Les deux caméras détectent le rayonnement émis par le sujet après que celui-ci ait reçu une injection d'un radiotracer, l'Ioflupane dans le cas de notre expérience.



2. Le noyau de l'<sup>123</sup>I est déficitaire en neutron, donc excédentaire en protons. Deux solutions : soit émettre un proton (coûteux en énergie), soit créer un neutron. Pour cela, la première étape consiste à capturer un électron (jaune, e<sup>-</sup>) du cortège électronique.

3. L'électron va interagir avec un proton (e<sup>+</sup>) du noyau pour former un neutron (n) et un neutrino (e). Ces phénomènes excitent le noyau qui va alors émettre un rayon γ de déséxcitation. C'est ce rayonnement qui est détecté par les deux gamma-caméras. C'est une transition nucléaire.

Photo ci-contre à droite : dispositif de gamma caméra double tête utilisée pendant les acquisitions SPECT du projet SLK. On peut voir les deux têtes de la caméra en rotation, l'animal est sous le caisson de plomb lui-même recouvert d'une couverture plombée (bleue), afin de protéger les expérimentateurs des radiations.



Djang et al., 2012

Photographie I. Luneau

1. Ohio Heart & Vascular Consultants (OHVC) URL : [https://medmovie.com/library\\_id/3090/topic/cvml\\_0223i/summary/](https://medmovie.com/library_id/3090/topic/cvml_0223i/summary/) 2. Conception scientifique CEA (Commissariat à l'énergie atomique et aux énergies alternatives), Réalisation graphique Corine Beurtey, Story board : Corine Beurtey, Tuline Laeser, Nicolas Tillt, Coordination scientifique : Cyril Poupon, Régine Trébossen, Coordination agence : Céline Lipari. URL : <https://education.francetv.fr/matiere/physique-chimie/premiere/video/le-fonctionnement-d-un-scanner-x>

**Figure 14.** Principe de fonctionnement de la SPECT

## Imagerie scanner X adiposité

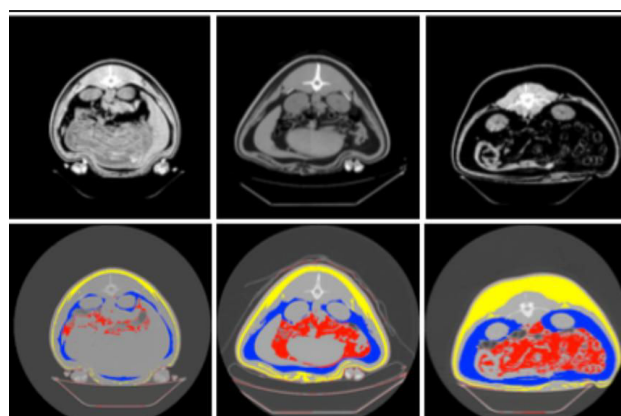
### *Principe*

Un CT-Scan (Computed Tomography-Scan) a été effectué sur les animaux afin de caractériser leur composition corporelle en termes d'adiposité et de tissus maigres.

Le principe de l'imagerie scanner X, autrement appelée tomodensitométrie (TDM), consiste à mesurer l'absorption des rayons X par les tissus, c'est-à-dire l'atténuation d'un photon x, pour ensuite reconstruire une image en 2D (coupe) puis en 3D (volume). Le degré d'atténuation des photons varie de 0 à -1000 HU (Hounsfield unit), attribuant à l'eau la valeur 0 (calibration trimestrielle à l'aide d'un fantôme rempli d'eau) et à l'air la valeur -1000 (calibration journalière du scanner). L'image obtenue est composée de différents niveaux de gris en fonction du degré d'atténuation du faisceau par les différents tissus (Tableau 1 et Figure 15).

**Tableau 1.** Codage des niveaux de gris en scanner X (Unités Housfield)

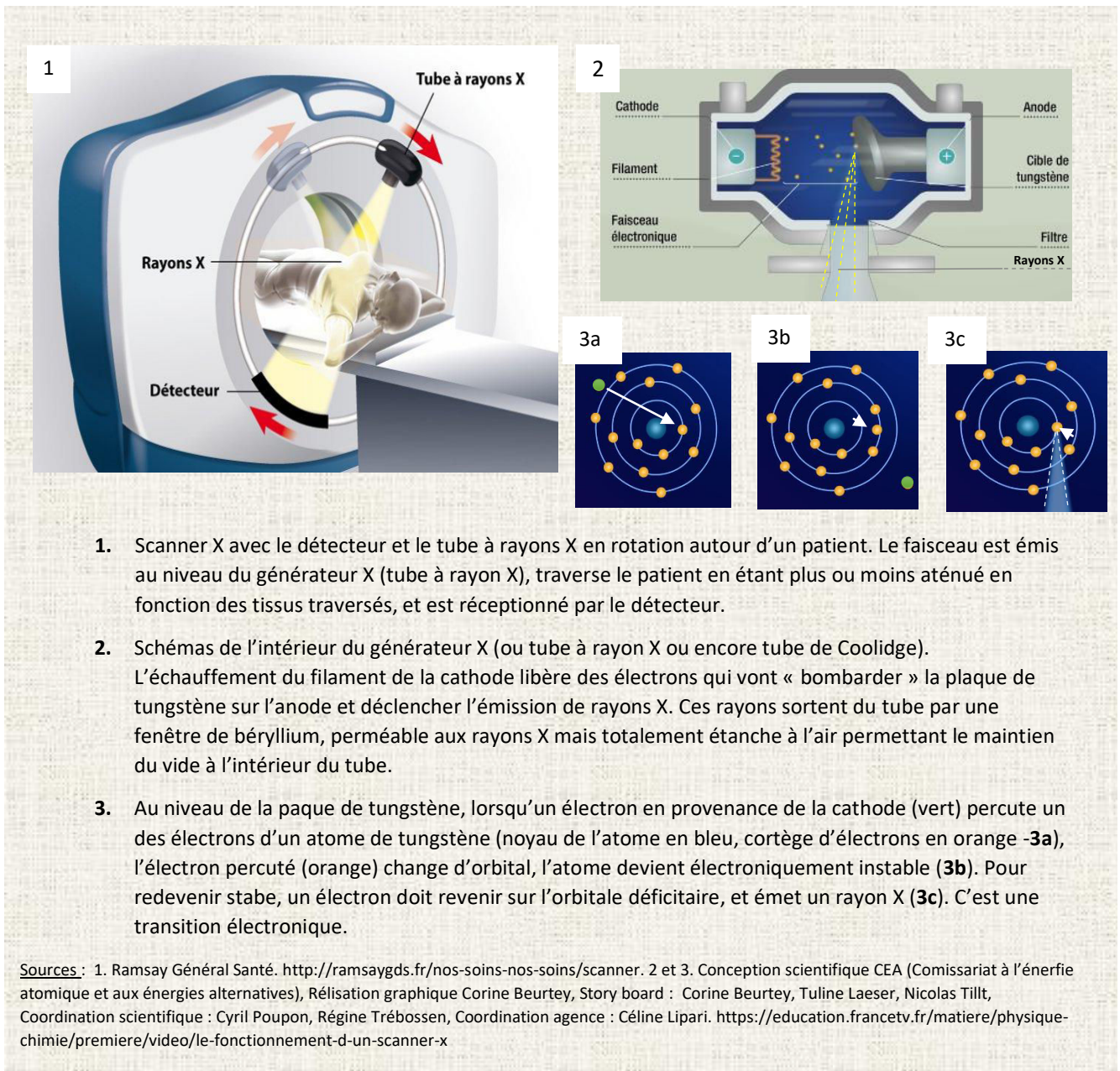
Tissus et organes	UH
Air	-1000
Poumon	-500
Graisse	-100 à -50
Eau	0
Liquide cérébrao-spinal	15
Rein	30
Sang	30 à 45
Muscle	10 à 40
Matière grise	37 à 45
Matière blanche	20 à 30
Foie	40 à 60
Tissus mous	100 à 300
Os	+700 (os spongieux) à +3000 (os denses)



**Figure 15.** Coupes transversales d'un abdomen de porc du stade normopondéral (gauche) au stade obèse (droite), d'après une image brute (en haut) ou bien avec marquage informatique des différents types de compartiments adipeux (en bas).

Il est ensuite possible de calculer la surface ou le volume occupé par certains types de tissus ou d'organes, voir le corps entier. Ci-dessous, la graisse apparaît en noir (en jaune – sous-cutané, bleue – ventral, et rouge – intra-péritonéal, pour calcul de surface), l'os en blanc, le muscle, les reins et le tissu mou en différents niveaux de gris (Figure 15).

Son fonctionnement repose sur l'émission de rayons X qui vont irradier le sujet. C'est une imagerie de transmission, de type radiographique. Dans un scanner X, les rayons sont émis au niveau d'une source appelée Tube à rayons X (ou générateur X), et sont captés par un détecteur situé de l'autre côté du sujet. La source et le détecteur tournent autour du patient. Le tube à rayon X est constitué d'une cathode et d'une anode. L'extrémité de la cathode est constituée d'un filament de tungstène qui émet des électrons lorsqu'il est s'échauffe, en réponse à la traversée d'un fort courant électrique. L'application d'une forte tension électrique entre la cathode et l'anode du tube, au sein duquel le vide a été créé, entraîne une accélération des électrons, qui se déplacent alors de la cathode vers l'anode. L'anode se trouve alors « bombardée » d'électrons qui excitent transitoirement les atomes de sa plaque métallique. Lorsqu'un électron percute un atome de l'anode, l'un des électrons de cet atome change d'orbitale et devient électroniquement instable. Cet électron est éjecté de la nouvelle orbitale pour revenir sur son orbitale d'origine, et ce faisant, libère un rayon X (énergie variant de 5 à 150 keV en imagerie de diagnostique). Lors du bombardement de l'anode, seulement 1% de l'énergie est émise sous forme de rayon X, 99% étant perdue sous forme de chaleur. La tension définit la pénétration du faisceau x (HT, en keV), alors que l'intensité du courant (mA) définit le contraste de l'image, c'est-à-dire le nombre d'électrons émis (Figure 16).



**Figure 16.** Principe de fonctionnement du Scanner X

### Anesthésie

Les modalités d'anesthésie sont les mêmes que celles décrites en TEP.

### Protocole d'imagerie

Pour les acquisitions, les animaux étaient placés en décubitus ventral en P1, dorsal en P2 et P3. Un scout a été réalisé en première instance (20 mA) afin de localiser les vertèbres thoraciques n° 13 et 14 (T13 et T14), ainsi que la vertèbre lombaire n°2 (L2), définissant la position des trois coupes acquises par la suite. Les coupes positionnées sur T13, T14 et L2 ont été acquises en coupe axiale (120keV, 250 mA). Enfin, une acquisition du corps entier a été effectuée (300 mA, 99 à 110 images).

#### *Traitement des images*

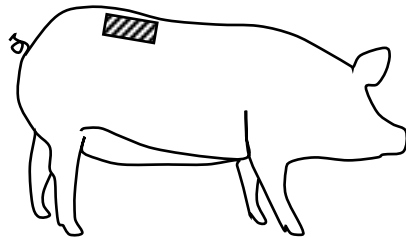
Le pourcentage de gras a été calculé sur chacune des trois coupes (T13, T14 et L2) acquises afin d'estimer le pourcentage de gras total de chaque animal. Ce traitement a été réalisé à l'aide du logiciel Osirix (Rosset et al., 2004). Les valeurs ainsi obtenues ont été utilisées afin d'ajuster l'absorption du FDG par le cerveau en PET, par un calcul de SUV (*Standard Uptake Value*).

#### *Prélèvement biologiques et mesures ancillaires*

Des prélèvements sanguins ont été effectués afin d'établir le profil plasmatique lipidique (cholestérol - Chol, triglycérides - TG, acides gras volatiles – FFA), glucidique (insuline, glucose) et les niveaux des hormones gastro-intestinales et du tissu adipeux (GLP-1, CCK, PYY, leptine, ghréline). Ces prélèvements ont été effectués sur des animaux à jeun. Le profil glucidique a été établi par IVGTT sur le projet SLK et en prélèvement unique sur le projet HOS.

Les prélèvements de fèces ont été effectués afin de doser les acides gras à courtes chaînes (SCFA) représentatifs de l'activité du microbiote faecal, puis d'établir la composition du microbiote (non présenté dans cette thèse).

L'épaisseur de lard dorsal a été mesurée par échographie au niveau de la zone achurée sur la figure ci-dessous (Figure 17).










**Figure 17.** Zone de mesure de l'épaisseur de gras dorsal par échographie.

Le poids des animaux a été relevé toutes les semaines. Les quantités ingérées précises n'ont pas été relevées pour le projet SLK dans lequel les animaux étaient logés en groupe, mais ont été relevés toutes les semaines pour le projet HOS.

Les procédures de prélèvement, taritement des échantillon et dosages sont synthétisés dans le Tableau 2.

Tableau 2. Mode opératoire du traitement des échantillons biologiques des animaux.

Mode opératoire de traitement des échantillons biologiques animaux

Substrat biologique	Test	Collecte	Instructions	Intermédiaire	Aliquot final	Aliquots_ T°C de stockage	Dosage
SELLES	ARN 16S Microbiologie		Transférer l'échantillon de selles dans les cryotubes stériles (≈ 1g)			2 Cryotubes stériles -80°C - ARN 16S 1 = 1g - ARN 16S 2 = 1g	Séquencage 16S (pas encore fait)
	Dosage AGCC	1 pot à bouchon rouge	Transférer <b>tout</b> le contenu du tube (solution + selles) dans un falcon de 15ml. Mélanger à l'aide d'une spatule. Vortexer le falcon pendant 15 à 30 secondes. Centrifuger le falcon à 3000 rpm, 4°C, 15 minutes. Aliquoter 1 ml (si possible) de surnageant.			1 Eppendorf -20°C - AGCC (SCFA) = 1 ml	Chromatographie en phase gazeuse
SANG / PLASMA	CCK, PYY	2 Tubes vacutenaire Aprotinine 5ml (rose)	Centrifuger 4000 rpm, 4°C, 10 minutes. Aliquoter 500µl de plasma pour PYY et 1,5ml de plasma pour CCK.		X4	4 Microtubes -80°C - PYY = 0.5 ml - CCK = 1.5 ml - 2 tubes Reste	PYY : ELISA, CCK : RIA (pas encore dosé)
	Métabolomique	1 tube vacutenaire hépariné 5 ml (vert)	Centrifugation 4000 rpm, 4°C, 10 minutes. Aliquoter 500µl / microtube.		X2	2 Microtubes -80°C - MétaboPlasma 1 = 0.5 ml - MétaboPlasma 2 = 0.5 ml	UPLC-QToF (pas encore dosé)
	Leptine Ghréline Insuline	2 tubes vacutenaire EDTA 9ml (violet)	Centrifuger à 4000 rpm, 4°C, 10 minutes. Aliquoter 500µl / microtube.		X9	9 Microtubes -80°C - Leptine = 0.5 ml - Ghréline = 0.5 ml - 2 Insuline = 0.5 ml - 2 Glucose = 0.5 ml - Haptoglobine = 0.5 ml - 2 tubes Reste	RIA
	Glucose Haptoglobine Lipides		Préparer 1 tube critsal contenant 50µl anti DPP-IV. Transférer rapidement 5ml du tube vacutenaire EDTA (violet) dans le tube cristal. Homogénéiser. Centrifuger à 4000 rpm, 4°C, 10 minutes. Aliquoter 500µl/microtube.		X4	4 Microtubes -80°C - GLP 1 = 0.5 ml - GLP2 = 0.5 ml - 2 Reste	ThermoScientific KoneLab™/T series
	GLP1						ELISA
<p><b>RIA</b> : Multiespèce, Immunodiagnostic System Paris 13, MI-XL-85K ; <b>Ghréline</b> : Human RIAKit, Peenix France SAS, Strasbourg, RK-031-30 ; <b>Insuline</b> : Insulin-CT, Cis-Bio International, GIF/Vette</p> <p><b>ELISA</b> : GLP-1 : Millipore Corporation ref : EGLP-35K ; PYY : Phoenix Pharmaceuticals inc ref EK-059-04. KoneLab™ : HDL : HDL-Cholesterol plus, 981823 (6*24ml) ; Cholesterol : Cholesterol, 981813 (12*20ml) ; <b>Glucose</b> : Glucose HK, 981304 (7*60ml) ; <b>Triglycérides</b> : Triglycérides 981301 (6*60ml) <b>Tridelta Development Limited, EURO BIO</b> : <b>Haptoglobine</b> : "phase™™ Haptoglobine Assay Cat. No., TP-801 <b>WAKO, Chemical GmbH NEFA-HR(Z), SO BIODA SAS</b> : <b>AGL</b> : Acides gras non estérifiés (NEFA), AGLibres W1W434 – 91795, AGLibres W1W436 – 91995.</p>							



## Principe et description des tests et mesures chez l'humain

### Phase d'enquête

#### *Questionnaire de screening*

Les volontaires étaient recrutés *via* les SIMPPS (Service Inter-Universitaire de Médecine Préventive et de Promotion de la Santé) de Villejean et Beaulieu de l'université de Rennes, et *via* les mail-liste étudiantes des établissements qui ont accepté de diffuser l'annonce : AgroCampus Ouest, l'UFR d'Economie, UFR Science et Propriété de la Matière, l'Ecole Supérieure d'Ingénieur de Rennes, l'Ecole d'Orthoptiste, la faculté de Médecine et l'Ecole d'infirmière.

Les critères de pré-inclusion étaient d'être âgé de 18 à 24 ans (18 à 40 pour l'étude pilote), être une femme (pas de critère de genre/sexe pour l'étude pilote), droitier, non fumeur ou fumeur occasionnel. Les critères de pré-exclusion étaient le fait d'être gaucher, enceinte, fumeur régulier, maîtrise insuffisante du français, ne pas être en possession d'une carte vitale, résider en France depuis moins d'un an pour les ressortissants étrangers, avoir des tabous/allergies alimentaires.

Le premier questionnaire de cette enquête avait une visée sélective basée sur 4 questionnaires validés, à savoir :

- le questionnaire de Ricci et Gagnon, afin d'évaluer le niveau d'activité physique quotidienne et d'éliminer les athlètes et sportifs de haut niveau (score > 32), pouvant avoir un régime alimentaire particulier lié à leur entraînement, mais aussi un métabolisme plus élevé.

- l'AUDIT (*Alcohol Use Disorders Identification Test*) est un questionnaire qui explore les patterns de consommation d'alcool, les sujets présentant une consommation à risque étant exclus de l'étude (score > 7 chez les femmes).
- le CRAFFT (*Car, Relax, Alone, Forget, Friends, Trouble*) est un questionnaire qui explore les patterns comportementaux relatifs à la consommation de drogue et/ou alcool, sans distinction de l'un ou l'autre. De même, les personnes ayant obtenu des scores représentatifs de comportements à risque (> 2 « oui ») ont été exclues.
- le SCOFF (*Sick, Control, One stone, Fat, Food*) est un questionnaire dont l'objectif est de détecter la possible présence de troubles des conduites alimentaires. L'obtention de 1 « oui » à ce questionnaire était éliminatoire.

Une question sur les tabous alimentaires éliminait les personnes répondant « oui ». Cette question englobait les tabous spirituels et religieux, sanitaires (allergies et intolérances), et idéologiques (végétarisme, véganisme).

D'autres questionnaires étaient inclus dans le screening mais non éliminatoires, utilisés pour complément d'information. Il s'agissait du TFEQ (Three Factor Eating Questionnaire) ayant pour objectif d'évaluer la i) restriction cognitive, ii) la désinhibition alimentaire et iii) l'alimentation émotionnelle ; du EOQ (Emotional Overeating Questionnaire) utilisé pour évaluer les patterns alimentaires liés aux états émotionnels comme la tristesse, la joie, la colère ou encore le sentiment de solitude ; et du QEWP (Questionnaire on Eating and Weight Pattern) permettant de déterminer l'importance de la gestion du poids dans le comportement alimentaire et comment s'expriment les épisodes de surconsommation.

Enfin, quatre questions subsidiaires s'intéressaient aux antécédents personnels et familiaux de surpoids/obésité et/ou de pratique de régimes hypo- ou hyper-caloriques.

Les personnes qui remplissaient tous les critères d'inclusion étaient alors contactées par mail pour se voir proposées de compléter le second questionnaire de l'enquête, en ligne.

#### *Questionnaire de fréquence alimentaire*

Ce questionnaire utilisé est une version adaptée du questionnaire de Deschamps (Deschamps et al., 2009). Il a été déposé en ligne sur TypeForm (Muñoz and Okuniev, 2012).

Ce questionnaire à choix multiples déclaratif estime la fréquence de consommation de catégories d'aliments sur un an. Les volontaires devaient répondre à la question « *au cours des 12 derniers mois, avec quelle fréquence avez-vous consommé... ?* » pour 56 aliments (jambon, saussices, volaille, tartes, hamburgers, gâteaux, etc.). Il y avait 7 réponses possibles, auxquelles ont ensuite été attribués des scores selon une échelle exponentielle représentative d'une fréquence de consommation mensuelle : *Jamais* (score 0), *Moins d'une fois par mois* (score 0.5), *Entre 1 et 3 fois par mois* (score 2), *Une fois par semaine* (score 4), *Entre 2 et 5 fois par semaine* (score 14), *Une fois par jour ou presque* (score 30), ou *Plusieurs fois par jour* (score 60).

Les 57 items alimentaires ont ensuite été regroupés en 7 catégories (Tableau 3). Les scores de chaque item alimentaire ont été moyennés par catégories pour obtenir une fréquence moyenne de consommation par catégorie d'aliment. Une ACP sur ces scores moyens a ensuite été employée pour discriminer deux populations, un groupe ayant une forte fréquence de consommation d'aliments palatables dit *Western Type consumer* (WTc) et, à l'inverse, un groupe ayant une faible fréquence de consommation de ces aliments dit *Prudent Type consumer* (PTc). La finalité était de sélectionner les individus présentant les coordonnées les plus extrêmes sur l'axe 1 de l'ACP. Ces individus ont alors été contactés pour se voir proposer de participer à l'étude.

**Tableau 3.** Composition des catégories d'aliments

<b>Food category</b>	<b>Items (N=56)</b>
<b>Abbots, Charcuterie, œufs</b>	abbats, jambon, saussisson, cervelas/mortadelle, pâté/rillettes, saussice, œufs durs, œuf à la poëlle
<b>Viande</b>	beuf, steak haché, porc, veau, volaille, mouton/chèvre
<b>Aliments industriels</b>	friand, quiche, Croque-Monsieur, pizza, raviollis, hamburger, frites, cassoulet, couscous, choucroute, paëlla, chili con carne
<b>Fromage, produits laitiers</b>	Emmental, fromage râpé, Babybel/Gouda/Edam, Brie/Camembert, Bleu /Roquefort, yahourt, dessert
<b>Sucreries et biscuits apéritifs</b>	miel, marmelade, sucre, cacao en poudre, chocolat, pâtisseries, tartes, brioche, bonbons, biscuits, gâteaux, barres céréales, cacahuètes, chips
<b>Crèmes glacées</b>	glaces, chantilly, sorbet
<b>Gras</b>	beurre, margarine, mayonnaise, vinaigrette, ketchup, crème fraiche

#### Phase d'étude

Les volontaires sélectionnés par l'enquête ont tout d'abord été contactés par mail pour se voir proposer de participer à l'étude. Ce mail contenait en pièce jointe une première notice informative. Les volontaires se sont d'abord rendus au CHU pour rencontrer le médecin investigateur de l'étude, qui leur a délivré une information détaillée sur la recherche, a vérifié les critères d'inclusion et leur a fait signer le formulaire de consentement éclairé.

#### Première visite au CHU

##### Questionnaire de *liking* et de densité énergétique

Lors de cette première visite, les volontaires ont été invités à compléter le questionnaire d'évaluation hédonique (*Liking*) puis le questionnaire d'évaluation de densité énergétique

(DE). Ces deux questionnaires étaient également en ligne sur le programme TypeForm. Ils consistaient en une échelle numérique allant de 1 à 10. Pour le questionnaire de *Liking*, les volontaires devaient indiquer dans quelle mesure l'aliment ou le plat présenté était apprécié, selon la consigne « *Indiquez dans quelle mesure vous appréciez cette entrée/plat/dessert à l'aide de la règle graduée de 1 à 10 située en bas de l'écran* », le 1 « *Je n'aime pas du tout* » et le 10 « *J'aime vraiment beaucoup* ». Pour l'évaluation DE, les volontaires devaient indiquer dans quelle mesure ils considéraient les entrées/plats/desserts comme caloriques ou non, toujours à l'aide de l'échelle numérique graduée, 1 signifiant « *Pas du tout calorique* » et 10 « *Vraiment très calorique* ».

Les résultats du questionnaire *Liking* ont été utilisés afin de préparer les appariements de photos pour la tâche de choix en IRMf de la V2.

Les volontaires ont également rempli les questionnaires *Liking* et DE pour des boissons (plus ou moins caloriques, avec et sans alcool) mais cette partie ne sera pas traitée dans ce manuscrit.

#### Mesures ancillaires

Plusieurs mesures ont été effectuées lors de cette première visite (Figure 18) :

- Mesure de Dépense énergétique de repos (DER)

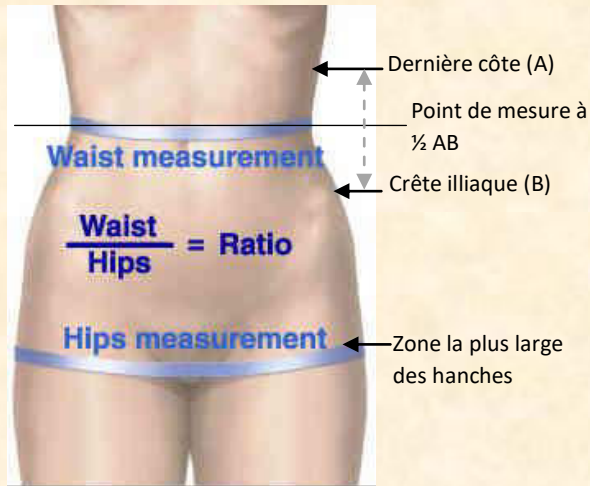
La technique utilisée pour mesurer la DER était la calorimétrie indirecte. Cette technique repose sur la mesure par un calorimètre du CO<sub>2</sub> expiré par un sujet au repos, en position allongée, et placé sous un hublot prolongé par une bache en plastique qui isole le sujet de l'air ambiant. La mesure est précédée d'une calibration de l'appareil par rapport au taux de CO<sub>2</sub> et d'O<sub>2</sub> de l'air ambiant. La DER est exprimée en kCal/jour.

- Mesure de masse grasse

La composition corporelle des sujets a été estimée par Impédancemétrie. Le dispositif coonsiste en une balance en tout point semblable à un pèse-personne standard, sauf qu'elle délivre un courant électrique d'intensité infraphysiologique qui permet d'évaluer la composition corporelle, notamment la masse grasse, grâce à la différence de résistance des tissus au courant électrique.

- Mesures morphométriques : tour de taille, tour de hanche, taille, poids

Enfin, la taille, le poids, le tour de taille et le tour de hanche des volontaires ont été relevés. Les données sur le tour de taille et le tour de hanche ont permis de calculer le rapport Taille / Hanche (TH). Ce rapport fait partie, comme l'IMC, des indicateurs de santé : une femmes normopondérale aura un rapport TH inférieur à 0,80, compris entre 0,80 et 0,84 pour une feme en surpoids et supérieur à 0,85 chez une femme obèse. Le tour de taille se mesure au niveau entre la dernière côte et la crête illiaque, le tour de hanche au niveau de la zone la plus large des hanches, passant au niveau du pubis et de la moitié supérieure des fesses.



A gauche : méthode de mesure du rapport TH \*

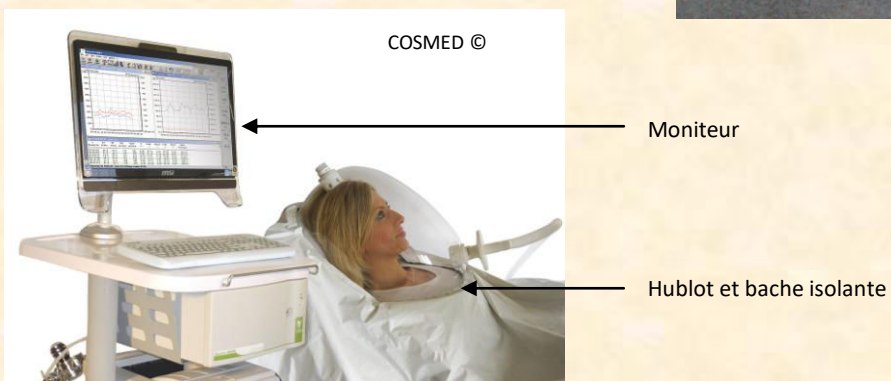
A droite :  
Impédancemètre

Moniteur de l'impédancemètre

Balance impédancemétrique



Ci-dessous : Calorimètre



\*Source : <https://www.women-info.com/en/waist-hip-ratio/>

**Figure 18.** Mesures effectuées en V1 chez l'humain

## Prélèvements biologiques

Les volontaires devaient se présenter à jeun depuis la veille lors de la V1. Ils devaient rapporter les prélèvements de selles qu'ils avaient préalablement effectué chez eux selon les modalités décrites dans le guide prévu à cet effet. Un prélèvement d'urine et un prélèvement sanguin étaient également effectués.

Le prélèvement de selles sera utilisé pour la caractérisation du microbiote en termes d'activité (dosage des AGCC) et de composition (séquençage ARN 16S). Une analyse métabolomique sera effectuée sur les échantillons d'urine. A partir des prélèvements sanguins, les dosages plasmatiques semblables à ceux effectués sur le porc sont prévus (leptine, ghréline, CCK, PYY, GLP-1, insuline glucose, métabolomique).

Les modalités de prélèvement sont détaillées dans le tableau 4.



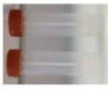

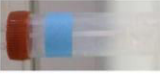










Tableau 4 : Mode opératoire de traitement des échantillons biologiques humains.



Hed-O-Shift

Mode opératoire de traitement des échantillons biologiques à l'UIC

Liste du matériel : Micropipette p5-50 ; Vortex ; Anti-DPP4 (stockage congélateur UIC)\_ REMARQUES : pas de décantation des tubes ; placer les étiquettes en drapeau sur microtubes

Substrat biologique	Test	Collecte	Instructions	Intermédiaire	Aliquot final	Aliquots	Stockage
SELLES	ARN 16S Microbiologie	2 tubes sans étiquette	Transférer l'échantillon de selles sans liquide dans les cryotubes stériles (1 tube = 1 cuillère = 1g = 1 cryotube)			2 Cryotubes stériles - ARN 16S 1 = 1g - ARN 16S 2 = 1g	-80°C CRB
	Dosage AGCC	1 tube avec étiquette bleue	Transférer <b>tout</b> le contenu du tube (solution + selles) dans un falcon de 15ml. Mélanger à l'aide d'une spatule. Vortexer le falcon pendant 15 à 30 secondes. Centrifuger le falcon à 3000 rpm, 4°C, 15 minutes. Aliquoter 1 ml (si possible) de surnageant.			1 Eppendorf - AGCC = <u>1 ml</u>	-20°C UIC
URINES	Métabolomique	1 pot à bouchon rouge	Transférer dans un tube 13ml stéril. Centrifuger à 3000 rpm pendant 15 minutes, 4°C. Aliquoter 1 ml.			1 Microtube - MétaboUrine 1 = 0.5 mL	
	Métabolomique	1 tube vacutenaire hépariné 4 ml (vert)	Centrifugation 4000 rpm, 4°C, 10 minutes. Aliquoter 500µl / microtube.			2 Microtubes - MétaboPlasma 1 = 0.5 mL - MétaboPlasma 2 = 0.5 mL	
SANG / PLASMA	Leptine, Ghréline (sos) Insuline, Glucose	1 tube vacutenaire EDTA <u>6ml</u> (violet)	Centrifuger à 4000 rpm, 4°C, 10 minutes. Aliquoter 500µl / microtube.			5 Microtubes - Leptine = 0.5 mL - Ghréline = 0.5 mL - Insuline = 0.5 mL - Glucose = 0.5 mL - ResteEDTA = 0.5 mL	-80°C CRB
	GLP1, GLP 2	1 tube vacutenaire EDTA <u>4ml</u> (violet)	Préparer 1 tube cristal contenant 40µl anti DPP-IV. Transférer <u>rapidement</u> 4 ml du tube vacutenaire EDTA (violet) dans le tube cristal. Homogénéiser. Centrifuger à 4000 rpm, 4°C, 10 minutes. Aliquoter 500µl/microtube.			3 Microtubes 500µl - GLP 1 = 0.5 mL - GLP2 = 0.5 mL - ResteAntDPP-IV	
	CCK, PYY	Tube vacutenaire Aprotinine 5ml (rose)	Centrifuger 4000 rpm, 4°C, 10 minutes. Aliquoter 500µl de plasma pour PYY et 1,5ml de plasma pour CCK.			3 Microtubes : - PYY = 0.5 ml - CCK = <u>1.5 ml</u> - ResteAprot	

## Deuxième visite au CHU

### Tâche de choix alimentaire

Lors de leur deuxième visite au CHU, les volontaires ont participé à une tâche de double choix alimentaire sur la plateforme Neurinfo, dans l'IRM.

La tâche de choix comprenait deux conditions (ou situations) : une condition de Similar Liking (SL) et une condition de Different Liking (DL). En SL, les sujets avaient le choix entre deux plats qu'ils appréciaient autant l'un que l'autre, c'est-à-dire qui avaient, à 1 point près, reçu le même score lors du questionnaire de Liking (appréciation hédonique en V1, par exemple, soit deux plats notés 7, soit l'un noté 8 et l'autre 7). L'un des deux plats étant au moins deux fois plus calorique (*High energy* – HE) que l'autre (*Low energy* – LE). En DL, les sujets devaient choisir entre deux plats dont l'un est plus apprécié que l'autre, c'est-à-dire des plats ayant reçu des scores d'appréciation différents d'au moins deux points, le plat ayant le score le plus élevé étant toujours au moins deux fois plus calorique de celui ayant reçu le score le plus faible (par exemple, un choix entre une entrée œuf mayonnaise HE notée 8 versus une entrée crudités LE notée 5). Les plats ayant été noté 1 ou 2 n'ont pas été inclus dans la tâche de choix. La tâche de choix alimentaire était donc individualisée et les appariements d'images basés sur les réponses individuelles données au questionnaire de *Liking* de la V1.

Il y avait 90 choix en tout, dont 45 choix en condition SL et 45 choix en condition DL, pour 30 entrées, 30 plats et 30 desserts. Concrètement, se succédaient 15 choix d'entrée en SL puis 15 choix d'entrées en DL, 15 choix de plats en SL puis 15 choix de plats en DL, puis 15 choix de desserts en SL et enfin 15 choix de desserts en DL.

Une tâche de choix portant sur des boissons a également été effectuée mais ne sera pas traitée dans ce manuscrit.

Les informations retirées de cette tâche cognitive sont les fréquences de choix HE et LE, et les temps de réaction.

#### Imagerie IRMf

Cette tâche de choix se déroulait dans l'IRM. Avant de passer dans l'IRM, les volontaires étaient préparés par un passage dans un IRM factice afin de les familiariser avec l'ambiance physique (espace restreint) et sonore (appareil bruyant) de la machine. Pendant cette phase de préparation, les consignes étaient données au sujet, les bruits correspondant à la succession des différentes séquences IRM leur étaient diffusés, et un exercice d'entraînement à la tâche cognitive leur était demandé afin qu'ils s'habituent au dispositif (positionnement et utilisation correcte de la manette qui permet d'effectuer les choix).

Avant d'être installé dans l'IRM, les informations relatives au moment de leur dernier repas et la date de leurs dernières règles leur étaient demandées. Un test de grossesse obligatoire était effectué, et la vérification des critères de contre-indication à l'IRMf était réitérée. L'état de faim, de soif et de forme générale des sujets étaient évalués à l'aide d'échelles numériques numérotées de 1 à 10, en répondant aux questions i) *Veillez indiquer votre état de faim à l'aide l'échelle graduée ci-dessous*, ii) *Veillez indiquer votre état de soif à l'aide l'échelle graduée ci-dessous*, et iii) *Comment vous sentez-vous avant/après la séance d'imagerie ?* Le 1 correspondant à *Je n'ai pas du tout faim/Je n'ai pas du tout soif/Très mal, fatigué(e) et/ou stressé(e)* et le 10 correspondant à *Je suis affamé(e)/Je suis assoifé(e)/Très bien, reposée et/ou serein(e)*. Les mêmes questions leur étaient posées après l'IRM.

Pendant l'IRM, plusieurs séquences ont été programmées : une séquence anatomique LOCA Haste / 3D MPRage pondérée T1, un FLAIR axial pondéré T2 pour repérer une éventuelle

anomalie cérébrale, une séquence fonctionnelle EPI basée sur le signal BOLD pour la tâche cognitive, et enfin une séquence BOLD en *Resting State* pour enregistrer l'activité cérébrale basale. Des séquences de diffusion ont aussi été faites pour des analyses ultérieures. Dans ce manuscrit ne sera abordé que la séquence BOLD fonctionnelle associée à la tâche de choix.

#### Principe de fonctionnement de l'IRM

L'IRM repose sur le principe de la résonance magnétique nucléaire (RMN). La RMN est une propriété, au même titre que la masse ou la charge électronique, de certains noyaux atomiques possédant un *spin* (mouvement rotatoire continu sur soi même), c'est le cas par exemple de l'hydrogène  $^1\text{H}$ , que l'on retrouve dans l'eau -  $^1\text{H}_2\text{O}$  - qui compose plus de 65% du corps humain pour un adulte. La RMN se produit lorsque ces noyaux sont placés dans un champ magnétique ( $B_0$ , exprimé en Tesla, T), qui a pour effet d'aligner les moments magnétiques de spin (noté  $\vec{\mu}$ , c'est-à-dire de faire basculer les axes de rotation des spins tous dans le même sens, soit un alignement parallèle à 90%) et que ces noyaux sont soumis à un rayonnement électromagnétique, comme une radiofréquence, dont ils peuvent absorber l'énergie puis la relacher lors de la relaxation. L'absorption de l'énergie de la radiofréquence pulsée correspond au basculement des moments magnétiques de spin dans le sens et la direction de l'onde radio de manière instantanée. Le temps de relaxation est dépendant du milieu (tissus) dans lesquels les atomes d'hydrogènes se trouvent, le temps de relaxation étant plus long dans les solides que dans les liquides, et est de toute façon graduel. La relaxation correspond au retour progressif à l'équilibre des moments magnétiques de spin, autrement dit au changement graduel d'orientation de l'axe de rotation des atomes d'hydrogène. Ce changement d'orientation de l'axe se fait dans les 3 dimensions de l'espace notées x, y et z. Le temps de relaxation sur x et y est plus court que sur l'axe z. Le temps de relaxation sur x et y correspond au temps de relaxation longitudinal T1. Le temps de relaxation sur l'axe z correspond au temps de relaxation transversal T2. De manière simple, les différents niveaux

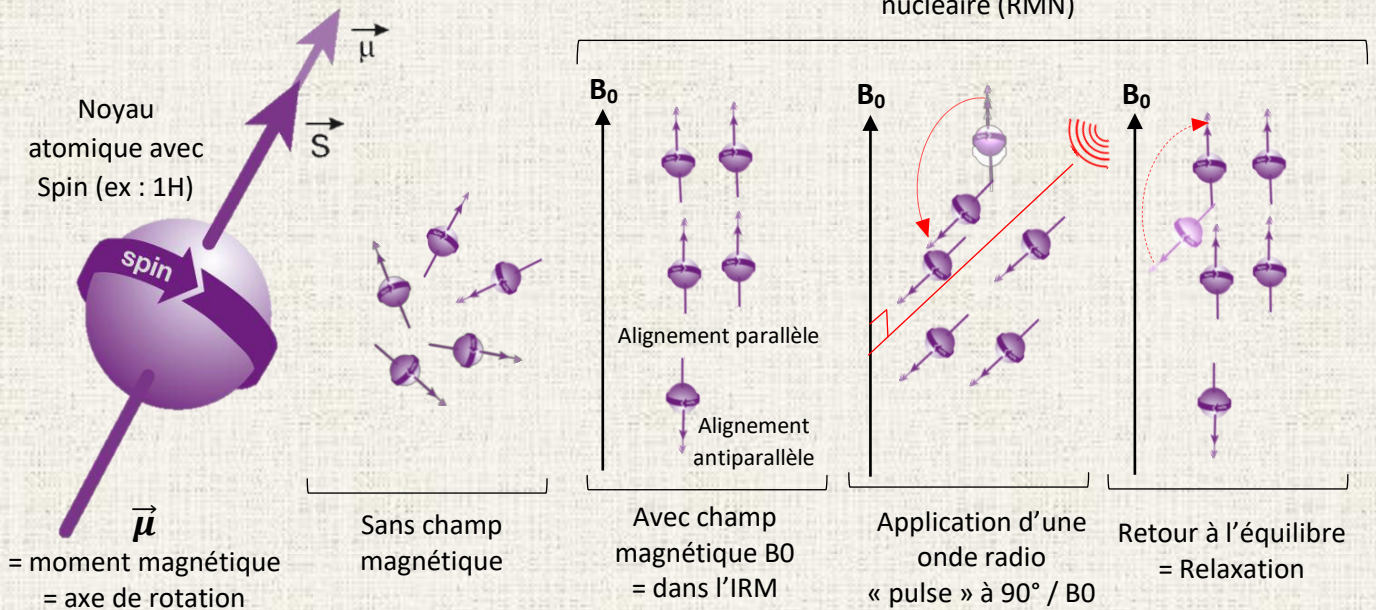
de gris obtenus sur une image IRM correspondent aux différents temps de relaxation des atomes dans les différents tissus.

Une antenne dite « antenne tête » dans le cas d'un IRM cérébrale est placée au niveau de la tête du patient. Elle peut être soit émettrice-réceptrice soit réceptrice seule. Elle est composée de bobines de cuivre qui vont capter le signal émis par la résonance de précession des protons, cette variation de flux générant une tension électrique variable en fonction du milieu (tissus) et mesurable. Les différents temps de relaxation correspondant à différentes intensités de signal seront ensuite codés en différents niveaux de gris caractéristiques de l'image IRM (Figure 19).

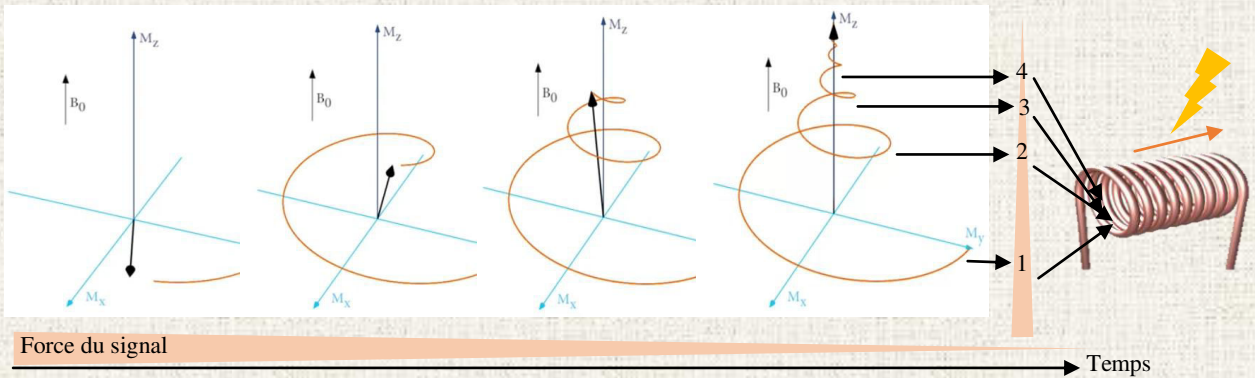
#### Principe d'une séquence BOLD

Comme nous venons de le voir, le signal IRM s'appuie sur les propriétés magnétiques des tissus (eau contenue à l'intérieur). De la même manière, l'hémoglobine du sang a des propriétés magnétiques variables en fonction du taux d'oxygénation du sang. Lors d'une stimulation, il se produit une augmentation du flux sanguin oxygéné dans les zones cérébrales sollicitées (*primary response*). Lors de l'arrêt de la stimulation, le taux d'oxygène diminue, passe brièvement en dessous du niveau de base d'origine (*negative overshoot*), puis remonte et se stabilise au niveau basal. Ce processus est appelé réponse hémodynamique, dure environ 20 secondes, et a été modélisé sous forme de fonction mathématique nommée *Hemodynamic Response Function* (HRF). Cette variation du niveau d'oxygène dans les structures cérébrales induit une variation des propriétés magnétiques du sang dans ces structures, cette variation des propriétés magnétiques correspondant au signal BOLD (*Blood Oxygen Level Dependant*).

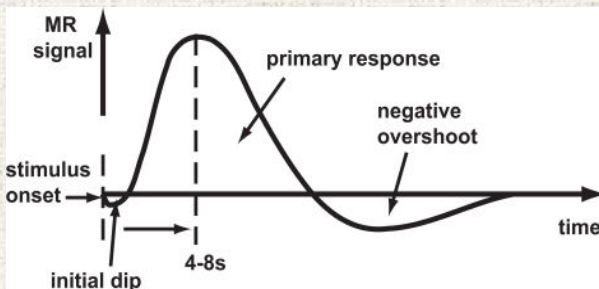
## Phénomène de résonance magnétique nucléaire (RMN)



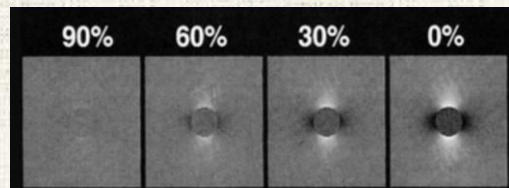
### Relaxation $\leftrightarrow$ Précession des atomes



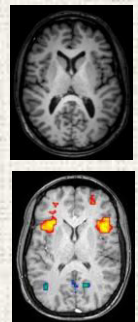
La bobine de cuivre généralement placée à  $90^\circ$  par rapport à l'orientation du champ magnétique  $B_0$  mesure la décroissance du signal périodique (à chaque fois que le moment magnétique de spin « passe devant la bobine » au cours de ses rotations, signaux de 1 à 4 sur le schéma ci-dessus) émit par la relaxation. La bobine transmet ce signal paramagnétique en signal électrique. Les signaux sont ensuite analysés par transformée de Fourier.



Modélisation mathématique de la réponse hémodynamique (HRF).



Effet de l'oxygénation du sang (%) sur le signal IRM. L'image correspond à un vaisseau sanguin.



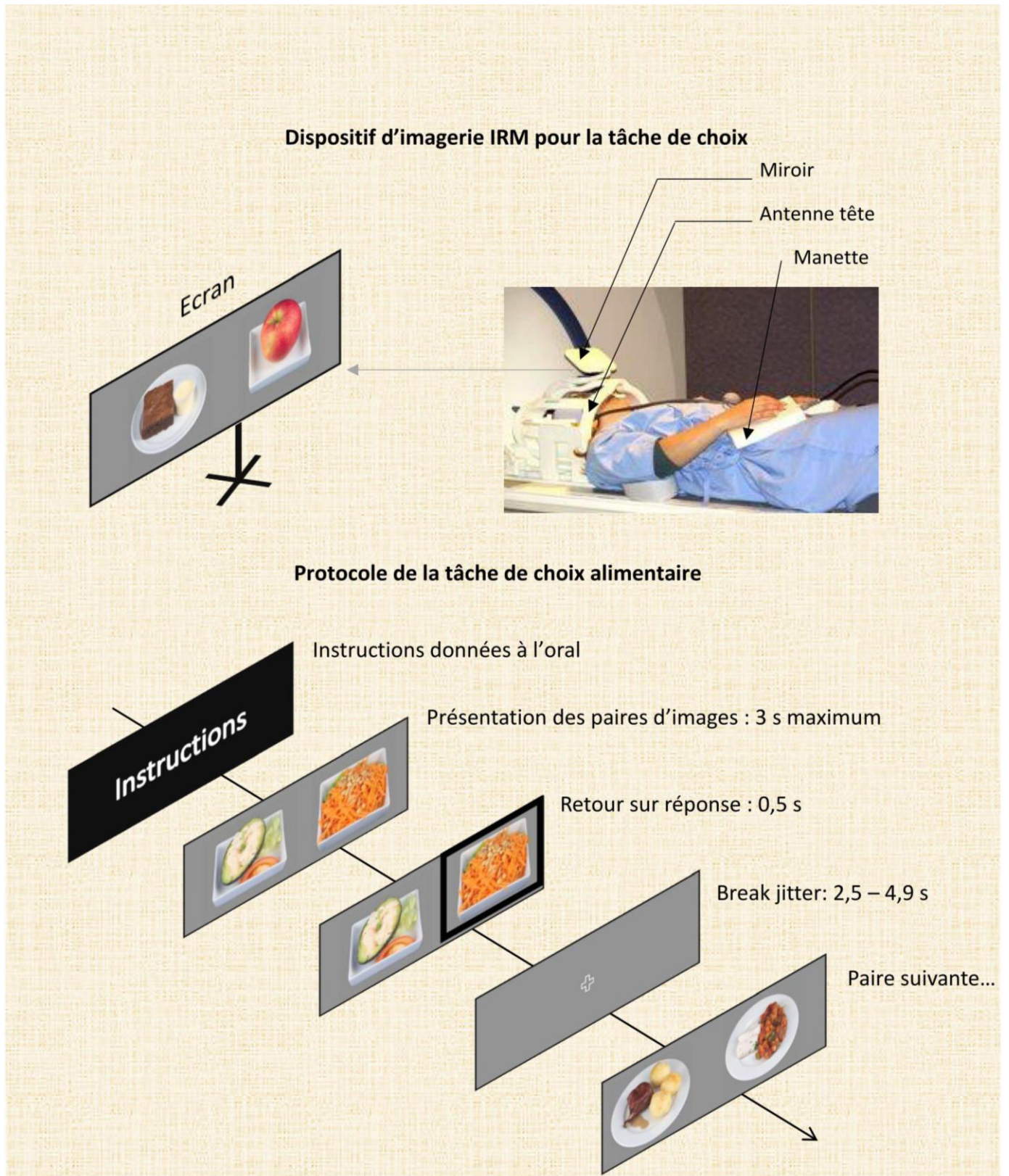
(d'après le cours de N. Coquery, figure issue de Bandettini & Wong (1995)).

**Figure 19.** Principe de l'IRM

Les acquisitions ont été réalisées sur la plateforme de recherche IRM Neurinfo de l'université de Rennes 1. Les images de l'étude pilote et la moitié (N=28/50) des images de l'étude vraie ont été acquises sur une machine d'IRM Siemens 3T SIEMENS Magnetom Verio sungo MR B17, les 22 images restantes ont été acquises sur une machine IRM 3T SIEMENS MAGNETOM Prisma). L'imagerie fonctionnelle a été assurée par les programmes Nordic Neurolab Solution (Bergen, Norway) et EPrime 2.0.8 Professional (PST, Sharpsburg, USA). L'activation neuronale pendant la tâche de choix a été mesurée par un gradient EPI (echoplanar imaging sequence) pondéré T2 BOLD.

Les sujets étaient installés en décubitus dorsal. Un miroir était fixé sur l'antenne tête pour leur permettre de visualiser l'écran positionné derrière le scanner IRM, sur lequel étaient affichées les paires d'images pour la tâche de choix alimentaire.

Les sujets recevaient les instructions oralement avant que la tâche ne soit lancée. Les paires d'images étaient présentées pendant 3 secondes maximum, le choix des sujets était marqué par un *feedback* visuel (encadrement de la photo choisie) de 0,5 seconde, puis un écran neutre était affiché (*break jitter* 2.5 – 4.9 s) avant l'affichage de la nouvelle paire d'images. Le signal BOLD a été enregistré toutes les trois secondes (Figure 20).



**Figure 20.** Dispositif d'imagerie IRM chez l'humain





**Tableau 5.** Récapitulatif des tests et mesures effectuées chez l'Homme et le miniporc.

Exposition :	Périnatale (SLK)			Adolescence / jeune adulte (HOS)			
	ANIMAL			HUMAIN			
Espèce :							
Statut :	Normopond.	Obese	P1 NormPd.	P2 Obese	P3 Intervention	Normopond.	
<b>Comportement</b>							
Holeboard	✓	10 min, 4 portes	✗	-	✓	5 min, 2 portes	idem P1, P2
Test de choix	✓	Automatiques, 1h	✗	-	✓	Manuel, 10 min	idem P1, P2
Conditionnement	✓		✗	-	✗		-
Labyrinthe	✓		✗	-	✗		-
<b>Imagerie</b>							
PET	✓	Basal	✗	-	✓	Stimulé, ventral, MAC 2.0	idem P2
SPECT	✓		✗	-	✗		-
Scanner X	✗		✗	-	✓	Ventral	Ventral
IRMf	✗		✗	-	✓	hors thèse	hors thèse
<b>Prélèvements sanguins</b>							
IVGTT	✓		✓	-	✗		-
Ponction unique	✓		✓	-	✓		-
<b>Fèces et urine</b>							
AGCC (SCFA)	✓		✓	-	✓		ND
ARN 16S	✓	ND	✓	ND	✓	ND	ND
Urine	✗		✗	-	✗		ND



# ARTICLE 1

# ARTICLE 1

## L'exposition périnatale à un régime Western Diet *via* l'alimentation maternelle durant la gestation et la lactation modifie les processus cérébraux et comportementaux hédoniques et cognitifs et le métabolisme des descendants adultes chez le miniporc Yucatan

Yentl Gautier<sup>1</sup>, Isabelle Luneau<sup>1</sup>, Nicolas Coquery<sup>1</sup>, Paul Meurice<sup>1</sup>, Charles-Henri Malbert<sup>2</sup>, Sylvie Guerin<sup>1</sup>, Bas Kemp<sup>3</sup>, J. Elizabeth Bolhuis<sup>3</sup>, Caroline Clouard<sup>3</sup>, Isabelle Le Huërou-Luron<sup>1</sup>, Sophie Blat<sup>1</sup>, David Val-Laillet<sup>1\*</sup>

<sup>1</sup> INRA, INSERM, Univ Rennes, Nutrition Metabolisms and Cancer, NuMeCan, Rennes Saint-Gilles, France

<sup>2</sup> INRA, US1395 AniScan, Saint-Gilles, France

<sup>3</sup> Wageningen University & Research, Department of Animal Sciences, Adaptation Physiology Group, Wageningen, The Netherlands

### Résumé :

**Contexte :** De nombreuses preuves défendent l'existence d'un lien entre la consommation d'aliments industriels et l'augmentation de la prévalence de l'obésité (OMS, 2011). En particulier, la qualité de la nutrition précoce a un impact à long terme sur le phénotype et l'état de santé de la progéniture (Barker, 1989).

**Objectif :** Notre étude a examiné l'impact de l'exposition précoce à un régime alimentaire occidental sur les fonctions cognitives et hédoniques au moyen d'évaluations comportementales et d'imagerie cérébrale, complétées par des évaluations métaboliques et physiologiques, afin de déterminer le rôle du régime maternel (de type WD *versus* standard SD), pendant la gestation et l'allaitement, dans la modulation des capacités cognitives, du comportement alimentaire et du métabolisme de la progéniture à l'âge adulte, chez le miniporc Yucatan.

**Matériels et Méthodes :** Un groupe de 32 miniporcs a été exposé en période périnatale, *via* l'alimentation maternelle, soit à un régime SD soit à un régime WD. Dès le sevrage, tous les

individus ont été alimentés avec un régime standard. Les individus ont participé aux tests de mémorisation spatiale du *Holeboard* et d'un labyrinthe, un test de double choix alimentaire, un test de motivation alimentaire (conditionnement opérant avec ratio progressif), une imagerie cérébrale PET (métabolisme glucidique cérébral basal) et une imagerie cérébrale SPECT (disponibilité du transporteur de la dopamine DAT). À la suite des explorations cérébrales et comportementales, les individus ont été rendus obèses par exposition à un régime hyper-calorique (HFS). Aucun test neuro-comportemental n'a été fait sur les animaux obèses. Des échantillons biologiques ont été collectés pour établir les profils lipidiques et glucidiques (plasma), et pour la quantification des acides gras courte chaîne (fèces, SCFAs).

**Résultats :** Bien que les deux groupes aient montré des capacités cognitives similaires au test du *holeboard*, les WD ont exprimé un niveau de stress supérieur (immobilité,  $P < 0,05$ ) et une performance moindre dans le labyrinthe ( $P = 0,06$ ) comparés aux SD. Le potentiel de liaison du DAT était réduit dans l'hippocampe, le cortex parahippocampique ( $P < 0,05$  pour les deux) et le putamen ( $P = 0,07$ ) des WD, de même que l'activité cérébrale basale du cortex préfrontal antérieur (aPFC) et du noyau accumbens (NAc) ( $P < 0,05$ ) par rapport aux SD. Au stade normopondéral, les WD affichaient une tolérance au glucose inférieure à celle des SD (pic de glucose plus élevé,  $p < 0,05$  et tendance à une AUCI0-30 supérieure,  $P < 0,1$ ). Avec le développement de l'obésité, les deux groupes ont développé une intolérance au glucose, mais les animaux WD ont été moins touchés que les animaux SD. Ces résultats démontrent que l'alimentation maternelle a façonné les fonctions cérébrales et les réponses cognitives de la progéniture à long terme, même après avoir été nourris de façon équilibrée depuis le sevrage, mais les effets comportementaux n'ont été révélés que par une situation anxiogène. Les animaux WD semblaient toutefois mieux faire face au régime obésogène que les SD du point de vue métabolique, laissant supposer qu'une exposition périnatale au régime WD préparerait

mieux le métabolisme insulino-glycémique de la progéniture à faire face à un environnement nutritionnel hypercalorique.

## Maternal Western diet during gestation and lactation modifies adult offspring's cognitive and hedonic brain processes, behavior, and metabolism in Yucatan minipigs

Yentl Gautier,\* Isabelle Luneau,\* Nicolas Coquery,\* Paul Meurice,\* Charles-Henri Malbert,<sup>†</sup> Sylvie Guerin,\* Bas Kemp,<sup>‡</sup> J. Elizabeth Bolhuis,<sup>‡</sup> Caroline Clouard,<sup>‡</sup> Isabelle Le Huërou-Luron,\* Sophie Blat,\* and David Val-Laillet<sup>\*,1</sup>

\*INRA INSERM, Univ Rennes, Nutrition Metabolisms and Cancer (NuMeCan), Rennes Saint-Gilles, France; <sup>†</sup>INRA, US1395 AniScan, Saint-Gilles, France; and <sup>‡</sup>Department of Animal Sciences, Wageningen University and Research, Adaptation Physiology Group, Wageningen, The Netherlands

**ABSTRACT:** This study explores the long-term effects of exposure to a maternal Western diet (WD) *vs.* standard diet (SD) in the Yucatan minipig, on the adult progeny at lean status ( $n = 32$ ), and then overweight status. We investigated eating behavior, cognitive abilities, brain basal glucose metabolism, dopamine transporter availability, microbiota activity, blood lipids, and glucose tolerance. Although both groups demonstrated similar cognitive abilities in a holeboard test, WD pigs expressed a higher stress level than did SD pigs (immobility,  $P < 0.05$ ) and lower performance in an alley maze ( $P = 0.06$ ). WD pigs demonstrated lower dopamine transporter binding potential in the hippocampus and parahippocampal cortex ( $P < 0.05$  for both), as well as a trend in putamen ( $P = 0.07$ ), associated with lower basal brain activity in the prefrontal cortex and nucleus accumbens ( $P < 0.05$ ) compared with lean SD pigs. Lean WD pigs demonstrated a lower glucose tolerance than did SD animals (higher glucose peak,  $P < 0.05$ ) and a tendency to a higher incremental area under the curve of insulin from 0 to 30 minutes after intravenous glucose injection ( $P < 0.1$ ). Both groups developed glucose intolerance with overweight, but WD animals were less impacted than SD animals. These results demonstrate that maternal diet shaped the offspring's brain functions and cognitive responses long term, even after being fed a balanced diet from weaning, but behavioral effects were only revealed in WD pigs under anxiogenic situation; however, WD animals seemed to cope better with the obesogenic diet from a metabolic standpoint.—Gautier, Y., Luneau, I., Coquery, N., Meurice, P., Malbert, C.-H., Guerin, S., Kemp, B., Bolhuis, J. E., Clouard, C., Le Huërou-Luron, I., Blat, S., Val-Laillet, D. Maternal Western diet during gestation and lactation modifies adult offspring's cognitive and hedonic brain processes, behavior, and metabolism in Yucatan minipigs. *FASEB J.* 32, 000–000 (2018). www.fasebj.org

**KEY WORDS:** perinatal programming · nutrition · neuro-ethology · physiology

**ABBREVIATIONS:** APFC, anterior prefrontal cortex; AUC, area under the curve; AUCG, incremental area under the curve of glucose; AUCG<sub>0–30</sub>, incremental area under the curve of glucose from 0 to 30 minutes after intravenous glucose injection; AUCI, incremental area under the curve of insulin; AUCI<sub>0–30</sub>, incremental area under the curve of insulin from 0 to 30 minutes after intravenous glucose injection; Chol, cholesterol; DA, dopamine; DAT, dopamine transporter; FFA, free fatty acid; HFF, high fat, high fructose; HFS, high fat, high sucrose; IVGTT, intravenous glucose tolerance test; KG, glucose disappearance constant; NAc, nucleus accumbens; PET, positron emission tomography; PHC, parahippocampal cortex; PR, progressive ratio; RM, reference memory; ROI, region of interest; S2, calculated index of insulin sensitivity; SCFA, short-chain fatty acid; SD, standard diet; SPM, Statistical Parametric Mapping; TG, triglyceride; WD, Western diet; WM, working memory

<sup>1</sup> Correspondence: Institut National de la Recherche, UMR1341 NuMeCan, 16 Le Clos, 35590 Saint-Gilles, France. E-mail: david.val-laillet@inra.fr  
doi: 10.1096/fj.201701541

The quality of early nutrition has long-term impacts on the offspring's phenotype, a phenomenon first described by Barker *et al.* (1, 2) as fetal programming. The nutritional environment during critical developmental stages can thus modulate later individual susceptibility to diseases, with particular sensitivity of the nervous system in both human and animal models (3). Maternal diet can therefore have long-term effects on the offspring's development (4), including metabolism (5), brain function, and behavior of children. A maternal high-fat diet can result in altered metabolic and eating behavior regulation as a result of a higher proliferation of orexigenic neurons in rats (6). The same behavioral and metabolic aspects are observed in children who are born from either obese or diabetic pregnant women,



which reveals a developmental programming of obesity (7). As a matter of fact, a maternal high-fat diet and/or postnatal overnutrition can induce impairment of homeostatic control *via* hypothalamic functions in rodents (6, 8–10) and nonhuman primates (11).

Some studies have reported the deleterious impact of a maternal high-fat diet on the brain, with direct consequences on behavior and the onset of neurodevelopmental cognitive, affective, and eating disorders (12); however, recent studies have demonstrated contradictory results: on one hand, a Western diet that was offered during late gestation and lactation to nonobese sows seemed to improve memory function in the progeny after weaning (13, 14), although an increased motivation for sweet and fatty food rewards during cognitive tests could not be completely ruled out; however, histologic analysis revealed a smaller hippocampal granular cell layer and decreased neurogenesis in Western diet (WD) piglets. On the other hand, numerous studies have shown that maternal high-fat diet-induced obesity can impair cognition in rodents (15–18) and that obese and post-obese people—people who have experienced weight loss after obesity—have an altered posterior hippocampal function, which is linked to altered prefrontal activity (19).

Long-term consequences of an early hypercaloric diet on dopamine (DA) transporter (DAT) availability and DA-mediated behaviors—food choice and motivation—have also been described. South and Huang (20) demonstrated that high-fat diet exposure decreased DAT density in the caudate putamen. Of interest, another study that explored a maternal high-fat diet effect on DA response to amphetamine in offspring demonstrated altered regulation of DA transport in the nucleus accumbens (NAc) (21, 22). It was also shown that obese people presented lower density of DA receptor in striatum (23), which was associated with lower brain activity in the prefrontal regions that are known to be involved in the inhibitory control of food intake in humans and animal models (24, 25).

As described previously, most studies have focused on maternal obesity and/or long-term exposure to WD on offspring. The originality of the current study lies in the fact that neither sows, nor progeny were obese—until the obesogenic challenge at the adult age—and the offspring was exposed to a balanced standard diet (SD) from weaning to the testing period at the adult age. Moreover, several studies have assessed the effect of a high-fat diet, but not a high-fat and high-fructose/sucrose diet, which better represents human life conditions. Fructose is well known to present deleterious effects on health with an addictive potential (26–28). The pig model was chosen because of its potential to fill the gap between preclinical studies with rodents and clinical trials in humans. In fact, pigs are monogastric omnivorous, and their digestive characteristics are closer to those of humans than to those of rodent and nonhuman primate models (29), including at early stages of life. In addition, like humans, they possess a large gyrencephalic brain (*vs.* lissencephalic brain in rodents), which facilitates investigation *via* cerebral imaging. Furthermore, pigs show brain development that is closer to humans than to rats or monkeys; the brain develops perinatally in pigs and humans, whereas it develops postnatally in rats and prenatally in guinea pigs and monkeys (30, 31). Many other reasons for choosing the pig as a model exist and

are fully described in the literature (31–34). We hypothesized that a maternal high-fat and high-fructose diet during gestation and lactation would alter the cognitive abilities in relation to functional abnormalities in brain areas that are involved in learning, reward, and motivation, such as the hippocampus (33–35), prefrontal cortex (24, 36), and striatum (37, 38). In consequence, we also hypothesized that WD animals would have a higher motivation for sweet, accompanied by metabolic disorders and modification of the gut microbiota activity, assessed here by quantification of short-chain fatty acids (SCFAs) (39–41).

## MATERIALS AND METHODS

Experiments were conducted at Institut National de la Recherche Agronomique January to April 2015) in accordance with the current ethical standards of the European Community (Directive 2010/63/EU), Agreement No. C35-275-32 and Authorization No. 35–88. The Regional Ethics Committee in Animal Experiment of Brittany validated and approved the entire procedure described in this work (Project No. 01299.01).

The current study is part of a longitudinal experiment in which the progeny of sows that were fed a SD or WD (high fat, high fructose) during gestation and lactation were tested at 3 time periods during their life: 1) during the postweaning stage, from postnatal d 25 to 3 mo (14); 2) at the adult age in nonobese animals; and 3) and after a 6-wk obesogenic challenge with a high-fat, high-sucrose diet (Fig. 1A).

### Breeding conditions

#### Diets

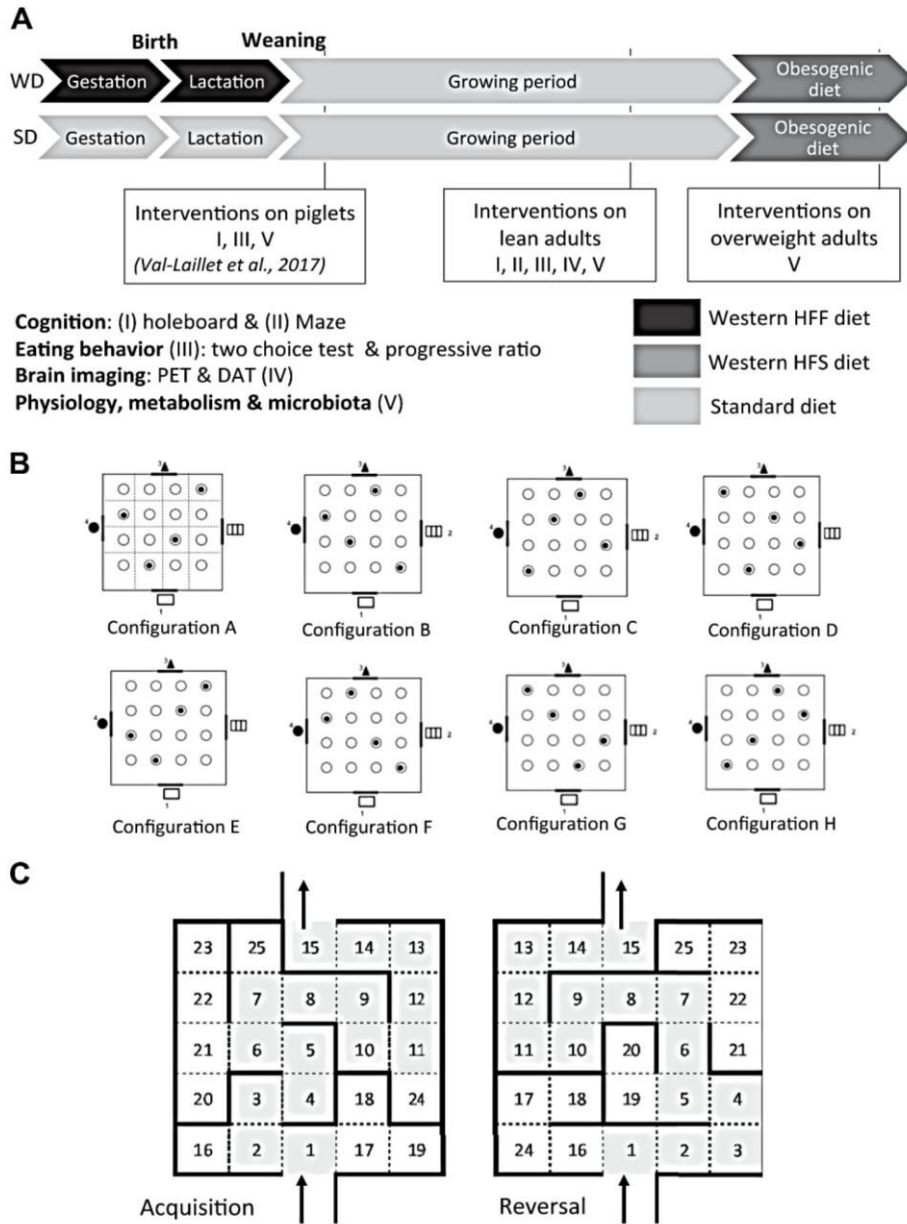
Pregnant sows ( $n = 17$ ) were fed either SD ( $n = 8$ ) or WD [high-fat high-fructose (HFF);  $n = 9$ ] during the last 11 wk of gestation and the entire lactation (28 d) (14). A standard balanced diet ration was provided to their offspring from weaning to adulthood (10–14 mo; Tables 1 and 2). The isocaloric ration had to provide 0.3017 MJ/kg of metabolic weight (MW; calculated upon live weight:  $MW = LW^{0.75}$ ). Animals age 1.5 yr were then fed *ad libitum* an obesogenic high-fat, high-sucrose (HFS) diet for 5 wk (Tables 1 and 2,  $n = 15$ , including 9 WD and 6 SD). For the first step of this experiment [available in Val-Laillet *et al.* (14)], the HFF—provided to pregnant sows—was replaced by HFS feed for eating behavior tests performed in piglets to avoid the natural digestive discomfort cause by fructose in piglets (42, 43). For simplicity, we conserved this HFS feed for behavioral testing in adults and then for the obesogenic challenge. Daily feed intake was recorded during the obesogenic challenge.

#### Animals and housing

We used 32 10-mo-old young adult Yucatan minipigs—16 born to SD sows and 16 born to WD sows—with a 50:50 sex ratio per group. They were housed in same-sex groups of 4–7 minipigs in pens that measured  $3 \times 2.4$  m with *ad libitum* access to water and environmental enrichments (balls and chains). The animal room was provided with an 8-/16-h light/dark cycle (lights on from 8:00 AM to 4:00 PM) as well as natural lighting from 1 window and filtered air at a temperature of  $20^\circ\text{C} \pm 1^\circ\text{C}$ . The study was carried out in 3 successive batches. One week before the start of obesogenic challenge, animals were placed in individual pens for intravenous glucose tolerance test (IVGTT). Each animal's weight and food intake was recorded weekly.

#### Spatial holeboard discrimination task

All lean animals were subjected to the spatial discrimination test, which involved palatable food rewards and was composed of 3



**Figure 1.** A) General design of the study, including 3 steps: 1) in young age (just after weaning), previously published in Val-Laillet *et al.* (14); 2) at the adult age in nonobese animals; and 3) after an obesogenic dietary challenge. The present paper corresponds to the last 2 steps. On the second step in adult lean minipigs, behavioral tests (I, II, and III), brain imaging (IV), and biologic sampling (V) were performed. In overweight animals on the third step, only biologic sampling was performed (V). B) Holeboard design: 2-dimensional plans of the holeboard apparatus indicating the different reward configurations. C) Design of the alley maze apparatus with the respective configuration for the acquisition phase (left) and reversal phase (right). The optimum path is indicated in gray, detours or wrong paths are indicated in white. Virtual delimitations are represented with dashed lines; real walls are represented with bold continuous lines. The starting zone was the number 1, the last zone, number 15. Number of virtual zones crossed was used to calculate a performance score, with 15 being the perfect score and minimum number of zones to cross before leaving the apparatus.

phases: an habituation phase of 5 d, which was followed by an acquisition phase of 10 d, and finally a reversal phase of 5 d (weekends in-between). The holeboard task was not performed on overweight minipigs.

#### Test area and apparatus

The 5- × 5-m arena, confined by dark walls (height, 1 m), had 4 entrances with doors to prevent pigs from developing a non-spatial, fixed pattern of visits that would reduce their working memory load (44, 45). Sixteen plastic feeding bowls (diameter, 23 cm) were placed in a grid pattern (4 × 4 bowls) with an equal amount of space between adjacent bowls and walls. Each bowl was covered by a ball that could slide up and down within a 4-bar metallic and PVC mount. Minipigs had to lift the ball up with their snout to gain access to the bowl, falling again with gravity after the

animal's withdrawal. To prevent olfactory guidance, all bowls contained a perforated false bottom under which sweet chocolate peanuts (M&M's; Mars, McLean, VA, USA) were placed before testing. During 4 consecutive trials for an individual pig, each entrance was used once. Order of testing between and within groups of pen mates was alternated across days. Four of the 16 bowls were baited with a food reward (1 sweet chocolate peanut) accessible to the minipig. Minipigs were randomly assigned to 1 of 8 configurations of 4 baited bowls, the patterns of reward being evenly distributed between groups (Fig. 1B). This configuration was changed during the reversal phase. Minipigs were individually guided into the arena through 1 of the 4 doors. The operator was located at a fixed position by the side of the arena and invisible to the minipigs. Similarly, an observer, who recorded the performance of the minipigs, stood by the side of the arena. Visual cues—triangle, rectangle, circle, and vertical lines—were placed on the doors inside the arena. Before the start of a trial, all minipigs

TABLE 1. Composition and nutritional values of the feeds used for sows and offspring

Composition (%)	Sows			Offspring	
	SD	Lactation	HFF	Weaning to obesogenic challenge	During the obesogenic challenge
				SD	HFS
Wheat	10.00	25.6	6.00	10	6.25
Corn		12.0			
Barley	33.00	25.7	12.00	33	12
Wheat bran	25.00	10.0	14.00	25	14
Soybean meal	6.00	18.0	9.00	6	12
Sunflower meal	10.00	2.0	8.00	10	8
Soybean hulls	12.00		11.00	12	8
Molasses	1.00	3.0		1	
Corn starch			6.50		6.5
Sucrose			9.25		20
Fructose			9.25		
Lard oil			12.00		10
Bicalcium phosphate	0.60	1.02	0.60	0.60	0.60
Calcium carbonate	1.30	1.20	1.30	1.30	1.30
NaCl	0.60	0.45	0.60	0.60	0.60
Oligo-vitamins	0.50	0.50	0.50		
Mineral vitaminic complement	0.5			0.5	0.75
Total	100	100	100	100	100
Metabolizable energy (MJ/kg)	10.31	13.14	18.46	10.31	14.09
Net energy (MJ/kg)	7.27	9.41	14.52	7.27	10.80
Nutritional value (%)					
Dry matter	87.7	NA	89.64	87.7	91.8
Cellulose	11.05	NA	8	11.05	7.49
Carbohydrates (starch)	28.23	NA	NA	28.23	38.34
Lipids	2.17	NA	13.45	2.17	11.38
Nitrogen matter	15.22	16.40	12.18	15.09	12.74
Mineral content	6.81	6.10	5.30	6.81	5.97

The amount of minor components, such as amino acids and other additives, is not reported in this table. SD sows were fed the gestation and lactation standard feeds. WD sows were fed an HFF feed during gestation and lactation. All piglets were fed the standard prestarter diet from weaning to postnatal d 15, and then the standard starter diet from postnatal d 15 to the end of the first part of the experiment. Animals were then fed a SD for adult minipigs. During the obesogenic dietary challenge, they were exposed to an HFS feed during 6 wk. NA, not applicable.

of a pen were led into a waiting room next to the testing arena and the minipig to be tested was given access to the appropriate entrance. The trial was terminated when the pig found all rewards or when 600 s had passed. After a trial, the pig was led back into the waiting area where its pen mates were held (Fig. 1B).

### Training and testing

The day before the first day of habituation, minipigs were pre-exposed to the food reward—that is, crushed M&M's in their daily food. The habituation phase had 3 stages. First, M&M's were scattered both around the floor of the arena and 1 in each of the bowls with balls maintained in a high position to make the bowls freely accessible and visible. Second, rewards were restricted to 1 M&M in each bowl with balls in a high position. Third, the balls were lowered to make pigs learn how to lift the balls up. A visit to a bowl was recorded whenever the minipig lifted a ball with its snout. By the end of a trial, the door of the arena was opened. Between trials, the arena was cleaned and rewards were replaced

and/or moved. Minipigs were tested in a random order and went through 2 daily trials—in the morning and in the afternoon, with an intertrial interval of 2–4 h. Entrances were alternated between trials and days. During the testing period, animals received one half of their daily food ration in the morning before testing, and the one half in the afternoon after testing.

### Data recording

Trial duration, number of visits and revisits to baited bowls and nonbaited bowls, total number of bowls visits, time between each visit of bowl (motivation cue), and number of rewards collected were scored. Reference memory (RM) score was calculated as the ratio between the number of visits to the baited bowls and the total number of visits to all bowls, and working memory (WM) score was calculated as the ratio between the number of baited visits and all visits to the baited bowls (44, 46):

$$WM = \frac{\text{number of baited visits}}{\text{all visits to the baited bowls}}$$

$$RM = \frac{\text{number of visits to the baited bowls}}{\text{total number of visits to all bowls}}$$

Blocks of 4 trials were averaged when calculating WM and RM scores. Exploratory behavior (exploration of the area and the wall, number of visit of each virtual area – 1–16 illustrated in Fig. 1B, configuration A) and emotional indicators (immobility, escape, and vocalization) were recorded.

TABLE 2. Macronutrient composition of maternal diets

Macronutrient	WD	SD
Carbohydrate (%)	61.7	75.3
Protein (%)	15.1	22.5
Fat (%)	23.2	2.2
NE (MJ/kg)	10.8	7.27

NE, net energy.

## Alley maze test

Ten male Yucatan minipigs—lean animals only, 5 WD and 5 SD—that were previously tested in the holeboard test were subjected to a second spatial discrimination test with no food reward incentive to investigate spatial cognition independently of food motivation.

### Testing area and paradigm

The test was conducted in the same 5- × 5-m arena as that used for the holeboard discrimination task, but the setting was modified (Fig. 1C). The alley maze was characterized by a fixed starting position (virtual area 1) and 1 correct route to a fixed goal position (virtual area 15), where incorrect alternatives, such as visits to blind alleys (areas 16–25) or going back, must be avoided (47). The test consisted of an acquisition phase of 4 consecutive days, followed by a reversal phase—changing of the maze configuration—of equal duration. Animals were tested once per day in the afternoon. The morning of each day of testing, animals were subjected to water restriction. Animals had to cross the maze—in a maximum of 5 min—to reach an environmental and social reward: access to water and a straw-enriched pen that contained familiar pen mates and enrichments (area with straw, plastic balls, and metal chain), and where the animals could stay for at least 10 min. Note that access to the water at the exit of the test is simply a bucket filled with water; this device is a novelty for animals who are used to drinking from water dispensers and therefore required learning.

The testing area ambience in the maze was degraded with the diffusion of aggressive sounds (72–82 Db; *e.g.*, plane motor, chainsaw, jackhammer, *etc.*; Nutolina Sound Effects; <https://www.youtube.com/channel/UCXxqY9qBZ0dR67mp9AczBAQ>), wet floor, and vinegar odor (1/3 diluted white vinegar) to induce anxiogenic conditions. If animals did not succeed in exiting the maze, they were guided out through the starting gate to a dark failure room in which individuals remained alone in individual pens without water or any enrichment for a maximum of 10 min.

### Data recording

Trial duration, number of visits and revisits of correct areas and wrong areas, total number of areas visits, and exploratory behaviors and emotional indicators were recorded (in terms of occurrences and duration for the latter). Five indicators were calculated:

$$\text{Index} = \frac{\text{number of correct areas visited once} - \text{number of wrong areas visited once}}{\text{number of all visits of all areas}}$$

$$\% \text{Exploration} = \frac{\text{number of area visited once}}{25}$$

$$\% \text{Success} = \frac{\text{number of animals that succeeded in reaching the goal area (exit)}}{\text{total number of animal tested}} \times 100$$

$$\text{Working memory} = \frac{\text{number of areas visited once}}{\text{number of total visits}} \times 100$$

$$\text{Referencememory} = \frac{\text{number of correct areas visited once}}{\text{number of total visits}}$$

## Two-choice food test

These tests were carried out on 28 animals in individual cages with *ad libitum* access to water, a chain as environmental enrichment, and 2 automatic troughs with computer-controlled access (lean animals only, 14 WD and 14 SD, sex ratio 50:50).

### Training and testing

After 4 d of habituation to the cage, minipigs were subjected to a 2-choice food test to assess their preferences between SD and HFF feeds. The 2 different feeds were presented in 2 different troughs that contained 1 kg of feed. They were presented at 09:00 AM to the animals for 60 min. Refusals were then weighed. Feed distribution in the troughs was interchanged over days and animals to avoid any laterality bias. The same 2-choice food test was repeated for 4 d.

### Operant conditioning with progressive ratio

The same 28 lean minipigs that completed the 2-choice tests were subjected to operant conditioning with progressive ratio (PR) feeding tests in an individual cage. Rewarded feed was either SD or HFF. Minipigs were initially trained to press a button on a fixed ratio (FR) reinforcement whereby a single button press elicited the delivery of 10 g of SD feed in the trough. Each FR training session lasted 120 min and was repeated once every day for 4 d. All minipigs were then tested once every day for 4 d on the PR task. Each daily test session lasted 200 min and began by opening the trough door and releasing the press button. Animals were tested using a PR 1 + 2 schedule every 2 rewards. Initially, 1 button press of any duration resulted in a reward delivery. The second reward necessitated 1 button press also but the 2 following 3, and the 2 next ones 5, and so on. Total number of rewards, total number of button presses, breakpoint (number of button presses to get the last reward), and  $K_m$  (time at which one half of total obtained rewards was reached) were recorded.

### Brain glucose metabolism imaging

Brain glucose metabolism was investigated with positron emission tomography (PET) after intravenous administration of 18-fluoro-deoxy-glucose on 20 animals (lean animals only, 10 SD and 10 WD, sex ratio 50:50).

### Animal anesthesia and radiolabel administration

Preanesthesia was performed with an intramuscular injection of ketamine (5 mg/kg; Imalgene 1000; Merial, Lyon, France) in overnight-fasted animals. Isoflurane inhalation (100 ml Aerane; Baxter SAS, Jouars-Pontchartrain, France, France) was used to suppress the pharyngotracheal reflex and then to establish a surgical level of anesthesia with 3–5% v/v and 2–3% v/v, respectively. Respiratory frequency was adjusted at 15 breaths/min, with a tidal volume between 420 and 470 ml to maintain end tidal  $\text{CO}_2$  (maximal  $\text{CO}_2$  concentration at the exhalation end, measured by capnometry) between 3.8 and 4.5%. A venous catheter was inserted into the left ear of the animal to inject the radiolabeled molecule compound. Surgical tape and cotton wool were used to conceal the animal's eyes and ears, respectively, and the animal was covered with a warming blanket (38°C) to limit sensory stimulation and thermoregulatory reaction. The

radiolabel was injected at 250 MBq activity when the animal's anesthesia concentration was stabilized at 2.0 minimum alveolar concentration.

### Image acquisition

PET imaging was performed with Siemens HR+ (Siemens Ecot, 962, HR+) in 3-dimensional mode. Animals rested in prone position (ventral decubitus). The PET procedure included a Scout scan 30 min after injection to control animal position, then image acquisition was performed 45 min after radiolabel injection for 30 min using a field of view of 15.52 cm. A transmission scan using  $^{68}\text{Ge}$  rod rotating sources was performed to correct for tissue attenuation. Images were reconstructed with a filtered back projection using a Ramp filter (kernel full with a half maximum, 6 mm) to obtain a 3-dimensional image with a 0.64-mm spatial resolution per voxel on  $x$  and  $y$  axes and 2.42 mm on  $z$  direction. This image was corrected for attenuation, scatter, and uniformity.

### Image processing

Statistical Parametric Mapping (SPM) 12 software (Wellcome Trust Center of Neuroimaging, London, United Kingdom) implemented in MatLab 7.1 (MathWorks, Natick, MA, USA) was used for spatial preprocessing and statistical analysis. First, images were manually segmented to remove extracerebral matter with OsiriX 6.1 software (48). SPM12 software was adapted to the characteristics of the pig's brain. Template images were based on 16 female pigs that were used as reference images, called "template" (24, 49). Second, images were manually reoriented to center reference coordinates on a reference point set at the posterior commissura according to the stereotaxic reference defined by Saikali *et al.* (50). A first masking step was performed by thresholding the proportional normalized images from the current study. Spatial normalization was restricted to a linear 12-parameter affine transformation, and then images were smoothed using a 5-mm gaussian kernel.

### DAT imaging

DAT imaging was carried out to assess brain dopaminergic function with single-photon emission computed tomography (lean animals only,  $n = 16$ : 8 WS and 8 SD; sex ratio 50:50).  $N$ -(3- $^{18}\text{F}$ fluoropropyl)-2 $\beta$ -carbomethoxy-3 $\beta$ -(4-iodophenyl)nortropine ( $^{125}\text{I}$ ]FP-CIT) single-photon emission computed tomography allowed for the determination of the presynaptic DAT density in central neurons.

### Animal anesthesia and radiolabel administration

Animals were anesthetized in a manner similar to the procedure used for PET imaging. A venous catheter was inserted into the left ear of the animal to inject the radiolabel compound. The radioactive molecule was injected at 185 MBq *in toto* irrespective of body weight.

### Image acquisition

DAT imaging was performed with a double-head  $\gamma$ -camera (VG Millennium; GE Healthcare, Waukesha, WI, USA) that was fitted with low-energy, high-resolution collimators. The imaging procedure included 2 consecutive 3-dimensional image acquisitions of 45 min each (3.5° Step and Shoot acquisition with a 45-s duration for each projection). The first

image data set was used to register the acquisition with the pig 3-dimensional brain atlas (50). The last image data set was the DAT imaging *per se* (4 h 30 min after injection). Image data sets were reconstructed from the sinogram with a filtered back projection with a Hann filter at 0.5 Hz (Entegra; GE Healthcare). Images were also corrected for attenuation with a Chang correction of 0 (Entegra; GE Healthcare).

During the brain imaging investigation, animals were housed at the AniScan imaging platform (US1395, AniScan, Institut National de la Recherche Agronomique) from the morning of the first acquisition and stayed for 9 d in individual pens on the platform (animals did not return in their daily collective pens between both the PET and DAT scan, but stayed on the platform). Imaging was performed exactly at the same time for all animals to avoid any bias as a result of the nycthemeral cycle of DAT density. After imaging, animals did not go back to their collective pens but were housed in individual pens with *ad libitum* water access to perform biologic sampling as previously described.

### Ancillary measurements and biological sampling

#### Food intake, weight, and adiposity

Animals were weighed weekly without having eaten. HFS diet intake was measured weekly. Adiposity was measured once after all behavioral testing and brain imaging by assessing s.c. backfat thickness by ultrasonography (51). To assess overweight/obese status after the obesogenic challenge, we defined a threshold according to the human classification of obesity on the basis of BMI, meaning that obesity was defined by a weight gain of more than 49% of normal body weight, and overweight was defined as a weight gain of between 26 and 49%.

#### Lipid profile and IVGTT

Blood sampling was assessed with a long catheter inserted (1219.13 Leadercath; Vygon, Ecouen, France) into the jugular vein under light anesthesia (5 mg/kg ketamine, i.m.) the day before IVGTT. For IVGTT [at lean status: 8 females WD and 8 females SD; at overweight status: 6 WD (3 females and 3 males) and 4 SD (1 female and 3 males)], overnight fasted animals received 0.3 g glucose/kg body weight by intravenous injection before proceeding to serial blood sampling, from 30 min before injection to 75 min after injection (52). The end of the injection time corresponded to  $T_0$ . Lipid profile [free fatty acids (FFAs), triglycerides (TG), and cholesterol (Chol)], inflammation status (haptoglobin), quantitative insulin sensitivity check index ( $1/[\log(\text{basal insulin}) + \log(\text{basal glucose})]$ ), Chol/TG ratio (as indicator of LDL level), and FFA/Chol ratio (hepatic dysfunction) were evaluated at the basal state before glucose injection. After glucose injection, incremental total (during 75 min) and 0–30 min (during the first 30 min after intravenous glucose injection) area under the curve (AUC) for glucose (AUCG and AUCG<sub>0–30</sub> respectively) and insulin (AUCI and AUCI<sub>0–30</sub> respectively), glucose peak, incremental acute insulin response, glucose disappearance constant (KG), and insulin sensitivity  $\{S_2; S_2 = [(30 \times \text{KG}) / \text{AUC}_{0–30}] \times \text{volume of distribution; expressed in milliliter per minute (U/ml)/kg}\}$  (53) were calculated, and glucose effectiveness and insulin sensitivity indexes were derived from the minimal model (54).

Insulin concentration was measured by radioimmunoassay (Insulin-CT; Cisbio Bioassays, Codolet, France). Intra- and interassay CV were 15 and 11%, respectively, at 35  $\mu\text{UI/ml}$ . Plasma glucose, TG, FFA, total Chol, and haptoglobin were measured using an automated spectrophotometric method. Intra-assay CV was <5%.

### Microbiota activity

Feces were sampled to assess microbiota fermentation activity *via* quantitative analysis of SCFAs. Collection was made directly from the animals and stabilized with 0.5% orthophosphoric acid at a rate of 1 ml acid/g feces. After 4000 rpm centrifugation for 15 min at 4°C, 1 ml supernatant by sample was stored at -20°C until SCFA assay by gas chromatography (lean status:  $n = 14$ , 8 WD and 6 SD; overweight status:  $n = 15$ , 9 WD and 6 SD). Collection was made once before obesogenic challenge, and twice during the obesogenic diet after 2 and 4 wk.

### Statistical analysis

Data were analyzed using R 3.1 software (University of Aalborg, Aalborg, Denmark).

### Holeboard discrimination task and alley maze

Differences between the SD and WD groups in WM, RM, and each visit of the bowl and trial duration, within and between phases, were assessed with a nonparametric Mann-Whitney *U* test because of general non-gaussian distribution of data. Batch effect was controlled and sex effects were tested by sex-separate nonparametric analysis. Maze results were analyzed by descriptive statistics using principal component analysis to assess maternal diet effect. Friedman test was used to test trial effects within the maternal diet. Maternal diet effect was analyzed using Mann-Whitney *U* test.

### Eating behavior

Food consumption data are not gaussian and were analyzed using a nonparametric Friedman test to assess the time effect (successive trials) and a Mann-Whitney *U* test to assess the group effect.

### PET imaging

Statistical analysis was performed with SPM12 software. Statistical analysis was based on a general linear model using a 2-sample Student's *t* test. PET brain images of both WD and SD groups were compared using a 2-sample Student's *t* test, applying whole-brain method with family-wise error, then false-discovery rate corrections. This approach was followed by an *a priori* analysis by small volume correction on regions of interest (ROIs) —hippocampus, striatum (including NAc, caudate nucleus, and putamen), and prefrontal cortex. A minimum cluster size was fixed at 20 voxels (1 mm), with a significance threshold set at  $P < 0.005$ .

### Identification of brain regions

Statistical analysis with SPM produced a listing of clusters of which activation differed between treatments or according to covariates. Each voxel was associated with a set of coordinates ( $x, y, z$ ) that corresponded to its peak location in the commissura anterior-commissura posterior line with the origin set at commissura posterior. Brain regions of differential activity were identified with a 3-dimensional digital pig brain atlas developed in our laboratory (50). Sex-separate *t*-test analysis was performed to assess maternal diet effect in both males and females.

### DAT imaging

The amounts of radioactivity in volumes of interest were compared between SD and WD groups using type I ANOVA after normality checking with R 3.1 software. The calculation registration matrix and its additional use on the late DAT image was performed using Pmod 3.506 software (Pmod Technologies, Zurich, Switzerland) adapted to our pig brain atlas. DAT binding potential was calculated in ROIs related to the amount of radioactivity in a low-density DAT region (55) —that is, the occipital cortex (56):

$$BP_{ND} = (BP_{ROI} - BP_{Occipital}) / BP_{Occipital}$$

First, the exclusive DAT region without serotonin transporter contribution to nonspecific radioactivity uptake was investigated (*i.e.*, the striatum). Second, nonspecific ROIs were investigated [*i.e.*, DAT and serotonin transporter regions: hippocampus, parahippocampal cortex (PHC) and orbitofrontal cortex].

### Lipid profile and IVGTT

Analysis was performed using type III 2-way ANOVA to test the effects of maternal dietary treatment (WD *vs.* SD), status effect (lean *vs.* overweight), and interaction. Normality of data and associated residuals were checked, and non-gaussian data were transformed using the logarithmic approach.

### Feces sampling

SCFA concentrations were analyzed using type III ANOVA to test perinatal diet  $\times$  time interaction. Pair comparisons of the perinatal diet effect were performed with type I ANOVA.

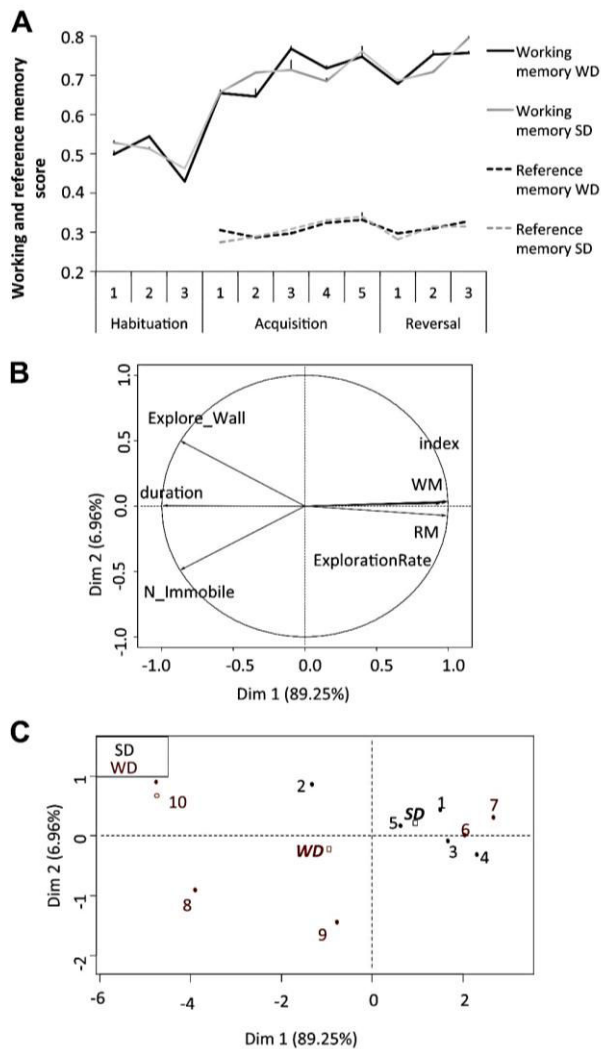
### Other measures

Weight gain, dorsal fat, and ingestion were analyzed using ANOVA for repeated measures, followed by *post hoc* Tukey tests. Data and figures are presented as means  $\pm$  SEM.

## RESULTS

### Holeboard discrimination task

No difference was found in cognitive performance between SD and WD animals for both WM and RM during the holeboard discrimination task [Mann-Whitney statistic value ( $W = 131$  and  $W = 142$ , respectively;  $P > 0.05$ ; **Fig. 2A**]. Overall, there was no effect of perinatal nutritional environment for the other parameters that were recorded during the holeboard test. Of interest, a sex-separate analysis revealed that WD females tended to visit more bowls ( $31.8 \pm 2.0$ ) during the habituation phase compared with SD females ( $27.4 \pm 2.1$ ,  $W = 50$ ;  $P = 0.065$ ). During the acquisition phase, WD males tended to visit fewer baited bowls than SD males (number of baited bowl visited once/number of baited bowl available =  $3.97 \pm 0.02$  *vs.*  $4.0 \pm 0.04$ , respectively;  $W = 20$ ;  $P = 0.076$ ).



**Figure 2.** A) RM (down, dashed lines) and WM (top, continuous lines) scores obtained during the holeboard discrimination task in WD (black) and SD (gray) groups. B) Variables graphic from PCA analysis for the maze test. Exploration rate corresponds to park exploration by animals, N\_Immobile is defined as occurrences of immobility, duration as the test duration, Explore\_Wall represents the time of wall exploration by animals, and Index is defined as the index of performance of the maze. C) Individuals graphic from PCA analysis for maze test, with 5 WD individuals (red) and 5 SD individuals (black).

### Alley maze test

During the acquisition phase, SD pigs improved their WM (Friedman  $\chi^2 = 9.963$ ;  $df = 3$ ;  $P = 0.019$ ) and reduced test duration (Friedman  $\chi^2 = 8.4783$ ;  $df = 3$ ;  $P = 0.037$ ) compared with WD pigs, which did not. In the acquisition phase, SD pigs demonstrated a trend for higher exploration behavior (number of total visited areas:  $W = 21.5$ ;  $P = 0.094$ ), and this tendency was confirmed during the reversal phase (number of areas visited once:  $W = 21.5$ ;  $P = 0.095$ ). During reversal, a trend for immobility was observed in the WD group compared with the SD

group (immobility duration/test duration:  $W = 5$ ;  $P = 0.072$ ). Multivariable principal component analysis revealed a higher variability in the WD group compared with the SD group in both phases of the test, where WD pigs demonstrated longer test duration, immobility, and exploration of the wall, whereas the SD group had a trend for better WM, RM, index, and higher exploration rate (exploration duration/test duration; Fig. 2B, C).

### Eating behavior

Both WD and SD animals preferred the SD feed to the HFS feed ( $W = 18$ ;  $P < 0.001$ ) during the 2-choice tests (Fig. 3A, B). SD animals significantly increased their HFS feed consumption, whereas WD animals did not (Friedman  $\chi^2 = 11.9$ ;  $df = 3$ ;  $P < 0.01$ ; Fig. 3B). During the operant conditioning test with PR, no difference arose between the 2 groups for HFS feed; however, during the second test with SD feed, WD animals tended to eat more than SD animals in terms of energy ingested ( $W = 112$ ;  $P = 0.067$ ; Fig. 3C), numbers of button presses ( $W = 112$ ;  $P = 0.068$ ; Fig. 3D), break point ( $85.6 \pm 4.1$  vs.  $74.4 \pm 3.3$ ;  $W = 110$ ;  $P = 0.086$ ), and number of obtained rewards ( $86.2 \pm 4.0$  vs.  $74.8 \pm 3.4$ ;  $W = 111$ ;  $P = 0.077$ ). No difference arose between sexes.

### Brain glucose metabolism

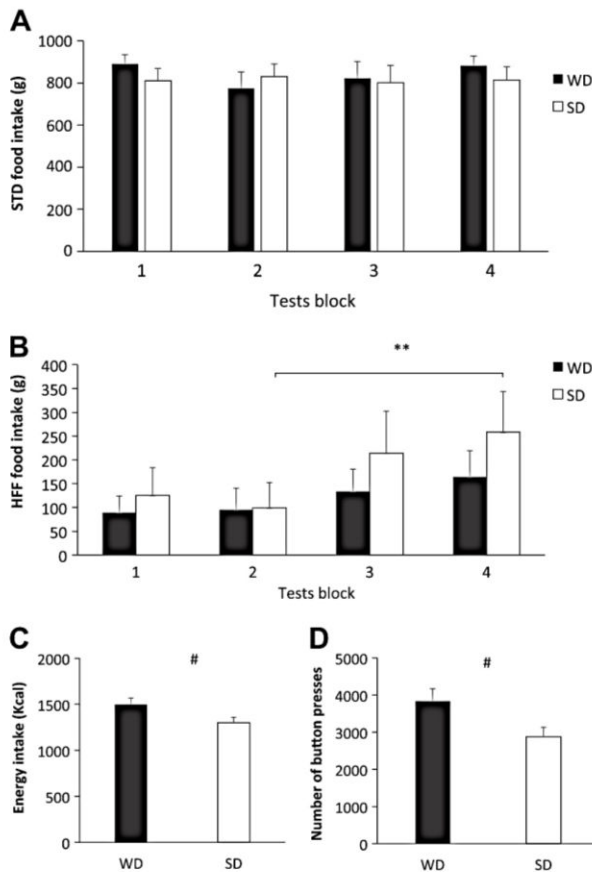
First-level analysis without *a priori* revealed significantly lower basal brain activity in the WD group compared with the SD group in the NAc and anterior prefrontal cortex (APFC) of the left hemisphere (Fig. 4A and Table 3). Second-level analysis with *a priori* on ROIs highlighted the same deactivations in the WD group compared with the SD group in the NAc and APFC and demonstrated a deactivation in the right putamen (Table 4). Yet no difference appeared between the 2 groups in memory-related structures, such as the hippocampus or cingulate cortex, nor in other ROIs. Of interest, sex-separate analysis demonstrated that, within the WD group, females contributed more than males to deactivation in the NAc, whereas males contributed more than females to prefrontal cortex deactivation (Table 5).

### DAT brain imaging

DAT scan imaging revealed a trend for higher binding potential of DA in the SD group compared with the WD group in the putamen ( $F_{1, 13} = 3.977$ ;  $P = 0.07$ ), but no significant difference in the caudate ( $F_{1, 13} = 2.593$ ;  $P = 0.1$ ; Fig. 4B). SD animals demonstrated a higher binding potential in the hippocampus ( $F_{1, 13} = 4.989$ ;  $P = 0.0437$ ) and PHC ( $F_{1, 13} = 7.468$ ;  $P = 0.0171$ ).

### Obesogenic challenge

Food intake (kilogram per day) was significantly higher in SD pigs compared with WD pigs ( $F_{4, 65} = 5.433$ ;  $P = 0.037$ ; Fig. 5A), particularly after 5 wk of the obesogenic diet. Relative food intake over the 5 wk of the obesogenic diet decreased in both groups



**Figure 3.** A) Quantity of SD food intake by both SD and WD animals during the 4 sessions of the 2-choice test. B) Quantity of HFF food intake by both SD and WD animals during the 4 sessions of the 2-choice test. C) Total energy intake by both SD and WD animals during the 2-choice tests ( $P < 0.1$ ). D) Number of button presses in PR test ( $P < 0.1$ ).

( $F_{1,65} = 4.56$ ;  $P < 0.01$ ), with a significant difference between groups at wk 5 ( $F_{1,13} = 8.318$ ;  $P = 0.0125$ ; Fig. 5B). Obesogenic challenge induced significant weight gain in both SD and WD animals ( $F_{1,28} = 240.027$ ;  $P < 0.001$ ), and there was a significant maternal diet  $\times$  time interaction ( $F_{1,28} = 8.836$ ;  $P < 0.001$ ; Fig. 5C), which highlighted that SD animals tended to gain more weight than WD animals ( $P = 0.09$  at wk 5 of obesogenic diet). Subcutaneous backfat thickness (mM) increased in both the SD and WD groups after 5 wk of obesogenic diet ( $F_{1,26} = 47.158$ ;  $P < 0.001$ ) without any difference between dietary groups (Fig. 5D).

### Lipid profile and glucose tolerance

When lean, WD animals displayed a significantly higher glucose peak than SD animals during IVGTT ( $F_{1,14} = 10.39$ ;  $P = 0.0061$ ; Fig. 6A), but no difference arose between either group according to insulin sensitivity ( $F_{1,14} = 0.701$ ;  $P = 0.42$ ; Table 6). Five weeks of an obesogenic (HFS) diet significantly impaired glucose tolerance in both overweight SD and WD groups, significantly increasing glucose AUCG<sub>0-30</sub> ( $F_{1,24} = 5.2873$ ;  $P = 0.03135$ ; Fig. 6A) and

significantly decreasing KG ( $F_{1,24} = 6.0125$ ;  $P = 0.023$ ) compared with lean animals. This was concomitant with a significant increase in acute insulin response ( $F_{1,24} = 8.5432$ ;  $P = 0.00788$ ), AUCI ( $F_{1,24} = 7.3942$ ;  $P = 0.01253$ ), and AUCI<sub>0-30</sub> ( $F_{1,24} = 9.844$ ;  $P = 0.004786$ ; Fig. 6B), which highlights a significant decrease in glucose effectiveness (glucose effectiveness:  $F_{1,24} = 7.3097$ ;  $P = 0.01506$ ) and insulin sensitivity (S2:  $F_{1,24} = 12.5817$ ;  $P = 0.0014$ ) in overweight SD and WD pigs compared with lean SD and WD pigs. Of interest, AUCG<sub>0-30</sub> and glucose peak increased more in overweight SD animals than in overweight WD animals as illustrated by a significant maternal diet  $\times$  status interaction ( $F_{1,222} = 4.5938$ ;  $P = 0.043$  and  $F_{1,22} = 4.3280$ ;  $P = 0.049$ , respectively; Fig. 6A). At the overweight status, WD pigs displayed higher KG ( $F_{1,8} = 2.3591$ ;  $P = 0.046$ ), which demonstrated that overweight WD animals were less glucose intolerant than overweight SD animals.

With regard to lipid profile, lean WD animals demonstrated a higher Chol/TG ratio than did lean SD animals ( $F_{1,14} = 5.93$ ;  $P = 0.029$ ; Fig. 6C). Obesogenic challenge also significantly degraded lipid profiles, which significantly increased basal FFA levels in both overweight SD and WD animals ( $F_{1,24} = 6.2938$ ;  $P = 0.02$ ) compared with lean animals, as well as a trend toward increased FFA/Chol ratio ( $F_{1,24} = 3.4334$ ;  $P = 0.077$ ; Fig. 6D). Regarding inflammation, WD overweight animals had a higher haptoglobin concentration than did SD overweight animals ( $F_{1,8} = 5.96$ ;  $P = 0.041$ ). All physiological data are summarized in Table 6.

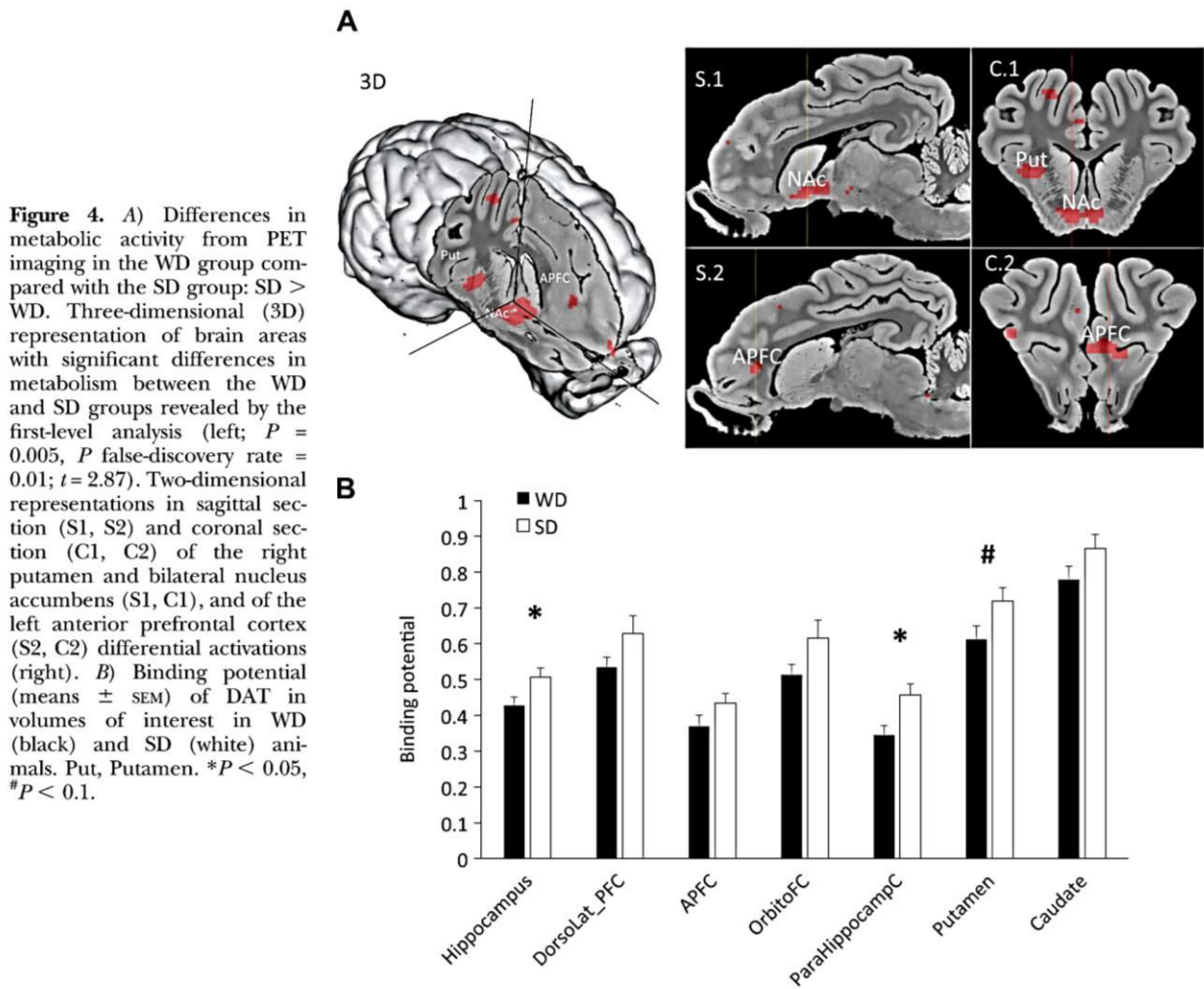
### Microbiota activity

Fecal SCFA concentrations were not globally different in lean WD and SD pigs (Fig. 6E). Total SCFA concentration increased transiently during the second week of obesogenic diet in SD pigs compared with WD pigs ( $F_{1,13} = 8.723$ ;  $P = 0.01$ ; Fig. 4B). This increase was a result of a significant increase in acetate ( $19.8 \pm 3.9$  vs.  $43.4 \pm 9.4$  nmol/kg in WD and SD animals, respectively;  $F_{1,13} = 7.512$ ;  $P = 0.018$ ), propionate ( $6.3 \pm 1.4$  vs.  $30.6 \pm 11.04$  nmol/kg in WD and SD animals, respectively;  $F_{1,13} = 8.798$ ;  $P = 0.012$ ), and isobutyrate ( $0.9 \pm 0.2$  vs.  $2.4 \pm 0.7$  nmol/kg in WD and SD animals, respectively;  $F_{1,13} = 7.471$ ;  $P = 0.018$ ).

### DISCUSSION

At the adult age, there was no difference between WD and SD animals in terms of memory scores during the hole-board cognitive task, and it is noticeable that the animals obtained poor RM scores. This poor performance could be indicative of an inappropriate device and/or task. In the young age, animals always entered by the same door into the holeboard arena, whereas at the adult age, 4 doors were used and systematically alternated. This change of process might have been more difficult to integrate for animals. Other studies demonstrated a significant improvement in WM and RM on the same type of test, in sessions, but also involved only a single entry (44), or more





**Figure 4.** A) Differences in metabolic activity from PET imaging in the WD group compared with the SD group: SD > WD. Three-dimensional (3D) representation of brain areas with significant differences in metabolism between the WD and SD groups revealed by the first-level analysis (left;  $P = 0.005$ ,  $P$  false-discovery rate = 0.01;  $t = 2.87$ ). Two-dimensional representations in sagittal section (S1, S2) and coronal section (C1, C2) of the right putamen and bilateral nucleus accumbens (S1, C1), and of the left anterior prefrontal cortex (S2, C2) differential activations (right). B) Binding potential (means  $\pm$  SEM) of DAT in volumes of interest in WD (black) and SD (white) animals. Put, Putamen. \* $P < 0.05$ , # $P < 0.1$ .

trials, between 30 and 60 according to studies (46, 57, 58), whereas we used 20 acquisition trials only.

The maze test was designed to assess cognitive function without any motivation bias related to the use of food rewards. In this context, SD animals were more efficient than WD animals in terms of WM and exploration during the acquisition phase. This test also has its limitations, mainly in relation to the anxiogenic testing environment. Indeed, failures observed were mainly related to an exploration deficit of some WD animals, which traveled back

and forth in the first section of the maze near the gateway. WD animals thus either demonstrated lower cognitive abilities or a higher susceptibility to stress, associated with higher variability in response to stress in the WD group. No clear link between sugar consumption and behavior has been demonstrated yet (59, 60), but there is evidence of fat exposure impact on mood and anxiety-like behaviors (61) in humans and nonhuman primates. Solutions to make the environment less anxiogenic while maintaining its aversive potential might be considered to increase the

**TABLE 3.** Brain regions with differential activation between WD and SD groups, using level-1 SPM analysis, without a priori, whole-brain method, and FDR correction

ROI H = WD < SD	Hemisphere	Voxel (n)	Coordinate				Voxel $P$ (uncorrected)	$P$ FWE (corrected)	$P$ FDR (corrected)
			x	y	z	t			
NAc	L	151	-1	20	-4	5.26	0.0001	NA	0.047
APFC	L	42	-4	32	1	5.16	0.0001	NA	0.047

Height threshold:  $t = 2.88$ ,  $P = 0.005$  (or  $P = 0.05$  after FDR correction). Extent threshold:  $k = 20$  voxels,  $P$  false discovery rate (FDR) = 0.01. Stereotaxic coordinates ( $x, y, z$ ) of the voxel with the highest  $t$  value are indicated for each brain region. They were referenced to the commissura anterior-commissura posterior plane with the origin set at commissura posterior according to the stereotaxic reference selected (50, 91) for the pig brain stereotaxic atlas. FWE, family wise error; L, left; NA, not applicable; NAc, nucleus accumbens; R, right.

TABLE 4. Brain region with differential activation between WD and SD groups, using level-2 SPM analysis with a priori, small-volume correction method, and FWE correction

ROI H = WD < SD	Hemisphere	Voxel (n)	Coordinate			t	Voxel P (uncorrected)	P FWE (corrected)	P FDR (corrected)
			x	y	z				
NAc	L	<u>33</u>	-1	20	-4	5.26	0.0001	<u>0.001</u>	<u>0.013</u>
	R	<u>28</u>	3	22	-5	3.93	0.0001	<u>0.013</u>	0.163
APFC	L	<u>26</u>	-4	32	1	5.16	0.0001	<u>0.018</u>	0.116
	R	—	—	—	—	—	—	NS	NS
Caudate nucleus	L	8	-2	21	-4	4.08	0.0001	0.065	0.141
	R	7	4	19	-3	3.83	0.0001	0.099	0.432
Putamen	L	—	—	—	—	—	—	NS	NS
	R	<u>49</u>	11	19	5	4.77	0.0001	<u>0.018</u>	0.08

Height threshold:  $t = 2.88$ ,  $P = 0.005$  (or  $P = 0.05$  after FDR correction, underlined). Extent threshold:  $k = 20$  voxels. Stereotaxic coordinates ( $x, y, z$ ) of the voxel with the highest  $t$  value are indicated for each brain region. They were referenced to the commissura anterior-commissura posterior plane with the origin set at commissura posterior according to the stereotaxic reference selected (50, 91) for the pig brain stereotaxic atlas. Only significant results are mentioned. FDR, false-discovery rate; FWE, family wise error; L, left; NS, not significant; R, right.

motivation of animals to escape from the maze, such as deteriorating olfactory and/or thermal conditions. As the maze test involved only 5 males in each group, it will be necessary to repeat the experiment in a larger cohort that includes both males and females to confirm these results.

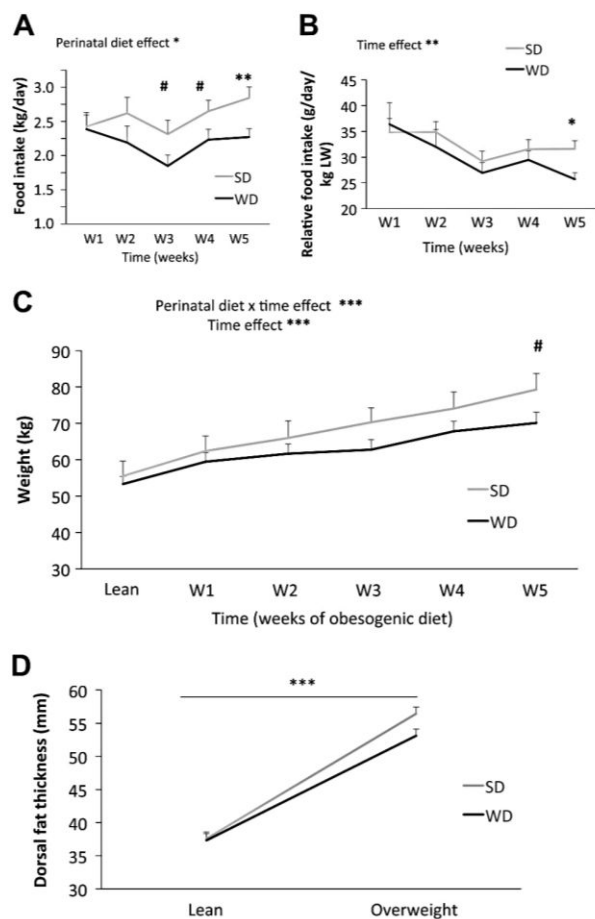
It is possible that differences in the level of stress between the maze test and the holeboard task triggered different behavioral and cognitive outcomes. Accordingly, Joëls *et al.* (62) suggested that the nature of stress and its context of perception could modulate the memory abilities of animals. A moderate stressor might help to optimize memory, whereas intense stress might reduce retention capacities. The impact of stress on cognitive performance might explain why differences between WD and SD animals in terms of cognitive responses were observed in the maze task and not in the holeboard task, which was much less stressful and even positively associated with the food rewards. Alternatively, differences of performance between the 2 tasks might be explained by differences in the nature of the rewards, with the holeboard task being an appetitively motivated task, whereas the maze test was not.

Behavioral differences could be linked to altered brain glucose metabolism, which was lower in WD animals compared with SD animals in the APFC and NAc, with a similar tendency in the putamen, but no difference in the hippocampus. Furthermore, decreased neurogenesis was observed in the hippocampus in young WD animals compared with SD animals (14). Immunohistochemical studies are necessary to confirm whether this decreased neurogenesis persisted at the adult age in WD animals. Nevertheless, the absence of a difference in hippocampal metabolism in adult animals suggests that the observed behavioral results, especially in the maze test, might not be explained by a direct alteration of hippocampus-related cognitive abilities in WD piglets, but more likely by the alteration of ancillary functions that indirectly shape the learning and memory processes, such as goal-oriented motivation, hedonism (according to the holeboard test), and emotional state (according to the maze test). The striatum (63) is involved in the regulation of motivated behaviors (64, 65), and especially in the processing of information relative to the emotional dimension associated with reward signals (66). NAc is strongly connected with the amygdala, the prefrontal cortex, and hippocampus, and receives inhibitory inputs from the APFC (67).

TABLE 5. Brain region with differential activation between WD and SD groups in sex-separate analysis with, using level 1 SPM analysis, without a priori, using whole-brain method, with FWE approach

ROI H = WD < SD	Sex	Hemisphere	Voxels (n)	Coordinates			t	Voxel P (uncorrected)	P FWE (corrected)
				x	y	z			
NAc	F	L	1	-1	22	6	3.86	0.001	<u>0.006</u>
		R	5	2	22	-6	3.79	0.001	<u>0.006</u>
	M	L	—	—	—	—	—	NS	NS
		R	—	—	—	—	—	NS	NS
APFC	F	L	—	—	—	—	—	NS	NS
		R	—	—	—	—	—	NS	NS
	M	L	<u>37</u>	-7	41	-2	6.78	0.0001	<u>0.017</u>
		R	—	—	—	—	—	NS	NS

Height threshold:  $t = 2.88$ ,  $P = 0.005$  (or  $P = 0.05$  after FWE correction, underlined). Extent threshold:  $k = 20$  voxels. Stereotaxic coordinates ( $x, y, z$ ) of the voxel with the highest  $t$  value are indicated for each brain region. They were referenced to the commissura anterior-commissura posterior plane with the origin set at commissura posterior according to the stereotaxic reference selected (50, 91) for the pig brain stereotaxic atlas. Only significant results are mentioned. F, female; FWE, family wise error; L, left; M, male; NS, not significant; R, right.



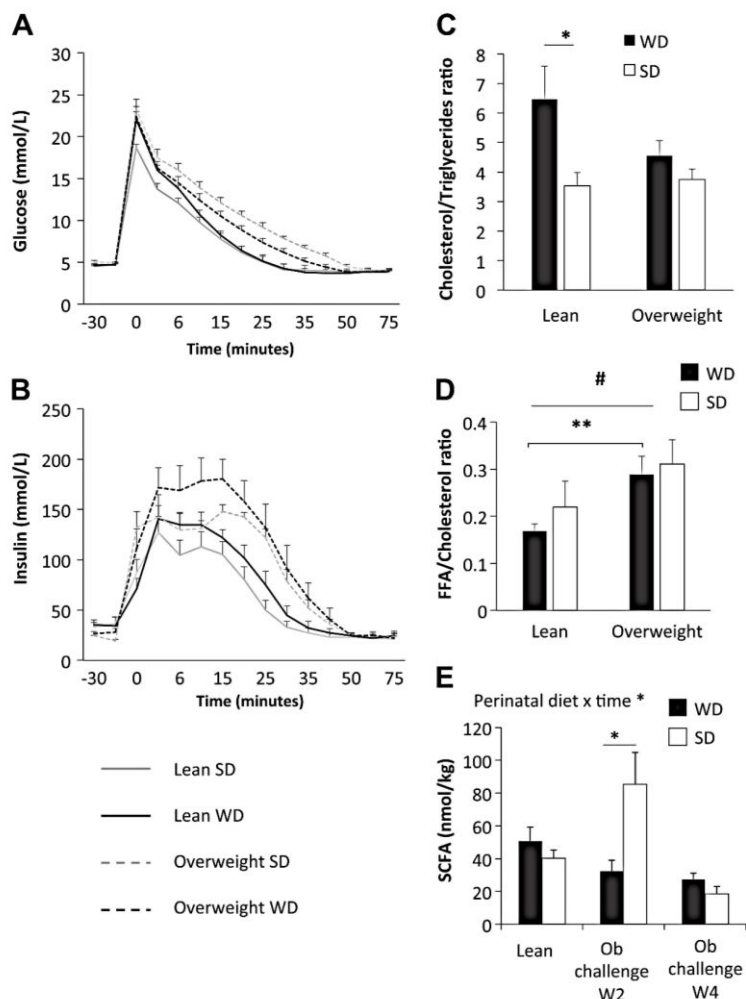
**Figure 5.** A) Raw food intake (kilograms per day) during the obesogenic dietary challenge. B) Relative daily food intake (g/d/kg live weight) per week of obesogenic dietary challenge. C) Weight gain (kg) during the obesogenic dietary challenge (from wk 1 to 6). FFA concentration (mM) in lean (full) and overweight animals (hatched) animals. D) Dorsal backfat thickness evolution between lean and overweight status in SD (gray) and WD (black) animals. \* $P < 0.05$ , \*\* $P < 0.01$ , # $P < 0.1$ .

Consequently, the deactivation of the prefrontal cortex and the NAc, like that observed in WD animals, could be associated with altered reward sensitivity and cognitive control of eating behavior. In humans, it is also known that a reduction of glucose metabolism in the prefrontal cortex is associated with depressive disorder (68–70). Thus, a hypoactivated prefrontal cortex might predispose subjects to react more intensely to stress, which might explain the putative emotional status of WD animals compared with SD animals in the maze test. The effect of perinatal exposure to WD diet on the susceptibility of offspring to anxiety, depression, and attention disorders has been supported (71). Of interest, the same deactivations were observed in obese minipigs that were exposed to WD diet at the adult age (24) and in obese humans (72, 73), usually in combination with an alteration of the dopaminergic system.

The higher amount of radioactivity signal detected by DAT scan in SD putamen can be explained in 2 ways: *i*

DAT was denser in these ROIs in SD, as described in a study that involved obese rats exposed to high-fat diet and that demonstrated a lower reuptake of DA compared with the control group in striatum (74); or *ii*) DAT affinity was reduced in WD groups. Such a phenomenon has been observed in rats exposed to high-fat diet-induced obesity, which demonstrated a lower striatal density of the D2 receptor and a lower DAT expression and function (75). Ioflupane exhibits significantly more nonspecific DAT/SERT binding in the pig compared with others mammals (56). As a consequence, the hypotheses formulated above have to be verified by immunohistologic analyses carried out on brain sections of WD and SD animals, and by molecular biology analyses to quantify DAT expression. In both cases, a lower synaptic DA reuptake in the WD group is implied, which is consistent with the literature, in obese-resistant mice presenting a lower density of DAT (20, 76), or in rats in which high-fat diet-fed animals presented a loss of reuptake of DAT with increased extracellular DA (75, 77). Accordingly, in humans, body mass index is negatively correlated with DAT density in the striatum (78), and SERT deficiency impairs insulin action on peripheral tissues, which is associated with a lower leptin secretion (79). A SERT deficiency could explain the higher insulin concentration in WD animals at lean and overweight status. Our results suggest that exposure to an HFS diet during the perinatal period, even without further overweight or obesity development, could alter the dopaminergic system even in lean adults, with expected consequences on the reward system and food preferences. WD animals demonstrated lower binding potential in hippocampus and PHC than did the SD group. Hippocampus and PHC are involved in learning, memory, and more specifically in learning special configuration (80) and visuospatial memory (PHC) (81). Functional impairment in these 2 regions should show poor performance in the hole-board discrimination task in the WD group, but no difference was observed. A supplementary test without food reward is required to confirm that spatial cognition was impaired by WD diet.

However, food preferences between the WD and SD groups were similar. Animals from both groups preferred SD feed, and WD animals did not consume more HFS feed than SD animals. As a consequence, an HFS maternal diet during pregnancy and lactation did not modify, in our experimental paradigm, preferences for fat and sweetness in the offspring at either age 3 mo (14) or in the adult age. Intake of a new feed can trigger neophobia (82), a phenomenon frequently observed in pigs and probably expressed by animals for the HFS feed, reinforced by a change of environment (*e.g.*, isolation in an individual cage). It is important to note that an average of  $36 \pm 7.1\%$  of animals still avoided HFF food during the last test (29–57% ate  $< 10$  g HFF food), which explains the high variability observed in HFF food consumption in both the SD and WD groups. As a consequence, the fact that SD animals increased their HFF food differently than WD animals during tests (Fig. 3B) could indicate a lower level of neophobia in SD



**Figure 6.** A) Glucose plasma concentrations during IVGTT (in millimolar) in SD (gray) and WD (black) animals at lean status (full lines) and 5 wk after the start of the obesogenic dietary challenge (dotted lines), with  $T_0$  glucose injection. B) Insulin response during IVGTT (in millimolar). SD (gray) and WD (black) animals at lean status (full lines) and 5 wk after the start of the obesogenic dietary challenge (dotted lines), with  $T_0$  glucose injection. C) Chol/TG ratio in lean SD (white) and WD (black) minipigs. D) FFA/Chol ratio in lean (full) and overweight animals (hatched). E) Total SCFA concentration (nanomoles per kilogram) in lean status, then after 2 and 4 wk of obesogenic diet in the WD (black) and SD (white) groups. Two-way ANOVA, effect of time  $\times$  diet:  $P = 0.14$ ; effect of diet:  $P = 0.002$ ; effect of time:  $P = 0.002$ .

animals compared with WD animals, which is consistent with the assumption that WD perinatal diet could be linked with higher stress and anxiety levels; however, a simple food preference difference cannot be ruled out. Nevertheless, 10% of all animals never pressed the button to get feed, and 20% did not do so at the end of the habituation phase, which revealed poor learning of the task. Lean WD animals tended to consume more feed than SD individuals during the test that involved SD feed.

Consistently, plasma analyses demonstrated that WD animals were therefore less tolerant to glucose, with a higher glucose peak, a trend for an increase in  $AUC_{0-30}$ , and an increase in the Chol/TG ratio indicating an increase in the LDL fraction at lean status. Paradoxically, SD animals ate more during the obesogenic diet challenge and gained more weight than WD animals. If both SD and WD animals displayed glucose intolerance and decreased insulin sensitivity after 6 wk on the obesogenic diet, WD animals seemed to cope better with the obesogenic diet than SD animals, as they displayed a higher plasmatic glucose disappearance rate after an intravenous glucose challenge than did SD animals, and their glucose AUC

increased less than that of SD animals (significant interaction of maternal diet  $\times$  obesogenic diet). These results are consistent with the adaptive hypothesis that stipulates that one is better adapted to the environment it has experienced in early life (83). Studies have shown that maternal undernutrition was associated with the development of metabolic syndrome in the progeny confronted with an overenergetic nutritional environment (2, 84), which is in agreement with the idea of a compensation phenomenon of the organism when facing possible scarcity. In the opposite situation—that is, in the case of maternal overnutrition associated with obesity—the development of metabolic syndrome and obesity was also observed in the offspring (85). However, the absence of obesity in the mothers and offspring in the first part of our study might explain the discrepancy between our results and those previously published. It is also possible that a caloric intake surfeit during the perinatal period, in the absence of a pathologic condition, such as obesity, might have conferred an adaptive advantage to the progeny in the context of a transition toward a high-energy diet. Similar results were found in the offspring of rats that were exposed to a high-fat diet without obesity development. High-fat

TABLE 6. Metabolic parameters of minipigs from IVGTT

Variable	Lean		Overweight		P (type III ANOVA)		
	SD	WD	SD	WD	Perinatal diet	Status	Interaction
Effective	8	8	4	6			
Lipidic profile							
FFA (mM)	0.41 ± 0.08	0.35 ± 0.04	0.67 ± 0.1	0.61 ± 0.05	NS	<0.001	NS
TG (mM)	0.69 ± 0.16	0.39 ± 0.06	0.59 ± 0.03	0.52 ± 0.08	<0.05	NS	NS
Chol (mM)	2.02 ± 0.18	2.08 ± 0.08	2.20 ± 0.22	2.20 ± 0.18	NS	NS	NS
Glucose tolerance							
Glucose peak (mM)	14.05 ± 0.4	17.42 ± 1.0	18.31 ± 1.1	17.72 ± 1.2	0.05	<0.05	<0.05
AUCG	136.92 ± 21.5	155.42 ± 10.0	262.01 ± 16.9	210.01 ± 18.8	NS	<0.001	0.07
AUCG <sub>0-30</sub>	130.2 ± 15.3	154.44 ± 9.4	242.34 ± 15.7	203.23 ± 16.4	NS	<0.001	<0.05
KG (%/min)	4.85 ± 0.6	5.21 ± 0.4	2.9 ± 0.2	3.57 ± 0.2	NS	<0.01	NS
SG (10 <sup>-2</sup> ·min <sup>-1</sup> )	4.41 ± 1.2	4.67 ± 0.4	1.38 ± 0.4	1.78 ± 0.4	NS	<0.01	NS
Insulin response							NS
AIR	71.3 ± 10.5	80.92 ± 4.7	113.6 ± 12.7	123.34 ± 14.8	NS	<0.001	NS
AUCI	1801.2 ± 282.2	2253.62 ± 327.5	3771.44 ± 138.7	4287.07 ± 699.3	NS	<0.001	NS
AUCI <sub>0-30</sub>	1671.97 ± 280.3	2187.31 ± 287.1	3987.35 ± 170.1	4697.27 ± 596.5	0.099	<0.001	NS
SI [min/(μIU/ml)]	18.65 ± 8.18	9.18 ± 2.03	5.25 ± 0.95	4.70 ± 1.33	NS	0.05	NS
S2 [ml/min·(μIU/ml)/kg]	7.16 ± 1.5	5.07 ± 0.8	2.02 ± 0.2	2.45 ± 0.5	NS	<0.001	NS
HOMA	7.11 ± 0.96	7.50 ± 1.72	4.65 ± 0.24	5.71 ± 0.52	NS	NS	NS
QUICKY	0.46 ± 0.01	0.47 ± 0.02	0.50 ± 0.01	0.48 ± 0.01	NS	NS	NS
Inflammation							
Haptoglobin	3.36 ± 0.56	3.9 ± 0.52	2.03 ± 0.39	3.08 ± 0.24	NS	0.06	NS

Values are means ± SEM. *P* < 0.05, significant. AIR, acute insulin response; NS, not significant; QUICKY, Quantitative Insulin sensitivity Check Index; SG, glucose effectiveness; SI, insulin sensitivity.

diet-fed pups displayed lower weight gain than control rats, despite altered hypothalamic leptin signaling (86). Maternal high-fat diet can also protect progeny against obesity (87) or endothelial dysfunction (88). In the same way, it has been demonstrated that maternal obesity is necessary to program the effects of a high-fat diet on the offspring's health (89), even in offspring that are exposed to diet-induced obesity at the adult age. It is important to note that animals did not become really obese but overweight during the obesogenic challenge, demonstrating an average weight gain of 37.2%, which corresponds in the human to an overweight status according to BMI classification. These studies suggest a higher energy expenditure programmed by high-fat diet in nonobese mothers. This high energy expenditure should be linked to lower microbiota activity in WD animals 2 wk after the start of obesogenic diet, involving a lower absorption of SCFA, contrary to results observed in ob/ob mice *vs.* lean mice (90). Of course, our obesogenic challenge was applied for only 6 wk, and our results do not suggest what would happen in these animals after a longer obesogenic diet exposure. Additional studies with a longer-term challenge are necessary to assess whether this apparent adaptive advantage would persist over time.

In summary, in normal-weight adults, a maternal WD diet did not seem to alter cognitive processes, *per se*, but likely had an effect on other functions—that is, affective (stress) and motivational—that could modulate the learning performance of minipigs. WD females were more motivated for food rewards than SD females in the holeboard task, and this was confirmed in PR tests. SD males seemed to be more efficient than WD

males in reward search in a nonaversive, stress-free holeboard task, whereas WD animals expressed a high stress level in the anxiogenic alley maze test with less success compared with SD animals. Brain imaging provided interesting data that contributed to the interpretation of behavioral results. Lower basal activity in WD animals compared with SD animals was observed in the NAc, APFC, and putamen, as well as a tendency for lower DAT density in WD animals compared with SD animals in the putamen. These findings suggest altered reward and cognitive control processes in WD animals, with different effects in females and males. In overweight adults, surprisingly, SD animals demonstrated higher feed intake, weight gain, and glucose intolerance than WD animals, which suggests that perinatal exposure to a maternal WD diet in the absence of maternal obesity might help the offspring better cope with a diet enriched in calories, fat, and sugar at the adult age in terms of weight and metabolism management. SCFA analysis suggested a role for microbiota in the differential adaptation of overweight SD and WD minipigs to a WD diet. **[F]**

## ACKNOWLEDGMENTS

The authors thank Walter Gerrits (Animal Nutrition Group, Wageningen University and Research) and Franz Josef van der Staay (Department of Farm Animal Health, Utrecht University) for insight into methodologic questions. The authors gratefully acknowledge the efforts and cooperation of the technical staff at Institut National de la Recherche Agronomique (INRA) St. Gilles, and especially Isabelle Nogret, Véronique Romé, Thibaud Le Mouél, Eric Bobillier, Armel

Delalande, Mickaël Génissel, Julien Georges, Régis Janvier, Alain Chauvin, Francis Le Gouevéc, and Vincent Piedvache (all from INRA), for participating in laboratory analyses or taking care of the animals. This work was funded by the INRA Diet Impact and Determinants: Interactions and Transitions Metaprogramme in the context of the SweetLip-Kid project coordinated by Sophie Nicklaus. Y.G. received a Ph.D. grant from INRA and Région Bretagne. The authors declare no conflicts of interest.

## AUTHOR CONTRIBUTIONS

B. Kemp, J. E. Bolhuis, C. Clouard, I. Le Huërou-Luron, S. Blat, and D. Val-Laillet designed research; Y. Gautier, I. Luneau, N. Coquery, and S. Guerin performed research; Y. Gautier, I. Luneau, N. Coquery, P. Meurice, C.-H. Malbert, S. Blat, and D. Val-Laillet analyzed data; C.-H. Malbert developed new brain imaging procedure and analytic tools; Y. Gautier and D. Val-Laillet wrote the paper; and all authors read and revised the manuscript.

## REFERENCES

- Armitage, J. A., Taylor, P. D., and Poston, L. (2005) Experimental models of developmental programming: consequences of exposure to an energy rich diet during development. *J. Physiol.* **565**, 3–8
- Barker, D. J., Winter, P. D., Osmond, C., Margetts, B., and Simmonds, S. J. (1989) Weight in infancy and death from ischaemic heart disease. *Lancet* **2**, 577–580
- Rice, D., and Barone, S., Jr. (2000) Critical periods of vulnerability for the developing nervous system: evidence from humans and animal models. *Environ. Health Perspect.* **108** (Suppl 3), 511–533
- Benton, D.; ILSI Europe a.i.s.b.l. (2008) The influence of children's diet on their cognition and behavior. *Eur. J. Nutr.* **47**(Suppl 3), 25–37
- Kereliuk, S. M., Brawerman, G. M., and Dolinsky, V. W. (2017) Maternal macronutrient consumption and the developmental origins of metabolic disease in the offspring. *Int. J. Mol. Sci.* **18**, E1451
- Chang, G. Q., Gaysinskaya, V., Karatayev, O., and Leibowitz, S. F. (2008) Maternal high-fat diet and fetal programming: increased proliferation of hypothalamic peptide-producing neurons that increase risk for overeating and obesity. *J. Neurosci.* **28**, 12107–12119
- Taylor, P. D., and Poston, L. (2007) Developmental programming of obesity in mammals. *Exp. Physiol.* **92**, 287–298
- Howie, G. J., Sloboda, D. M., Kamal, T., and Vickers, M. H. (2009) Maternal nutritional history predicts obesity in adult offspring independent of postnatal diet. *J. Physiol.* **587**, 905–915
- Morris, M. J., and Chen, H. (2009) Established maternal obesity in the rat reprograms hypothalamic appetite regulators and leptin signaling at birth. *Int. J. Obes.* **33**, 115–122
- Walker, C. D., Naef, L., d'Asti, E., Long, H., Xu, Z., Moreau, A., and Azeddine, B. (2008) Perinatal maternal fat intake affects metabolism and hippocampal function in the offspring: a potential role for leptin. *Ann. N. Y. Acad. Sci.* **1144**, 189–202
- Grayson, B. E., Leveseur, P. R., Williams, S. M., Smith, M. S., Marks, D. L., and Grove, K. L. (2010) Changes in melanocortin expression and inflammatory pathways in fetal offspring of nonhuman primates fed a high-fat diet. *Endocrinology* **151**, 1622–1632
- Bale, T. L., Baram, T. Z., Brown, A. S., Goldstein, J. M., Insel, T. R., McCarthy, M. M., Nemeroff, C. B., Reyes, T. M., Simerly, R. B., Susser, E. S., and Nestler, E. J. (2010) Early life programming and neurodevelopmental disorders. *Biol. Psychiatry* **68**, 314–319
- Clouard, C., Kemp, B., Val-Laillet, D., Gerrits, W. J. J., Bartels, A. C., and Bolhuis, J. E. (2016) Prenatal, but not early postnatal, exposure to a Western diet improves spatial memory of pigs later in life and is paired with changes in maternal prepartum blood lipid levels. *FASEB J.* **30**, 2466–2475
- Val-Laillet, D., Besson, M., Guérin, S., Coquery, N., Randuineau, G., Kanzari, A., Quesnel, H., Bonhomme, N., Bolhuis, J. E., Kemp, B., Blat, S., Le Huërou-Luron, I., and Clouard, C. (2017) A maternal Western diet during gestation and lactation modifies offspring's

- microbiota activity, blood lipid levels, cognitive responses, and hippocampal neurogenesis in Yucatan pigs. *FASEB J.* **31**, 2037–2049
- Bilbo, S. D., and Tsang, V. (2010) Enduring consequences of maternal obesity for brain inflammation and behavior of offspring. *FASEB J.* **24**, 2104–2115
- Lu, J., Wu, D. M., Zheng, Y. L., Hu, B., Cheng, W., Zhang, Z. F., and Shan, Q. (2011) Ursolic acid improves high fat diet-induced cognitive impairments by blocking endoplasmic reticulum stress and IκB kinase β/nuclear factor-κB-mediated inflammatory pathways in mice. *Brain Behav. Immun.* **25**, 1658–1667
- Sullivan, E. L., Nousen, E. K., and Chamlou, K. A. (2014) Maternal high fat diet consumption during the perinatal period programs offspring behavior. *Physiol. Behav.* **123**, 236–242
- Tozuka, Y., Kumon, M., Wada, E., Onodera, M., Mochizuki, H., and Wada, K. (2010) Maternal obesity impairs hippocampal BDNF production and spatial learning performance in young mouse offspring. *Neurochem. Int.* **57**, 235–247
- Wang, G. J., Volkow, N. D., Thanos, P. K., and Fowler, J. S. (2009) Imaging of brain dopamine pathways: implications for understanding obesity. *J. Addict. Med.* **3**, 8–18
- South, T., and Huang, X. F. (2008) High-fat diet exposure increases dopamine D2 receptor and decreases dopamine transporter receptor binding density in the nucleus accumbens and caudate putamen of mice. *Neurochem. Res.* **33**, 598–605
- Naef, L., Moquin, L., Dal Bo, G., Giros, B., Gratton, A., and Walker, C. D. (2011) Maternal high-fat intake alters presynaptic regulation of dopamine in the nucleus accumbens and increases motivation for fat rewards in the offspring. *Neuroscience* **176**, 225–236
- Naef, L., Srivastava, L., Gratton, A., Hendrickson, H., Owens, S. M., and Walker, C. D. (2008) Maternal high fat diet during the perinatal period alters mesocorticolimbic dopamine in the adult rat offspring: reduction in the behavioral responses to repeated amphetamine administration. *Psychopharmacology (Berl.)* **197**, 83–94
- Wang, G. J., Volkow, N. D., Logan, J., Pappas, N. R., Wong, C. T., Zhu, W., Netusil, N., and Fowler, J. S. (2001) Brain dopamine and obesity. *Lancet* **357**, 354–357
- Val-Laillet, D., Layec, S., Guérin, S., Meurice, P., and Malbert, C. H. (2011) Changes in brain activity after a diet-induced obesity. *Obesity (Silver Spring)* **19**, 749–756
- Volkow, N. D., Wang, G. J., Telang, F., Fowler, J. S., Thanos, P. K., Logan, J., Alexoff, D., Ding, Y. S., Wong, C., Ma, Y., and Pradhan, K. (2008) Low dopamine striatal D2 receptors are associated with prefrontal metabolism in obese subjects: possible contributing factors. *Neuroimage* **42**, 1537–1543
- Ifland, J. R., Preuss, H. G., Marcus, M. T., Rourke, K. M., Taylor, W. C., Burau, K., Jacobs, W. S., Kadish, W., and Manso, G. (2009) Refined food addiction: a classic substance use disorder. *Med. Hypotheses* **72**, 518–526
- Lustig, R. H. (2010) Fructose: metabolic, hedonic, and societal parallels with ethanol. *J. Am. Diet. Assoc.* **110**, 1307–1321
- Gearhardt, A. N., Davis, C., Kuschner, R., and Brownell, K. D. (2011) The addiction potential of hyperpalatable foods. *Curr. Drug Abuse Rev.* **4**, 140–145
- Miller, E. R., and Ullrey, D. E. (1987) The pig as a model for human nutrition. *Annu. Rev. Nutr.* **7**, 361–382
- Dobbing, J., and Sands, J. (1973) Quantitative growth and development of human brain. *Arch. Dis. Child.* **48**, 757–767
- Dobbing, J., and Sands, J. (1979) Comparative aspects of the brain growth spurt. *Early Hum. Dev.* **3**, 79–83
- Haupt, K. A., Haupt, T. R., and Pond, W. G. (1979) The pig as a model for the study of obesity and of control of food intake: a review. *Yale J. Biol. Med.* **52**, 307–329
- Bruce-Keller, A. J., Keller, J. N., and Morrison, C. D. (2009) Obesity and vulnerability of the CNS. *Biochim. Biophys. Acta* **1792**, 395–400
- Kanoski, S. E., and Davidson, T. L. (2011) Western diet consumption and cognitive impairment: links to hippocampal dysfunction and obesity. *Physiol. Behav.* **103**, 59–68
- Becker, J. T., Walker, J. A., and Olton, D. S. (1980) Neuroanatomical bases of spatial memory. *Brain Res.* **200**, 307–320
- Francis, H., and Stevenson, R. (2013) The longer-term impacts of Western diet on human cognition and the brain. *Appetite* **63**, 119–128
- Isaacs, E. B., Gadian, D. G., Sabatini, S., Chong, W. K., Quinn, B. T., Fischl, B. R., and Lucas, A. (2008) The effect of early human diet on caudate volumes and IQ. *Pediatr. Res.* **63**, 308–314
- Salamone, J. D., Correa, M., Mingote, S. M., and Weber, S. M. (2005) Beyond the reward hypothesis: alternative functions of nucleus accumbens dopamine. *Curr. Opin. Pharmacol.* **5**, 34–41

39. Midtvedt, A. C., and Midtvedt, T. (1992) Production of short chain fatty acids by the intestinal microflora during the first 2 years of human life. *J. Pediatr. Gastroenterol. Nutr.* **15**, 395–403
40. Roura, E., Koopmans, S. J., Lallès, J. P., Le Huërou-Luron, I., de Jager, N., Schuurman, T., and Val-Laillet, D. (2016) Critical review evaluating the pig as a model for human nutritional physiology. *Nutr. Res. Rev.* **29**, 60–90
41. Le Bourgot, C., Le Normand, L., Formal, M., Respondek, F., Blat, S., Apper, E., Ferret-Bernard, S., and Le Huërou-Luron, I. (2017) Maternal short-chain fructo-oligosaccharide supplementation increases intestinal cytokine secretion, goblet cell number, butyrate concentration and Lawsonia intracellularis humoral vaccine response in weaned pigs. *Br. J. Nutr.* **117**, 83–92
42. Gibson, P. R., Newnham, E., Barrett, J. S., Shepherd, S. J., and Muir, J. G. (2007) Review article: fructose malabsorption and the bigger picture. *Aliment. Pharmacol. Ther.* **25**, 349–363
43. Ochoa, M., Malbert, C. H., Lallès, J. P., Bobillier, E., and Val-Laillet, D. (2014) Effects of chronic intake of starch-, glucose- and fructose-containing diets on eating behaviour in adult minipigs. *Appl. Anim. Behav. Sci.* **157**, 61–71
44. Arts, J. W., van der Staay, F. J., and Ekkel, E. D. (2009) Working and reference memory of pigs in the spatial holeboard discrimination task. *Behav. Brain Res.* **205**, 303–306
45. Kornum, B. R., and Knudsen, G. M. (2011) Cognitive testing of pigs (*Sus scrofa*) in translational biobehavioral research. *Neurosci. Biobehav. Rev.* **35**, 437–451
46. Elizabeth Bolhuis, J., Oostindjer, M., Hoeks, C. W., de Haas, E. N., Bartels, A. C., Ooms, M., and Kemp, B. (2013) Working and reference memory of pigs (*Sus scrofa domestica*) in a holeboard spatial discrimination task: the influence of environmental enrichment. *Anim. Cogn.* **16**, 845–850
47. Gieling, E. T., Nordquist, R. E., and van der Staay, F. J. (2011) Assessing learning and memory in pigs. *Anim. Cogn.* **14**, 151–173
48. Rosset, A., Spadola, L., Ratib, O., and Osiri, X. (2004) OsiriX: an open-source software for navigating in multidimensional DICOM images. *J. Digit. Imaging* **17**, 205–216
49. Clouard, C., Meunier-Salaün, M. C., Meurice, P., Malbert, C. H., and Val-Laillet, D. (2014) Combined compared to dissociated oral and intestinal sucrose stimuli induce different brain hedonic processes. *Front Psychol.* **5**, 861
50. Saikali, S., Meurice, P., Sauleau, P., Eliat, P. A., Bellaud, P., Randuineau, G., Vérin, M., and Malbert, C. H. (2010) A three-dimensional digital segmented and deformable brain atlas of the domestic pig. *J. Neurosci. Methods* **192**, 102–109
51. Val-Laillet, D., Blat, S., Louveau, I., and Malbert, C. H. (2010) A computed tomography scan application to evaluate adiposity in a minipig model of human obesity. *Br. J. Nutr.* **104**, 1719–1728
52. Blat, S., Vincent, S., Lefeuvre, L., Lemoine-Morel, S., Malbert, C. H., Pichon, L., Mikogami, T., and Gratas-Delamarche, A. (2015) Dietary  $\alpha$ -lactalbumin supplementation alleviates normocaloric Western diet-induced glucose intolerance in Göttingen minipigs. *Obesity (Silver Spring)* **23**, 415–421
53. Christoffersen, B., Ribel, U., Raun, K., Golozoubova, V., and Pacini, G. (2009) Evaluation of different methods for assessment of insulin sensitivity in Göttingen minipigs: introduction of a new, simpler method. *Am. J. Physiol. Regul. Integr. Comp. Physiol.* **297**, R1195–R1201
54. Bergman, R. N., Phillips, L. S., and Cobelli, C. (1981) Physiologic evaluation of factors controlling glucose tolerance in man: measurement of insulin sensitivity and beta-cell glucose sensitivity from the response to intravenous glucose. *J. Clin. Invest.* **68**, 1456–1467
55. Innis, R. B., Cunningham, V. J., Delforge, J., Fujita, M., Gjedde, A., Gunn, R. N., Holden, J., Houle, S., Huang, S. C., Ichise, M., Iida, H., Ito, H., Kimura, Y., Koeppe, R. A., Knudsen, G. M., Knuuti, J., Lammertsma, A. A., Laruelle, M., Logan, J., Maguire, R. P., Mintun, M. A., Morris, E. D., Parsey, R., Price, J. C., Slifstein, M., Sossi, V., Suhara, T., Votaw, J. R., Wong, D. F., and Carson, R. E. (2007) Consensus nomenclature for *in vivo* imaging of reversibly binding radioligands. *J. Cereb. Blood Flow Metab.* **27**, 1533–1539
56. Minuzzi, L., Olsen, A. K., Bender, D., Arnfred, S., Grant, R., Danielsen, E. H., and Cumming, P. (2006) Quantitative autoradiography of ligands for dopamine receptors and transporters in brain of Göttingen minipig: comparison with results *in vivo*. *Synapse* **59**, 211–219
57. Grimberg-Henrici, C. G., Vermaak, P., Bolhuis, J. E., Nordquist, R. E., and van der Staay, F. J. (2016) Effects of environmental enrichment on cognitive performance of pigs in a spatial holeboard discrimination task. *Anim. Cogn.* **19**, 271–283
58. Roelofs, S., Nordquist, R. E., and van der Staay, F. J. (2017) Female and male pigs' performance in a spatial holeboard and judgment bias task. *Appl. Anim. Behav. Sci.* **191**, 5–16
59. Bellisle, F. (2004) Effects of diet on behaviour and cognition in children. *Br. J. Nutr.* **92** (Suppl 2), S227–S232
60. Wolraich, M. L., Lindgren, S. D., Stumbo, P. J., Stegink, L. D., Appelbaum, M. I., and Kiritly, M. C. (1994) Effects of diets high in sucrose or aspartame on the behavior and cognitive performance of children. *N. Engl. J. Med.* **330**, 301–307
61. Sullivan, E. L., Grayson, B., Takahashi, D., Robertson, N., Maier, A., Bethea, C. L., Smith, M. S., Coleman, K., and Grove, K. L. (2010) Chronic consumption of a high-fat diet during pregnancy causes perturbations in the serotonergic system and increased anxiety-like behavior in nonhuman primate offspring. *J. Neurosci.* **30**, 3826–3830
62. Joëls, M., Pu, Z., Wiegert, O., Oitzl, M. S., and Krugers, H. J. (2006) Learning under stress: how does it work? *Trends Cogn. Sci. (Regul. Ed.)* **10**, 152–158
63. Haber, S. N., and McFarland, N. R. (1999) The concept of the ventral striatum in nonhuman primates. *Ann N Y Acad Sci.* **877**, 33–48
64. Baldo, B. A., and Kelley, A. E. (2007) Discrete neurochemical coding of distinguishable motivational processes: insights from nucleus accumbens control of feeding. *Psychopharmacology (Berl.)* **191**, 439–459
65. Ikemoto, S., and Panksepp, J. (1996) Dissociations between appetitive and consummatory responses by pharmacological manipulations of reward-relevant brain regions. *Behav. Neurosci.* **110**, 331–345
66. Berendse, H. W., Groenewegen, H. J., and Lohman, A. H. (1992) Compartmental distribution of ventral striatal neurons projecting to the mesencephalon in the rat. *J. Neurosci.* **12**, 2079–2103
67. Asher, A., and Lodge, D. J. (2012) Distinct prefrontal cortical regions negatively regulate evoked activity in nucleus accumbens subregions. *Int. J. Neuropsychopharmacol.* **15**, 1287–1294
68. Baxter, L. R., Jr., Schwartz, J. M., Phelps, M. E., Mazziotta, J. C., Guze, B. H., Selin, C. E., Gerner, R. H., and Sumida, R. M. (1989) Reduction of prefrontal cortex glucose metabolism common to three types of depression. *Arch. Gen. Psychiatry* **46**, 243–250
69. Martinot, J. L., Hardy, P., Feline, A., Huret, J. D., Mazoyer, B., Attar-Levy, D., Pappata, S., and Syrota, A. (1990) Left prefrontal glucose hypometabolism in the depressed state: a confirmation. *Am. J. Psychiatry* **147**, 1313–1317
70. Videbeck, P. (2000) PET measurements of brain glucose metabolism and blood flow in major depressive disorder: a critical review. *Acta Psychiatr. Scand.* **101**, 11–20
71. Sullivan, E. L., Smith, M. S., and Grove, K. L. (2011) Perinatal exposure to high-fat diet programs energy balance, metabolism and behavior in adulthood. *Neuroendocrinology* **93**, 1–8
72. Le, D. S., Pannacciulli, N., Chen, K., Salbe, A. D., Del Parigi, A., Hill, J. O., Wing, R. R., Reiman, E. M., and Krakoff, J. (2007) Less activation in the left dorsolateral prefrontal cortex in the reanalysis of the response to a meal in obese than in lean women and its association with successful weight loss. *Am. J. Clin. Nutr.* **86**, 573–579
73. Stice, E., Spoor, S., Bohon, C., Veldhuizen, M. G., and Small, D. M. (2008) Relation of reward from food intake and anticipated food intake to obesity: a functional magnetic resonance imaging study. *J. Abnorm. Psychol.* **117**, 924–935
74. Cone, J. J., Chartoff, E. H., Potter, D. N., Ebner, S. R., and Roitman, M. F. (2013) Prolonged high fat diet reduces dopamine reuptake without altering DAT gene expression. *PLoS One* **8**, e58251
75. Narayanaswami, V., Thompson, A., Cassis, L., Bardo, M., and Dvoskin, L. (2005) Diet-induced obesity: dopamine transporter function, impulsivity and motivation. *Int. J. Obes.* **37**, 1095–1103
76. Huang, X. F., Zavitsanos, K., Huang, X., Yu, Y., Wang, H., Chen, F., Lawrence, A. J., and Deng, C. (2006) Dopamine transporter and D2 receptor binding densities in mice prone or resistant to chronic high fat diet-induced obesity. *Behav. Brain Res.* **175**, 415–419
77. Cone, J. J., Chartoff, E. H., Potter, D. N., Ebner, S. R., and Roitman, M. F. (2013) Prolonged high fat diet reduces dopamine reuptake without altering DAT gene expression. *PLoS One* **8**, e58251
78. Chen, P. S., Yang, Y. K., Yeh, T. L., Lee, I. H., Yao, W. J., Chiu, N. T., and Lu, R. B. (2008) Correlation between body mass index and striatal dopamine transporter availability in healthy volunteers—a SPECT study. *Neuroimage* **40**, 275–279

79. Chen, X., Margolis, K. J., Gershon, M. D., Schwartz, G. J., and Sze, J. Y. (2012) Reduced serotonin reuptake transporter (SERT) function causes insulin resistance and hepatic steatosis independent of food intake. *PLoS One* **7** (Suppl 3), e32511
80. Bohbot, V. D., Allen, J. J., Dagher, A., Dumoulin, S. O., Evans, A. C., Petrides, M., Kalina, M., Stepankova, K., and Nadel, L. (2015) Role of the parahippocampal cortex in memory for the configuration but not the identity of objects: converging evidence from patients with selective thermal lesions and fMRI. *Front Hum. Neurosci.* **9**, 431
81. Aminoff, E. M., Kveraga, K., and Bar, M. (2013) The role of the parahippocampal cortex in cognition. *Trends Cogn. Sci. (Regul. Ed.)* **17**, 379–390
82. Clouard, C., Chataignier, M., Meunier-Salaün, M. C., and Val-Laillet, D. (2012) Flavour preference acquired via a beverage-induced conditioning and its transposition to solid food: sucrose but not maltodextrin or saccharin induced significant flavour preferences in pigs. *Appl. Anim. Behav. Sci.* **136**, 26–36
83. Bateson, P., Gluckman, P., and Hanson, M. (2014) The biology of developmental plasticity and the predictive adaptive response hypothesis. *J. Physiol.* **592**, 2357–2368
84. Petry, C. J., Ozanne, S. E., and Hales, C. N. (2001) Programming of intermediary metabolism. *Mol. Cell. Endocrinol.* **185**, 81–91
85. Alfaradhi, M. Z., and Ozanne, S. E. (2011) Developmental programming in response to maternal overnutrition. *Front Genet.* **2**, 27
86. Férézou-Viala, J., Roy, A. F., Sérougne, C., Gripois, D., Parquet, M., Bailleux, V., Gertler, A., Delplanque, B., Djiane, J., Riottot, M., and Taouis, M. (2007) Long-term consequences of maternal high-fat feeding on hypothalamic leptin sensitivity and diet-induced obesity in the offspring. *Am. J. Physiol. Regul. Integr. Comp. Physiol.* **293**, R1056–R1062
87. Couvreur, O., Ferezou, J., Gripois, D., Serougne, C., Crépin, D., Aubourg, A., Gertler, A., Vacher, C. M., and Taouis, M. (2011) Unexpected long-term protection of adult offspring born to high-fat fed dams against obesity induced by a sucrose-rich diet. *PLoS One* **6** (Suppl 3), e18043
88. Khan, I., Dekou, V., Hanson, M., Poston, L., and Taylor, P. (2004) Predictive adaptive responses to maternal high-fat diet prevent endothelial dysfunction but not hypertension in adult rat offspring. *Circulation* **110**, 1097–1102
89. White, C. L., Purpera, M. N., and Morrison, C. D. (2009) Maternal obesity is necessary for programming effect of high-fat diet on offspring. *Am. J. Physiol. Regul. Integr. Comp. Physiol.* **296**, R1464–R1472
90. Turnbaugh, P. J., Ley, R. E., Mahowald, M. A., Magrini, V., Mardis, E. R., and Gordon, J. I. (2006) An obesity-associated gut microbiome with increased capacity for energy harvest. *Nature* **444**, 1027–1031
91. Félix, B., Léger, M. E., Albe-Fessard, D., Marcilloux, J. C., Rampin, O., and Laplace, J. P. (1999) Stereotaxic atlas of the pig brain. *Brain Res. Bull.* **49**, 1–137

Received for publication December 21, 2017.  
Accepted for publication May 21, 2018.





## Bilan de l'Article 1 et transition

Si l'exposition périnatale à un régime WD semble préparer les individus à faire face à cet environnement nutritionnel d'un point de vue métabolique, d'un point de vue neuro-comportemental, les effets sont délétères.

Cette exposition semble « paramétrer » une configuration cérébrale observée habituellement chez des individus obèses, bien que nos animaux soient normopondéraux. Ce phénotype cérébral comprend une désactivation du cortex préfrontal antérieur (aPFC) et du striatum (NAc), ainsi qu'une perturbation du système dopaminergique, tandis qu'au niveau comportemental, l'exposition précoce a sensibilisé les individus au stress en altérant leurs compétences cognitives en situation anxiogène.

Ces résultats confirment qu'il existe un effet à long terme de l'expérience nutritionnelle précoce, qui perdure au moins jusqu'au stade jeune adulte, même si les individus sont exposés à une alimentation saine dès le sevrage. Ceci vient encore conforter le statut de période critique attribuée à la fenêtre périnatale, puisqu'elle est capable de programmer le phénotype neuro-comportemental et métabolique des individus.

Une autre période clé du développement est l'adolescence, qui implique des bouleversements hormonaux liés à la puberté, associés à des remaniements neuronaux (élagage synaptique, perte de densité de matière grise) et comportementaux de grande envergure. Cette période de plasticité rend l'individu particulièrement réceptif et vulnérable aux influences de son environnement, et correspond à une période majeure de mise en place de comportements inadaptés (prise de risque, consommation abusive de substances psychoactives, comportement alimentaire inadéquat, *etc.*) et d'émergence de désordres psychiatriques tels que la dépression, les troubles anxieux, la schizophrénie, ou les Troubles des Conduites Alimentaires (TCA)

comme l'anorexie ou la boulimie. L'existence de désordres psychiatriques durant l'adolescence favoriserait l'apparition future d'un surpoids ou d'une obésité.

Dans les cas d'obésité morbide, la voie thérapeutique la plus efficace à ce jour est le recours à la chirurgie bariatrique qui permet de normaliser de nombreux paramètres métaboliques et d'assurer une perte de poids significative. Cependant, le caractère hautement invasif de cette intervention et la variabilité observée dans les résultats (maintien de la perte de poids, bien être...) pousse à explorer des thérapies alternatives, telles que les thérapies cognitivo-comportementales ou encore la modulation cérébrale. Dans cette optique, il est primordial d'identifier plus finement les mécanismes cérébraux sous tendant le comportement alimentaire et sa régulation. Des études ont en effet montré que les personnes en surpoids ou obèses présentaient des phénotypes cérébraux différents de ceux des individus normopondéraux en réponse à **l'anticipation et à la réception** d'une récompense alimentaire, et que ce phénotype était encore modifié par une intervention chirurgicale bariatrique.

De ces observations découle actuellement la théorie de **vulnérabilité dynamique de l'obésité** (*Dynamic Vulnerability model of obesity*) qui vise à unifier les théories existantes, à savoir i) l'hypersensibilité à la récompense, ii) la sensibilisation incitative (mise en place d'une habitude) et iii) l'hyposensibilité du système de récompense, en proposant un phénomène dynamique de basculement (*shift*) d'un phénotype à l'autre accompagnant le développement de l'hyperphagie et de la prise de poids. Enfin, cette théorie dynamique supposerait un **basculement inverse** amorcé par la perte de poids, et plus particulièrement *via* la chirurgie bariatrique. Ces phénomènes de transition devraient toucher plus particulièrement le système de récompense, à savoir le striatum (NAc+CAU+PUT), l'OFC et l'insula, et les aires impliquées dans le contrôle cognitif (aPFC, dlPFC, HPC).

Afin d'explorer cette dynamique, nous avons cherché à distinguer i) l'effet de l'exposition à un régime WD seul (sans prise de poids) de l'effet de la prise de poids induite par l'exposition

à ce régime, et ii) l'effet de la perte de poids *per se* (sans chirurgie) de l'effet spécifique d'une chirurgie bypass.

**Afin de valider cette théorie dynamique de transition d'un phénotype à l'autre, il était nécessaire de recourir à une approche longitudinale permettant à chaque individu d'être son propre témoin. Cette exploration a donc été menée sur le modèle miniporc**, cette espèce ayant déjà été reconnue pour sa proximité anatomique (disposition et taille relative des organes, cerveau gyrencéphalique), métabolique (développement de l'obésité avec augmentation de la masse adipeuse comparable à l'humain), développementale (développement cérébral similaire) et nutritionnelle (omnivore). Les mécanismes d'anticipation (d'une récompense alimentaire) n'étant pas mesurables en imagerie chez le porc, nous avons donc étudié l'évolution des réponses cérébrales à la **perception gustative** du sucre, capable d'activer chez le porc le circuit de la récompense (Clouard et al. 2014) du fait de la forte palatabilité de cette stimulation et possiblement des phénomènes d'attente ingestive (Article 2).

Si l'étude sur le miniporc apporte des informations précieuses sur les mécanismes biologiques impliqués dans le comportement alimentaire, il est essentiel de travailler aussi directement sur l'Homme afin de prendre en compte la dimension psychologique, absente chez le porc, qui intervient également dans la régulation de ce comportement. Notamment, il est crucial dans une optique thérapeutique d'étudier les processus cérébraux impliqués dans la gestion d'un conflit (ou dilemme) engendré par une possible inadéquation entre les attentes hédoniques (généralement comblées par des aliments palatables gras et sucré/salé) et les objectifs de santé ou d'esthétique (découlant d'une alimentation saine souvent perçue comme moins attractive).

Cette question de recherche a fait l'objet d'une étude pilote de mise au point dont les résultats sont présentés dans l'Article 3. L'étude « vraie » ou *per se* est toujours en cours, aussi les résultats ne sont-ils pas disponibles.



# **ARTICLE 2**

## Article 2

### Western diet, obesity, bariatric surgery and caloric restriction modifie neurobehavioral responses to food in young adult Yucatan minipigs

Yentl Gautier<sup>1</sup>, Damien Bergeat<sup>1,2</sup>, Yann Serrand<sup>1</sup>, Noémie Réthoré<sup>1</sup>, Mathilde Mahéroul<sup>1</sup>, Charles-Henri Malbert<sup>3</sup>, Nicolas Coquery<sup>1</sup>, Romain Moirand<sup>1,4</sup>, David Val-Laillet<sup>1\*</sup>

<sup>1</sup> INRA, INSERM, Univ Rennes, CHU Rennes, Nutrition Metabolisms Cancer, NuMeCan, Rennes, St Gilles, France

<sup>2</sup> CHU Rennes, Service de Chirurgie Hépatobiliaire et Digestive, Rennes, France

<sup>3</sup> INRA, US1395 AniScan, St Gilles, France

<sup>4</sup> CHU Rennes, Service des Maladies du Foie et Addictologie, Rennes, France

Sera soumis à *The FASEB Journal*

#### Résumé :

**Contexte :** La disponibilité pléthorique d'aliments palatables et denses en énergie est considérée comme un facteur majeur dans l'émergence des troubles de l'alimentation et de l'obésité. De nombreux travaux ont décrit le parallèle entre la surconsommation d'aliments gras / sucrés et l'usage abusif de drogues et d'alcool, partageant un impact commun sur les circuits neuronaux du plaisir et de la cognition ainsi que sur les comportements associés. Le modèle récent de *vulnérabilité dynamique de l'obésité* vise à unifier les principales théories liant plaisir et obésité, suggérant que la consommation chronique d'aliments palatables est à l'origine d'un phénomène dynamique impliquant un changement des processus neurocomportementaux hédoniques et cognitifs régulant la prise alimentaire. Plusieurs études ont également décrit un phénomène de neuroplasticité inversé induit par une intervention de perte de poids.

**Objectif :** Mettre en évidence cette dynamique neuro-comportementale hédonique, cognitive, affective et motivationnelle, en particulier ce basculement (*shift*) dans les réponses cérébrales

liées au plaisir et à la motivation (striatum et cortex préfrontal), supposant une dynamique inverse entre la prise et la perte de poids.

**Matériels et Méthodes :** des miniporcs Yucatan ont d'abord été exposés à un apport isocalorique (P1) d'aliment High-fat-sucrose (HFS, groupe *Western diet* dit « WD »), puis à un apport hypercalorique de ce même aliment pour induire une obésité (P2). Enfin, les animaux ont expérimenté une perte de poids (P3) soit par bypass gastrique (BP) soit par restriction calorique seule (Sham). A chacune de ces trois phases (P1, P2, P3), les processus cognitifs, la motivation, le statut émotionnel (test de mémoire du holeboard) et le comportement alimentaire (test de choix) ont été étudiés et mis en parallèle avec des données d'imagerie nucléaire cérébrale (TEP). Pour ces imageries, les animaux ont été stimulés au niveau de la langue et donc des muqueuses gustatives orales avec une solution à 16% de saccharose. Des prélèvements sanguins à jeun ont permis les dosages plasmatiques du glucose, de l'insuline, de la leptine et de la ghréline ; des prélèvements de fèces ont été effectués afin de d'évaluer l'activité du microbiote par dosage des acides gras à chaîne courte (SCFAs).

**Résultats :** Chez les individus normopondéraux, l'exposition au régime WD a altéré la mémoire de travail, réduit l'activité de fermentation du microbiote, et a conduit à un phénotype cérébral semblable à une condition d'addiction avec une activation accrue du cortex préfrontal dorsolatéral (dlPFC), de l'hippocampe (HPC) et du cortex cingulaire dorsal antérieur (dACC). L'obésité s'est accompagnée de l'émergence de comportements anxieux et d'avolition, l'initiation et la poursuite d'une consommation alimentaire en l'absence de faim débouchant sur la modification de la microstructure du repas par l'expression de comportements de grignotage. Les animaux obèses présentaient aussi des niveaux de glucose, d'insuline et de leptine supérieurs, et de ghréline inférieurs à ceux observés quand ils étaient normopondéraux. La perte de poids a permis de réduire la glycémie, l'insulinémie et le niveau



de leptine, tout en augmentant la ghréline à jeun. La perte de poids a aussi permis de récupérer la motivation des animaux en réduisant l'anxiété, mais n'a pas modifié le comportement alimentaire acquis avec l'obésité. Les réponses cérébrales à la stimulation orale sucrée ont augmenté dans les aires gustative (insula) et de contrôle cognitif (aPFC) après la perte de poids. Le BP a induit une réponse accrue dans le striatum dorsal (CAU+PUT), impliqué dans le contrôle ou la régulation des comportements.

L'absence de comparaison des patterns cérébraux entre la phase normopondérale et la phase obèse, du fait de contraintes expérimentales imprévisibles, ne permet pas de répondre à la question de départ concernant la théorie du basculement, mais les résultats obtenus sur la comparaison entre la perte de poids et la phase obèse permettent d'identifier des structures dont le fonctionnement est altéré, d'après la littérature, chez les sujets obèses comparés aux normopondéraux, notamment le CAU connu pour être désactivé chez les sujets obèses en réponse à la réception d'une solution sucrée.

**Western diet, obesity, bariatric surgery and caloric restriction  
modulate neurobehavioral responses to food in young adult**

**Yucatan minipigs**

**Yentl Gautier<sup>1</sup>, Damien Bergeat<sup>1,2</sup>, Yann Serrand<sup>1</sup>, Noémie Réthoré<sup>1</sup>, Mathilde Mahéroul<sup>1</sup>, Charles-Henri Malbert<sup>3</sup>, Nicolas Coquery<sup>1</sup>, Romain Moirand<sup>1,4</sup>, David Val-Laillet<sup>1\*</sup>**

<sup>1</sup> INRA, INSERM, Univ Rennes, CHU Rennes, Nutrition Metabolisms Cancer, NuMeCan, Rennes, St Gilles, France

<sup>2</sup> CHU Rennes, Service de Chirurgie Hépatobiliaire et Digestive, Rennes, France

<sup>3</sup> INRA, US1395 AniScan, St Gilles, France

<sup>4</sup> CHU Rennes, Service des Maladies du Foie et Addictologie, Rennes, France

\* Correspondence: David Val-Laillet, INRA UMR1341 NuMeCan, 35590 St Gilles, France  
[david.val-laillet@inra.fr](mailto:david.val-laillet@inra.fr)

**Key words:** nutrition, overeating, obesity, gastric bypass, brain

## **Abreviation list**

aPFC	anterior prefrontal cortex
Cau	caudate nucleus
Chol	total cholesterol
daCC	dorsal anterior cingulate cortex
dIPFC	dorsolateral prefrontal cortex
dpCC	dorsal posterior cingulate cortex
FFA	free fatty acids
GP	globus pallidus
Hapto	haptoglonine
HDL	high density lipoprotein (cholesterol)
HFS	high-fat-sucrose
Hpc	hippocampus
HS	high sucrose (20%)
Ins	insular cortex
LDL	low density lipoprotein (cholesterol)
LS	low sucrose (2%)
LW	live weight
MA	minimum alveolar concentration
MJ	megajoule
MW	metabolic weight
Nac	nucleus accumbens
OFC	orbitofrontal cortex
PET	positronic emission tomographie
PHC	parahippocampal cortex
Pu	putamen
RM	reference memory
BP	bypass (Roux-en-Y)
SAC	somatosensory association cortex
SD	standard diet group
Sham	sham-operated
STD	standard diet food
SUV	standardized uptake value
TG	triglycerides
vaCC	ventral anterior cingulate cortex
vpCC	ventral posterior cingulate cortex
WD	western diet group
WM	working memory

## **Abstract**

The plethoric availability of palatable and energy dense foods is considered a major factor in the emergence of eating disorders and obesity. Numerous works have described the parallel between the fatty/sweet foods overintake and drugs of abuse consumption, sharing a common impact on the neural circuitry of pleasure and cognition as well as their behavioral outcomes. The recent *dynamic vulnerability model of obesity* aims to unify key theories linking pleasure and obesity, suggesting that chronic consumption of palatable foods is at the origin of a dynamic phenomenon involving a shift in hedonic and cognitive neurobehavioral processes regulating food intake. Several studies also described a reversed neuroplasticity phenomenon induced by weight loss intervention. We hypothesized that Yucatan minipigs would show such hedonic, cognitive, and affective neuro-behavioral shift when subjected to western diet (WD) exposure without weight gain (phase 1), after the onset of obesity (phase 2) and finally, after weight loss induced by caloric restriction (phase 3) with (BP) or without (Sham) gastric bypass surgery (BP). Eating behaviour and cognitive abilities were assessed with a spatial discrimination task (holeboard test) and two-choice feed tests, brain responses to oral sucrose stimulation were mapped using 18F-FDG position emission tomography (PET), plasma glucose, insuline, leptine, and ghrelin were assessed together with the fecal short chain fatty acids (SCFA). The WD exposure impaired working memory (WM), reduced microbiota fermentation activity and led to an addiction-type neuronal pattern (dlPFC, HPC, dACC). Obesity induced anxiety-like behavior related to a loss of motivation, a snacking-type meal microstructure with increasing feed smell occurencies. Weight loss interventions normalized the motivational and affective states but not eating behavior patterns. Brain responses in gustatory (insula) and control (aPFC) areas increased after weight loss, but BP showed higher response in inhibition-related areas (dorsal striatum). These results are in line with current finding and showed that diet quality, weight loss, and the type of weight loss intervention differently impacted brain responses to sugar.

## Introduction

The plethora of palatable and energy dense foods is considered a major factor in the emergence of eating disorders and obesity. Repeated exposure to high-energy food, notably during sensitive periods, is associated with hyperphagia and food cravings phenomena toward these foods, with the possibility of bypassing homeostatic regulation mechanisms (Lenoir et al., 2007). Numerous works have described the parallel between the fatty/sweet foods overintake (chronic consumption with or without obesity) and drugs of abuse consumption, sharing a common impact on the neural circuitry of pleasure and cognition as well as their behavioral outcomes, such as eating behaviors, mood and anxiety-/depression-like symptoms, learning/memory, and general health (Becker et al., 2001; Francis and Stevenson, 2013; Levine et al., 2003; Volkow et al., 2011). Overconsumption of palatable (sweet/fatty) foods, associated or not with obesity, may be somewhat related to taste and olfaction impairment (Lacroix et al., 2015; Sartor et al., 2011), this loss of sensitivity being suspected to be at the origin of an overeating of high-sweet/salt/fat foods to compensate the perception deficit (Bartoshuk et al., 2006). Moreover, behavioral and cerebral features related to hedonic functions (including the dopaminergic system) are different in obese or overweight subjects compared to healthy human subjects (E. Stice et al., 2008, 2010; Stice et al., 2011; Wang et al., 2001), as well as in obese models of rats and minipigs (Geiger et al., 2009, 2008; Val-Laillet et al., 2011). The recent *dynamic vulnerability model of obesity* (Burger and Stice, 2014; S. Burger and Stice, 2011) aims to unify key theories linking pleasure and obesity, suggesting that chronic consumption of palatable foods is at the origin of a dynamic phenomenon involving a shift in hedonic and cognitive neurobehavioral processes regulating food intake. According to the theory of reward excess - *reward surfeit theory* (Stice et al., 2011), at-risk individuals initially show hypersensitivity to the reward and sensory perception of palatable foods, which would increase the risk of usual consumption and weight gain. Through a conditioning mechanism, the usual consumption of palatable foods would lead to the development of hypersensitivity of the brain regions of attention and reward to stimuli predicting a food reward - *incentive sensitization theory* (Robinson and Berridge, 2008, 2000), which would promote and maintain hyperphagia. Subsequently, this excessive consumption would lead to a negative regulation of the dopaminergic reward system (e.g. striatum) and inhibitory zones of the response to food stimuli (prefrontal cortex), in agreement with the theory of the deficit of reward - *reward deficit theory* (Wang et al., 2002b), contributing to the escalation of overconsumption and the development of eating disorders or obesity.

However, we do not yet know to what extent the chronic consumption of these palatable foods (independently of pathological weight gain) can condition the alteration of neuronal plasticity and the establishment of a shift in the hedonic and cognitive processes, which regulate food choices and intake. Recently, Guo's group (Guo et al., 2014) demonstrated that BMI (body mass index) is negatively correlated with the availability of D2 dopaminergic receptors in the ventral striatum but also positively correlated with opportunistic eating behavior, implying a link between habitual and dopaminergic function, while leaving open the question of the causal relationship and the dynamics of this relationship.

In a very interesting way, the most effective anti-obesity therapy to date is the bariatric surgery intervention, such as Roux-en-Y gastric bypass (BP). The BP drastically modifies eating behavior and leads to a generally rapid weight loss compared with a caloric restriction (dieting). It also induces profound brain anatomical and functional changes (Frank et al., 2014; Geliebter, 2013; Scholtz et al., 2014), which could be a reverse switch compared to that observed during weight gain and the introduction of habitual consumption of palatable foods. In comparison, Le's team (Le et al., 2007) had previously demonstrated that a diet followed by weight loss restored a normal activity of the prefrontal cortex in formerly obese women.

But beyond its obvious therapeutic dimension, bypass surgery can be used as an experimental model to understand how the drastic modulation of the reward circuit it induces might correspond to a reversed neuroplasticity phenomenon compared to that observed in the usual consumption of palatable foods and pathological weight gain. However, the high invasiveness of bariatric surgery and the lack of efficiency of caloric restriction (Chang et al., 2014; Gloy et al., 2013; Mann et al., 2007) justify the development of research toward alternative therapies, such as cognitive-behavioral therapies and brain neuromodulation strategies. Thus, there is a need to target relevant brain areas involved in both hedonic and cognitive processes. It is therefore essential to carry out integrative and longitudinal analysis of the modulation of hedonic neural matrices associated with the chronic consumption of palatable foods.

We hypothesized that chronic exposure to palatable foods in minipigs should induce changes in perception, memory, and motivation for fatty and especially sweet stimuli, as well as changes in brain responses (*e.g.* hippocampus, striatum, prefrontal cortex) towards these same stimuli, independently of weight gain (*i.e.* over a sufficiently short time period and with a normocaloric diet – as a reminder, the relation between these brain abnormalities and body weight has already been demonstrated in humans and minipig model). Exposure to palatable foods should therefore induce i) a hedonic and motivational neuronal shift preceding the emergence of overweight, and ii) the modulation of cognitive processes in the longer term, with the emergence of obesity that may favor the onset of behavioral disorders (addiction, depression and/or anxiety-like behavior, which are closely related to anomalies of the reward and motivation circuit). By reshaping brain metabolism through interventional strategies (diet or surgery) in the minipig, motivational and cerebral responses to sweet stimuli should be modified concomitantly, as well as some neurocognitive processes. The ultimate goal would be to restore the situation preceding the shift in neurocognitive and behavioural responses, and to clarify the role of brain structures that might be further targeted for selective neuromodulation approaches in replacement of bariatric surgery. Since the quality of diet, obesity, and weight loss intervention are known to modulate body composition, gut microbiota (Hildebrandt et al., 2009), and plasmatic profiles (Erlanson-Albertsson, 2005), these parameters were also investigated in addition to behavioural and functional brain explorations.

## **Materials and Methods**

The experiments presented in this paper were conducted at the INRA of St Gilles (Agreement No 3527532), France, in accordance with the current ethical standards of the European Community (Directive 2010/63/EU). This protocol was approved by the Ile-et-Vilaine Ethics Committee No 007 (agreement No 201504280924565) and the Ministry of Higher Education and Research (Reference No APAFIS #598-201504280924565 v5).

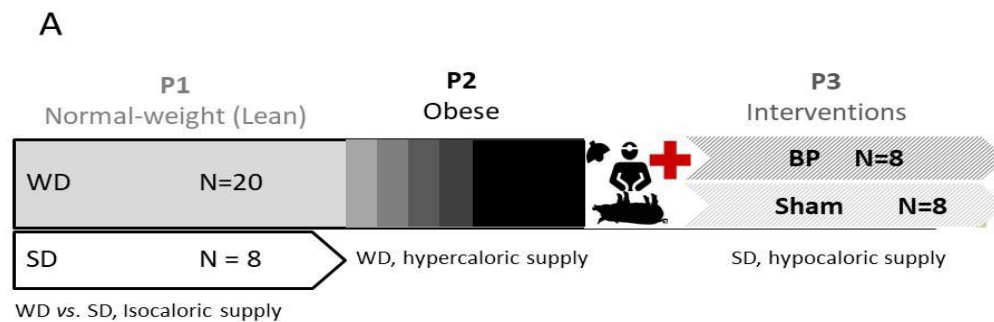
### ***General protocol and Animals***

This protocol involved 28 Yucatan minipigs aged of one year at the beginning of the experiment (14 males and 14 females). For this study, 20 animals were exposed to high-fat-sucrose (HFS) diet (defined as the Western diet WD group), and 8 animals received a standard (STD) diet (defined as the control SD group, see Table 1 for diet characteristics). SD and WD animals were kept at a normal weight during the first stage of the experiment (Phase 1), before the WD animals (N=20) were subjected to *ad libitum* HFS diet to make them gain weight (Phase 2).

**Table 1.** Composition and nutritional values of the feeds used along the experiment.

<b>Composition (%)</b>	<b>Animal's diets</b>	
	<b>Standard (STD)</b>	<b>High-fat sucrose (HFS)</b>
<b>Wheat</b>	10	6.25
<b>Barley</b>	33	12
<b>Wheat bran</b>	25	14
<b>Soybean meal</b>	6	12
<b>Sunflower meal</b>	10	8
<b>Soybean hulls</b>	12	8
<b>Molasses</b>	1	
<b>Corn starch</b>		6.5
<b>Sucrose</b>		20
<b>Lard oil</b>		10
<b>Bicalcium phosphate</b>	0.6	0.6
<b>Calcium carbonate</b>	1.3	1.3
<b>NaCl</b>	0.6	0.6
<b>Mineral Vitaminic Complement</b>	0.5	0.75
<b>Total</b>	100	100
<b>Metabolisable energy (MJ/kg)</b>	10.31	14.09
<b>Net energy (MJ/kg)</b>	7.27	10.80
	<b>Nutritional value (%)</b>	
<b>Dry matter</b>	87.7	91.8
<b>Cellulose</b>	11.05	7.49
<b>Glucids (starch)</b>	28.23	38.34
<b>Lipids</b>	2.17	11.38
<b>Nitrogen matter</b>	15.22	12.74
<b>Mineral content</b>	6.81	5.97

Finally, these animals were subjected to two different weight loss interventions, *i.e.* either a gastric bypass (N=8) or restrictive diet (N=8) designed on a pair-feeding plan (Phase 3, Figure 1A). At each of the three phases of the protocol, the animals were subjected to different behavioral tests (holeboard and two-choice tests), cerebral imaging (PET, 18FDG), a CT-Scan tomodensitometry imaging for assessment of body composition, an echotomography for assessment of the dorsal fat, and biological sampling of blood and feces for assessment of plasma hormone levels and gut microbiota activity.



**Figure 1. A)** General study workplan, with WD: western diet (high-fat-sucrose feed), SD: standard diet, BP: Roux-en-Y gastric bypass, Sham: sham-operated.

### ***Housing and feeding plan***

The animals were kept in a room of 50 m<sup>2</sup>, maintained at a temperature of 22°C and equipped with artificial lighting in L / D 15: 9. As soon as they entered the experiment, the animals were housed in individual pens measuring 110 x 80 cm of surface and 110 cm high. The bars spaced 8 cm apart allowed contact between animals in adjacent pens. These cages were equipped with individual 50-cm-long troughs. Each animal had access to water *ad libitum*, and had a metal chain for play. The animals remained in these accommodation conditions throughout the duration of the protocol. Weekly body weight and food refusal measures were performed throughout the protocol.

***Phase 1: Normal-weight & Isocaloric.*** This phase – P1 – involved 28 lean one-year-old minipigs, 8 of which remained under a standard minipig chow (SD), and 20 were exposed to the WD. Exposure to the WD began 8 weeks prior to initiation of behavioral testing. The WD provided 10.8 MJ/kg of feed and the SD 7.27 MJ/kg of feed, expressed in net energy (NE). Given that the nutritional requirements of a minipig are calculated on the basis of the metabolic weight ( $MW = LiveWeight^{0.75}$  for the basal metabolism), and that the recommended daily intake for a normal-weight adult minipig at 100% of its metabolic needs is 0.3017 MJ/kg MW/day, the WD daily ration should be 28 g/kg<sup>0.75</sup> and the SD daily ration should be 41.50 g/kg<sup>0.75</sup> to provide isocaloric rations. The dietary intake was adjusted continuously according to the evolution of the body weight. During the behavioral tests, the feeding plan was specifically adjusted as described in Supplemental Table 1.



**Phase 2: Obese.** This phase involved the 20 WD animals used in Phase 1. After P1 testing, the WD animals were exposed to the obesogenic diet, characterized by *ad libitum* access to the HFS feed. Individual consumption was measured throughout the entire period. The animals were rationed from the 15th week of obesogenic diet (W15, when the 60% excess weight was reached, see below) according to a gradual restriction plan, expressed as a percentage of the

needs in relation to the metabolic weight of the animals at the fourth month of obesogenic challenge (this weight remained the reference weight for rations calculation until surgery): Obesogenic diet start - W14 = *ad libitum*, W15-W16 = 150%, W17-W26 = 125%, W27-W29 = 100%, W30-surgery = 80%. This rationing was aimed at limiting weight gain and ensuring the food motivation necessary for conducting the behavioral tests. Because no consensus has been reached to define obesity in several animal models, in this paper, obesity is defined as a >20% weight gain compared to the maximum theoretic healthy weight. As a matter of fact, according to humans BMI scale, overweight is characterized by a ]0:20] % weight gain compared to normal healthy weight, moderate obesity is reached when subject present ]20:40] % of excess weight, severe obesity for ]40:60] % and morbid obesity for >60% weight gain from healthy weight (Table 2). Because animals were still growing during the experimentation, initial healthy weight record in one-year-old animals could not be used as a reference to calculate suitable percentage of weight gain during the obesogenic challenge, which ended when the animals were 2 years old (weight stabilization in Yucatan minipig is reached in 3-year-old animals). Thus, the weight status was determined on the basis of actual weight compared to Yucatan minipigs theoretic weight curve (personal communication, provided by UEPR, INRA, Saint-Gilles, France). The testing period occurred when animals were allocated the 125% ration. During the behavioral tests, the feeding plan was adjusted as described in Supplemental Table 1.

**Table 2.** Weight status definition according to the human BMI scale. The criterion of excess weight in comparison to theoretic normal weight was used to define the degree of obesity in our minipigs.

Excess weight (%)	Category
]0 - 20] %	Overweight
]20 - 40] %	Moderate obesity
]40 - 60] %	Severe obesity
> 60 %	Morbid obesity

Percentages were calculated according to maximum normal weight for a given height.

**Phase 3: Weight loss interventions.** This phase involved 16 of the 20 obese animals following the obesogenic phase. Weight loss was induced using two different strategies: a group of 8 animals underwent a Roux-en-Y gastric bypass (BP group) while 8 animals were subjected to a restrictive diet, in a pair-feeding plan calculated according to the feed consumption recorded in the BP group; in order to avoid the confounding effect of surgery (*i.e.* anesthesia, postoperative recovery, antibiotic and analgesic treatment, stress), the restricted group was

sham-operated (Sham group). The composition of the groups was randomized by sex, by original batch in phase 2, and by weight.

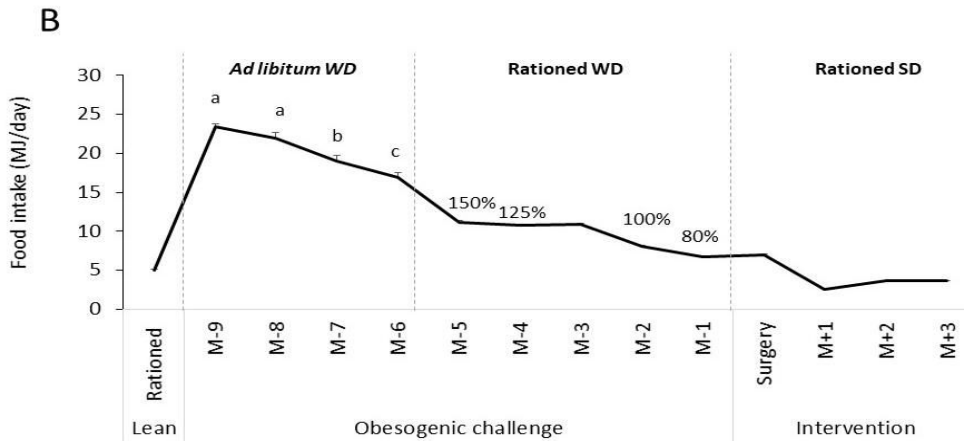
*Preparation for surgery.* Before surgery, the animals underwent a food transition to prepare them for the post-operative diet over 16 to 18 days before surgery. For this transition, the animals moved from the HFS granulated feed to a STD soup (STD flour + water), without caloric restriction, according to the methods described in Supplemental Table 2. The transition lasted over 4 days, gradually decreasing the share of HFS feed and increasing the share of STD feed in the daily ration to reach a daily ration of 970 g of STD flour with 2 liters of water per day, covering 80% of the metabolic requirements, always compared to the reference weight described above (in average 7.052 MJ/day). This contribution corresponds to what the animals received at the end of the obesogenic phase (P2). The animals were fasted the day before surgery.

*Roux-en-Y by-pass bariatric surgery.* Pre-anesthesia was performed by intramuscular injection of ketamine (5mg/kg – Imalgene 1000, Merial, Lyon, France), followed by isoflurane inhalation (Aerane 100ml, Baxter SAS, France) used to induce the suppression of the pharyngotracheal reflex and then a surgical level of anaesthesia, 3-5% v/v and 2-3% v/v respectively. Respiratory frequency was adjusted at 15 breathing/minute, tidal volume between 420-470 ml and ETCO<sub>2</sub> maintained between 3.8 and 4.5%. The management of pain was ensured by morphine (fentanyl citrate) intravenous injection with a 0.4m L/minute debit for a total of 10 mL administration (Fentanyl Renaudin 50 µg/mL, lab. Renaudin – 64250 Ixassou, France), and hydric homeostasy was ensured thanks to a Ringer Lactate drip with a debit of 22 mL/min (Ringer Latate, B. Braun Medical, Virbac France – 06517 Carros, France). The surgical procedure was performed by abdominal laparotomy, and involved the creation of a 30-mL gastric pouch, connected to a 150-cm Roux-limb, this one being also connected to a 70-cm bilio-pancreatic limb, as described in Verhaeghe *et al.* (2014).

*Post-operative suites.* After the surgery, management of pain was ensured by morphine subcutaneous injection equal to 0.5 mg/kg at the end of surgery (Morphine Chlorhydrate Renaudin, lab. Renaudin – 64250 Ixassou, France). Antibiotherapy was performed the day of surgery (D0) and two days later (D2) using intramuscular injection at 15 mg/kg each time (Dufamox LA, Zeotis, 75014 Paris, France).

The day after the surgery, the feed ration was distributed as a STD soup, up to 100 g on the first day (R1). The quantities allocated were increased progressively following the recovery of the animal (*i.e.* food recovery, Supplemental Table 3).

Sham individuals were put into partial pair-feeding with BP, that is, in the case of a complete rejection of feed from the BP animals, Sham animals were still allocated 100 g of feed per day in order to limit stress and discomfort caused by total food deprivation, which could have impacted the behavior of the animals during the tests. The Sham rations were adjusted in order to match the BP consumption not day per day but at month level. Food supply/intake evolution are reported in Figure 1B.



**Figure 1. B)** Daily food intake (MJ) during phase 1, phase 2, and phase 3. Time is presented as months before (M-) and after (M+) surgery. During the *Ad libitum* phase, animals spontaneously reduced their food consumption

## Behavioral testing

### *Spatial holeboard discrimination task*

**Test area and apparatus.** The tests were carried out in a square test park of 28 m<sup>2</sup> (delimited by 1-m-high walls, covered with a black tarpaulin to homogenize the surface), which was equipped with 16 bowls (Ø = 24 cm) with false bottom arranged on 4 \* 4 lines and spaced 80 cm apart. On each bowl was installed a balloon (weight = 800 g, Ø = 30 cm), which the animal had to lift to gain access to the reward contained in the bowls. The false bottom of all the bowls was perforated and contained a reward to prevent the animals from locating the position of the 4 rewards accessible by olfactory guidance. The park was equipped with two doors, and the entrance doors were alternated at each session in order to avoid a bias related to the laterality of the animals or to the emergence of egocentric procedural automatism in the exploration strategy (compared to allocentric spatial learning when entrance doors are alternated).

**Training and testing.** The first phase was a habituation step to the test arena and the chocolate-sugar-coated peanuts (M&M's ®) used as food rewards. The animals were accustomed individually to the device for 5 consecutive days, with two sessions per day, morning and afternoon (10 habituation sessions). The test stopped when all M&M's ® had been eaten or when 5 minutes had elapsed. The second phase was acquisition. For this phase, only 4 bowls out of 16 were rewarded, only one per line and column. The animals were tested twice a day, on the morning and afternoon, for 10 days (20 acquisition tests). A test stopped when the individual found all the M&M's ® or when 5 minutes had elapsed.

**Data recording and analysis.** Virtual square areas (≈1m<sup>2</sup> each), numbered from 1 to 16, corresponded to each bowl and were used as localization items; the behavior of the animals was recorded in order to assess motivation for test/reward (test duration, first visit latency, reward ratio as the number of eaten reward divided by the number of available rewards, switch time, number of bowls' visits), emotional/attentional status (immobility, exploration of the walls, vigilance and vocalization), and memory (working memory WM and reference memory RM) as:

$$WM = \frac{\text{Number of baited visits}}{\text{All visits to the baited bowls}}$$

$$RM = \frac{\text{Number of visits to all bowls}}{\text{Total number of visits to all buckets}}$$

Behaviors were recorded in real time during the three phases of the holeboard test under the Observer Noldus © software (Noldus Information Technology, B.V., 2013. The Observer XT Base Package, Version 11.5, Wageningen, The Netherlands). Behavioural sampling was done according to the *ad libitum* continuous focus sampling method (see Gautier et al., 2018 for detailed protocol).

#### *Two-choice feed test*

This feed choice test was carried out on 24 animals, having received their entire daily ration the morning before the tests. This was a "multiple-choice test", in which two different feeds were presented simultaneously in a free-choice situation. This test was carried out directly in the cages of the individuals, their trough being replaced during the duration of the test by a two-part trough set up five days before the start of the tests, so that the animals become accustomed to the device. Two feeds were presented simultaneously to the animals for the choice test: a High Sucrose (HS) feed, consisting of a coarse crushed standard minipig feed containing 20% sugar, and an identical but Low Sucrose (LS) feed containing 2% sugar.

One of the bowls contained 500 g of HS, while the other bowl contained 500 g of LS; the two feeds being mixed in 150 ml of water in order to modify the feed texture compared to the usual granulated feed. This choice was offered to the animals once a day, in the morning, for four days, alternating each day the position of the feed in the right bowl and the left bowl in order to avoid any laterality bias. Animals had access to feed for up to 10 minutes. The stopwatch started as soon as the two feeds were poured into the troughs. The test stopped either when the animal finished one of the feeds or after 10 minutes. For each test were measured the refusals (type(s) of feed(s) and quantity), the amounts of feed and calories consumed, the first feed chosen, *i.e.* eaten, and the latency of first consumption, occurrences and durations of "eat" and "smell" behaviors for each HS and LS feeds. Ingestion rate (g/min) and behaviors frequencies (N/min) were calculated.

#### *Ultrasonographic adiposity measurement*

Echographic images (ATL Ultramark 9; Advanced Technology Laboratories, Bothell, WA, USA) were acquired in the two-dimensional mode. The echotomographic machine was fitted with a CLA 76 probe at 3.5 MHz (acoustic power 100 %, dynamic range 50 db, frame rate 9.8 Hz and depth acquisition 15-20 cm). The measurement site was localised by palpation on both sides of the spinal column (one measure for right side and one measure for left side), between the pelvic bone and the most caudal point of the last rib, Val-Laillet et al., 2010), to obtain values of subcutaneous backfat thickness.

#### *Computed tomography-scan adiposity*

The computed tomography-scan (CT-scan) for body composition assessment was performed in order to calculate the Standard Uptake Value (SUV) for PET analysis. The last feed was provided for 24 h before CT measurements. Animals were anaesthetised before CT-scan acquisition with an injection of ketamine (5 mg/kg intramuscularly; Rhone Merieux, Lyon, France), and were maintained with isofluran inhalation as described for the PET procedure (see below). CT scans (Hispeed NX/I; General Electric Medical Systems, Milwaukee, WI, USA) were performed in the prone position for the P1 stage, and in the supine position for P2 and P3 stages (after we found that anesthesia was more easily maintained in the supine position in obese animals). A scout scan acquisition was performed in all subjects (20 mA) to localise the thoracic vertebra no. 13 and 14 (T13 & T14) and lumbar vertebra no. 2 (L2).

Three cross-sectional scans were acquired at these three levels (T13, T14 and L2) This procedure was described in Val-Laillet et al., 2010. Furthermore, a whole body acquisition (300 mA, 99 – 110 images) was performed to calculate the entire volume of animal. Digital Imaging and Communications in Medicine (DICOM) 3.0-uncompressed images were exported to Osirix software (Rosset et al., 2004) for further analyses.

For each three slices, total surface, fat surface and lean (skeletal muscle and viscera) surface ( $\text{mm}^2$ ) were assessed, and percentage of total fat and lean mass was calculated as fat surface/total surface and lean surface/total surface.

### ***Positronic Emission Tomography Imaging (PET)***

*Principle.* The goal of this imaging modality was to map the brain glucose metabolism, in response to oral sucrose stimulation, by injecting a radiotracer,  $^{18}\text{F}$ -FDG (2-fluoro-2-deoxy-D-glucose - FLUCIS 2173 MBq/ml).

*Animal anaesthesia and radiolabel administration.* The imaging cohort consisted of 24 animals in phase 1 (16 WD and 8 SD), and 16 animals in phase 2 and 3, with a sex ratio of 50/50 in each group. The animals were fasted (food only, water still *ad libitum*) the day before imaging to maintain blood glucose lower than 6 mmol/l on the day of imaging, consequently avoiding competition between the exogenous glucose from  $^{18}\text{F}$ FDG and the endogenous glucose. The modalities of anesthesia and radiolabel injection are fully described in Gautier et al. (2018). The  $^{18}\text{F}$ FDG injection was performed when the animal had a stabilized MAC (Minimum Alveolar Concentration) at: (i) 2.0. in normal-weight P1, (ii) 1.5 in Obese P2 and Intervention P3 phases. The animals were in the prone position (Head First Prone) in P1, and in supine position (Head First Supine) in P2 and P3. This change in position between the P1 and P2 phases, as well as the change in reference MAC, was related to the high compression of the organs in obese animals, which made difficult to maintain stable anesthesia in the prone position in P2 and P3.

*PET imaging with oral sucrose stimulation protocol.* Cerebral glucose metabolism has been studied here using a static PET protocol. Scout scan was performed 30 min prior to injection to check the correct positioning of the animal. A transmission tomography (Ge 68) was performed before the injection to calculate the signal attenuation. Injection of the radiotracer was performed at the time of oral stimulation. The acquisition started 45 minutes after the radionuclide injection and lasted 40 minutes. Finally, the images were reconstructed in a 6-iteration process (16 subsets, zoom = 8) using a 6 mm Kernel FWHM to obtain a continuum of 63 sections with spatial resolution 0.64 mm per pixel on the x and y axes and 2.42 mm on the z axis. The stimulation device consisted of a computer-assisted automate (gustautomate) controlling the parameters and synchronization of the diffusion of the solutions tested on the tongue of the animal *via* a lingual catheter. The vehicle solution was an artificial saliva solution of the following composition: NaCl (4 mM), KCl (10 mM),  $\text{NaHCO}_3$  (6 mM),  $\text{KHCO}_3$  (6 mM), HCl (mM),  $\text{MgCl}_2$  (0.5 mM),  $\text{K}_2\text{HPO}_4$  (0.24 mM),  $\text{KH}_2\text{PO}_4$  (0.24 mM). The sucrose solution consisted of artificial saliva (vehicle) containing 16% sucrose (Fisher Chemical, Bishop Meadow Riad, Loughborough, Leic., LE 11 5 RG, UK). The oral stimulation protocol consisted of a 5-minute rinse with artificial saliva at a flow rate of 24 ml/min, in order to accustom the thermo- and mechanoreceptors of the taste mucosa. After 5 minutes of neutral rinsing, the animals were stimulated with sucrose, concomitant with the injection of the radiotracer, for 15 minutes at a flow rate of 24 ml/minute. Finally, a second artificial saliva rinse of 15 minutes at 24 ml/min was performed.

In P1, the animals were in a ventral decubitus and oral stimulation was carried out *via* the flow of the solution onto the tongue. In P2 and P3, the animals were placed in supine position and a hermetic mouthwash was installed.

*Images preprocessing.* SPM 12 (Wellcome Department of cognitive Neurology, London, UK) software implemented in MATLAB R2017a (Mathwork, Sherborn, MA) was used for special preprocessing and statistical analysis. Images were first manually segmented to remove extracerebral matter with OsiriX 6.1 software. SPM12 software was adapted to the characteristics of the pig's brain. Second, images were manually reoriented using 3D Slicer open-source software, and coregistered according to the template orientation. Template image was based on 31 yucatan pig brain PET acquisitions, each coregistered on their MRI image and normalized with Saikali pig brain atlas (Saikali et al., 2010). The 31 normalized images were averaged to give the new PET template. Third, a spacial normalization using the *old-normalize* build-in function of SPM, masking (threshold = 4000) and smoothing (Gaussian kernel=5-mm) were applied.

Raw brain uptake value was adjusted using standard uptake value (SUV) normalization based on lean body composition following the formula:

$$SUV = \frac{\text{Raw uptake} \times (\text{Weight}(1 - \%Fat))}{\text{Radioactivity injected dose}}$$

With weight (kg), raw uptake (MBq/cm<sup>3</sup>), radioactivity injected dose (MBq).

### ***Biological sampling***

Blood sampling was collected *via* the jugular vein on overnight-fasted animals. Plasmatic glucose, insulin, leptin and ghrelin level were dosed in fasting animals.

*Microbiota fermentation activity.* Feces were sampled to assess the microbiota fermentation activity *via* the quantitative analysis of short-chain fatty acids (SCFAs). The collection was made directly on the animals, and the samples were stabilized with 0.5% ortho-phosphoric acid at a rate of 1 mL of solution per gram of feces. After a 3100 g (radius 174) centrifugation for 15 min at 4°C, 1 mL supernatant by sample was stored at -20°C until SCFAs assay by gas chromatography.

### ***Statistical analysis***

For each variable, individuals were removed from the analysis if the data was out of the range [mean-2SD; mean+2SD], or if they did not perform the test/measure.

*Weight and backfat thickness* were analyzed using t-test to compare SD *vs.* WD, and BP *vs.* Sham, and paired t-test to compare Obese *vs.* lean WD, and Obese *vs.* Intervention (BP and Sham pooled together and separated).

*Behavioral data* were analyzed with a non-parametric approach, using Wilcoxon signed rank test for paired samples: Obese *vs.* lean WD, and Obese *vs.* Intervention, Intervention (BP and Sham pooled together and separated), and Wilcoxon-Mann-Whitney U-test for independent samples (SD *vs.* WD, and BP *vs.* Sham). The quantities of HS and LS feed intake during the two-choice tests were compared using Wilcoxon signed rank test for paired samples (HS *vs.* LS).

*Blood sampling data* were analyzed with non-parametric approach, using Wilcoxon signed rank test for paired samples (SD *vs.* WD, and BP *vs.* Sham) and Wilcoxon-Mann-Whitney U-

test for independent samples (Obese vs. lean WD, and Obese vs. Intervention). Sex effect was tested in lean WD, obese and post-intervention using Mann-Whitney U-test with a Bonferroni corrected threshold  $p=0.01$ .

*Microbiota activity* was analyzed with a non-parametric approach, using Wilcoxon signed rank test for paired samples (Obese vs. lean WD, and Obese vs. Intervention) and Wilcoxon-Mann-Whitney U-test for independent samples (SD vs. WD, and BP vs. Sham).

*Brain PET imaging* was analyzed under SPM 12 with three different contrasts: WD vs. SD, P3 vs. P2, and BP vs. Sham. Whole-brain analyses were followed by ROIs analyses on the following bilateral brain areas: dorsolateral prefrontal cortex (dlPFC), anterior prefrontal cortex (aPFC), orbitofrontal cortex (OFC), caudate nucleus (Cau), putamen (Pu), nucleus accumbens (NAc), globus pallidus (GP), insular cortex (Ins), hippocampus (Hpc), parahippocampal cortex (PHC), somatosensory association cortex (SAC), ventral posterior cingulate cortex (vpCC), ventral anterior cingulate cortex (vaCC), dorsal posterior cingulate cortex (dpCC), and dorsal anterior cingulate cortex (daCC). These brain areas were selected upon *a priori* hypotheses, to investigate neural networks specifically involved in food reward and cognitive processes, attentional and executive functions. Family-wise error (FWE) correction was systematically applied (with  $P<0.05$  after correction), but uncorrected significant differences at  $P<0.001$  were also indicated since for some contrasts (*e.g.* for the WD vs. SD and BP vs. Sham contrasts), no differences were observed after FWE correction.

## **Results**

Animal numbers and cohort characteristics are available in Supplemental Table 4, and detailed statistics are showed in Tables 3 and 5 for lean SD vs. WD, and Obese vs. Lean WD comparisons, and in Tables 4 and 6 for Obese vs. Intervention (BP and Sham pooled together) and BP vs. Sham comparisons. Obese (intended for BP) vs. BP and Obese (intended for Sham) vs. Sham comparisons are showed in Supplemental Figures 1, 2 and 3. Data are presented as Mean $\pm$ SEM (parametric analyses) or Median [Q1;Q3] (*Boxplot*, non-parametric analyses).

### *Feed consumption and survival rate*

Animals were rationed during the normal-weight phase (P1) and received, for both SD (N=8) and WD (N=20), a feed ration corresponding to  $4.8\pm 0.2$  MJ/day (SD feed: 650 and 680g/day for females and males respectively; WD feed: 450 and 480g/day for females and males respectively).

When fed with *ad libitum* WD feed, animals (N=20) increased their feed intake to reach a maximum average of  $23.4\pm 0.4$  MJ/day the first month of obesogenic challenge (M-9 before surgery). Before rationing, the animals spontaneously reduced their food intake between the first and the fourth month of *ad libitum* diet (*i.e.* from M-9 to M-6 before surgery), presenting a significant decrease from M-7 ( $t=2.27$  to  $8.97$ ,  $df=16$ ,  $P < 0.008$  Bonferroni corrected threshold in all cases). One animal died after 6 months of obesogenic dieting.

Animals were gradually rationed from the fourth month of obesogenic diet until surgery, as described in Materials & Methods section (Figure 1B, Tables 3 & 4).

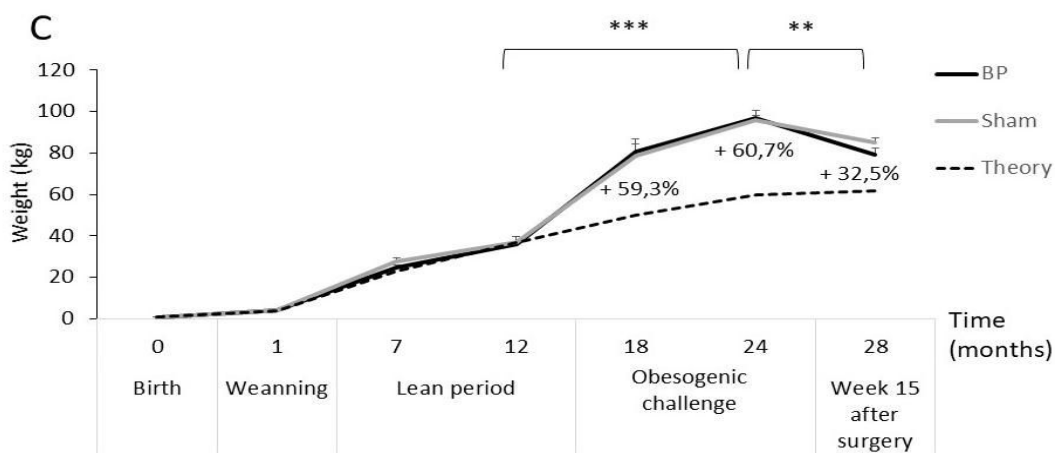
After bypass surgery, animals (N=8) presented an average  $1.6\pm 0.9$  days of anorexia, and they took an average  $11.7\pm 0.8$  days to reach a normal 500-g amount of feed consumed. One animal excluded from these previous data presented atypical behavior, with 13 days of anorexia, and took 24 days to reach the normal expected 500-g feed consumption per day. Fifteen days after

surgery, 87.5% of animals succeeded in eating the complete 500-g amount of feed, and 100% of animals reached it 24 days after surgery. Because one animal died 2 months after surgery, another one was operated to replace him. The survival rate was of 88.8% (8/9 animals having undergone the gastric bypass survived).

The sham-operated animals (N=8) were less impacted by surgery as expected. Three animals among the eight ate lower than the 100-g feed ration allocated the first day post-surgery, and only one on the second day. From the third day after surgery, all animals were able to consume the entire allocated ration, in per-feeding with BP animals, as described in Materials & Methods section. One month after surgery, both BP and sham-operated animals received 500 g of SD feed per day providing 3.6 MJ/day.

### Body weight

Lean SD and WD had the same weight ( $P = 0.69$ ) in Phase 1. Compared to initial healthy weight, obese WD animals gained a maximum average 145% weight during the obesogenic phase between 12 and 24 months of age, and were significantly heavier than lean WD ( $P < 0.001$ , Table 3, Figure 1C). They reached a weight 60.7% higher than the theoretic growth curve at 2 years of age (24 months), characterising them as morbidly obese.

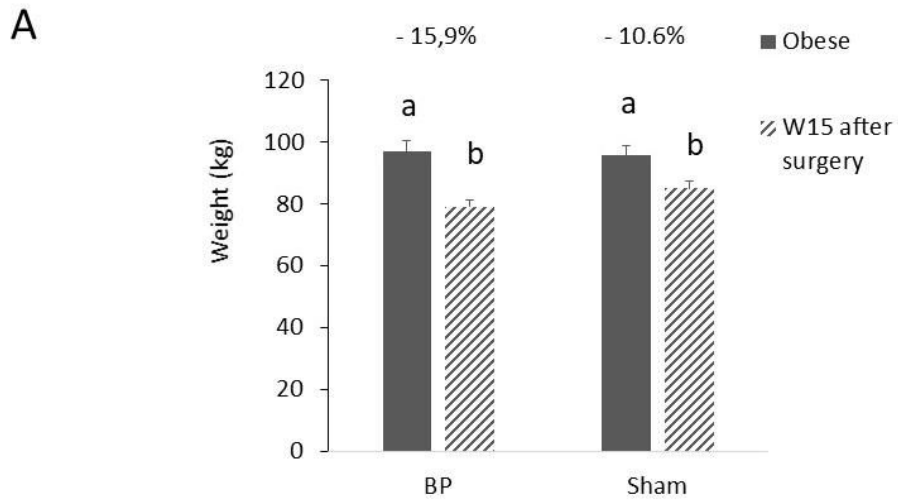


**Figure 1. C)** Animals' body weight (kg) compared to the Yucatan minipigs' theory weight curve (black dotted line) under an isocaloric diet, according to the time (months), in both BP (black full line) and Sham (grey full line) groups. Percentages of excess weight are presented (calculated according to the theoretic normal weight at the same age), with \*:  $P < 0.05$ , \*\*:  $P < 0.01$ , \*\*\*:  $P < 0.001$ .

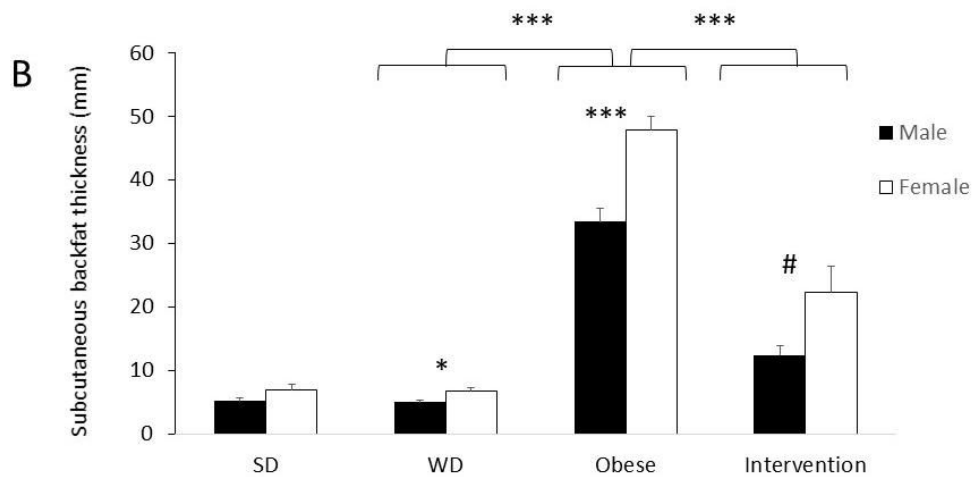
Four months after intervention, animals' weight was lower than when they were obese (between 24 and 28 months of age,  $P < 0.01$ ), in both BP ( $t=30.4$ ,  $df=6$ ,  $P < 0.001$ ) and Sham ( $t=12.2$ ,  $df=7$ ,  $P < 0.001$ ) groups. The body weight of BP and Sham animals did not differ significantly ( $79.3 \pm 3.5$  kg and  $85.2 \pm 2.4$  kg, respectively, *i.e.*  $15.9 \pm 0.5\%$  and  $10.6 \pm 1.0\%$  of weight loss compared to P2;  $P = 0.35$ , Table 4, Figure 2A). Fifteen weeks after surgery (28 months of age), animals presented 32.5% of excess weight compared with the theoretic growth curve, characterising them as moderately obese. No sex effect effect was found, neither in lean SD and WD (sex: diet,  $F_{1,24}=0.29$ ,  $P = 0.59$ ), Obese (sex effect,  $F_{1,15}=0.009$ ,  $P = 0.92$ ), nor after intervention for BP and Sham (sex:status,  $F_{1,12}=0.36$ ,  $P = 0.56$ ).



Note that the atypical animal evoked in *Feed consumption and survival rate* section did not experienced a higher weight loss according to its lower postoperative recovery (evaluated with feed consumption) compared with other animals and was included in weight statistics.



**Figure 2. A)** Body weight (kg) in obese (full grey), and 15 weeks after intervention (hatched grey) in both BP and Sham-operated animals, with respective percentage of weight loss.



**Figure 2. B)** Subcutaneous backfat thickness (mm) in lean SD and WD, obese and after intervention (BP and Sham pooled together), in males (black) and females (white), with \*:  $P < 0.05$ , \*\*:  $P < 0.01$ , \*\*\*:  $P < 0.001$ .

### Subcutaneous backfat thickness (ultrasonography)

In normal-weight animals, no difference arose between SD and WD ( $P = 0.75$ , Figure 2B). Subcutaneous backfat thickness was higher in obese animals compared to lean WD ( $P < .001$ , Table 3). Intervention reduced backfat thickness compared to the obese status ( $P < 0.001$ ). No difference arose between BP and Sham animals ( $P = 0.77$ , Table 4). Interaction between sex

(M, F) and status (WD, Obese, Intervention) was found (two-factors Anova,  $F_{3,53}=5.94$ ,  $P < 0.01$ ) and posthoc pairwise t-test (Bonferroni  $p$  corrected = 0.016) showed a higher backfat thickness in females than in males in WD ( $t=2.80$ ,  $df=17$ ,  $P < 0.016$ ), obese animals ( $t=4.82$ ,  $df=18$ ,  $P < 0.001$ ) and a trend after weight loss intervention ( $t=1.9$ ,  $df=8.6$ ,  $P = 0.09$ ) (Figure 2B).

### Microbiota fermentation activity (SCFAs)

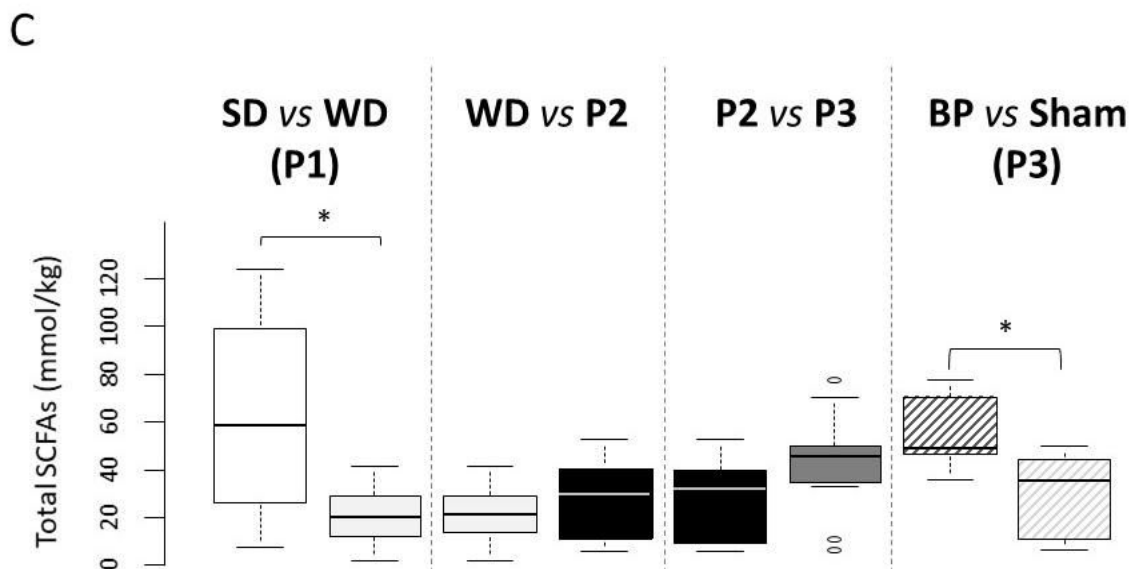
Results of short-chain fatty acids dosages are illustrated in Figure 2C.

*Lean SD vs. WD.* Microbial fermentation activity was higher in SD compared to WD animals ( $P < 0.05$ , Table 5).

*Obese vs. Lean WD.* Microbiota activity did not differ between obese and lean WD ( $P = 0.12$ , Table 5).

*Intervention vs. Obese.* Microbiota activity did not differ after weight loss interventions compared to obese state when BP and Sham are pooled together ( $P = 0.13$ , Table 6).

*BP vs. Sham.* The BP group showed higher microbiota activity than Sham ( $P < 0.05$ , Table 6), and BP differed significantly from obese ( $P < 0.05$ ), contrary to Sham ( $P = 1$ ).



**Figure 2. C)** Total fecal short-chain fatty acids (SCFAs, mmol/kg) between lean SD (white) and lean WD (light grey); between lean WD and obese (black); between obese and post-interventions with BP and Sham pooled together (dark grey), and between BP (hatched dark grey) and Sham (hatched light grey).

### *Blood sampling*

*Lean, SD vs. WD.* The SD and WD animals did not differ on plasmatic levels of ghrelin, insulin, glucose and leptin.

*Obese vs. Lean WD.* When obese, WD animals showed higher levels of glucose ( $P < 0.001$ ), insulin ( $P < 0.001$ ), and leptine ( $P < 0.001$ ), and lower levels of ghreline ( $P < 0.001$ ) than when they were lean (Table 5).

*Intervention vs. Obese.* After intervention, animals showed lower glucose ( $P < 0.05$ ), insulin ( $P < 0.01$ ), and leptine levels ( $P < 0.001$ ), and higher ghreline ( $P < 0.001$ ) levels than before weight-loss intervention.

*BP vs. Sham.* Animals did not differ on plasmatic levels of ghrelin, insulin, glucose and leptin. (Table 6).

*Males vs. females* (Bonferroni p-threshold: 0.01). In lean WD, insulin levels tended to be higher in females than in males (F: 19.5, M: 14.4, W=74,  $P = 0.02$ ). In obese animals, females presented a trend to higher leptine levels (F: 32.5, M: 17.8, W=76,  $P = 0.01$ ), and lower ghreline levels (F: 190.6, M: 287.9, W=6,  $P < 0.01$ ) than males. After intervention, females presented lower ghreline levels (F: 339.8, M: 446.1, W=3,  $P < 0.01$ ) and higher leptine levels (F: 13.0, M: 5.5, W=64,  $P < 0.01$ ) than males.

### *Memory (holeboard)*

*Lean, SD vs. WD.* In lean animals, no difference appeared between SD and WD for the reference memory ( $P = 0.20$ ), but SD showed higher working memory scores than WD during the acquisition phase ( $P < 0.05$ , Figure 3A).

*Obese vs. lean WD.* Memory scores were a little higher in obese animals compared to lean animals for WM ( $P < 0.05$ ) and RM (V=29,  $P < 0.01$ , Table 3).

*Intervention vs. Obese.* No difference arose between obese and post-intervention status (BP and Sham), neither for WM ( $P = 0.79$ ) nor RM ( $P = 0.34$ ).

*BP vs. Sham.* No difference appeared between BP and Sham in terms of memory scores, neither for WM ( $P = 0.18$ ) nor RM ( $P = 0.37$ , Table 4).

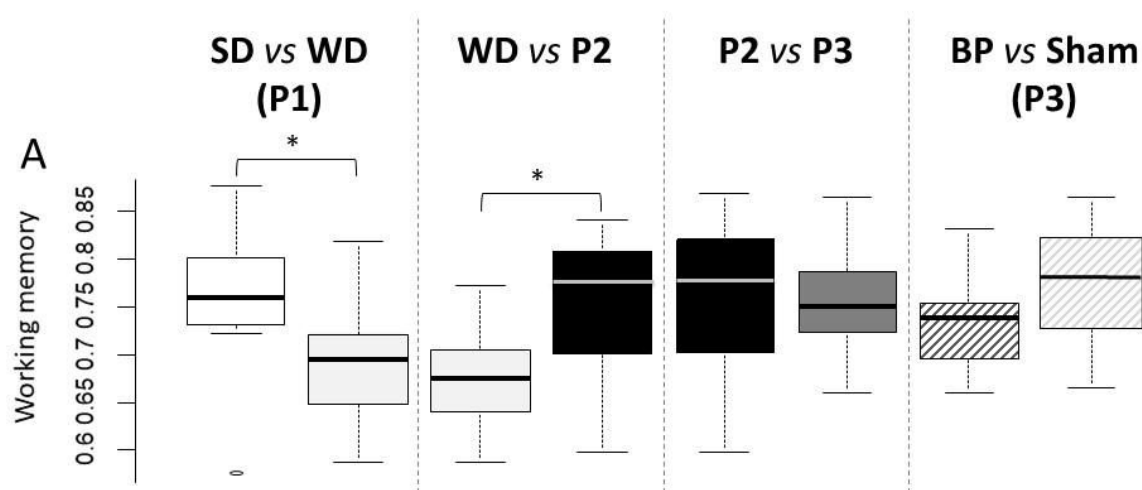
### *Motivation (holeboard)*

*Lean, SD vs. WD.* The WD showed higher test duration ( $P < 0.05$ ) than SD (Figure 3B).

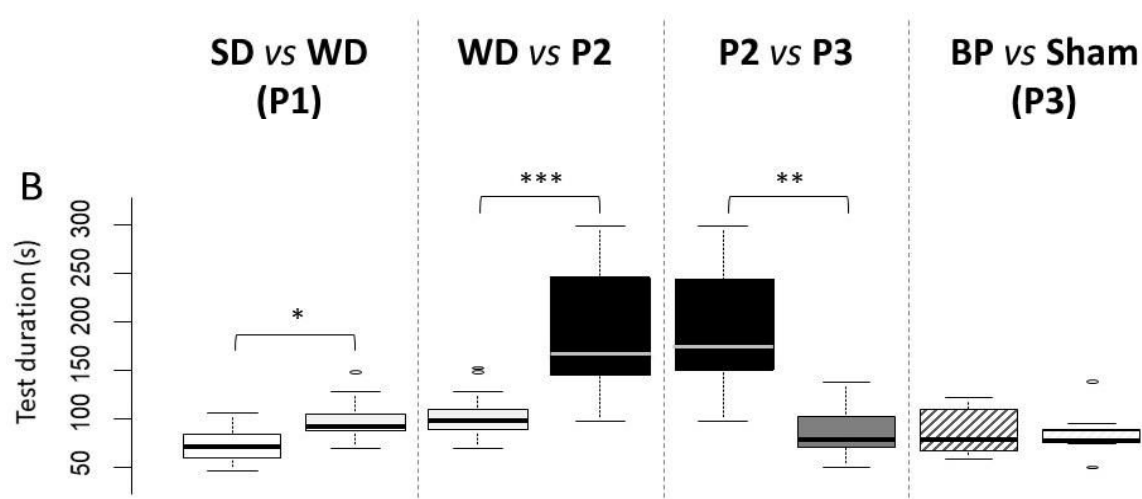
*Obese vs. lean WD.* Test duration was significantly higher in obese than lean animals ( $P < 0.001$ , Figure 3B). Obese animals showed higher first visit latency ( $P < 0.01$ ), higher eaten/available reward ratio ( $P < 0.01$ ), lower visits ( $P < 0.001$ , Figure 3C) and higher switch time (to go from one bowl to another ( $P < 0.001$ ) than lean animals (Table 3).

*Intervention vs. obese.* Test duration was significantly lower post-intervention compared to the obese phase ( $P < 0.01$ , Figure 3B). The first visit latency and switch time were lower post-intervention ( $P < 0.001$  for both), and animals ate more rewards ( $P < 0.01$ ) and visited more bowls ( $P < 0.01$ ) compared to obese phase (Figure 3C).

*BP vs. Sham.* BP and Sham did not differ in terms of test duration ( $P = 1.0$ ). Switch time ( $P = 0.53$ ), eaten rewards ratio ( $P = 0.38$ ), first visit latency ( $P = 0.10$ ), and number of visits ( $P = 0.63$ ), did not differ between BP and Sham groups (Table 4).



**Figure 3.A)** Working memory scores during holeboard discrimination task. Comparisons between lean SD (white) and lean WD (light grey); between lean WD and obese (black); between obese and post-interventions with BP and Sham pooled together (dark grey), and between BP (hatched dark grey) and Sham (hatched light grey).



**Figure 3.B)** Test duration (s) during holeboard discrimination task. Comparisons between lean SD (white) and lean WD (light grey); between lean WD and obese (black); between obese and post-interventions with BP and Sham pooled together (dark grey), and between BP (hatched dark grey) and Sham (hatched light grey).

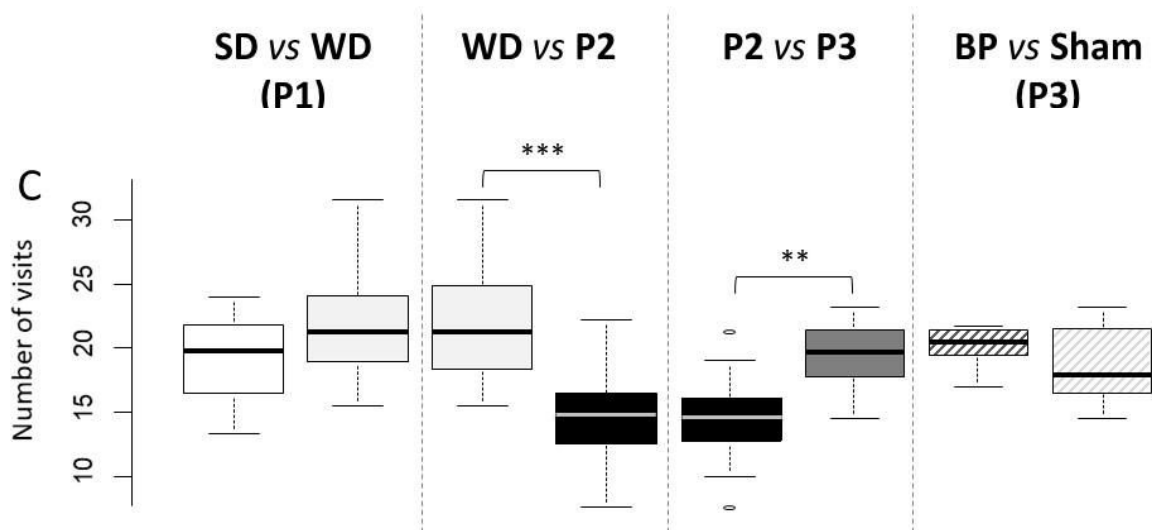
#### *Attentional/Emotional status (holeboard)*

*Lean, SD vs. WD.* At lean status, WD animals did not differ from SD neither for immobility ( $P = 0.78$ ), exploration of the walls ( $P = 0.59$ , Figure 3D), vigiliences ( $P = 0.25$ ) and vocalizations ( $P = 0.87$ ).

*Obese vs. lean WD.* Obese animals showed lower vigilance ( $P < 0.05$ ), spent more time exploring walls ( $P < 0.05$ , Figure 3D), and produced more vocalizations ( $P < 0.01$ , Table 3).

*Intervention vs. obese.* Animals spent less time immobile ( $P < 0.05$ ) and exploring the walls  $P < 0.001$ , Figure 3D), and expressed less vocalizations ( $P < 0.001$ ) in the post-intervention compared to obese phase.

*BP vs. Sham.* The time spent exploring the walls ( $P = 0.74$ ), the number of vocalizations ( $P = 1$ ), the number of vigiliences ( $P = 0.79$ ) and immobilities ( $P = 0.31$ ) did not differ between BP and Sham groups (Table 4).



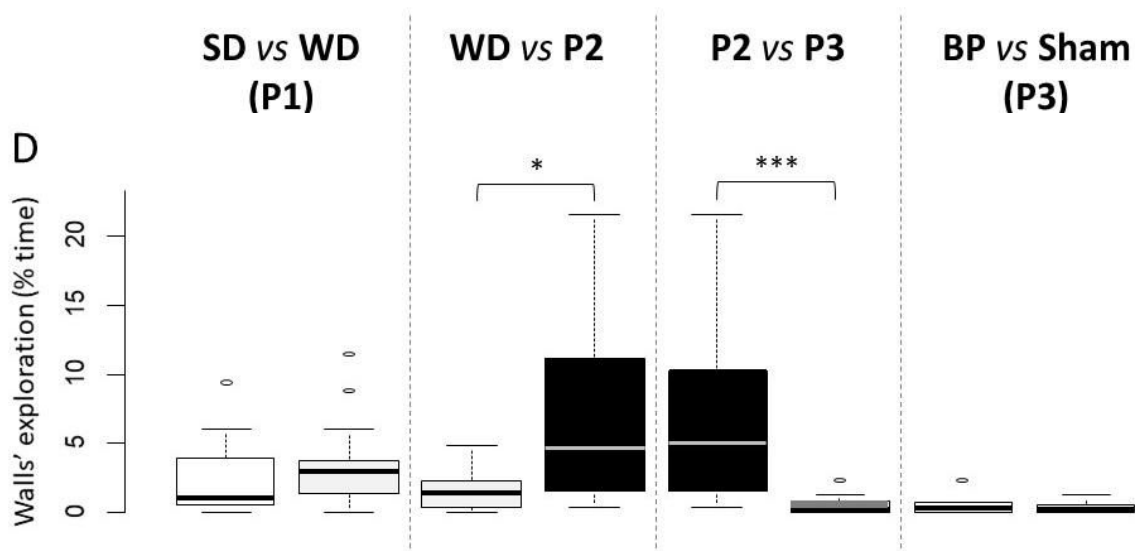
**Figure 3.C)** Bowls' visits (N) during holeboard discrimination task. Comparisons between lean SD (white) and lean WD (light grey); between lean WD and obese (black); between obese and post-interventions with BP and Sham pooled together (dark grey), and between BP (hatched dark grey) and Sham (hatched light grey).

*Eating behavior (two-choice test)*

*HS vs. LS.* The HS feed was largely preferred over the LS feed in all phases (Lean, obese and post-intervention), in both lean SD and WD groups (HS = 433.5±28.4g, LS = 108.3±16.8g, V = 230,  $P < 0.001$ ), in obese animals (HS = 362.5±31.1g, LS = 124.3±18.0g, V = 120,  $P < 0.001$ ), after intervention in BP (V = 21,  $P < 0.05$ ), and in sham operated animals (V = 36,  $P < 0.01$ ). As a consequence, the following results will concern only behavior toward HS feed.

*Lean, SD vs. WD.* The quantity ingested was similar between SD and WD groups for HS feed ( $P = 0.57$ , Figure 4A). In lean animals, no difference was observed between SD and WD groups for HS ingestion rate ( $P = 0.14$ ).

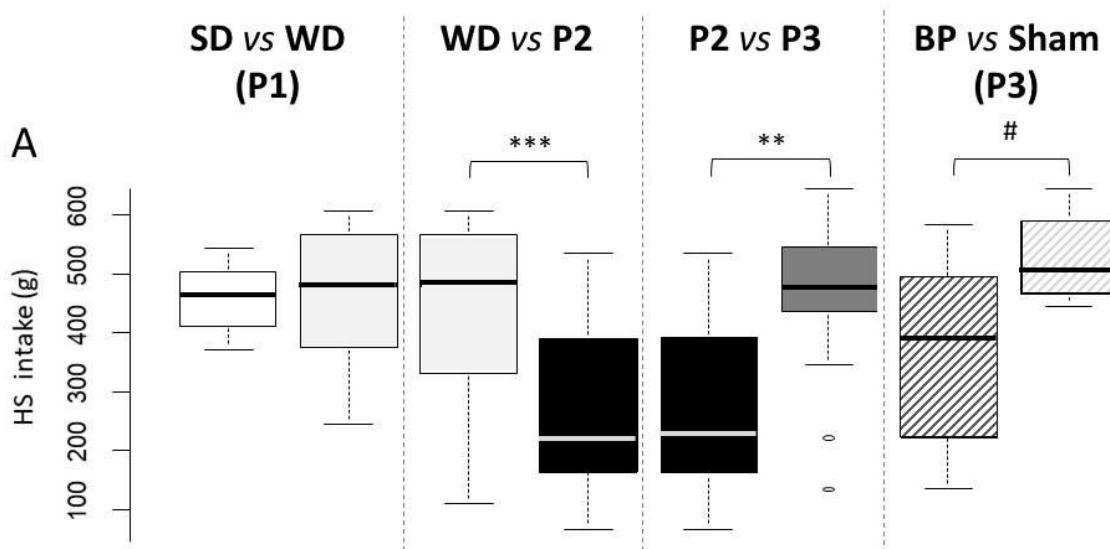
*Obese vs. lean WD.* When obese, animals ate less HS feed than when they were lean ( $P < 0.001$ ). Quantity ingested was not influenced by interaction between status and sex. The HS feed ingestion rate was also higher when animals were lean compared to obese ( $P < 0.01$ , Table 3).



**Figure 3.D)** Wall's exploration (%time) during holeboard discrimination task. Comparisons between lean SD (white) and lean WD (light grey); between lean WD and obese (black); between obese and post-interventions with BP and Sham pooled together (dark grey), and between BP (hatched dark grey) and Sham (hatched light grey).

*Intervention vs. Obese.* Animals ate more HS feed after intervention than at obese status ( $P < 0.001$ ), with a higher ingestion rate ( $P < 0.01$ ).

*BP vs. Sham.* Quantity ingested tended to be lower in BP than Sham ( $P = 0.08$ ), but ingestion rate was not different between groups ( $P = 0.10$ , Table 4).



**Figure 4. A)** High-sucrose (HS) feed intake (g) during the two-choice feed test results. Comparisons between lean SD (white) and lean WD (light grey); between lean WD and obese (black); between obese and post-interventions with BP and Sham pooled together (dark grey) and between BP (hatched dark grey) and Sham (hatched light grey).

#### *Meal microstructure (two-choice test)*

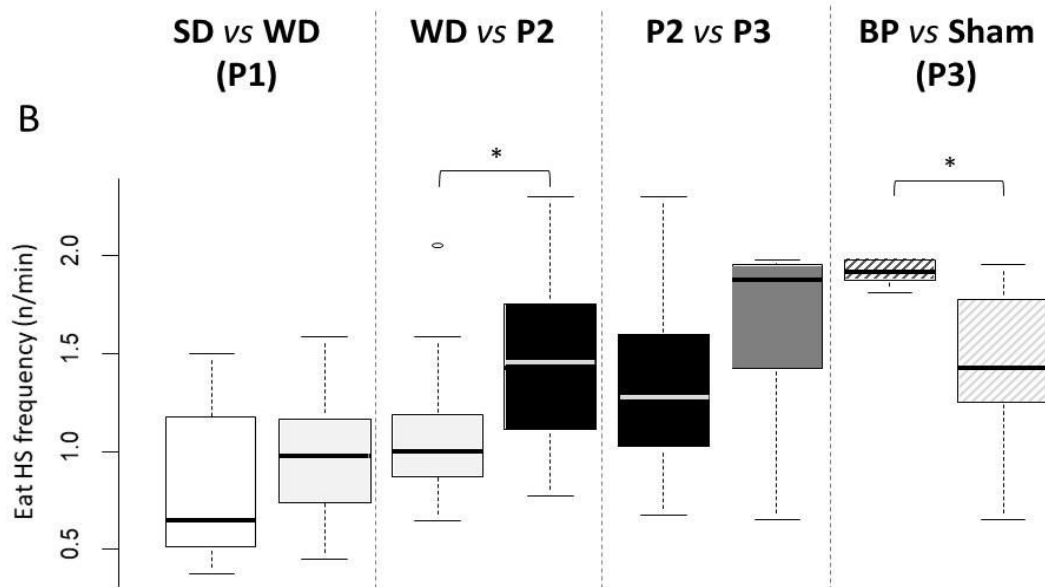
Behavior frequencies (N/min) analysis only concerned behaviors toward the high-preferred HS food.

*Lean, SD vs. WD.* No difference was found between SD and WD groups, neither for “eat” behavior frequency ( $P = 0.32$ , Figure 4B), nor “smell” behavior frequency ( $P = 0.23$ , Figure 4C).

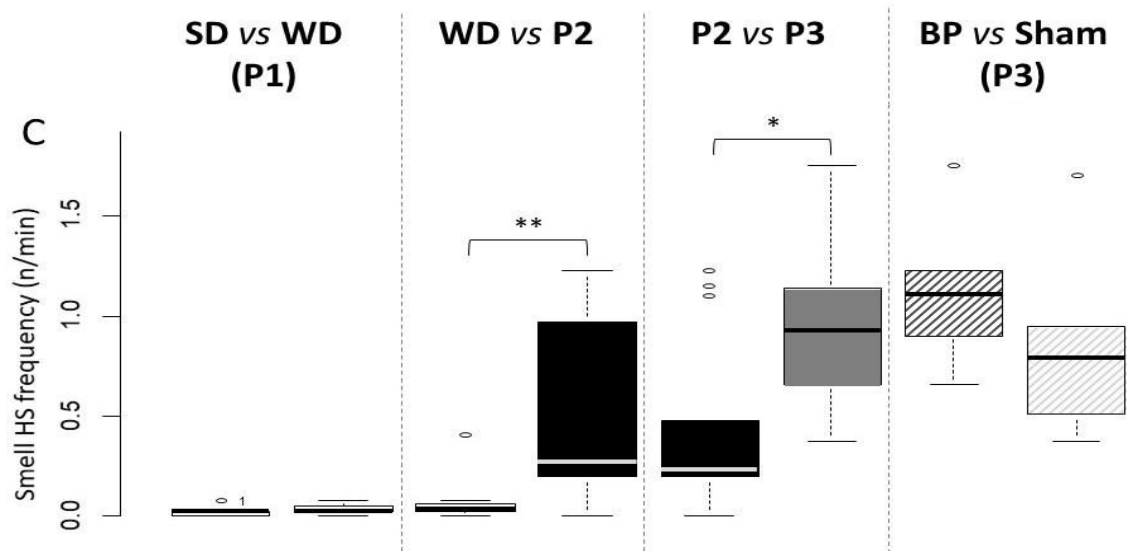
*Obese vs. Lean WD.* “Eat” and “smell” behaviors frequency increased with obesity compared to lean status ( $P < 0.05$  and  $P < 0.01$  for “eat” and “smell” frequency respectively, Table 3).

*Intervention vs. Obese.* “Eat” behavior frequency remained stable ( $P = 0.11$ ), while “Smell” behavior frequency increased post-intervention compared to obese ( $P < 0.05$ ). This last result was driven by BP group showing a trend of higher “smell” behavior compared to obese intended for BP ( $V = 0$ ,  $P = 0.06$ ), while Sham individuals did not differ from obese intended for sham operation ( $V = 11$ ,  $P = 0.67$ ).

BP vs. Sham. BP showed a trend to a higher “eat” frequency ( $P = 0.05$ ) compared to Sham,



**Figure 4. B)** “Eat” behavior frequency (occurrences/min) during the two-choice feed test results. Comparisons between lean SD (white) and lean WD (light grey); between lean WD and obese (black); between obese and post-interventions with BP and Sham pooled together (dark grey) and between BP (hatched dark grey) and Sham (hatched light grey).



**Figure 4. C)** “Smell” behavior frequency (occurrences/min). With #:  $P < 0.10$ , \*:  $P < 0.05$ , \*\*:  $P < 0.01$ , \*\*\*:  $P < 0.001$ . during the two-choice feed test results. Comparisons between lean SD (white) and lean WD (light grey); between lean WD and obese (black); between obese and post-interventions with BP and Sham pooled together (dark grey) and between BP (hatched dark grey) and Sham (hatched light grey).

but no difference appeared for “smell” frequency ( $P = 0.14$ , Table 4).

#### *Computed tomography-scan adiposity*



*Lean SD vs. WD.* Total fat and lean mass (%) did not differ between SD (total fat: 10.6 [4.1:15.5], and lean mass: 7.3 [6.7:8.3]) and WD (total fat: 11.7 [7.6:20.0], and lean mass: 7.4 [7.1:8.5]) ( $W = 54, P = 0.57$  and  $W = 53, P = 0.52$  for total fat and lean mass respectively).

*Obese vs. Lean WD.* Total fat mass was higher in obese compared to lean WD animals (lean: 11.9 [6.9:20.2], and obese: 40.2 [38.1:44.1],  $V = 0, P < 0.001$ ), and lean mass was lower in obese compare to lean WD (lean: 7.4 [7.1:8.3], and obese: 5.7 [5.3:6.3],  $V = 94, P < 0.01$ ).

*Intervention vs. Obese.* Weight loss intervention increased lean mass (obese: 5.7 [5.3:6.3], and intervention: 6.5 [5.8:7.0],  $V = 6, P < 0.001$ ) and decreased total fat mass (obese: 40.2 [38.1:44.1], and intervention: 28.0 [16.7:35.8],  $V = 118, P < 0.001$ ) compared to obese status.

*BP vs. Sham.* BP and Sham did not differ in total fat (BP: 26.0 [17.1:35.1], and Sham: 30.0 [16.7:36.1],  $W = 27, P = 0.65$ ), and lean mass (BP: 6.5 [5.1:6.9], and Sham 6.6 [5.8:7.1],  $W = 27, P = 0.65$ ).

### *Brain glucose metabolism changes in response to sweet taste (PET imaging)*

*Whole-brain analysis.* Sweet taste stimulation produced peaks of activation in the Fx and dlPFC in WD compared to SD (Hpc and daCC were also covered by activated clusters). Compared to obesity, weight loss intervention induced higher metabolism in Fx, Ins, dpCC, P-SC, SAC and aPFC. The BP intervention involved peaks of activation in the P-SC, Put, Cau and PP compared to Sham intervention (Figure 5A).

*ROIs analysis.* The ROI-based analysis confirmed these results and also showed higher metabolism in Hpc, SAC, vaCC and daCC in WD compared to SD ( $P < 0.001$ , uncorrected), in aPFC, Ins, PHC, SAC, and daCC after weight loss intervention compared to obese status ( $P < 0.05$  after FWE correction), and in Cau, Put, SAC, and dpCC in BP compared to Sham group ( $P < 0.001$ , uncorrected) (Figure 5B).

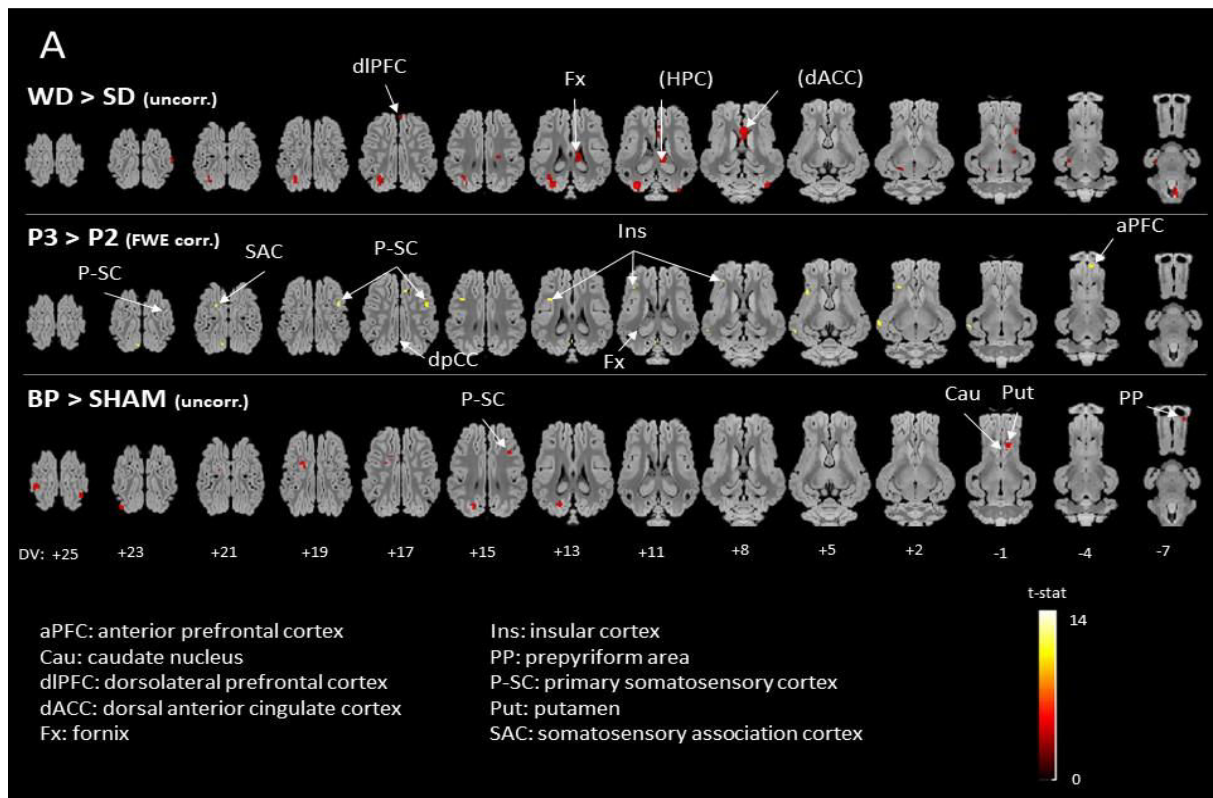
## **Discussion**

This work provides an integrative analysis of the respective effects of 1) diet quality, 2) weight gain, and 3) weight-loss interventional strategies on brain responses to sweet taste, behavioural/cognitive outcomes, and physiological parameters. The discussion will be organized according to the three steps of our study.

### **1. Diet effect in lean individuals**

The isocaloric rationing allocated during the first phase of this project allowed both SD and WD animals to present a weight evolution matching with healthy theory growth curve. The SD and WD animals differed in terms of working memory during the holeboard discrimination task, where WD showed lower WM scores than SD, and in terms of brain response to oral sucrose stimulation, WD animals showing higher brain responses in dlPFC, Hpc and daCC. Microbiota activity assessed *via* SCFAs analysis was higher in SD compared with WD for all SCFAs.

According to the literature, high-energy diet associated or not with obesity has been identified as a factor able to impair memory and cognitive processes (see for reviews Francis and Stevenson, 2013; Kanoski and Davidson, 2011). Both long-term exposure (Greenwood and



**B**

**WD > SD (P1)**

Anatomical area		Statistics		
ROI	Hemisphere	t-value	P <sub>FWE</sub>	P <sub>Uncorr.</sub>
Dorsolateral prefrontal cortex	R	3.92	ns	0.0004
Hippocampus	R	4.13	ns	0.0003
Somatosensory association cortex	R	3.58	ns	0.0009
Ventral anterior cingulate cortex	L	5.40	ns	0.0000
Dorsal anterior cingulate cortex	L	3.90	ns	0.0004
Dorsal anterior cingulate cortex	R	5.19	ns	0.0000

**BP > SHAM (P3)**

Anatomical area		Statistics		
ROI	Hemisphere	t-value	P <sub>FWE</sub>	P <sub>Uncorr.</sub>
Caudate nucleus	R	4.28	ns	0.0005
Putamen	R	4.81	ns	0.0002
Somatosensory association cortex	L	5.42	ns	0.0001
Dorsal posterior cingulate cortex	L	4.42	ns	0.0004

**P3 > P2**

Anatomical area		Statistics		
ROI	Hemisphere	t-value	P <sub>FWE</sub>	P <sub>Uncorr.</sub>
Dorsolateral prefrontal	L	7.64	ns	0.0000
Dorsolateral prefrontal	R	6.19	ns	0.0000
Anterior prefrontal	L	7.39	ns	0.0000
Anterior prefrontal	R	10.16	0.0000	
Orbitofrontal cortex	L	4.51	ns	0.0004
Orbitofrontal cortex	R	5.39	ns	0.0001
Caudate nucleus	L	6.11	ns	0.0000
Caudate nucleus	R	8.63	ns	0.0000
Putamen	L	9.28	ns	0.0000
Putamen	R	8.36	ns	0.0000
Accumbens nucleus	L	5.78	ns	0.0001
Accumbens nucleus	R	5.57	ns	0.0001
Globus pallidus	L	6.63	ns	0.0000
Globus pallidus	R	6.31	ns	0.0000
Insular cortex	L	11.75	0.0000	
Insular cortex	R	7.69	ns	0.0000
Hippocampus	L	6.61	ns	0.0000
Hippocampus	R	6.26	ns	0.0000
Parahippocampal cortex	L	14.06	0.0000	
Parahippocampal cortex	R	7.77	ns	0.0000
Somatosensory association cortex	L	10.30	0.0000	
Somatosensory association cortex	R	12.14	0.0000	
Ventral posterior cingulate cortex	L	5.71	ns	0.0001
Ventral posterior cingulate cortex	R	4.65	ns	0.0004
Ventral anterior cingulate cortex	L	6.97	ns	0.0000
Ventral anterior cingulate cortex	R	7.11	ns	0.0000
Dorsal posterior cingulate cortex	L	11.82	0.0000	
Dorsal posterior cingulate cortex	R	8.91	ns	0.0000
Dorsal anterior cingulate cortex	L	7.10	ns	0.0000
Dorsal anterior cingulate cortex	R	7.02	ns	0.0000

**Figure 5.** **A)** Horizontal brain maps (whole-brain analyses) of higher glucose metabolism in response to sucrose in WD compared to SD lean animals ( $P < 0.001$ , uncorrected), in post-interventions (P3, BP and Sham pooled) compared to pre-surgery obese animals (P2) ( $P < 0.05$  after FWE correction), and in BP compared to Sham animals ( $P < 0.001$ , uncorrected); DV, dorsal-ventral position in mm related to the posterior commissure. **B)** Brain areas for which higher glucose metabolism was detected after a ROI (regions of interest) analysis based on *a priori* hypotheses. The contrasts and statistical thresholds (at the peak) are the same as those presented for the whole-brain analysis.

2011; Kanoski and Davidson, 2010; Nabb and Benton, 2006) may have deleterious effects on memory skills. It has been shown that short-term exposure to high-fat diet altered attention in human (Edwards et al., 2011) resulting in WM impairment. Moreover, a higher blood glucose level is associated with poor memory capacities (Nabb and Benton, 2006). In the present work, it is not possible to determine whether lower WM scores observed in WD animals was linked to long- (8-week exposure) or short-term exposure (meal before testing) to high-fat-high-sucrose diet, but our results are consistent with previous studies in this field. Some authors investigated glucose short-term effect on memory retention and showed a memory enhancement, but most of these studies were conducted among elderly and/or unhealthy humans (*e.g.* Hall et al., 1989; Kaplan et al., 2001, 2000; Manning et al., 1993), or explored long-term effects of perinatal exposure to energy-dense diet (*e.g.* Clouard et al., 2016; Gautier et al., 2018), which could not be compared with the present work on young healthy subjects.

Investigating brain response to taste stimulation in Yucatan minipigs has already been validated as a relevant model for human, because similar brain networks are involved (Coquery et al., 2018). Brain responses to oral sucrose stimulation encompassed a higher glucose metabolism in dlPFC, HPC and dACC in WD compared to SD, which could be interpreted in regards with current literature about food addiction and/or incentive sensitization. Humans subjected to food cravings present similar neuronal patterns to those involved in drug craving (Pelchat et al., 2004), notably in the hippocampus, which contributes to support the concept of food addiction. Notably, human studies revealed a hyperactivation in dlPFC in bulimic and food addict people (Gearhardt, 2011; Sutoh et al., 2013) in response to food reward anticipation or a cognitive task. A similar increase in dlPFC has been observed in obese children in response to food stimuli (Davids et al., 2009). In rats, cocaine-seeking behavior has been triggered again by hippocampal electrical stimulation after the extinction of this behavior, revealing the major role of hippocampus in retrieval memory cues of stimulus-reward association and in relapse (Volkow et al., 2011; Vorel, 2001). Moreover, the functional efficiency of the cingulo-prefrontal network, encompassing right dlPFC and ACC, has been identified to heavily determine attention shifting (Kondo et al., 2004) and decision making (Bechara, 2000; Botvinick et al., 1999; Carter et al., 2000; Fletcher, 2001; Paus, 2001; Walton et al., 2003). Taken alone, dlPFC is known to be involved in attentional processes and dACC plays a major role in awareness (Craig, 2002) and decision making (Botvinick et al., 1999; Carter et al., 2000; Paus, 2001). In the present study, WD animals might have experienced a “sugar memory” during brain imaging with sucrose stimulation, in relation to the hippocampus activation, while activations in dlPFC and dACC might reveal high-focused attention processes toward the sweet taste, a neuronal pattern potentially reflecting an addiction to sweet food. Furthermore, Kringelbach and colleagues showed a taste-related activation in the left but not right dlPFC, coupled with insula and orbitofrontal cortex activations (Kringelbach et al., 2004). Because they highlighted the potential role of right dlPFC in neural representation of the reward value (Kringelbach, 2003), they hypothesized the involvement of R-dlPFC in reward evaluation and the L-dlPFC in cognitive processes (working memory related to decision making and control of goal-oriented behaviors). In our study, the activation of the L-dlPFC seems to corroborate this theory.

Microbiota activity, assessed by SCFAs dosage, was lower in WD than SD. Some studies already showed that high-fat diet impaired gut microbiota composition, independently of obesity in mice (Hildebrandt et al., 2009). SCFAs are the main by-products of gut microbiota, resulting from carbohydrates fermentation. Carbohydrates are reduced in high-fat diet resulting in a state of nutrient stress in the gut microbiome (Hildebrandt et al., 2009), leading to decreased metabolic genes under HFD conditions (Paustian et al., 2002). These data could explain the lower SCFAs fecal concentration found in our study. In other studies, we showed

a lower, but non significant, SCFAs fecal levels after 4 weeks of an obesogenic challenge similar to this paper (Gautier et al., 2018; Val-Laillet et al., 2017). Another study showed that an animal-based diet reduced SCFAs fecal concentrations compared to a plant-based diet (David et al., 2013, p. 201).

## 2. Effect of obesity development

The WD animals were fed an *ad libitum* then rationed high-fat-high-sucrose diet and became morbidly obese. Obesity impacted several behavioral parameters. First, in the holeboard discrimination task, obese animals showed better memory performance but took longer to start (first visit latency) and complete the test, expressed lower reward seeking behavior to spend more time exploring walls, increased vocalizations emission and reduced vigilance reactions toward environmental sporadic events (sudden noises). Obese animals ate less than lean animals during the food choice test, but significantly increased “eat” and “smell” occurrences frequency. Because of experimental constraints, the imaging procedure differed between lean and obese animals, and comparison could not be applied. As expected, obese had higher leptin, glucose and insulin, but lower ghrelin levels.

In the holeboard discrimination task, the better WM scores observed in obese animals must be interpreted under the light of their motivation to seek for the food rewards: animals showed a loss of interest toward the food rewards, and reduced strongly the number of bowls’ explorations, resulting in decreased errors number. Furthermore, animals first experienced the test in phase 1 and a better understanding of the test by learning cannot be ruled out. As a consequence, the WM results must be interpreted with caution. Furthermore obesity is often associated with impaired cognitive functions (Francis and Stevenson, 2013; Sellbom and Gunstad, 2012) rather than improved cognition.

Before the holeboard discrimination task, animals received only  $\frac{1}{4}$  of their daily ration (*i.e.* 250g of HFS feed matching with the allocated ration during the tests in P1), which means that animals were not sated before this test. Under these conditions, and knowing that animals ate their entire ration after the test (~700g), we can assume that animals were hungry during the holeboard task, which dismisses satiation/satiety as an explanation for the loss of interest in seeking food rewards. Then, the absence of higher immobility in obese, despite of their higher test duration and slower shifting from a bowl to the next one could not be explained by potential locomotor difficulties linked to their weight status, for two reasons: first, obese animals reaffected significant time to wall exploration and not to resting state, and second, a study recently showed that dopamine receptor 2 (D2R) was impaired in obese mice in the motor cortex, which reduced their physical activity (Friend et al., 2017). According to this study of Friend and colleagues, we can hypothesize that our obese animals could present a similar D2R impairment in motor, and, taking account of previous arguments, that lead to the idea that obese animals could move but did not want to. In the same way, diet-induced obese rats are less motivated to work for food rewards than chow-fed lean rats (Shin et al., 2011), translating a loss of *wanting*, *i.e.* motivation.

Rather, obese rats seem to respond only to easily accessible palatable stimuli (Shin et al., 2011), such as obese minipigs in the present study, that continued to eat during the two choice test, although significantly less than in P1, despite of the fact that they received their total ration before the test (~990g in P2 while 480g in P1). Interestingly, obese animals increased their “eat” (corresponding to “bite” in rodent study) frequency during the two-choice test. This behavioral pattern is also observed among obese people: obese or overweight preschoolers and adults ate at a faster rate, taking more bites and chewing each bite fewer times, and failed to show the normal pattern of slowing-down the eating rate toward the end

of the meal compared to normal-weight people (Barkeling et al., 1992; Drabman et al., 1979; Marston et al., 1976; Spitzer and Rodin, 1981).

Moreover, in addition to increased wall exploration conveying loss of interest toward the test (reward), as discussed above, obese animals expressed lower vigilance reactions toward environmental stimuli and increased the number of vocalizations. The loss of vigilance might indicate an altered attention, and vocalisations might reveal a search for social contacts. Similarly to what is known in many social species, being socially isolated constitutes a high stressor for pigs (de Jong et al., 1998; Herskin and Jensen, 2000; M. A. Ruis et al., 2001; M. A. W. Ruis et al., 2001; Schrader and Ladewig, 1999). The fact that the need for social contact appeared stronger in obese than in lean animals is in line with current knowledge about the effects of obesity and/or high palatable food consumption on anxiety- and depression-like behaviors in human (Becker et al., 2001; Luppino et al., 2010; Simon et al., 2006; Strine et al., 2008) and animal models (André et al., 2014; Souza et al., 2007). About attentional status, attention deficits have been already shown (Campbell and Eisenberg, 2007; Davis, 2010), which supports the hypothesis of such attentional alteration among obese animals.

Obese animals showed higher frequencies of “smell” occurrences during the two-choice food test. We hypothesize that animals experienced an altered olfactory sensitivity, as reported in several studies in rat (Lacroix et al., 2015) and humans (Richardson et al., 2004). Upstream of pathology, a chronic exposure to a Western-type diet impairs olfactory acuity (Stevenson et al., 2016; Thiebaud et al., 2014), but it was not observed in the present study during phase 1, where lean SD and WD groups expressed the same number of “smell” behaviour.

As expected, fasting obese had higher leptin, glucose and insulin, but lower ghrelin levels. In our obese animals, leptin level was 12 times higher and insulin was twice higher than in lean individuals. Leptin is an insulin agonist and both are increased in obesity (Björntorp, 1995) and susceptible to resistance. Ghrelin was decreased in obese animals, as observed in current literature (Björntorp, 1995).

### **3. Weight loss intervention effect**

After intervention, both BP and Sham animal experienced a significant weight loss (-15.9% and -10.6% respectively), shifting from morbidly to moderately obese, which is determinant for decreasing the risk of comorbidities in the human. In the holeboard task, the WM was not impacted by intervention compared to obese. However, test duration, first visit latency, switch time, vocalizations and wall exploration decreased significantly, whereas the number of bowl visits and eaten rewards increased after weight loss intervention. During the two-choice test, Sham animals ate more than obese intended for sham operation, and BP showed a trend for higher feed consumption after intervention compared to obese animals intended for BP. Interestingly, BP animals also tended to eat less than Sham animals after intervention. Both “Eat” and “Smell” frequencies remained stable after intervention in Sham animals, whereas BP showed a trend to increase these behaviors after intervention. Brain PET imaging with oral sucrose stimulation revealed a higher activity in P-SC, SAC (sensorial processing areas), Insula (gustative area), aPFC (decision making based on hedonic estimation), and fornix (memory).

During the holeboard discrimination task, memory scores were similar between obese and post-intervention status. As discussed above, memory scores of obese animals are not easily interpreted. In the literature, short- and long-term memory improvement have been shown after bariatric surgery (Alosco et al., 2014; Gunstad et al., 2011; Miller et al., 2013). Yet, dieting and a high level of dietary restraint have been associated with cognitive impairment

(Green et al., 1994; Green and Rogers, 1998), which was not observed in the present study. As well as in phase 2, a learning and memory retention from previous phase cannot be ruled out, and could explain better scores in P2 and P3 than in P1, when they discovered the test for the first time. Additional cognitive test should be relevant to assess actual memory skills of the animals.

After both BP and sham intervention, during the holeboard discrimination task, animals recovered a motivation level higher than obese and comparable to phase 1 according to their lower test duration, vocalizations emissions, switch time, and wall exploration, opposed to their higher number of visiting bowls, without any difference between BP and Sham groups. According to the literature, these results seem to reflect a better welfare permitted by the weight loss interventions. As a matter of fact, bariatric surgery appears to foster improvement of well-being in the majority of morbidly obese patients (Hall et al., 1983). Moreover, after bariatric surgery, patients reported a decreased influence of emotions (Pepino et al., 2014), which is in line with our results showing a stress-less emotional status in animals. Contrasting results were highlighted for dieting practice: dieters elicit higher salivary cortisol and perceived stress (Tomiyama et al., 2010), if not related to, at least associated with food frustration (Lowe et al., 2001; Papiés et al., 2008).

In the two-choice tests, weight loss intervention resulted in higher food consumption (BP and Sham pooled together). More precisely, BP tended to increased intake while Sham significantly increased their food intake compared to obese status, and BP tended to eat less than Sham animals. A greater difference was expected between Sham and BP because of the small size of gastric pouch in BP compared to the normal entire stomach of Sham, but an important interindividual variability was observed within BP group. In the literature, although BP intervention remains one of the best ways to induce weight loss by decreasing food intake (Sjöström et al., 2007), there is still a large proportion of patients who do not lose or quickly regain weight (Karmali et al., 2013), which is associated with increased food intake in the form of snacking (Karmali et al., 2013; Laurenus et al., 2011; Sarwer et al., 2011). This “snacking type” behavior observed in obese our minipigs (higher “eat” frequency and food intake without hunger) persisted in both BP and Sham animals. Furthermore, BP animals did not transfer, even partially, their preference from high-sucrose to low-sucrose feed as expected. In human, obese patients who have undergone a gastric bypass showed a lower hedonic hunger than obese subjects and gave scores in a Power Food Scale (PFS) that did not differ significantly from healthy control subjects (Schultes et al., 2010). Bypass patients showed an increased taste sensitivity to low sucrose concentration (Bueter et al., 2011; Burge et al., 1995) and reduced alleviated preference for sweet taste (Hajnal et al., 2010; Pepino et al., 2014). The same results have been shown in rats (Shin et al., 2010). As expected, the animals’ “smell” behavior was not changed by weight loss intervention, which is in accordance with literature showing that bariatric surgery is not sufficient to restore olfactory sensitivity (Jurowich et al., 2014; Richardson et al., 2012).

Higher brain activity was observed in P-SC, SAC (sensorial processing areas), Insula (gustative area), aPFC (decision making based on hedonic estimation) and fornix (memory) in response to oral sucrose stimulation in PET imaging, after weight loss intervention (BP and Sham pooled together). The fornix is the principal tract associated with hippocampal connections beyond the temporal lobe (Saunders and Aggleton, 2007), and a negative correlation between BMI and white matter in the fornix was showed (Stanek et al., 2011; Xu et al., 2013). Hippocampal-prefrontal cortical circuit mediates inhibitory response control in the rat (Chudasama et al., 2012). The hippocampus is densely populated with both leptin and insulin receptors (Lathé, 2001), and in consequence, sensitive to satiety signals (Davidson et al., 2007). Thereby, brain memory pathway plays a crucial role in eating behavior, and a

higher response in the fornix could reveal a better communication within memory-sensory and cognitive areas. The higher response of insula after intervention matches the idea that bypass restores taste sensitivity that might result in decreased preference for sweet foods (Bray et al., 1976; Kenler et al., 1990). In this way, a higher activation in the parabrachial nucleus (PBN) has been found in rats in response to oral saccharose stimulation after a bypass (Hajnal et al., 2010). When it comes to the aPFC, this area (BA10) can be subdivided into three different subareas (10p, 10m, 10r) and include the ventromedial PFC (vmPFC, 10m) (Öngür et al., 2003). The vmPFC has already been shown to act in synergy with the OFC in expected value computation, reward outcome and experienced pleasure, and then implement categorical decision processes transforming the value signals into a choice between the values to oriente behavior (Grabenhorst and Rolls, 2011). To resume, vmPFC (BA10) seems to be involved in choices based on reward value previously evaluated by the OFC. In a social emotional context, a study showed that aPFC (BA10) inhibition led to an impaired behavioral control (Volman et al., 2011), and suggested that aPFC can implement emotional control by downregulating regions involved in the automatic evaluation of emotions (Rosenkranz et al., 2003). In the context of our study, a higher activation of the aPFC in response to sweet taste might be related to a better modulation of the positive outcomes driven by sweet perception and therefore lead to a better control of eating behavior. Similar results have been shown by Bruce and colleagues in aPFC and memory-related areas (paraHPC) in the human (Bruce et al., 2012), but a decreased activity was found in insula. Caloric restriction also led to neuronal reworking in humans, involving higher responses in insula (short-term effect), caudate nucleus, and hippocampus (Stice et al., 2013).

BP and Sham differed in brain responses to sucrose: BP showed higher responses in the dorsal striatum (Cau, Put) and PP. The dorsal striatum plays a major role in stimulus-reward association. The Cau has been shown to be involved in working memory thanks to its connection with HPC and amygdala (Postle and D'Esposito, 2003, 1999), but it especially interferes in the inhibitory control of action (Nestler et al., 2009; White, 2009). Functional impairment of Cau has been linked to higher impulsivity (Babbs et al., 2013) of eating behavior. The caudate activity modulates the Put, involved in habits, *i.e.* usual behaviors (Babbs et al., 2013; Tricomi et al., 2009). The synergetic action of both structures manages motor planification, and a higher response in the Cau could be related to higher inhibitory control. The prepyriform area is part of the olfactory area (Breathnach, 1953), and lesion of this region resulted in increased food intake (Leung and Rogers, 1971) in rats. These data seem confirm the importance of olfaction in eating behavior and match some of our own results, except for olfactory sensitivity that remained altered according to our behavioral data.

The SCFAs increased in BP but not in Sham compares to the obese status, which contradicts the current literature showing a reduction of SCFAs levels after a BP (Tremaroli et al., 2015). However, plasmatic profiles of leptin, ghrelin, glucose and insulin were improved by both weight loss interventions, such as observed in most of studies on related fields (Field et al., 2010; Jayasena and Bloom, 2008; Steinert et al., 2017; Wren, 2008).

## **Conclusion and perspectives**

This work contributed to highlight the segregated effects of a Western diet and obesity, as well as the differential outcomes of the gastric bypass compared to a restrictive diet, in terms of body composition, physiology, behavior, and brain metabolism. Other physiological data were recorded during this experiment and will be presented in a further article: they concern intestinal and brain (immunohistology) adaptations, lipidic and inflammatory plasmatic profiles, transcriptomics, metabolomics, and gut microbiota composition analysis.

### **Acknowledgments**

This study was funded by the Hed-O-Shift INRA Priority Action of the AlimH Division (Nutrition, Chemical Food Safety and Consumer Behaviour) and coordinated by David Val-Laillet. Yentl Gautier received a PhD grant from INRA and Région Bretagne, France. The authors gratefully acknowledge the efforts and cooperation of the technical staff at INRA St Gilles, and especially Isabelle Nogret, Véronique Romé, Thibaud Le Mouël, Eric Bobillier, Armelle Cahu, Laurence Le Normand, Mickaël Génissel, Julien Georges, Régis Janvier, Alain Chauvin, and Francis Le Gouevéc for participating in laboratory analyses or taking care of the animals. We also acknowledge Adrien Vérité, Brahim Mohamed Elarbi, and Orlane Petitgas who contributed to some analyses during their internship.

### **Author contribution**

David Val-Laillet, Sophie Blat, Isabelle Le Huërou-Luron, and Yentl Gautier designed research; Yentl Gautier, Nicolas Coquery, Noémie Réthoré, and Mathilde Mahéroult performed research; Damien Bergeat performed bariatric and sham surgery; Yentl Gautier, Nicolas Coquery, Paul Meurice, Yann Serrand, and Noémie Réthoré analyzed data; Charles-Henri Malbert developed new brain imaging procedure and analytic tools; Paul Meurice, Yann Serrand and Nicolas Coquery developed a new PET template; Yentl Gautier and David Val-Laillet wrote the paper; all co-authors read and revised the paper.

### **Conflict of interest**

The authors declare no competing or financial interests.

### **References**

- Alosco**, M.L., Spitznagel, M.B., Strain, G., Devlin, M., Cohen, R., Paul, R., Crosby, R.D., Mitchell, J.E., Gunstad, J., 2014. Improved memory function two years after bariatric surgery: Bariatric Surgery and Improved Memory. *Obesity* 22, 32–38. <https://doi.org/10.1002/oby.20494>
- André**, C., Dinel, A.-L., Ferreira, G., Layé, S., Castanon, N., 2014. Diet-induced obesity progressively alters cognition, anxiety-like behavior and lipopolysaccharide-induced depressive-like behavior: Focus on brain indoleamine 2,3-dioxygenase activation. *Brain. Behav. Immun.* 41, 10–21. <https://doi.org/10.1016/j.bbi.2014.03.012>
- Babbs**, R.K., Sun, X., Felsted, J., Chouinard-Decorte, F., Veldhuizen, M.G., Small, D.M., 2013. Decreased caudate response to milkshake is associated with higher body mass index and greater impulsivity. *Physiol. Behav.* 121, 103–111. <https://doi.org/10.1016/j.physbeh.2013.03.025>
- Barkeling**, B., Ekman, S., Rössner, S., 1992. Eating behaviour in obese and normal weight 11-year-old children. *Int. J. Obes. Relat. Metab. Disord. J. Int. Assoc. Study Obes.* 16, 355–360.
- Bechara**, A., 2000. Emotion, Decision Making and the Orbitofrontal Cortex. *Cereb. Cortex* 10, 295–307. <https://doi.org/10.1093/cercor/10.3.295>
- Becker**, E., Margraf, J., Türke, V., Soeder, U., Neumer, S., 2001. Obesity and mental illness in a representative sample of young women. *Int. J. Obes.* 25, S5–S9. <https://doi.org/10.1038/sj.ijo.0801688>



- Björntorp**, P., 1995. Endocrine abnormalities of obesity. *Metabolism* 44, 21–23. [https://doi.org/10.1016/0026-0495\(95\)90315-1](https://doi.org/10.1016/0026-0495(95)90315-1)
- Botvinick**, M., Nystrom, L.E., Fissell, K., Carter, C.S., Cohen, J.D., 1999. Conflict monitoring versus selection-for-action in anterior cingulate cortex. *Nature* 402, 179.
- Bray**, G.A., Barry, R.E., Benfield, J.R., Castelnovo-Tedesco, P., Rodin, J., 1976. Intestinal bypass surgery for obesity decreases food intake and taste preferences. *Am. J. Clin. Nutr.* 29, 779–783. <https://doi.org/10.1093/ajcn/29.7.779>
- Breathnach**, A.S., 1953. The olfactory tubercle, prepyriform cortex and precommisural region of the porpoise (*Phocaena phocaena*). *J. Anat.* 87, 96–113.
- Bruce**, J.M., Hancock, L., Bruce, A., Lepping, R.J., Martin, L., Lundgren, J.D., Malley, S., Holsen, L.M., Savage, C.R., 2012. Changes in brain activation to food pictures after adjustable gastric banding. *Surg. Obes. Relat. Dis.* 8, 602–608. <https://doi.org/10.1016/j.soard.2011.07.006>
- Bueter**, M., Miras, A.D., Chichger, H., Fenske, W., Ghatei, M.A., Bloom, S.R., Unwin, R.J., Lutz, T.A., Spector, A.C., le Roux, C.W., 2011. Alterations of sucrose preference after Roux-en-Y gastric bypass. *Physiol. Behav.* 104, 709–721. <https://doi.org/10.1016/j.physbeh.2011.07.025>
- Burge**, J.C., Schaumburg, J.Z., Choban, P.S., DiSILVESTRO, R.A., Flancbaum, L., 1995. Changes in Patients' Taste Acuity after Roux-en-Y Gastric Bypass for Clinically Severe Obesity. *J. Am. Diet. Assoc.* 95, 666–670. [https://doi.org/10.1016/S0002-8223\(95\)00182-4](https://doi.org/10.1016/S0002-8223(95)00182-4)
- Burger**, K.S., Stice, E., 2014. Neural responsivity during soft drink intake, anticipation, and advertisement exposure in habitually consuming youth: Neural Response to Soft Drinks. *Obesity* 22, 441–450. <https://doi.org/10.1002/oby.20563>
- Campbell**, B.C., Eisenberg, D., 2007. Obesity, attention deficit-hyperactivity disorder and the dopaminergic reward system. *Coll. Antropol.* 31, 33–38.
- Carter**, C.S., Macdonald, A.M., Botvinick, M., Ross, L.L., Stenger, V.A., Noll, D., Cohen, J.D., 2000. Parsing executive processes: Strategic vs. evaluative functions of the anterior cingulate cortex. *Proc. Natl. Acad. Sci.* 97, 1944–1948. <https://doi.org/10.1073/pnas.97.4.1944>
- Chang**, S.-H., Stoll, C.R.T., Song, J., Varela, J.E., Eagon, C.J., Colditz, G.A., 2014. The Effectiveness and Risks of Bariatric Surgery: An Updated Systematic Review and Meta-analysis, 2003-2012. *JAMA Surg.* 149, 275. <https://doi.org/10.1001/jamasurg.2013.3654>
- Chudasama**, Y., Doobay, V.M., Liu, Y., 2012. Hippocampal-Prefrontal Cortical Circuit Mediates Inhibitory Response Control in the Rat. *J. Neurosci.* 32, 10915–10924. <https://doi.org/10.1523/JNEUROSCI.1463-12.2012>
- Clouard**, C., Kemp, B., Val-Laillet, D., Gerrits, W.J.J., Bartels, A.C., Bolhuis, J.E., 2016. Prenatal, but not early postnatal, exposure to a Western diet improves spatial memory of pigs later in life and is paired with changes in maternal prepartum blood lipid levels. *FASEB J.* <https://doi.org/10.1096/fj.201500208R>

- Coquery, N., Meurice, P., Janvier, R., Bobillier, E., Quéllec, S., Fu, M., Roura, E., Saint-Jalmes, H., Val-Laillet, D., 2018.** fMRI-Based Brain Responses to Quinine and Sucrose Gustatory Stimulation for Nutrition Research in the Minipig Model: A Proof-of-Concept Study. *Front. Behav. Neurosci.* 12. <https://doi.org/10.3389/fnbeh.2018.00151>
- Craig, A.D., 2002.** How do you feel? Interoception: the sense of the physiological condition of the body. *Nat. Rev. Neurosci.* 3, 655.
- David, L.A., Maurice, C.F., Carmody, R.N., Gootenberg, D.B., Button, J.E., Wolfe, B.E., Ling, A.V., Devlin, A.S., Varma, Y., Fischbach, M.A., Biddinger, S.B., Dutton, R.J., Turnbaugh, P.J., 2013.** Diet rapidly and reproducibly alters the human gut microbiome. *Nature* 505, 559.
- Dauids, S., Lauffer, H., Thoms, K., Jagdhuhn, M., Hirschfeld, H., Domin, M., Hamm, A., Lotze, M., 2009.** Increased dorsolateral prefrontal cortex activation in obese children during observation of food stimuli. *Int. J. Obes.* 34, 94.
- Davidson, T.L., Kanoski, S.E., Schier, L.A., Clegg, D.J., Benoit, S.C., 2007.** A potential role for the hippocampus in energy intake and body weight regulation. *Curr. Opin. Pharmacol.* 7, 613–616. <https://doi.org/10.1016/j.coph.2007.10.008>
- Davis, C., 2010.** Attention-deficit/Hyperactivity Disorder: Associations with Overeating and Obesity. *Curr. Psychiatry Rep.* 12, 389–395. <https://doi.org/10.1007/s11920-010-0133-7>
- de Jong, I.C., Ekkel, E.D., van de Burgwal, J.A., Lambooi, E., Korte, S.M., Ruis, M.A.W., Koolhaas, J.M., Blokhuis, H.J., 1998.** Effects of strawbedding on physiological responses to stressors and behavior in growing pigs. *Physiol. Behav.* 64, 303–310. [https://doi.org/10.1016/S0031-9384\(98\)00066-3](https://doi.org/10.1016/S0031-9384(98)00066-3)
- Drabman, R.S., Cordua, G.D., Hammer, D., Jarvie, G.J., Horton, W., 1979.** Developmental Trends in Eating Rates of Normal and Overweight Preschool Children. *Child Dev.* 50, 211. <https://doi.org/10.2307/1129058>
- Edwards, L.M., Murray, A.J., Holloway, C.J., Carter, E.E., Kemp, G.J., Codreanu, I., Brooker, H., Tyler, D.J., Robbins, P.A., Clarke, K., 2011.** Short-term consumption of a high-fat diet impairs whole-body efficiency and cognitive function in sedentary men. *FASEB J.* 25, 1088–1096. <https://doi.org/10.1096/fj.10-171983>
- Erlanson-Albertsson, C., 2005.** How Palatable Food Disrupts Appetite Regulation. *Basic Clin. Pharmacol. Toxicol.* 97, 61–73. [https://doi.org/10.1111/j.1742-7843.2005.pto\\_179.x](https://doi.org/10.1111/j.1742-7843.2005.pto_179.x)
- Field, B.C.T., Chaudhri, O.B., Bloom, S.R., 2010.** Bowels control brain: gut hormones and obesity. *Nat. Rev. Endocrinol.* 6, 444.
- Fletcher, P.C., 2001.** Frontal lobes and human memory: Insights from functional neuroimaging. *Brain* 124, 849–881. <https://doi.org/10.1093/brain/124.5.849>
- Francis, H., Stevenson, R., 2013.** The longer-term impacts of Western diet on human cognition and the brain. *Appetite* 63, 119–128. <https://doi.org/10.1016/j.appet.2012.12.018>
- Frank, S., Wilms, B., Veit, R., Ernst, B., Thurnheer, M., Kullmann, S., Fritsche, A., Birbaumer, N., Preissl, H., Schultes, B., 2014.** Altered brain activity in severely obese women

may recover after Roux-en Y gastric bypass surgery. *Int. J. Obes.* 38, 341–348. <https://doi.org/10.1038/ijo.2013.60>

**Friend**, D.M., Devarakonda, K., O’Neal, T.J., Skirzewski, M., Papazoglou, I., Kaplan, A.R., Liow, J.-S., Guo, J., Rane, S.G., Rubinstein, M., Alvarez, V.A., Hall, K.D., Kravitz, A.V., 2017. Basal Ganglia Dysfunction Contributes to Physical Inactivity in Obesity. *Cell Metab.* 25, 312–321. <https://doi.org/10.1016/j.cmet.2016.12.001>

**Gautier**, Y., Luneau, I., Coquery, N., Meurice, P., Malbert, C.-H., Guerin, S., Kemp, B., Bolhuis, J.E., Clouard, C., Le Huërou-Luron, I., Blat, S., Val-Laillet, D., 2018. Maternal Western diet during gestation and lactation modifies adult offspring’s cognitive and hedonic brain processes, behavior, and metabolism in Yucatan minipigs. *FASEB J.* fj.201701541. <https://doi.org/10.1096/fj.201701541>

**Gearhardt**, A.N., 2011. Neural Correlates of Food Addiction. *Arch. Gen. Psychiatry* 68, 808. <https://doi.org/10.1001/archgenpsychiatry.2011.32>

**Geiger**, B.M., Behr, G.G., Frank, L.E., Caldera-Siu, A.D., Beinfeld, M.C., Kokkotou, E.G., Pothos, E.N., 2008. Evidence for defective mesolimbic dopamine exocytosis in obesity-prone rats. *FASEB J.* 22, 2740–2746. <https://doi.org/10.1096/fj.08-110759>

**Geiger**, B.M., Haburcak, M., Avena, N.M., Moyer, M.C., Hoebel, B.G., Pothos, E.N., 2009. Deficits of mesolimbic dopamine neurotransmission in rat dietary obesity. *Neuroscience* 159, 1193–1199. <https://doi.org/10.1016/j.neuroscience.2009.02.007>

**Geliebter**, A., 2013. Neuroimaging of gastric distension and gastric bypass surgery. *Appetite* 71, 459–465. <https://doi.org/10.1016/j.appet.2013.07.002>

**Gloy**, V.L., Briel, M., Bhatt, D.L., Kashyap, S.R., Schauer, P.R., Mingrone, G., Bucher, H.C., Nordmann, A.J., 2013. Bariatric surgery versus non-surgical treatment for obesity: a systematic review and meta-analysis of randomised controlled trials. *BMJ* 347, f5934–f5934. <https://doi.org/10.1136/bmj.f5934>

**Grabenhorst**, F., Rolls, E.T., 2011. Value, pleasure and choice in the ventral prefrontal cortex. *Trends Cogn. Sci.* 15, 56–67. <https://doi.org/10.1016/j.tics.2010.12.004>

**Green**, M.W., Rogers, P.J., 1998. Impairments in working memory associated with spontaneous dieting behaviour. *Psychol. Med.* 28, 1063–1070.

**Green**, M.W., Rogers, P.J., Elliman, N.A., Gatenby, S.J., 1994. Impairment of cognitive performance associated with dieting and high levels of dietary restraint. *Physiol. Behav.* 55, 447–452. [https://doi.org/10.1016/0031-9384\(94\)90099-X](https://doi.org/10.1016/0031-9384(94)90099-X)

**Greenwood**, C.E., Winocur, G., 1990. Learning and memory impairment in rats fed a high saturated fat diet. *Behav. Neural Biol.* 53, 74–87. [https://doi.org/10.1016/0163-1047\(90\)90831-P](https://doi.org/10.1016/0163-1047(90)90831-P)

**Gunstad**, J., Strain, G., Devlin, M.J., Wing, R., Cohen, R.A., Paul, R.H., Crosby, R.D., Mitchell, J.E., 2011. Improved memory function 12 weeks after bariatric surgery. *Surg. Obes. Relat. Dis.* 7, 465–472. <https://doi.org/10.1016/j.soard.2010.09.015>

- Guo, J., Simmons, W.K., Herscovitch, P., Martin, A., Hall, K.D., 2014.** Striatal dopamine D2-like receptor correlation patterns with human obesity and opportunistic eating behavior. *Mol. Psychiatry* 19, 1078–1084. <https://doi.org/10.1038/mp.2014.102>
- Hajnal, A., Kovacs, P., Ahmed, T., Meirelles, K., Lynch, C.J., Cooney, R.N., 2010.** Gastric bypass surgery alters behavioral and neural taste functions for sweet taste in obese rats. *Am. J. Physiol.-Gastrointest. Liver Physiol.* 299, G967–G979. <https://doi.org/10.1152/ajpgi.00070.2010>
- Hall, J.C., Horne, K., O'Brien, P.E., Watts, J.M., 1983.** PATIENT WELL-BEING AFTER GASTRIC BYPASS SURGERY FOR MORBID OBESITY. *ANZ J. Surg.* 53, 321–324. <https://doi.org/10.1111/j.1445-2197.1983.tb02455.x>
- Hall, J.L., Gonder-Frederick, L.A., Chewing, W.W., Silveira, J., Gold, P.E., 1989.** Glucose enhancement of performance of memory tests in young and aged humans. *Neuropsychologia* 27, 1129–1138. [https://doi.org/10.1016/0028-3932\(89\)90096-1](https://doi.org/10.1016/0028-3932(89)90096-1)
- Herskin, M.S., Jensen, K.H., 2000.** Effects of different degrees of social isolation on the behaviour of weaned piglets kept for experimental purposes. *Anim. Welf.* 9, 237–249.
- Hildebrandt, M.A., Hoffmann, C., Sherrill–Mix, S.A., Keilbaugh, S.A., Hamady, M., Chen, Y., Knight, R., Ahima, R.S., Bushman, F., Wu, G.D., 2009.** High-Fat Diet Determines the Composition of the Murine Gut Microbiome Independently of Obesity. *Gastroenterology* 137, 1716–1724.e2. <https://doi.org/10.1053/j.gastro.2009.08.042>
- Holloway, C.J., Cochlin, L.E., Emmanuel, Y., Murray, A., Codreanu, I., Edwards, L.M., Szmigielski, C., Tyler, D.J., Knight, N.S., Saxby, B.K., Lambert, B., Thompson, C., Neubauer, S., Clarke, K., 2011.** A high-fat diet impairs cardiac high-energy phosphate metabolism and cognitive function in healthy human subjects. *Am. J. Clin. Nutr.* 93, 748–755. <https://doi.org/10.3945/ajcn.110.002758>
- Jayasena, C.N., Bloom, S.R., 2008.** Role of Gut Hormones in Obesity. *Endocrinol. Metab. Clin. North Am.* 37, 769–787. <https://doi.org/10.1016/j.ecl.2008.07.001>
- Jurowich, C.F., Seyfried, F., Miras, A.D., Bueter, M., Deckelmann, J., Fassnacht, M., Germer, C.-T., Thalheimer, A., 2014.** Does bariatric surgery change olfactory perception? Results of the early postoperative course. *Int. J. Colorectal Dis.* 29, 253–260. <https://doi.org/10.1007/s00384-013-1795-5>
- Kanoski, S.E., Davidson, T.L., 2011.** Western diet consumption and cognitive impairment: Links to hippocampal dysfunction and obesity. *Physiol. Behav.* 103, 59–68. <https://doi.org/10.1016/j.physbeh.2010.12.003>
- Kanoski, S.E., Davidson, T.L., 2010.** Different patterns of memory impairments accompany short- and longer-term maintenance on a high-energy diet. *J. Exp. Psychol. Anim. Behav. Process.* 36, 313–319. <https://doi.org/10.1037/a0017228>
- Kaplan, R.J., Greenwood, C.E., Winocur, G., Wolever, T.M., 2001.** Dietary protein, carbohydrate, and fat enhance memory performance in the healthy elderly. *Am. J. Clin. Nutr.* 74, 687–693. <https://doi.org/10.1093/ajcn/74.5.687>

- Kaplan**, R.J., Greenwood, C.E., Winocur, G., Wolever, T.M., 2000. Cognitive performance is associated with glucose regulation in healthy elderly persons and can be enhanced with glucose and dietary carbohydrates. *Am. J. Clin. Nutr.* 72, 825–836. <https://doi.org/10.1093/ajcn/72.3.825>
- Karmali**, S., Brar, B., Shi, X., Sharma, A.M., de Gara, C., Birch, D.W., 2013. Weight Recidivism Post-Bariatric Surgery: A Systematic Review. *Obes. Surg.* 23, 1922–1933. <https://doi.org/10.1007/s11695-013-1070-4>
- Kenler**, H.A., Brodin, R.E., Cody, R.P., 1990. Changes in eating behavior after horizontal gastropasty and Roux-en-Y gastric bypass. *Am. J. Clin. Nutr.* 52, 87–92. <https://doi.org/10.1093/ajcn/52.1.87>
- Kondo**, H., Osaka, N., Osaka, M., 2004. Cooperation of the anterior cingulate cortex and dorsolateral prefrontal cortex for attention shifting. *NeuroImage* 23, 670–679. <https://doi.org/10.1016/j.neuroimage.2004.06.014>
- Kringelbach**, M.L., 2003. Activation of the Human Orbitofrontal Cortex to a Liquid Food Stimulus is Correlated with its Subjective Pleasantness. *Cereb. Cortex* 13, 1064–1071. <https://doi.org/10.1093/cercor/13.10.1064>
- Kringelbach**, M.L., de Araujo, I.E., Rolls, E.T., 2004. Taste-related activity in the human dorsolateral prefrontal cortex. *NeuroImage* 21, 781–788. <https://doi.org/10.1016/j.neuroimage.2003.09.063>
- Lacroix**, M.-C., Caillol, M., Durieux, D., Monnerie, R., Grebert, D., Pellerin, L., Repond, C., Tolle, V., Zizzari, P., Baly, C., 2015. Long-Lasting Metabolic Imbalance Related to Obesity Alters Olfactory Tissue Homeostasis and Impairs Olfactory-Driven Behaviors. *Chem. Senses* 40, 537–556. <https://doi.org/10.1093/chemse/bjv039>
- Lathe**, R., 2001. Hormones and the hippocampus. *J. Endocrinol.* 169, 205–231. <https://doi.org/10.1677/joe.0.1690205>
- Laurenus**, A., Larsson, I., Bueter, M., Melanson, K.J., Bosaeus, I., Forslund, H.B., Lönroth, H., Fändriks, L., Olbers, T., 2011. Changes in eating behaviour and meal pattern following Roux-en-Y gastric bypass. *Int. J. Obes.* 36, 348.
- Le**, D.S.N., Pannacciulli, N., Chen, K., Salbe, A.D., Del Parigi, A., Hill, J.O., Wing, R.R., Reiman, E.M., Krakoff, J., 2007. Less activation in the left dorsolateral prefrontal cortex in the reanalysis of the response to a meal in obese than in lean women and its association with successful weight loss. *Am. J. Clin. Nutr.* 86, 573–579.
- Lenoir**, M., Serre, F., Cantin, L., Ahmed, S.H., 2007. Intense Sweetness Surpasses Cocaine Reward. *PLoS ONE* 2, e698. <https://doi.org/10.1371/journal.pone.0000698>
- Leung**, P.M.B., Rogers, Q.R., 1971. Importance of prepyriform cortex in food-intake response of rats to amino acids. *Am. J. Psychol.* 221, 929–935.
- Levine**, A.S., Kotz, C.M., Gosnell, B.A., 2003. Sugars: hedonic aspects, neuroregulation, and energy balance. *Am. J. Clin. Nutr.* 78, 834S–842S.

- Lowe, M.R., Foster, G.D., Kerzhnerman, I., Swain, R.M., Wadden, T.A., 2001.** Restrictive dieting vs. “undieting.” *Addict. Behav.* 26, 253–266. [https://doi.org/10.1016/S0306-4603\(00\)00106-4](https://doi.org/10.1016/S0306-4603(00)00106-4)
- Luppino, F.S., de Wit, L.M., Bouvy, P.F., Stijnen, T., Cuijpers, P., Penninx, B.W.J.H., Zitman, F.G., 2010.** Overweight, Obesity, and Depression: A Systematic Review and Meta-analysis of Longitudinal Studies. *Arch. Gen. Psychiatry* 67, 220. <https://doi.org/10.1001/archgenpsychiatry.2010.2>
- Mann, T., Tomiyama, A.J., Westling, E., Lew, A.-M., Samuels, B., Chatman, J., 2007.** Medicare’s search for effective obesity treatments: Diets are not the answer. *Am. Psychol.* 62, 220–233. <https://doi.org/10.1037/0003-066X.62.3.220>
- Manning, C.A., Ragozzino, M.E., Gold, P.E., 1993.** Glucose enhancement of memory in patients with probable senile dementia of the Alzheimer’s type. *Neurobiol. Aging* 14, 523–528. [https://doi.org/10.1016/0197-4580\(93\)90034-9](https://doi.org/10.1016/0197-4580(93)90034-9)
- Marston, A.R., London, P., Cooper, L.M., 1976.** A NOTE ON THE EATING BEHAVIOUR OF CHILDREN VARYING IN WEIGHT. *J. Child Psychol. Psychiatry* 17, 221–224. <https://doi.org/10.1111/j.1469-7610.1976.tb00395.x>
- Miller, L.A., Crosby, R.D., Galisto, R., Strain, G., Devlin, M.J., Wing, R., Cohen, R.A., Paul, R.H., Mitchell, J.E., Gunstad, J., 2013.** Bariatric Surgery Patients Exhibit Improved Memory Function 12 Months Postoperatively. *Obes. Surg.* 23, 1527–1535. <https://doi.org/10.1007/s11695-013-0970-7>
- Nabb, S., Benton, D., 2006.** The influence on cognition of the interaction between the macro-nutrient content of breakfast and glucose tolerance. *Physiol. Behav.* 87, 16–23. <https://doi.org/10.1016/j.physbeh.2005.08.034>
- Nestler, E.J., Hyman, S.E., Malenka, R.C., 2009.** *Molecular neuropharmacology: a foundation for clinical neuroscience*, 2nd ed. ed. McGraw-Hill Medical, New York.
- Öngür, D., Ferry, A.T., Price, J.L., 2003.** Architectonic subdivision of the human orbital and medial prefrontal cortex. *J. Comp. Neurol.* 460, 425–449. <https://doi.org/10.1002/cne.10609>
- Papies, E.K., Stroebe, W., Aarts, H., 2008.** Healthy Cognition: Processes of Self-Regulatory Success in Restrained Eating. *Pers. Soc. Psychol. Bull.* 34, 1290–1300. <https://doi.org/10.1177/0146167208320063>
- Paus, T., 2001.** Primate anterior cingulate cortex: Where motor control, drive and cognition interface. *Nat. Rev. Neurosci.* 2, 417.
- Paustian, M.L., May, B.J., Kapur, V., 2002.** Transcriptional Response of *Pasteurella multocida* to Nutrient Limitation. *J. Bacteriol.* 184, 3734–3739. <https://doi.org/10.1128/JB.184.13.3734-3739.2002>
- Pelchat, M.L., Johnson, A., Chan, R., Valdez, J., Ragland, J.D., 2004.** Images of desire: food-craving activation during fMRI. *NeuroImage* 23, 1486–1493. <https://doi.org/10.1016/j.neuroimage.2004.08.023>
- Pepino, M.Y., Bradley, D., Eagon, J.C., Sullivan, S., Abumrad, N.A., Klein, S., 2014.** Changes in taste perception and eating behavior after bariatric surgery-induced weight loss in

women: Taste Perception and Bariatric Surgery. *Obesity* 22, E13–E20. <https://doi.org/10.1002/oby.20649>

**Postle**, B.R., D’Esposito, M., 2003. Spatial working memory activity of the caudate nucleus is sensitive to frame of reference. *Cogn. Affect. Behav. Neurosci.* 3, 133–144. <https://doi.org/10.3758/CABN.3.2.133>

**Postle**, B.R., D’Esposito, M., 1999. Dissociation of human caudate nucleus activity in spatial and nonspatial working memory: an event-related fMRI study. *Cogn. Brain Res.* 8, 107–115. [https://doi.org/10.1016/S0926-6410\(99\)00010-5](https://doi.org/10.1016/S0926-6410(99)00010-5)

**Richardson**, B.E., Vander Woude, E.A., Sudan, R., Thompson, J.S., Leopold, D.A., 2004. Altered Olfactory Acuity in the Morbidly Obese. *Obes. Surg.* 14, 967–969. <https://doi.org/10.1381/0960892041719617>

**Richardson**, B.E., Vanderwoude, E.A., Sudan, R., Leopold, D.A., Thompson, J.S., 2012. Gastric Bypass Does Not Influence Olfactory Function in Obese Patients. *Obes. Surg.* 22, 283–286. <https://doi.org/10.1007/s11695-011-0487-x>

**Robinson**, T.E., Berridge, K.C., 2008. The incentive sensitization theory of addiction: some current issues. *Philos. Trans. R. Soc. B Biol. Sci.* 363, 3137–3146. <https://doi.org/10.1098/rstb.2008.0093>

**Robinson**, T.E., Berridge, K.C., 2000. The psychology and neurobiology of addiction: an incentive-sensitization view. *Addiction* 95, 91–117. <https://doi.org/10.1046/j.1360-0443.95.8s2.19.x>

**Rosenkranz**, J.A., Moore, H., Grace, A.A., 2003. The prefrontal cortex regulates lateral amygdala neuronal plasticity and responses to previously conditioned stimuli. *J. Neurosci. Off. J. Soc. Neurosci.* 23, 11054–11064.

**Rosset**, A., Spadola, L., Ratib, O., 2004. OsiriX: An Open-Source Software for Navigating in Multidimensional DICOM Images. *J. Digit. Imaging* 17, 205–216. <https://doi.org/10.1007/s10278-004-1014-6>

**Ruis**, M.A., de Groot, J., te Brake, J.H., Dinand Ekkel, E., van de Burgwal, J.A., Erkens, J.H., Engel, B., Buist, W.G., Blokhuis, H.J., Koolhaas, J.M., 2001. Behavioural and physiological consequences of acute social defeat in growing gilts: effects of the social environment. *Appl. Anim. Behav. Sci.* 70, 201–225. [https://doi.org/10.1016/S0168-1591\(00\)00150-7](https://doi.org/10.1016/S0168-1591(00)00150-7)

**Ruis**, M.A.W., te Brake, J.H.A., Engel, B., Buist, W.G., Blokhuis, H.J., Koolhaas, J.M., 2001. Adaptation to social isolation. *Physiol. Behav.* 73, 541–551. [https://doi.org/10.1016/S0031-9384\(01\)00548-0](https://doi.org/10.1016/S0031-9384(01)00548-0)

**S. Burger**, K., Stice, E., 2011. Variability in Reward Responsivity and Obesity: Evidence from Brain Imaging Studies. *Curr. Drug Abuse Rev.* 4, 182–189. <https://doi.org/10.2174/1874473711104030182>

**Saikali**, S., Meurice, P., Sauleau, P., Eliat, P.-A., Bellaud, P., Randuineau, G., Vérin, M., Malbert, C.-H., 2010. A three-dimensional digital segmented and deformable brain atlas of

the domestic pig. *J. Neurosci. Methods* 192, 102–109.  
<https://doi.org/10.1016/j.jneumeth.2010.07.041>

**Sarwer**, D.B., Dilks, R.J., West-Smith, L., 2011. Dietary intake and eating behavior after bariatric surgery: threats to weight loss maintenance and strategies for success. *Surg. Obes. Relat. Dis.* 7, 644–651. <https://doi.org/10.1016/j.soard.2011.06.016>

**Saunders**, R.C., Aggleton, J.P., 2007. Origin and topography of fibers contributing to the fornix in macaque monkeys. *Hippocampus* 17, 396–411. <https://doi.org/10.1002/hipo.20276>

**Scholtz**, S., Miras, A.D., Chhina, N., Prechtel, C.G., Sleeth, M.L., Daud, N.M., Ismail, N.A., Durighel, G., Ahmed, A.R., Olbers, T., Vincent, R.P., Alaghband-Zadeh, J., Ghatei, M.A., Waldman, A.D., Frost, G.S., Bell, J.D., le Roux, C.W., Goldstone, A.P., 2014. Obese patients after gastric bypass surgery have lower brain-hedonic responses to food than after gastric banding. *Gut* 63, 891–902. <https://doi.org/10.1136/gutjnl-2013-305008>

**Schrader**, L., Ladewig, J., 1999. Temporal Differences in the Responses of the Pituitary Adrenocortical Axis, the Sympathoadrenomedullary Axis, Heart Rate, and Behaviour to a Daily Repeated Stressor in Domestic Pigs. *Physiol. Behav.* 66, 775–783. [https://doi.org/10.1016/S0031-9384\(99\)00015-3](https://doi.org/10.1016/S0031-9384(99)00015-3)

**Schultes**, B., Ernst, B., Wilms, B., Thurnheer, M., Hallschmid, M., 2010. Hedonic hunger is increased in severely obese patients and is reduced after gastric bypass surgery. *Am. J. Clin. Nutr.* 92, 277–283. <https://doi.org/10.3945/ajcn.2009.29007>

**Sellbom**, K.S., Gunstad, J., 2012. Cognitive Function and Decline in Obesity. *J. Alzheimers Dis.* 30, S89–S95. <https://doi.org/10.3233/JAD-2011-111073>

**Shin**, A.C., Townsend, R.L., Patterson, L.M., Berthoud, H.-R., 2011. “Liking” and “wanting” of sweet and oily food stimuli as affected by high-fat diet-induced obesity, weight loss, leptin, and genetic predisposition. *Am. J. Physiol.-Regul. Integr. Comp. Physiol.* 301, R1267–R1280. <https://doi.org/10.1152/ajpregu.00314.2011>

**Shin**, A.C., Zheng, H., Pistell, P.J., Berthoud, H.-R., 2010. Roux-en-Y gastric bypass surgery changes food reward in rats. *Int. J. Obes.* 35, 642.

**Simon**, G.E., Von Korff, M., Saunders, K., Miglioretti, D.L., Crane, P.K., van Belle, G., Kessler, R.C., 2006. Association Between Obesity and Psychiatric Disorders in the US Adult Population. *Arch. Gen. Psychiatry* 63, 824. <https://doi.org/10.1001/archpsyc.63.7.824>

**Sjöström**, L., Narbro, K., Sjöström, C.D., Karason, K., Larsson, B., Wedel, H., Lystig, T., Sullivan, M., Bouchard, C., Carlsson, B., Bengtsson, C., Dahlgren, S., Gummesson, A., Jacobson, P., Karlsson, J., Lindroos, A.-K., Lönroth, H., Näslund, I., Olbers, T., Stenlöf, K., Torgerson, J., Ågren, G., Carlsson, L.M.S., 2007. Effects of Bariatric Surgery on Mortality in Swedish Obese Subjects. *N. Engl. J. Med.* 357, 741–752. <https://doi.org/10.1056/NEJMoa066254>

**Souza**, C.G., Moreira, J.D., Siqueira, I.R., Pereira, A.G., Rieger, D.K., Souza, D.O., Souza, T.M., Portela, L.V., Perry, M.L.S., 2007. Highly palatable diet consumption increases protein oxidation in rat frontal cortex and anxiety-like behavior. *Life Sci.* 81, 198–203. <https://doi.org/10.1016/j.lfs.2007.05.001>



- Spitzer**, L., Rodin, J., 1981. Human Eating Behavior: a Critical Review of Studies in Normal Weight and Overweight Individuals. *Appetite* 2, 293–329. [https://doi.org/10.1016/S0195-6663\(81\)80018-9](https://doi.org/10.1016/S0195-6663(81)80018-9)
- Stanek**, K.M., Grieve, S.M., Brickman, A.M., Korgaonkar, M.S., Paul, R.H., Cohen, R.A., Gunstad, J.J., 2011. Obesity Is Associated With Reduced White Matter Integrity in Otherwise Healthy Adults\*. *Obesity* 19, 500–504. <https://doi.org/10.1038/oby.2010.312>
- Steinert**, R.E., Feinle-Bisset, C., Asarian, L., Horowitz, M., Beglinger, C., Geary, N., 2017. Ghrelin, CCK, GLP-1, and PYY(3–36): Secretory Controls and Physiological Roles in Eating and Glycemia in Health, Obesity, and After RYGB. *Physiol. Rev.* 97, 411–463. <https://doi.org/10.1152/physrev.00031.2014>
- Stevenson**, R.J., Boakes, R.A., Oaten, M.J., Yeomans, M.R., Mahmut, M., Francis, H.M., 2016. Chemosensory Abilities in Consumers of a Western-Style Diet. *Chem. Senses* 41, 505–513. <https://doi.org/10.1093/chemse/bjw053>
- Stice**, E., Burger, K., Yokum, S., 2013. Caloric deprivation increases responsivity of attention and reward brain regions to intake, anticipated intake, and images of palatable foods. *NeuroImage* 67, 322–330. <https://doi.org/10.1016/j.neuroimage.2012.11.028>
- Stice**, E., Spoor, S., Bohon, C., Small, D.M., 2008. Relation Between Obesity and Blunted Striatal Response to Food Is Moderated by TaqIA A1 Allele. *Science* 322, 449–452. <https://doi.org/10.1126/science.1161550>
- Stice**, E., Yokum, S., Blum, K., Bohon, C., 2010. Weight Gain Is Associated with Reduced Striatal Response to Palatable Food. *J. Neurosci.* 30, 13105–13109. <https://doi.org/10.1523/JNEUROSCI.2105-10.2010>
- Stice**, E., Yokum, S., Burger, K.S., Epstein, L.H., Small, D.M., 2011. Youth at Risk for Obesity Show Greater Activation of Striatal and Somatosensory Regions to Food. *J. Neurosci.* 31, 4360–4366. <https://doi.org/10.1523/JNEUROSCI.6604-10.2011>
- Strine**, T.W., Mokdad, A.H., Dube, S.R., Balluz, L.S., Gonzalez, O., Berry, J.T., Manderscheid, R., Kroenke, K., 2008. The association of depression and anxiety with obesity and unhealthy behaviors among community-dwelling US adults. *Gen. Hosp. Psychiatry* 30, 127–137. <https://doi.org/10.1016/j.genhosppsy.2007.12.008>
- Sutoh**, C., Nakazato, M., Matsuzawa, D., Tsuru, K., Niitsu, T., Iyo, M., Shimizu, E., 2013. Changes in Self-Regulation-Related Prefrontal Activities in Eating Disorders: A Near Infrared Spectroscopy Study. *PLoS ONE* 8, e59324. <https://doi.org/10.1371/journal.pone.0059324>
- Thiebaud**, N., Johnson, M.C., Butler, J.L., Bell, G.A., Ferguson, K.L., Fadool, A.R., Fadool, J.C., Gale, A.M., Gale, D.S., Fadool, D.A., 2014. Hyperlipidemic Diet Causes Loss of Olfactory Sensory Neurons, Reduces Olfactory Discrimination, and Disrupts Odor-Reversal Learning. *J. Neurosci.* 34, 6970–6984. <https://doi.org/10.1523/JNEUROSCI.3366-13.2014>
- Tomiyama**, A.J., Mann, T., Vinas, D., Hunger, J.M., DeJager, J., Taylor, S.E., 2010. Low Calorie Dieting Increases Cortisol: *Psychosom. Med.* 72, 357–364. <https://doi.org/10.1097/PSY.0b013e3181d9523c>

- Tremaroli**, V., Karlsson, F., Werling, M., Ståhlman, M., Kovatcheva-Datchary, P., Olbers, T., Fändriks, L., le Roux, C.W., Nielsen, J., Bäckhed, F., 2015. Roux-en-Y Gastric Bypass and Vertical Banded Gastroplasty Induce Long-Term Changes on the Human Gut Microbiome Contributing to Fat Mass Regulation. *Cell Metab.* 22, 228–238. <https://doi.org/10.1016/j.cmet.2015.07.009>
- Tricomi**, E., Balleine, B.W., O’Doherty, J.P., 2009. A specific role for posterior dorsolateral striatum in human habit learning. *Eur. J. Neurosci.* 29, 2225–2232. <https://doi.org/10.1111/j.1460-9568.2009.06796.x>
- Val-Laillet**, D., Besson, M., Guérin, S., Coquery, N., Randuineau, G., Kanzari, A., Quesnel, H., Bonhomme, N., Bolhuis, J.E., Kemp, B., Blat, S., Le Huërou-Luron, I., Clouard, C., 2017. A maternal Western diet during gestation and lactation modifies offspring’s microbiota activity, blood lipid levels, cognitive responses, and hippocampal neurogenesis in Yucatan pigs. *FASEB J.* fj.201601015R. <https://doi.org/10.1096/fj.201601015R>
- Val-Laillet**, D., Blat, S., Louveau, I., Malbert, C.H., 2010. A computed tomography scan application to evaluate adiposity in a minipig model of human obesity. *Br. J. Nutr.* 104, 1719–1728. <https://doi.org/10.1017/S0007114510002667>
- Val-Laillet**, D., Layec, S., Guérin, S., Meurice, P., Malbert, C.-H., 2011. Changes in Brain Activity After a Diet-Induced Obesity. *Obesity* 19, 749–756. <https://doi.org/10.1038/oby.2010.292>
- Verhaeghe**, R., Zerrweck, C., Hubert, T., Tréchet, B., Gmyr, V., D’Herbomez, M., Pigny, P., Pattou, F., Caiazzo, R., 2014. Gastric Bypass Increases Postprandial Insulin and GLP-1 in Nonobese Minipigs. *Eur. Surg. Res.* 52, 41–49. <https://doi.org/10.1159/000355678>
- Volkow**, N.D., Wang, G.-J., Baler, R.D., 2011. Reward, dopamine and the control of food intake: implications for obesity. *Trends Cogn. Sci.* 15, 37–46. <https://doi.org/10.1016/j.tics.2010.11.001>
- Volman**, I., Roelofs, K., Koch, S., Verhagen, L., Toni, I., 2011. Anterior Prefrontal Cortex Inhibition Impairs Control over Social Emotional Actions. *Curr. Biol.* 21, 1766–1770. <https://doi.org/10.1016/j.cub.2011.08.050>
- Vorel**, S.R., 2001. Relapse to Cocaine-Seeking After Hippocampal Theta Burst Stimulation. *Science* 292, 1175–1178. <https://doi.org/10.1126/science.1058043>
- Walton**, M.E., Bannerman, D.M., Alterescu, K., Rushworth, M.F.S., 2003. Functional Specialization within Medial Frontal Cortex of the Anterior Cingulate for Evaluating Effort-Related Decisions. *J. Neurosci.* 23, 6475–6479. <https://doi.org/10.1523/JNEUROSCI.23-16-06475.2003>
- Wang**, G.-J., Volkow, N.D., Fowler, J.S., 2002. The role of dopamine in motivation for food in humans: implications for obesity. *Expert Opin. Ther. Targets* 6, 601–609. <https://doi.org/10.1517/14728222.6.5.601>
- Wang**, G.-J., Volkow, N.D., Logan, J., Pappas, N.R., Wong, C.T., Zhu, W., Netusll, N., Fowler, J.S., 2001. Brain dopamine and obesity. *The Lancet* 357, 354–357. [https://doi.org/10.1016/S0140-6736\(00\)03643-6](https://doi.org/10.1016/S0140-6736(00)03643-6)

- White**, N.M., 2009. Some highlights of research on the effects of caudate nucleus lesions over the past 200 years. *Behav. Brain Res.* 199, 3–23. <https://doi.org/10.1016/j.bbr.2008.12.003>
- Wren**, A.M., 2008. Gut and Hormones and Obesity, in: Korbonits, M. (Ed.), *Frontiers of Hormone Research*. KARGER, Basel, pp. 165–181. <https://doi.org/10.1159/000115364>
- Xu**, J., Li, Y., Lin, H., Sinha, R., Potenza, M.N., 2013. Body mass index correlates negatively with white matter integrity in the fornix and corpus callosum: A diffusion tensor imaging study. *Hum. Brain Mapp.* 34, 1044–1052. <https://doi.org/10.1002/hbm.21491>

**Table 3.** Zootechnical and behavioural data in lean animals fed a standard diet (SD) vs. Western diet (WD), and in normal-weight vs. obese animals fed a WD.

Variables	SD vs. WD ( <i>indpdt</i> )				WD vs. Obese ( <i>paired</i> )						
	Statistical approach	Data		Statistic	P-value	N (per phase)	Data		Statistic	P-value	
		N (SD, WD)	SD				WD	WD			Obese
<b>Zootechnical data</b>											
Backfat thickness (mm)	P	7, 19	5.6±0.4	5.7±0.3	t=-0.33, df=24	ns	20	5.7±0.3	40.5±2.2	t=-16.2, df=18	<.001
Weight (kg)	P	8, 20	38.8±0.8	39.2±0.7	t=-0.40, df=26	ns	17	39.7±0.8	86.6±1.5	t=-28.7, df=16	<.001
Intake (MJ/day)	NP	8, 20	Controlled intake SD = WD = 4.8±0.2 MJ/day				17	5.02±0.2	23.4±0.4	V=0	<.001
<b>Behavioral testing – Holeboard (Acq.)</b>											
Working memory	NP	7, 17	0.8 [0.73:0.80]	0.7 [0.64:0.72]	W=92	<.05	14	0.7 [0.6:0.7]	0.8 [0.7:0.8]	V=12	<.01
Reference memory	NP	7, 17	0.3 [0.3:0.4]	0.3 [0.3:0.4]	W=76	ns	14	0.3 [0.3:0.3]	0.4 [0.3:0.4]	V=16	<.05
Test duration (s)	NP	7, 17	70.9 [60.5:84.4]	91.8 [88.1:105.0]	W=25	<.05	15	97.5 [89.1:110.2]	166.7 [145.0:245.3]	V=0	<.001
First visits latency (s)	NP	7, 17	2.5 [2.1:3.3]	3.0 [2.4:4.3]	W=39	ns	14	3.1 [2.9:4.3]	6.9 [4.8:21.2]	V=8	<.01
Reward ratio	NP	7, 17	1.0 [0.9:1.0]	1.0 [0.9:1.0]	W=69.5	ns	15	1.0 [0.9:1.0]	0.9 [0.7:0.9]	V=104	<.01
Switch time (s)	NP	7, 17	3.3 [3.1:3.5]	4.1 [3.6:5.0]	W=31	.07	14	4.4 [3.5:5.3]	10.3 [5.3:14.8]	V=0	<.001
Number of visits	NP	7, 17	19.8 [16.5:21.8]	21.2 [19.0:24.1]	W=41	ns	15	21.2 [18.4:24.9]	14.6 [12.5:16.5]	V=119	<.001
Immobility (s) <sup>1</sup>	NP	7, 17	0 [0:0]	0 [0:0]	W=56	ns	13	0 [0:0:0.0]	0.1 [0.0:0.6]	V=5	ns
Walls exploration (s) <sup>1</sup>	NP	7, 17	0.9 [0.4:1.6]	1.4 [0.7:2.0]	W=50.5	ns	14	1.4 [0.4:2.3]	4.5 [1.6:10.7]	V=18	<.05
Vigilances	NP	7, 17	0 [0:0:0.03]	0.2 [0:0:0.6]	W=42	ns	13	0.2 [0:0:0.6]	0 [0:0:0.04]	V=35	<.05
Vocalizations	NP	7, 17	0.3 [0:0:0.4]	0 [0:0:0.5]	W=62.5	ns	15	0 [0:0:0.3]	6.2 [1.3:8.4]	V=7	<.01
<b>Behavioral testing – Two-choice test</b>											
Quantities ingested											
HS intake (g)	NP	7, 15	462.5	481.8	W=54	ns	15	481.8 [331.3:565.8]	220.0 [163.5:390.4]	V=105	<.01
HS ingestion rate (g/min)	NP	8, 16	46.9 [41.5:61.9]	70.4 [46.6:87.5]	W=39	ns	15	73.2 [47.5:89.6]	41.7 [31.3:60.7]	V=102	<.05
Meal microstructure											
Eat HS frequency (n/min)	NP	8, 15	0.6 [0.5:1.1]	1.0 [0.7:1.2]	W=44	ns	15	1 [0.9:1.2]	1.4 [1.1:1.8]	V=24	<.05
Smell HS frequency (n/min)	NP	8, 15	0.03 [0:0:0.03]	0.03 [0:0:0.03]	W=42	ns	14	0.03 [0:0:0.1]	0.3 [0.2:0.8]	V=7	<.01

**Legend.** <sup>1</sup> Relative duration (behavior duration/test duration). *Acq.*: acquisition phase. *Indpdt.*: independent samples. *paired*: paired samples. Data: mean±SEM for parametric (P) or median [0.1:0.3] for non-parametric (NP) analysis. N: number of animals.  $\bar{t}$ : statistic of t-test. V: statistic of U-test. W: statistic of Wilcoxon test. df: degree of freedom

**Table 4.** Zootechnical and behavioural data in obese animals before vs. after a weight-loss intervention and in obese animals subjected to Roux-en-Y bypass (BP) or Sham treatment.

Variables	Statistical approach	Obese vs. Intervention ( <i>paired</i> )				BP vs. Sham ( <i>indpdt</i> )					
		Data		Statistic	P-value	Data		Statistic	P-value		
		N (per phase)	Obese			Interv.	N (BP, Sham)			BP	Sham
<b>Zootechnical data</b>											
Backfat thickness (mm)	P	15	40.4±2.4	15.7±2.0	t=10.8, df=14	< .001	8, 7	16.4±3.1	14.9±2.4	t=-0.37, df=13	ns
Weight (kg)	P	17	86.6±1.5	82.2±2.1	t=3.18, df=15	< .01	8, 8	79.3±3.5	85.2±2.4	t=-1.39, df=14	ns
Intake (MJ/day)	NP	17	23.4±0.4	3.6±0.0	V=136	< .001	8, 8	Controlled intake BP = Sham = 3.6MJ/day			
<b>Behavioral testing – Holeboard (Acq.)</b>											
Working memory	NP	13	0.8 [0.7:0.8]	0.8 [0.7:0.8]	V=41	ns	6, 7	0.7 [0.7:0.8]	0.8 [0.7:0.8]	W=11	ns
Reference memory	NP	13	0.3 [0.3:0.4]	0.3 [0.3:0.4]	V=31	ns	6, 7	0.3 [0.3:0.3]	0.4 [0.3:0.4]	W=14	ns
Test duration (s)	NP	12	[150.3:243.1]	77.7 [72.6:98.9]	V=1	< .001	5, 7	77.8 [66.8:110.5]	77.5 [75.5:88.8]	W=18	ns
First visits latency (s)	NP	12	6.9 [5.1:26.6]	2.2 [2.1:2.6]	V=78	< .001	6, 7	2.6 [2.3:2.8]	2.1 [2.0:2.2]	W=33	ns
Reward ratio	NP	11	0.9 [0.8:0.9]	1.0 [1.0:1.0]	V=0	< .01	6, 7	1 [1.0:1.0]	1 [1.0:1.0]	W=16	ns
Switch time (s)	NP	11	10.8 [8.9:15.7]	4.0 [3.6:4.8]	V=66	< .001	5, 7	4.4 [3.6:5.3]	4.0 [3.6:4.4]	W=22	ns
Number of visits	NP	13	14.6 [12.8:16.1]	19.7 [17.8:21.5]	V=78	< .01	6, 7	20.5 [19.5:21.5]	17.9 [16.4:21.6]	W=25	ns
Immobility (s) <sup>1</sup>	NP	11	0.2 [0.0:0.7]	0 [0.0:0.0]	V=28	< .05	5, 7	0 [0.0:0.0]	0 [0.0:0.0]	W=21	ns
Walls exploration (s) <sup>1</sup>	NP	11	4.8 [1.6:9.9]	0.2 [0.0:0.8]	V=66	< .001	5, 7	0.3 [0.0:0.7]	0.1 [0.0:0.6]	W=20	ns
Vigilances	NP	12	0 [0.0:0.05]	0 [0.0:0.06]	V=12	ns	5, 7	0 [0.0:0.1]	0 [0.0:0.1]	W=19.5	ns
Vocalizations	NP	11	6.4 [1.2:8.3]	0 [0.0:0.1]	V=66	< .001	5, 7	0 [0.0:0.0]	0 [0.0:0.2]	W=17	ns
<b>Behavioral testing – Two-choice test</b>											
<b>Quantities ingested</b>											
HS intake (g)	NP	14	226.3	477.8	V=1	< .001	6, 8	392.0	502.3	W=10	.08
HS ingestion rate (g/min)	NP	13	50.9 [37.6:63.2]	76.7 [58.5:92.7]	V=9	< .01	6, 7	65.3 [35.4:76.4]	92.1 [70.5:116.8]	W=9	ns
<b>Meal microstructure</b>											
Eat HS frequency (n/min)	NP	13	1.3 [1.0:1.6]	1.9 [1.4:2.0]	V=22	ns	6, 7	1.9 [1.9:2.0]	1.4 [1.3:1.8]	W=35	.05
Smell HS frequency (n/min)	NP	13	0.2 [0.2:0.5]	0.9 [0.7:1.1]	V=13	< .05	6, 8	1.1 [0.9:1.2]	0.8 [0.6:0.9]	W=36	ns

**Legend.** <sup>1</sup> Relative duration (behavior duration/test duration). Acq.: acquisition phase. *indpdt*: independent samples. *paired*: paired samples. Data: mean±SEM for parametric (P) or median [Q1:Q3] for non-parametric (NP) analysis. N: number of animals. t: statistic of t-test. V: statistic of U-test. W: statistic of Wilcoxon test. df: degree of freedom. BP

**Table 5.** Plasma and feces analyses in lean animals fed a standard diet (SD) vs. Western diet (WD), and in normal-weight vs. obese animals fed a WD.

Variables	Statistical approach	SD vs. WD ( <i>indpdt</i> )			WD vs. Obese ( <i>paired</i> )					
		N (SD, WD)	Data	P-value	WD	Data	P-value			
<i>Glucose tolerance</i>										
Glucose (mMol)	NP	7, 19	4.3 [4.0:4.8]	4.6 [4.4:4.9]	W=51	ns	4.6 [4.4:4.9]	5.4 [5.1:5.7]	V=7	< .001
Insuline (µU/mL)	NP	6, 19	20.3 [13.0:24.2]	19.6 [14.3:21.6]	W=67	ns	17.6 [14.5:22.0]	35.4 [24.4:60.4]	V=3	< .001
<i>Gut hormones</i>										
Leptine (ng/mL)	NP	7, 18	1.6 [1.6:2.3]	2.2 [1.6:2.5]	W=65.5	ns	1.6 [1.6:2.6]	19.9 [12.8:35.7]	V=1	< .001
Ghreline (pg/mL)	NP	7, 19	394.9 [384.5:504.1]	350.0 [350.1:481.7]	W=75	ns	418.2 [350.4:488.7]	234.0 [190.3:285.1]	V=153	< .001
<i>Microbiota activity</i>										
SCFA (mmol/kg feces)	NP	8, 20	58.6 [24.9:105.3]	20.1 [11.7:29.9]	W=128	< .05	21.0 [12.2:30.8]	29.5 [11.1:40.8]	V=49	ns

**Legend.** *indpdt*: independant samples. *paired*: paired samples. Data: mean±SEM or median [Q1:Q3] for parametric (P) or non parametric (NP) analysis respectively.

**Table 6.** Plasma and feces analyses in obese animals before vs. after a weight-loss intervention and in obese animals subjected to Roux-en-Y bypass (BP) or Sham treatment.

Variables	Statistical approach	N (per phase)	Obese vs. Intervention ( <i>paired</i> )			BP vs. Sham ( <i>indpdt</i> )				
			Obese	Data	P-value	BP	Data	P-value		
<i>Glucose tolerance</i>										
Glucose (mMol)	NP	15	5.4 [5.0:5.8]	5.1 [4.8:5.2]	V=97	< .05	5.0 [4.8:5.2]	5.1 [4.8:5.5]	W=27	ns
Insuline (µU/mL)	NP	15	38.2 [24.9:56.0]	21.5 [11.4:29.5]	V=118	< .01	22.4 [11.7:33.4]	19.7 [11.3:25.6]	W=34	ns
<i>Gut hormones</i>										
Leptine (ng/mL)	NP	16	22.1 [13.1:30.3]	6.9 [5.4:13.3]	V=134	< .001	6.9 [5.3:13.0]	9.1 [5.7:14.6]	W=27.5	ns
Ghreline (pg/mL)	NP	14	237.1 [190.4:293.4]	411.4 [347.9:457.0]	V=0	< .001	422.8 [305.4:478.9]	391.2 [356.0:428.0]	W=33	ns
<i>Microbiota activity</i>										
SCFA (mmol/kg feces)	NP	12	32.0 [8.4:41.0]	45.5 [34.0:50.0]	V=19	ns	48.9 [43.8:72.3]	35.3 [9.8:45.8]	W=31	< .05

**Legend.** *indpdt*: independant samples. *paired*: paired samples. Data: mean±SEM or median [Q1:Q3] for parametric (P) or non-parametric (NP) analysis respectively. BP

## SUPPLEMENTAL DATA

**Supplemental Table 1.** Ration allocated to each dieting group, per sex and per period during phase 1, 2 and 3, during testing periods: Holeboard (acquisition phase) and Two-choice test.

Feed Period / Sex	Phase 1 - Normalweight				Phase 2 - Obese		Phase 3 - Intervention	
	STD (SD group)		HFS (WD group)		HFS		STD	
	g	MJ	g	MJ	g	MJ	g	MJ
<b>Holeboard</b>								
Males – morning before test	340	2.5	240	2.6	250	1.8	250	2.7
Males – afternoon after test	340	2.5	240	2.6	700	7.5	250	2.7
Females – morning before test	325	2.4	240	2.6	250	1.8	250	2.7
Females - afternoon after test	325	2.4	240	2.6	700	7.5	250	2.7
<b>Two-choice feed test</b>								
Males - morning before test	680	4.9	480	5.2	990±20	10.7	500	3.6
Females - morning before test	650	4.7	450	4.9	990±21	10.7	500	3.6

**Supplemental Table 2:** Food transition’s modalities in grams (g) of food and megajoules (MJ) per day

Transition days	HFS pellets (g)		STD flour (g)		Total (g) + water (2L)	
	g	MJ	g	MJ	g	MJ
D1	406	4.38	367	2.67	773 + water	7.05
D2	243	2.63	608	4.42	852 + water	7.05
D3	81	0.88	849	6.18	931 + water	7.05
D4 - Surgery	0	0.00	970	7.05	970 + water	7.05

**Supplemental Table 3:** Post-surgery feeding plan – standard food (STD)

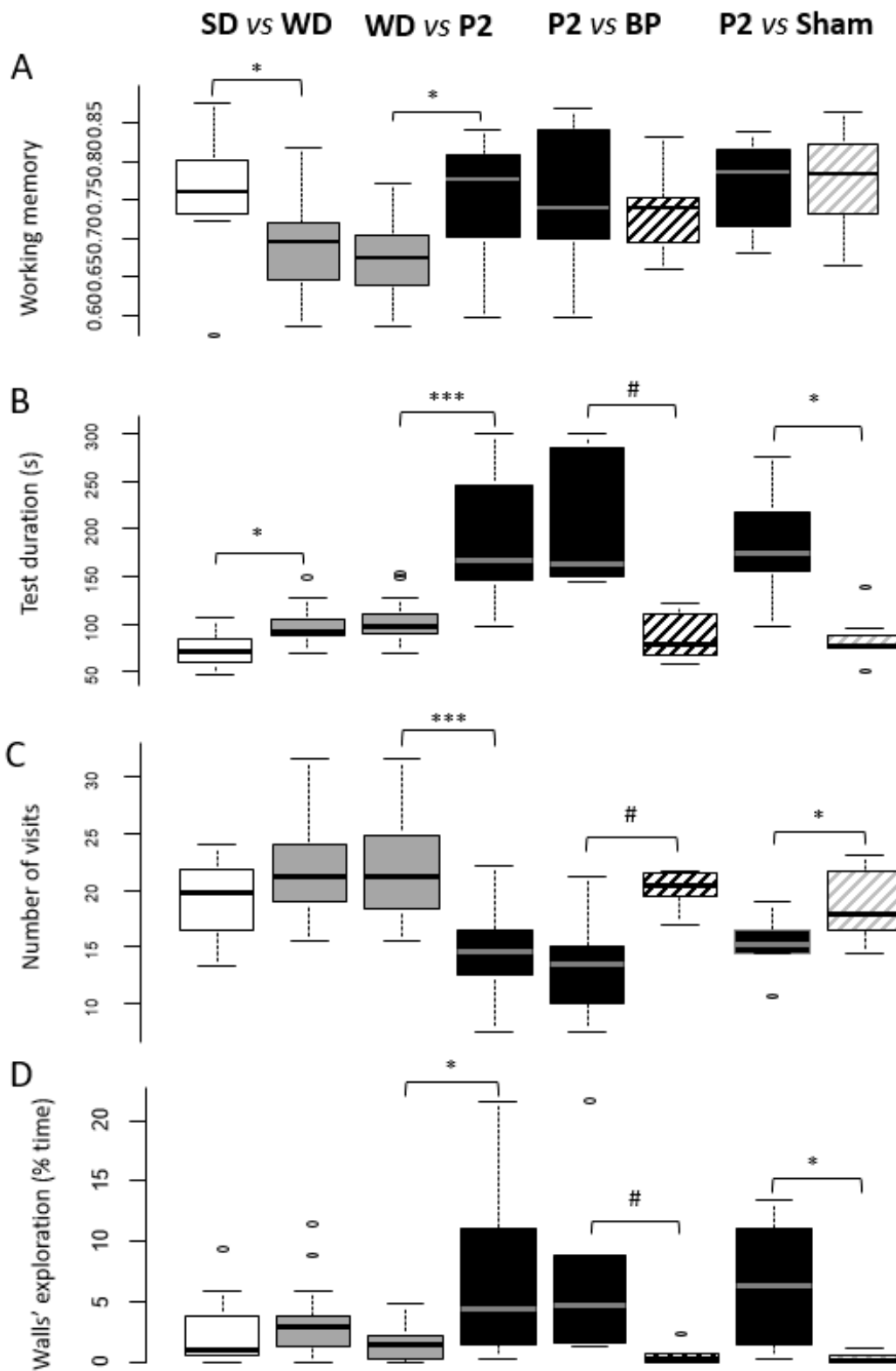
Ration	Quantity	Type	Condition
	(g STD flour + ml water)		
R1	100 + 200	soup	-
R2	200 + 500	soup	no leftovers in R1
R3	300 + 700	soup	no leftovers in R2
R4	400 + 900	soup	no leftovers in R3
R5	500 + 1000	soup	no leftovers in R4
R6	500	pellets	1 month after surgery

**Supplemental Table 4.** Individuals list and involvement in experiment.

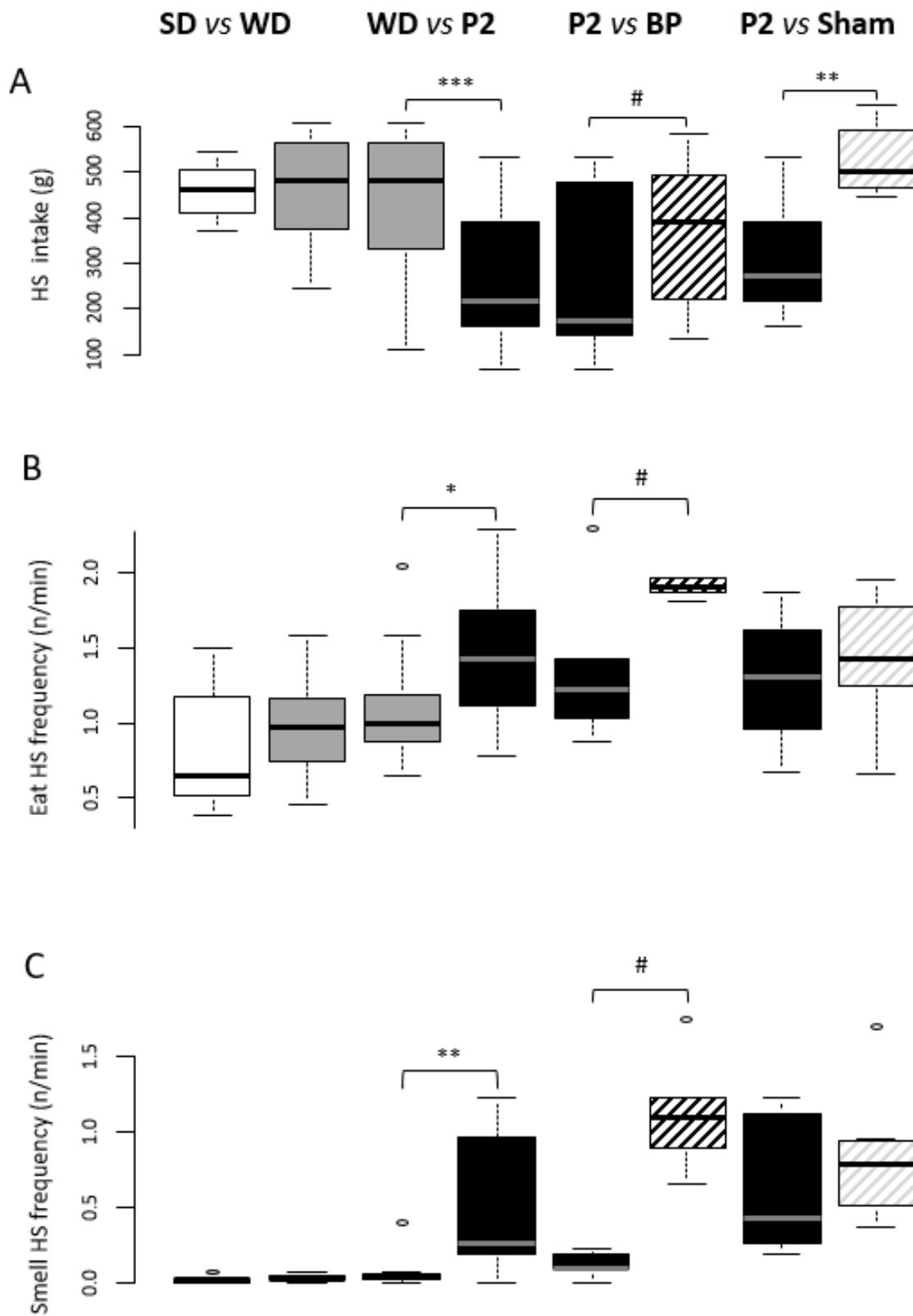
Individuals	Sex	Diet in P1	Status in P3	Holeboard			Two-choice test			PET-scan		
				P1	P2	P3	P1	P2	P3	P1	P2	P3
1	F	SD	-	1	0	0	1	0	0	1	0	0
2	F	SD	-	1	0	0	1	0	0	1	0	0
3	F	SD	-	na	0	0	1	0	0	1	0	0
4	F	SD	-	1	0	0	1	0	0	1	0	0
5	M	SD	-	1	0	0	1	0	0	1	0	0
6	M	SD	-	1	0	0	1	0	0	1	0	0
7	M	SD	-	1	0	0	1	0	0	1	0	0
8	M	SD	-	1	0	0	1	0	0	1	0	0
9	F	WD	-	1	1	0	1	1	0	1	0	0
10	F	WD	-	1	0	0	0	na	0	0	0	0
11	M	WD	-	1	na	‡	1	‡	‡	1	‡	‡
12	F	WD	BP	1	na	1*	0	na	1	0	1	1
13	F	WD	BP	na	na	na	1	1	1	1	1	1
14	F	WD	BP	1	1	1	1	1	1	1	1	1
15	F	WD	BP	1*	1*	1*	1	1	1	1	1	1
16	M	WD	BP	1	1	1	1	1	1	1	1	1
17	M	WD	BP	1*	1*	1	1	1	1	1	1	1
18	M	WD	BP	1*	1*	1	1	1	1	1	1	1
19	M	WD	BP	1	1	0	0	1	0	0	0	1
20	M	WD	BP	na	1	‡	1	1	‡	1	1	‡
21	F	WD	Sham	1	1	1	1	1	1	1	1	1
22	F	WD	Sham	1	1	1	1	1	1	1	1	na
23	F	WD	Sham	na	na	na	1	1	1	1	1	1
24	F	WD	Sham	1	1	1	1	1	1	1	1	1
25	M	WD	Sham	1	1*	1	0	1	1	0	1	1
26	M	WD	Sham	1	1	1	1	1	1	1	1	1
27	M	WD	Sham	1	1	1	1	1	1	1	1	1
28	M	WD	Sham	1	1	1	1	1	1	1	na	1
<b>Total available</b>				28	20	16	28	20	16	28	20	16
<b>Sample used</b>				28	20	16	24	17	16	24	16	16
<b>Actually tested</b>				24	15	13	24	17	15	24	15	15

**Legend.** F: female, M: male, SD: standard diet, WD: western diet, BP: Roux-en-Y gastric *bypass*, Sham: *sham-operated*, 1: tested, 1\*: removed from analysis for some variables (if data out of mean  $\pm$  2SD), 0: untested, na: totally removed from test/analysis, ‡: dead

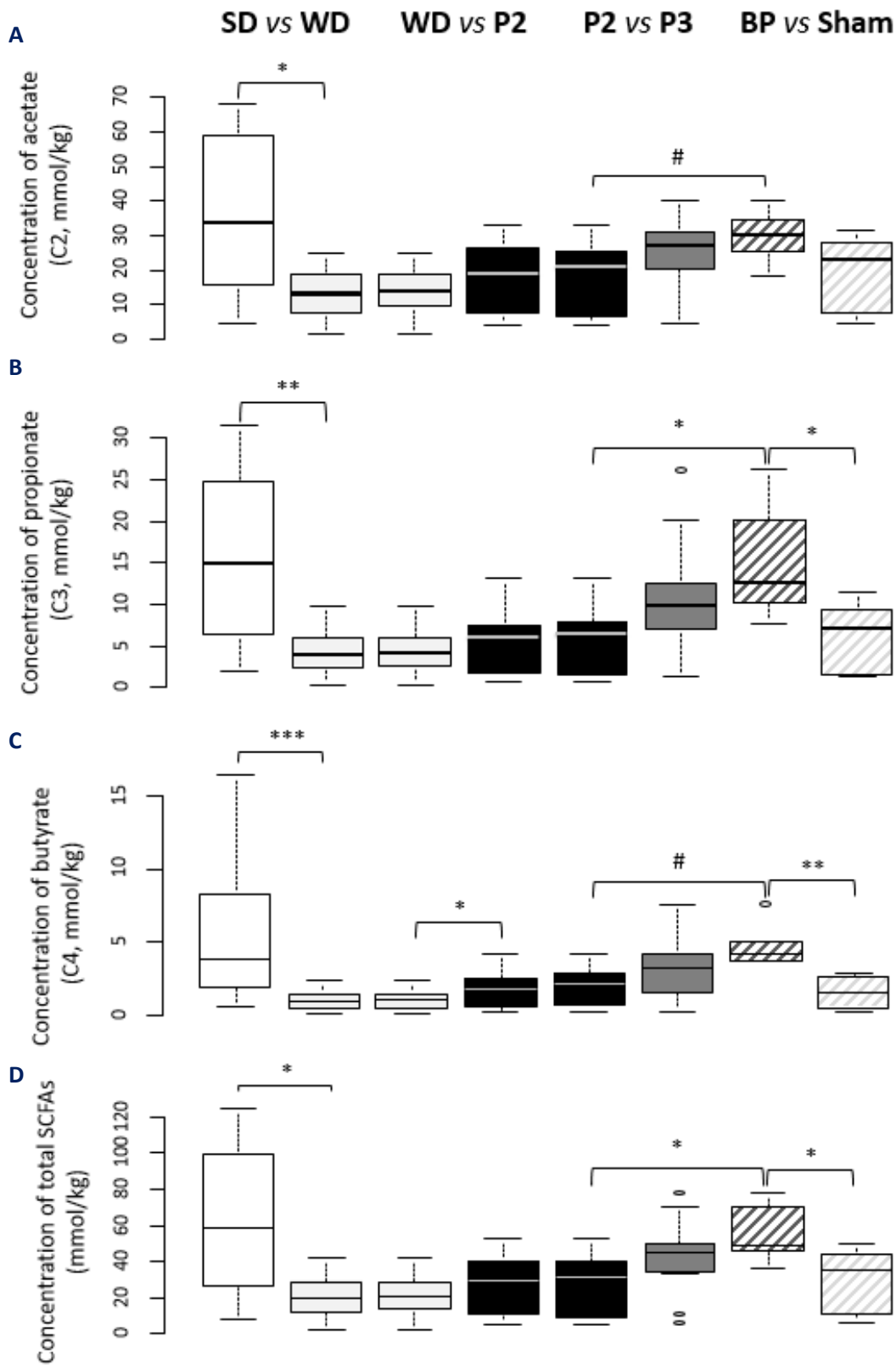




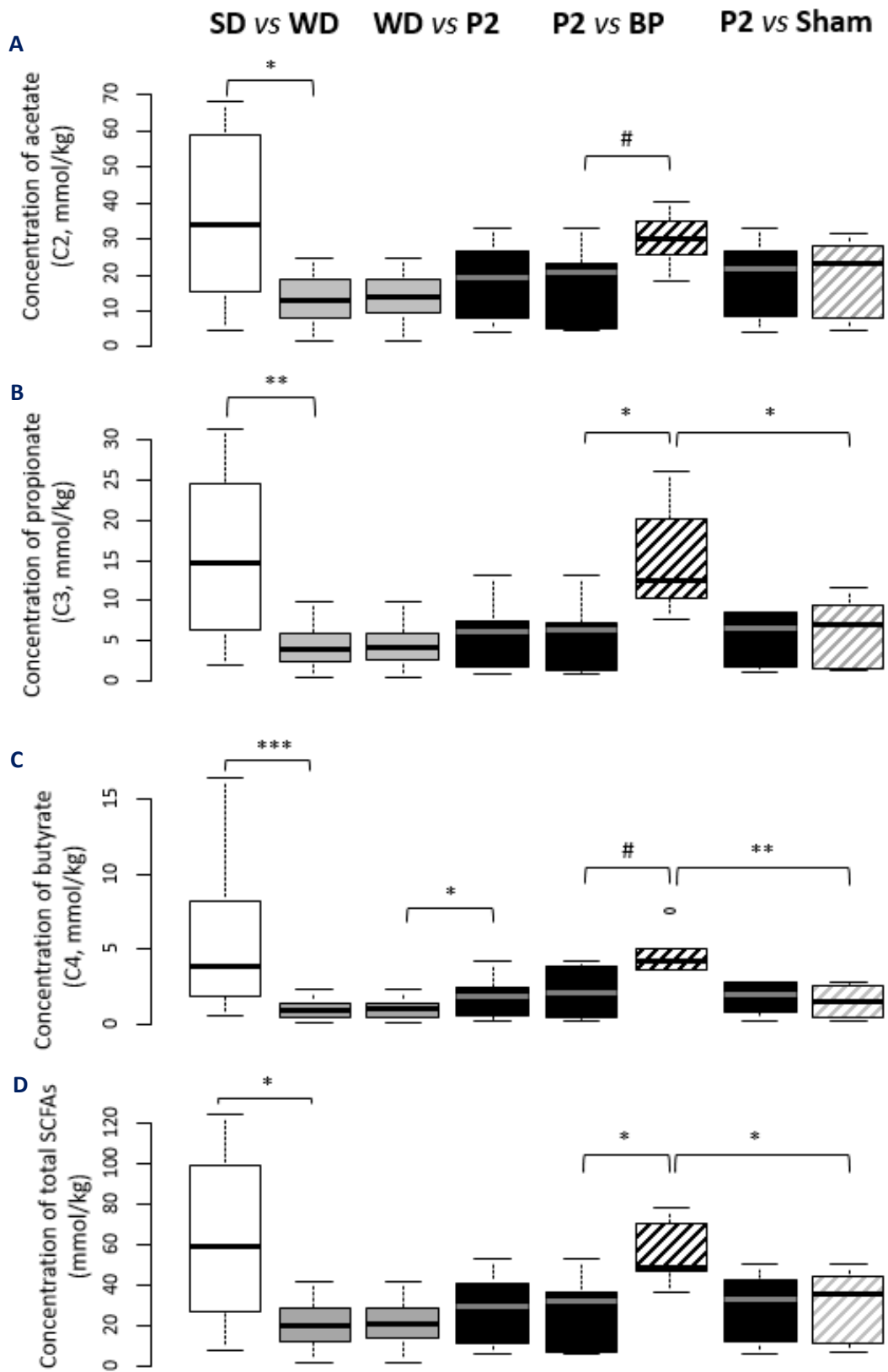
**Supplemental Figure 1.** A) Working memory scores, B) Test duration, C) Number of visits and D) Walls' exploration (%time) during the holeboard test. Comparisons between lean SD (white) and lean WD (light grey); between lean WD and obese (black); between obese intended for BP (black) and post-interventions BP (hatched dark grey), and between obese intended for Sham (black) and post-interventions Sham (hatched light grey).



**Supplemental Figure 2.** A) High-sucrose (HS) feed intake (g), B) “Eat” HS frequency (n/min) and C) “Smell” HS frequency (n/min) during the two-choice feed test results. Comparisons between lean SD (white) and lean WD (light grey); between lean WD and obese (black); between obese intended for BP (black) and post-interventions BP (hatched dark grey), and between obese intended for Sham (black) and post-interventions Sham (hatched light grey).



**Supplemental Figure 3.** Fecal concentration (mmol/kg) of Short Chain Fatty Acids (SCFAs) with **A)** Acetate, **B)** Propionate **C)** Butyrate and **D)** Total SCFAs (all pooled together). Comparisons between lean SD (white) and lean WD (light grey); between lean WD and obese (black); between obese and post-interventions with BP and Sham pooled together (dark grey), and between BP (hatched dark grey) and Sham (hatched light grey).



**Supplemental Figure 4.** Fecal concentration (mmol/kg) of Short Chain Fatty Acids (SCFAs) with **A)** Acetate, **B)** Propionate **C)** Butyrate and **D)** Total SCFAs (all pooled together). Comparisons between lean SD (white) and lean WD (light grey); between lean WD and obese (black); between obese intended for BP (black) and post-interventions BP (hatched dark grey), and between obese intended for Sham (black) and post-interventions Sham (hatched light grey).



## Bilan de l'Article 2 et transition

D'un point de vue comportemental, cette étude a montré que l'exposition chronique à un régime WD était en mesure d'altérer les capacités cognitives des animaux, en touchant plus particulièrement la mémoire de travail. Le développement de l'obésité s'est accompagné de l'émergence de comportements assimilables à des attitudes anxio-dépressives supprimées par la perte de poids.

D'un point de vue cérébral, en réponse à une stimulation orale sucrée, l'exposition au régime WD a conféré aux animaux un pattern de réponses cérébrales semblant traduire une remémoration et une focalisation de l'attention sur le stimulus, caractéristiques observées chez des individus présentant une addiction en situation de *craving*. L'effet du développement de l'obésité n'a malheureusement pas pu être exploré en raison de contraintes expérimentales. Si l'on s'appuie sur la littérature pour tenter d'inférer sur le mécanisme induit par l'obésité, l'obésité est généralement associée à une augmentation de la réponse des aires gustative d'évaluation hédonique (insula+OFC), d'expression de *liking* (NAc), de contrôle de schémas moteurs routiniers (PUT) et de coloration émotionnelle (AMY). A l'inverse, des études ont montré une désactivation des aires cognitivo-attentionnelles et mnésiques (dlPFC+HPC) et de la régulation comportementale (CAU, régule l'impulsivité). En revanche, la perte de poids s'accompagne d'une réponse cérébrale accrue dans le cortex gustatif (insula), les aires cognitives (aPFC) et de modulation de l'attention (dpCC), la chirurgie bypass induisant une réponse augmentée dans le striatum dorsal (CAU+PUT) impliqué dans la régulation (~inhibition et codages de nouvelles association stimulus-récompense) des comportements dirigés vers un but.

Ainsi, les effets cérébraux observés en réponse à une stimulation orale sucrée chez les individus normopondéraux exposés au WD semblent corroborer la thèse de la sensibilisation

(*Incentive-sensitization theory*) qui découle de cette exposition chronique. En revanche, l'activation accrue de l'insula post-intervention ne concorde pas avec un phénomène de « *reverse* » par rapport au phénotype cérébral obèse attendu, qui suppose une activation accrue de l'insula/OFC par rapport aux sujet normopondéraux. Cependant, cela semble cohérent avec une acuité gustative optimisée (bien que toutes les études ne s'accordent pas sur la perception gustative pré/post-chirurgie). La perte de poids n'induit pas de réduction du métabolisme cérébral dans les aires habituellement hyperactivées chez les obèses, mais optimise la réponse d'autres structures (aPFC et dpCC). Cela réfuterait l'hypothèse de basculement inverse (exception faite du CAU qui est « réactivé » post-chirurgie alors qu'il est connu pour être désactivé chez les obèses) des processus cérébraux entre prise et perte de poids pour conduire à une hypothèse de « prise de relais » de structures connexes, dont l'activité viendrait compenser et contrôler celles du système de récompense « épuisées » par la stimulation chronique induite par l'hyperphagie d'aliments hautement palatables.

Cette étude a permis de préciser la nature de la dynamique cérébrale induite par les variations pondérales et a permis de mettre en évidence les effets délétères de la consommation chronique d'aliments palatables denses en énergie y compris en conditions asymptomatiques, c'est-à-dire en l'absence de surpoids.

Cette configuration cérébrale altérée à l'état normopondéral est donc susceptible de biaiser nos choix alimentaires en faveur d'aliments denses en énergie malgré une potentielle volonté d'évitement.

C'est ce que nous avons tenté de comprendre par l'exploration des mécanismes cognitifs mis en jeu lors de choix alimentaires, comportant un dilemme ou non, chez l'humain.

L'article qui suit concerne les résultats de l'étude pilote menée sur 16 volontaires qui avait pour objectifs de i) valider le protocole général de l'étude en projet, et ii) implémenter une nouvelle base de données d'images alimentaires créée dans notre laboratoire.

Étant donné le faible effectif de cette étude pilote, la comparaison intergroupe visant à évaluer l'impact d'une exposition chronique à une alimentation type WD (groupe humain *Western-type consumer*, WTc, équivalent WD chez le porc) comparée à l'exposition à un régime privilégiant des aliments moins denses en énergie (groupe humain *Prudent-type consumer*, PTc, équivalent SD chez le porc) n'a pas pu être effectuée.

En revanche, cette étude nous a permis de valider le protocole et d'identifier les structures cérébrales recrutées en situation de choix alimentaires, nous permettant ainsi de préciser nos hypothèses pour l'étude humaine *per se* sur 50 volontaires (non incluse dans cette thèse car toujours en cours).





# ARTICLE 3

## ARTICLE 3

### **Implémentation d'une nouvelle base de données d'images alimentaires pour la validation d'une étude pilote de tâche de choix en IRMf chez des volontaires sains présentant des habitudes alimentaires contrastées**

**Yentl Gautier<sup>1,#</sup>, Paul Meurice<sup>1,#</sup>, Nicolas Coquery<sup>1</sup>, Aymery Constant<sup>1</sup>, Elise Bannier<sup>2</sup>, Yann Serrand<sup>1</sup>, Jean-Christophe Ferré<sup>2,3</sup>, Romain Moirand<sup>1</sup>, David Val-Laillet<sup>1\*</sup>**

<sup>1</sup> Inra, Inserm, Univ Rennes, CHU Rennes, Nutrition Metabolisms Cancer, NuMeCan, Rennes, France

<sup>2</sup> Univ Rennes, Inria, CNRS, Inserm, IRISA UMR 6074, Visages U1128, France

<sup>3</sup> CHU Rennes, Radiology Department, Rennes, France

**En révision dans *Frontiers in Psychology***

#### Résumé :

**Contexte :** Comprendre les processus neuronaux impliqués dans la prise de décision et les choix alimentaires est crucial pour développer des stratégies préventives et curatives efficaces contre les troubles de l'alimentation et l'obésité.

**Objectif :** Cette étude pilote visait à valider un modèle expérimental explorant l'impact des habitudes alimentaires contrastées sur les réponses du cerveau aux stimuli visuels alimentaires, impliquant ou non un conflit interne chez des adultes en bonne santé, de poids normal. Une nouvelle base de données d'images d'aliments a été créée, afin de correspondre aux habitudes alimentaires françaises, et de s'affranchir de tout biais culturel. Cette base de données a ensuite été testée dans le cadre d'une tâche de choix alimentaire cognitif IRMf.

**Matériels et Méthodes :** Une population de 16 volontaires a été recrutée au sein du laboratoire et dans l'entourage. Pour identifier différentes habitudes alimentaires chez nos participants, une analyse en composantes principales (PCA) et une classification hiérarchique ascendante (HAC) ont été effectuées sur les réponses à un questionnaire de fréquence de

consommation alimentaire (FCFQ). Les participants ont ensuite noté les images alimentaires de notre base en fonction de leur appréciation hédonique (de 1 : *je n'aime pas du tout* à 10 : *j'aime beaucoup*) et évalué leur densité énergétique (de 1 : *très peu calorique* à 10 : *très calorique*). Enfin, ils ont participé à un test à deux choix au cours de l'IRMf, dans lequel ils ont choisi entre des aliments riches (HE) et pauvres en énergie (LE), dans une condition de Liking similaire (SL, choix entre des aliments ayant une évaluation hédonique similaire), et une condition de Liking différent (DL, choix entre des aliments ayant une évaluation hédonique différente). Dans les deux conditions de choix, il y avait toujours un aliment au moins deux fois plus calorique que l'autre, en DL, l'aliment le plus calorique étant toujours celui qui avait reçu l'appréciation hédonique la plus élevée de sorte à générer un dilemme entre attentes hédoniques et objectif santé.

**Résultats :** La nouvelle base de données d'images alimentaires contient 160 photographies comprenant des entrées, des plats principaux et des desserts, et présentant un large spectre de contenus énergétiques.

Deux sous-groupes ont été décrits, c'est-à-dire les consommateurs du type Prudent (PTc, N = 9) par rapport aux consommateurs du type occidental (WTc, N = 7), où le groupe WTc affichait une consommation plus élevée d'aliments palatables denses en énergie que le PTc ( $P < 0,05$ ). Les deux groupes ont évalué correctement le contenu calorique des plats (de  $r = 0,72$  à  $r = 0,79$ ,  $P < 0,001$ ). Le groupe WTc a montré une forte corrélation entre l'évaluation hédonique et l'évaluation calorique des aliments par rapport au PTc ( $r = 0,77$  et  $r = 0,36$  respectivement,  $P < 0,001$ ). Pendant le test cognitif en IRMf, le groupe WTc a sélectionné plus fréquemment des aliments HE que le groupe PTc ( $P < 0,05$ ). Les analyses par IRMf (sur la population complète, pas d'analyse de groupe) ont montré que la condition DL provoquait l'activation du dACC, impliqué dans la gestion des conflits internes, contrairement à la condition SL, et que le choix d'aliments LE impliquait des processus cognitifs de haut niveau

avec une activation plus importante de l'hippocampe et du gyrus fusiforme par rapport aux choix d'aliments HE. Globalement, cette étude pilote a validé le questionnaire et la procédure basée sur l'IRMf évaluant le processus de prise de décision au cours d'une tâche cognitive de choix d'un aliment avec et sans conflit interne, en utilisant notre nouvelle base de données d'images de produits alimentaires.

# **Implementation of a new food picture database for validating a pilot fMRI cognitive food-choice task in healthy volunteers with contrasted eating habits**

**Yentl Gautier<sup>1,#</sup>, Paul Meurice<sup>1,#</sup>, Nicolas Coquery<sup>1</sup>, Aymery Constant<sup>1</sup>, Elise Bannier<sup>2</sup>, Yann Serrand<sup>1</sup>, Jean-Christophe Ferré<sup>2,3</sup>, Romain Moirand<sup>1</sup>, David Val-Laillet<sup>1,\*</sup>**

<sup>1</sup> Inra, Inserm, Univ Rennes, CHU Rennes, Nutrition Metabolisms Cancer, NuMeCan, Rennes, France

<sup>2</sup> Univ Rennes, Inria, CNRS, Inserm, IRISA UMR 6074, Visages U1128, France

<sup>3</sup> CHU Rennes, Radiology Department, Rennes, France

# Both authors contributed equally to this work.

\* Correspondence: David Val-Laillet, INRA UMR1341 NuMeCan, 35590 St Gilles, France  
[david.val-laillet@inra.fr](mailto:david.val-laillet@inra.fr)

## ABSTRACT

Understanding the neuronal processes involved in decision-making and food choices is crucial to develop efficient preventive and curative strategies against eating disorders and obesity. This pilot study aimed at validating an experimental design exploring the impact of contrasted dietary habits on brain responses to food visual stimuli involving or not an internal conflict in healthy normal-weight adults.

For this purpose, we created and implemented a new food picture database, matching French eating habits, and tested it in an fMRI cognitive food-choice task. To identify different eating habits in our participants, a principal component analysis (PCA) and a hierarchical ascendant classification (HAC) were performed on responses to a food consumption frequency questionnaire (FCFQ). The participants also evaluated the energy density and liking of all food pictures. Finally, they participated in a two-choice test during fMRI, in which they chose between high- (HE) *versus* low-energy (LE) foods, under both a Similar Liking condition (SL, choice between foods with similar hedonic appraisal), and a Different Liking condition (DL, choice between foods with different hedonic appraisal). The new food picture database contains 160 photographs including starters, main courses and desserts, and presenting a broad-spectrum of energy content.

Two subgroups were described, *i.e.* Prudent-type (PTc, N=9) *vs.* Western-type (WTc, N=7) consumers, where the WTc group showed higher consumption of high-energy palatable foods than PTc ( $P<0.05$ ). Both groups evaluated correctly the caloric content of dishes (from  $r=0.72$  to  $r=0.79$ ,  $P<0.001$ ). The WTc group showed a higher correlation between liking and caloric evaluation as compared to PTc ( $r=0.77$  and  $r=0.36$  respectively,  $P<0.001$ ). During the fMRI cognitive test, the WTc group selected more frequently HE foods than the PTc group ( $P<0.05$ ). The fMRI analyses showed that the DL condition elicited the activation of dACC, involved in internal conflict monitoring, whereas SL condition did not, and that LE food choice involved high-level cognitive processes with higher activation of the hippocampus and fusiform gyrus compared to HE food choice. Overall, this pilot study validated the questionnaire and fMRI-based procedure assessing decision-making processing during a food choice cognitive task with and without internal conflict, using of our new food picture database.

**Key words:** eating habits, decision-making, brain, internal conflict, healthy subjects

## INTRODUCTION

Chronic exposure to visual representations of highly palatable foods *via* the advertising media targeting especially children and adolescents (Escalon and al., 2014) leads to an appeal for highly available palatable and energy-dense foods. This is now considered as a major factor in the emergence and increase of nutritional diseases, disordered eating behaviors, and obesity (Lobstein et al., 2004; Sturm and Hattori, 2012; Taubes, 1998). Weight gain is the result of a prolonged energy imbalance, leading to fat mass accumulation. In the most severe cases, the use of bariatric surgery can provide an effective solution to ensure weight loss, but this strategy is not always efficient, involves a risk of significant complications associated to severe dietary constraints for operated patients, and in some instances the emergence of new forms of addiction (*e.g.* alcohol) (King et al. 2012).

Alternative strategies, such as cognitive-behavioral or brain modulation therapies, aim at regaining control over the emotional and motivational processes. The development of these alternative strategies aim at modifying food choices and decision towards healthy habits, and is essentially based on reshaping and reeducating the neurocognitive mechanisms involved in reward processing and food motivation, which are known to be impaired in addict (according to Yale Food Addiction Scale –YFAS (Gearhardt, 2011)) and obese subjects (Brooks et al., 2013; Gearhardt, 2011; Eric Stice et al., 2008). Many studies have described the parallel between the abuse of fatty/sweet foods, obesity, and drugs of abuse, and their similar impact on the neural circuitry of pleasure, consumption behavior and health in general (Levine et al., 2003, Volkow et al., 2012). However, if the neurological phenotype of eating disorders is poorly known (Val-Laillet et al., 2015, Ziauddeen et al., 2015), it is known that behavioral and cerebral features related to hedonic functions are different in obese compared to healthy subjects (Stice et al., 2010, a, Stoeckel et al., 2008, Yokum et al., 2011), likely to promote consumption behavior, and foster the chronicity of this behavior through a mechanism of habituation or even conditioning (Robinson and Berridge, 2008, 2000). Studies already showed that obese women presented an acute brain activity in gustatory and somatosensory cortices, as well as reward circuit in response to visual palatable food cues (Eric Stice et al., 2008; Stoeckel et al., 2008a, 2009).

Because obesity results from a long time exposure to energy imbalance, including consumption of high-energy foods to the detriment of healthy foods, risk prediction and prevention rely on improving the understanding of how individual eating habits shape brain responses to food signals even before weight gain. If the effects of obesity on brain responses to food cues are being more thoroughly described, it is still difficult to discriminate the respective roles of increased body weight and exposure to a deleterious diet in itself. Van der Laan and colleagues showed that healthy, *i.e.* normal-weight, weight-concerned women did not experience any conflict in an eliciting self-control dilemma condition (tasty food temptation), contrary to common assumption. These results suggest that failure in self-control could be explained by a lack of internal conflict experience in daily life (Van der Laan et al., 2014). Thereby, the self-regulation theory supposes an internal conflict experience when facing a food choice challenging a long-term limited intake goal (Fishbach et al., 2003). Thus, we do not know yet to what extent the chronic consumption of palatable foods (independently of weight gain), can condition the emergence of neuronal plasticity and the implementation of the *shift* (from “controlled eating” to “uncontrolled eating”) within the hedonic processes and cognitive systems that regulate food choices and intake. However, in the context of cognitive therapies or interventional strategies aimed at regaining control over the motivational processes, it is essential to target the neurocognitive mechanisms involved in food choices and



decisions, as well as the levers for modulating motivation (Yokum & Stice, 2013, Val-Laillet et al., 2015). It is therefore important to know how these brain areas of interest respond when the subject is confronted with food temptation and decision-making.

The first objective of this pilot study was to validate a general experimental design aimed at exploring the impact of contrasted dietary habits on food choice brain processing, involving or not the monitoring of an internal conflict (or dilemma), in healthy normal-weight adults. The first step of this work was to check the relevance of a questionnaire-based approach (Food Consumption Frequency Questionnaire – FCFQ) to discriminate two relevant subgroups amongst volunteers, respectively presenting high and low consumption frequency of “unhealthy” palatable food items (*e.g.* high-calorie, high-sugar/fat, or of which excessive consumption is associated to some diseases). Knowing the numerous possible bias driven by surveys using auto-administrated questionnaires (Choi and Pak, 2005), the consistency of this declarative food consumption frequency was controlled *via* food liking and wanting tasks, respectively performed before and during fMRI. We hypothesized that the group presenting a high frequency consumption of palatable foods according to the FCFQ should present a higher liking for such food according to the liking task, and should choose more palatable foods during fMRI wanting task, compared to the low frequency consumer group.

The fMRI wanting task was designed to elicit, in half of the situations, an internal conflict when individuals had to choose between a high- (HE) *versus* a low-energy (LE) food. Alternation between conflict and conflict-free situations corresponded respectively to Different (DL) and Similar Liking (SL) fMRI conditions. Well segregated brain responses were expected in both SL and DL conditions, and between HE and LE choices to validate this procedure: DL condition was hypothesized to involve conflict monitoring areas, such as cingulate cortex (Botvinick et al., 1999; Carter et al., 2000; Paus, 2001; Walton et al., 2003) whereas choice without dilemma, *i.e.* SL condition, may activate more the working memory areas such as dlPFC (Fletcher, 2001).

The second objective of this work was to implement the use of a new food picture database in the context of fMRI imaging and cognitive food-choice task based on food pictures. Food pictures databases are a widespread tool in order to assess brain responses to external food cues in normal and pathological conditions. Many databases already exist (Blechert et al., 2014, Charbonnier et al., 2016, Feroni et al., 2013), but none included dishes typical of French eating habits. This study provides a new food picture database designed to match with local typical French cuisine in institutional catering, therefore avoiding any cultural bias in food choice task, and to offer a broad-spectrum of energy content and dishes. To test the relevance of pictures for neuro-behavioral studies, pictures from this database were used in the current study: real caloric density was compared with the caloric density estimated by our volunteers, and pictures were implemented in liking and fMRI wanting tasks.

## **MATERIALS & METHODS**

### **Ethics statement**

This study was approved by the Ethics Committee Ouest V, Rennes (*Comité de Protection des Personnes Ouest V*), reference number: 11/43-832, study number: 2011-A01531-40. Prior to experiment, subjects were given detailed information about the procedure and provided

written informed consent. Participants were unpaid for their participation. Only travel expenses were refunded in the form of bus tickets.

## **Participants**

*Participants.* Participants were 16 healthy men and women living in France for at least one year (sex ratio = 50/50), aged  $29.2 \pm 6.2$  years, with an average BMI of  $21.3 \pm 2.3$ . The participants met the following inclusion criteria: between 18 and 40 years old, normal BMI between 18 and 25, right-handed. All the participants were Caucasian and native French speakers. Half of the participants were recruited in our research institute amongst students and scientists. Others had heard about the study and had contacted the research group for participation. Only 6 participants over 16 had a background in nutrition.

*Recruitment.* Participants were excluded if athletes, persons with substance use or eating disorders (tobacco, alcohol, drug, food – bulimia/anorexia), food taboos – whether for ideological (vegetarianism, veganism), religious or health (allergy, intolerances) reasons – pregnant women, people without health insurance and/or insufficient knowledge of French language. These selection criteria were chosen to recruit a relatively homogenous group of healthy volunteers without any addiction or eating disorder, who could understand clearly the instructions and evaluate the food pictures without any extreme beliefs or taboos related to food consumption.

Participants were selected using the following self-administered paper questionnaires. The Ricci & Gagnon questionnaire assessed physical activity levels and participants were excluded in case of high physical activity level representing by a score  $> 32$  (Ricci and Gagnon, n.d.). The *Alcohol Use Disorders Identification Test* (AUDIT) questionnaire assessed drinking patterns, and excluded excessive drinkers defined as score  $> 7$  for women and  $> 8$  for men (Saunders et al., 1993). The *Car, Relax, Alone, Forget, Friends, Trouble* (CRAFFT) questionnaire assessed substance-related risks and problems in adolescents, excluding participants if score  $> 2$  “yes” (Knight et al., 2002). The *Sick, Control, One stone, Fat, Food* (SCOFF) questionnaire assessed the possible presence of an eating disorder, participants were excluded if score  $> 1$  “yes” (Morgan et al., 1999). Questions related to smoking and e-cigarette consumption excluded daily smokers, because of nicotine impact on eating behavior and sensory abilities, occasional smokers were included (consumption frequency  $< 1/\text{day}$ ).

### **Step 1: Eating habits-based group definition**

*Questionnaire.* The 16 selected participants were asked to complete a Food Consumption Frequency Questionnaire (FCFQ) (Deschamps et al., 2009). The questionnaire was computerized under TypeForm® online free software (Muñoz and Okuniev, 2012). In our study, we chose to conserve only the palatable food items (N=56, no picture, text only) that are usually associated with risky eating habits, and of which the consumption frequency must remain low according to the French PNNS (Programme National Nutrition Santé – National Nutrition & Health Program). The rationale was to discriminate our volunteers according to their consumption frequency of these specific food items, and not on their consumption frequency of healthy food items such as fruits and vegetables. As a consequence, the “unhealthy” palatable food items included high-fat high-sugar/salt processed foods (e.g. burgers, pizzas, delicatessens, cheeses, candies, etc.), but also meat because high consumption of (red and processed) meat is associated with many diseases such as cancer, overweight and

metabolic disorders (Micha et al., 2010). Natural and non-processed food items (*e.g.* fruits, vegetable, unprocessed cereals, *etc.*) were excluded from the restricted FCFQ used in this study.

This questionnaire assessed food eating frequency during the last 12 months asking for each food item “*In the past 12 months, how often did you consume...?*”

The frequency responses were defined and scored as followed: never (scored 0), fewer than once per month (scored 0.5), 1 to 3 times per month (scored 2), once per week (scored 4), 2 to 5 times per week (scored 14), once per day (scored 30) and several times per days (scored 60), corresponding to a monthly consumption frequency.

*Eating habits-based group definition.* The 56 food items were pooled within 7 categories: Offal/cold meat/eggs, Meat, Processed foods, Cheese, Dairy products, Candies/Appetizers, Ice cream and Fat (see Table 1 for details). Items’ scores were averaged to obtain a mean score for each of the 7 food categories for each volunteer. The obtained matrix was analyzed by Principal Component Analysis (PCA) followed by a Hierarchical Ascendant Classification (HAC) with an optimal number of classes adjusted between 2 and 6 and clustering consolidation, in order to discriminate a Western type (WTc) and a Prudent type consumer (PTc) group, respectively with high- vs. low-consumption frequency of palatable foods. Then, Wilcoxon Man-Whitney test was performed to compare eating frequencies between groups for each of the 7 food categories.

**Table 1.** Food categories composition.

Food category (N=7)	Items (N=56)
Offal, Cold meat, eggs	offal, ham, saussisson, cervelas/mortadelle, pate/rillette, sausage, hard-boiled eggs, fried eggs
Meat	beef, chopped steak, pork, veal, poultry, ovine
Process food	roll parcel, quiche, Croque-Monsieur, pizza, raviolis, hamburger, french fries, cassoulet, couscous, sauerkraut, paëlla, chili con carne
Cheese, dairy product	Emmental, grated cheese, Babybel/Gouda/Edam, Brie/Camembert, Bleu cheese/Roquefort, yogurt, dessert
Candy & appetizers	honey, marmelade, sugar, cocoa powder, chocolate, pasteries, pies, brioche, candy, biscuits, cake, cereal bars, peanuts, crisps
Ice cream	ice cream, chantilly, sorbet
Fat	butter, margarine, mayonnaise, vinaigrette, ketchup, fresh cream

## Step 2: Food picture database

*Food pictures acquisition.* Food pictures were created and selected to constitute a food picture database typical of food choices offered in French institutional collective catering. Food pictures were taken every day during a four-month period (September-December) in a well-

known French collective catering chain (Restauration Collective Casino, R2C). A total of one hundred and sixty courses were included in the database, representing the diversity of dishes encountered during the collection period. Pictures of starters, main courses and desserts were taken with a standardized setup. A Nikon D800 DSLR with AF-S 50mm f1.4 fixed focal lens was mounted on a tripod oriented 45° down. Dishes were put in a 50cm x 50cm x 50cm white shooting chamber with dark blue background. Two Nikon SB600 flashes were positioned at 20cm on each side of the chamber. Pictures were taken in manual mode, with a 1/250s exposure time, and f10 aperture at ISO 100 sensitivity. The setup ensured both enough depth of field and negligible ambient light compared to flash light. The photographs were saved in NEF raw format. RawTherapee 4.2 (Horváth, 2014) software was used in order to crop and convert pictures in png format in standard sRGB color space. White balance was set around 5400K using spot gray level settings. Pixelmator 3.4 (Dailide and Dailide, 2015) was used to replace the background of all images by a uniform grey value of 125.

*Real energy determination.* Each course was weighted for caloric evaluation. When required, the main protein course (*e.g.* meat, fish, omelet, *etc.*) and side dish (*e.g.* vegetables, starchy foods, *etc.*) were weighted separately. Caloric density was evaluated using the Ciqual 2013 database (The French Information Center on Food Quality, 2013) and expressed in kcal. This database provides nutritional information on traditional French food items and courses. For a few courses with no equivalent in Ciqual 2013 database, USDA National Nutrient Database for Standard Reference was used (USDA, 2015).

*Energy evaluation.* The 16 participants were asked to estimate the caloric content of all food pictures, answering the question “*In your opinion, the starter/main course/dessert shown in this photo is...*”, using a 10-point numerical scale, ranging from 1: “*Not at all caloric*” to 10: “*Very caloric*”. The questionnaire was computerized under TypeForm® online free software (Muñoz and Okuniev, 2012).

*Analysis.* Spearman’s correlation tests were performed to investigate the relationship between real and subjectively assessed (evaluated) energy content.

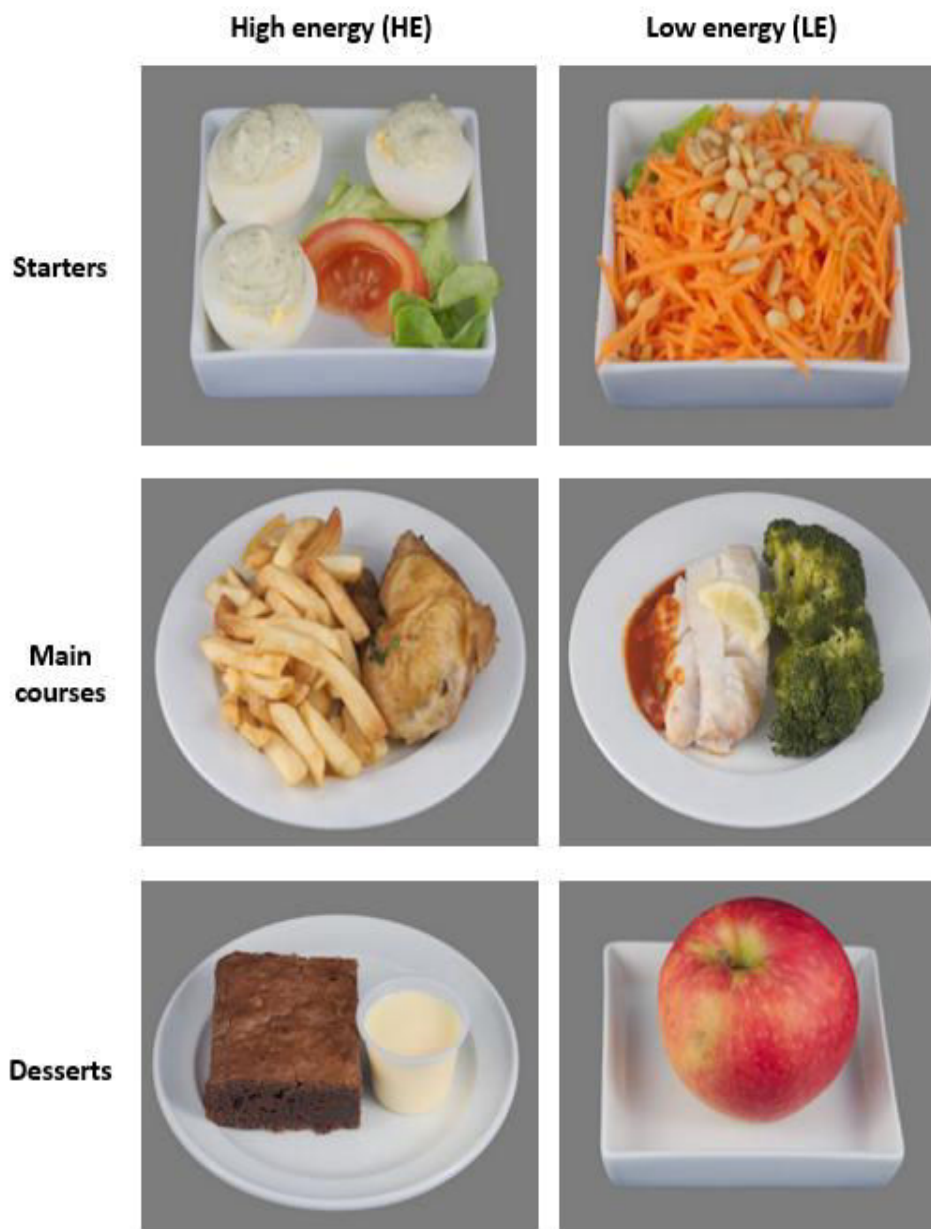
### **Step 3: fMRI wanting task**

*Liking task procedure (i.e. hedonic evaluation of the food pictures).* Before fMRI sessions, participants completed hedonic evaluation answering the question “*Indicate how much you like this starter/main course/dessert using the numeric scale from 1 to 10 at the bottom of the screen*”, ranging from 1: “*I really don’t like it*” to 10: “*I really like it*”, for each of the 160 food pictures from our database. These grades were used to determine individual pairing of food pictures for the fMRI wanting task, in order to create two conditions: a Similar Liking (SL) condition and a Different Liking condition (DL). Each two-choice task in the fMRI was consequently individually designed on the basis of individual hedonic ratings. The liking questionnaires used in this study were computerized under TypeForm® online free software (Muñoz and Okuniev, 2012).

*Liking task analysis.* Spearman’s correlation tests were performed to investigate the relationship between hedonic and previous evaluated energy content.

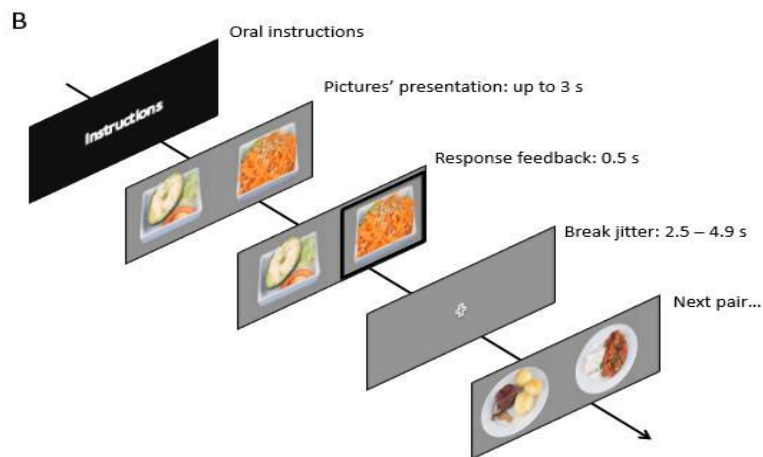
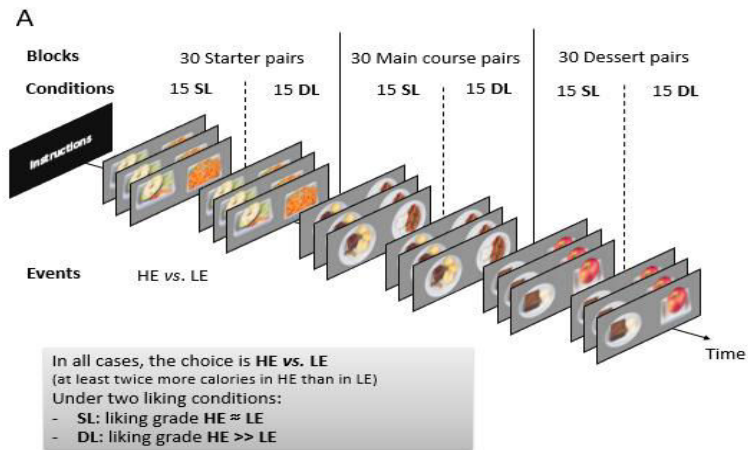
*Building of Similar and Different liking conditions.* The SL condition proposed pairs of pictures having received either exactly the same grade or presented no more than one point of gap according to the hedonic evaluation. For example, for the SL condition, in one pair of

pictures, the picture 1 was graded 8 *versus* the picture 2 graded 8 or 9 or 7. The DL condition proposed pairs of pictures having received grades presenting two to three points of gap. For example, for the DL condition, in one pair of pictures, the picture 1 was graded 8 *versus* the picture 2 graded 6 or 5 or 10. In the SL as in the DL conditions, there was always a factor-2 caloric gap between associated pictures determining a high-energy (HE) *versus* a low-energy (LE) food choice (example in Figure 1). In the DL condition, the food item with the highest liking grade (*i.e.* the preferred food) was always the HE food item in order to create a cognitive conflict between the food items' healthiness and palatability. Pictures pairing was automatized for each participant thanks to an Excel macro applied on individual hedonic evaluation results.



**Figure 1.** Example of food pictures pairs, extracted from our food picture database, according to categories (starters, main courses and desserts) and energy content (HE and LE).

*Wanting task procedure.* The general fMRI procedure was the same as that described by Van der Laan and colleagues (Van der Laan et al., 2014), and consisted in 1-session event-related task including 3 successive blocks (one per category: starter, main course, desserts) with 2 conditions (SL, DL) and choice events (HE, LE). Ninety pairs of food pictures from our database, all different and equally divided between starters, main courses and desserts, were successively shown on a screen. For each pair, subjects had to choose between a high-energy (HE) *versus* a low-energy (LE) food, the food item they would prefer to eat for lunch on the same day. The side on which the LE or the HE food items were shown in pairs was randomized. For each category (starter, main course, desert), the first 15 pairs of pictures corresponded to the Similar Liking (SL) condition, and the 15 further pairs corresponded to the Different Liking (DL) condition, without participants' awareness (Figure 2A). Each pair of pictures was showed for up to 3 seconds using an event-related design. A visual feedback (bold frame contouring the chosen food item) was displayed during 0.5 second after the subjects' answers (using a response grip in their right hand). If no answer was given during the allocated 3-second time, a message "*too late*" was displayed instead of the feedback. Then, a white cross on grey background was shown as a neutral screen during a jitter time comprised between 2500 and 4900 ms (Figure2B). The jitter between two successive pairs of pictures (*i.e.* the rest time with neutral screen between two successive choices) was randomized between choices, and it was identical for all participants.



**Figure 2.** A) fMRI task general workplan. SL: Similar liking condition; DL: Different liking condition; HE: High-energy food choice; LE: Low-energy food choice. B) The fMRI paradigm adapted from *Van der Laan et al., 2014*.

*Wanting task analysis.* Choice frequencies were analyzed using a paired t-test to investigate energy content effect (HE vs. LE) within each condition (SLLE vs. SLHE and DLLE vs. DLHE), and condition effect (SL vs. DL) on choice type (SLLE vs. DLLE and SLHE vs. DLHE) All acronyms for comparisons are described in Table 2. An independent t-test was performed to investigate group effect (WTc vs. PTc) on HE and LE choice frequencies. Response delay was analyzed using a paired t-test to investigate condition effect (SL vs. DL) and energy-type choice effect (HE vs. LE). An independent t-test was used to investigate group (WTc vs. PTc) effect. All tests have been done for starters, main courses and desserts pooled together and separately.

**Table 2.** Acronyms used in statistical comparisons

Acronyms	Definition
SL	Similar Liking condition
DL	Different Liking condition
HE	High-energy food choice
LE	Low-energy food choice
SLHE	High-energy food choice made in SL condition
SLLE	Low-energy food choice made in SL condition
DLHE	High-energy food choice made in DL condition
DLLE	Low-energy food choice made in DL condition
Accronyme <sub>Starters/Main/Dessert</sub>	Energy/condition criteria for Starters, main courses or desserts food category
WTc	Western type consumer group
PTc	Prudent type consumer group

#### Step 4: Brain activation analysis

*Preparation of the subjects.* The participants had to fast for at least three hours before fMRI, which was performed between 11:00 and 12:30 am (before lunch). In the MRI scanner, the participants were positioned head-first supine. A mirror was fixed on the head coil above the participants at eye level to allow the visualization of a screen at the rear of the scanner, on which the task was presented. The participants were able to make choices with a response grip placed in their right hand, lying on their right thigh, so that the thumb was on the left and the index on the right. Before the task, participants received orally the corresponding task instructions.

*fMRI acquisition.* Acquisitions were performed on a 3T Siemens MRI (SIEMENS Magnetom Verio syngo MR B17) using a 32-channel phased array coil. The Nordic Neurolab solution (Bergen, Norway) and EPrime 2.0.8 Professional (PST, Sharpsburg, USA) were used to display the visual task *via* a rear-facing mirror placed on the head coil. An anatomical sequence (T1 3D MP-RAGE, FOV = 256x256 mm<sup>2</sup>, 176 slabs, TR = 1900 ms, TE = 2.26 ms, TI = 900 ms, flip angle = 9°, voxels size = 1x1x1mm<sup>3</sup>) and an axial T2 FLAIR sequence were acquired in order to detect a potential brain abnormality, in which case the subject was excluded from the analysis. Functional MRI with a sensitive T2-weighted gradient



echoplanar imaging sequence with 36 slices of 3 mm was acquired during the 12-minute cognitive task. The acquisition parameters were FOV = 192x192 mm<sup>2</sup>, EPI factor 64, voxels size = 3 x 3 x 3 mm<sup>3</sup>, TR = 2000 ms, TE = 30 ms, and flip angle = 90°.

*fMRI analysis.* Images analysis was performed using the Statistical Parametric Toolbox 8 (Wellcome Department of Imaging Neuroscience, London, England) in Matlab (Mathworks, Inc., Sherborn, MA). Functional images were realigned to the mean to correct for motion during the acquisition and coregistered on 3D T1 anatomical images. The anatomical and functional images were then normalized to the Montréal Neurological Institute (MNI) space. Spatial smoothing of functional images was performed with a 6mm full width at half maximum (FWHM). One subject was removed from fMRI analysis because of movements exceeding the size of one voxel. Vector onsets were compiled for the SL, DL, HE and LE conditions described above. A general linear model analysis was performed using canonical hemodynamic response function (HRF) with time and dispersion derivatives as proposed by SPM8. Two separate analyses were performed, the first with SL and DL conditions, the second with LE and HE subject choices, both considering direct delta functions. Contrasts analyzed were SL vs. DL to test condition effect and investigate potential internal conflict in DL condition, and HE vs. LE to test the effect of energy content on brain processes. These two comparisons represented two distinct models. We also investigated independently brain responses to SL and DL in the first model, and to HE and LE condition/choice in the second model. All these tests were performed using whole-brain approach. Statistical significance was assessed for cluster-wise significance defined by random field theory (corrected  $p=0.05$ ) to take into account the spatial autocorrelation. Because of the small size of the cohort, WTc vs. PTc (N=9 and N=7, respectively) group comparison was not performed for fMRI data in this study.

Statistical analyses were performed with the R 3.1 software (University of Aalborg, Denmark).

## RESULTS

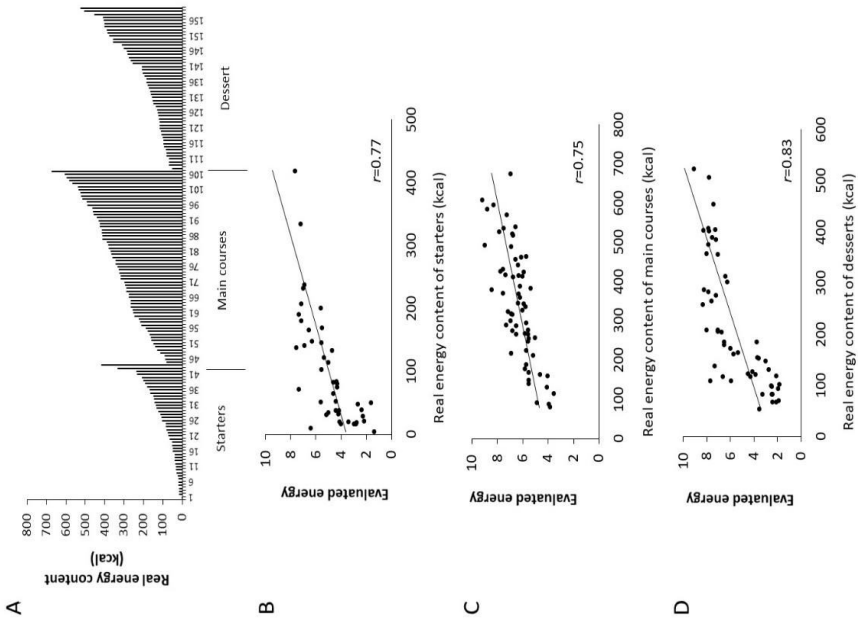
When required, results are presented as mean  $\pm$  SEM.

### Step 1: Eating habits-based group definition

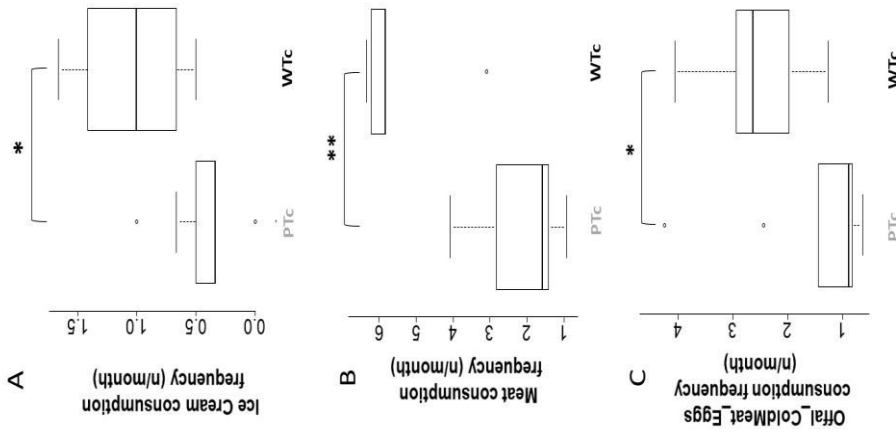
The PCA analysis showed that Offal/cold meat/Eggs associated to Cheese consumption contributed to axis 1 for 22.7% and 27.3% respectively. The axis 2 was built from contribution of Meat and Ice cream consumption for 32.5% and 39.9% respectively (Figure 3A).

Two groups were built according to HAC: Prudent type consumers group (PTc, N=9, 5 women and 4 men) and Western type consumers group (WTc, N=7, 3 women and 4 men) (Figure 3B). Groups were similar in terms of age (PTc:  $27.2 \pm 1.5$  yrs, WTc:  $31 \pm 2.8$  yrs,  $F_{1, 14}=1.56$ ,  $P = 0.23$ ) and BMI (PTc:  $21.9 \pm 0.8$  kg/m<sup>2</sup>, WTc:  $21.3 \pm 0.8$  kg/m<sup>2</sup>,  $F_{1, 14}=0.38$ ,  $P = 0.55$ ).

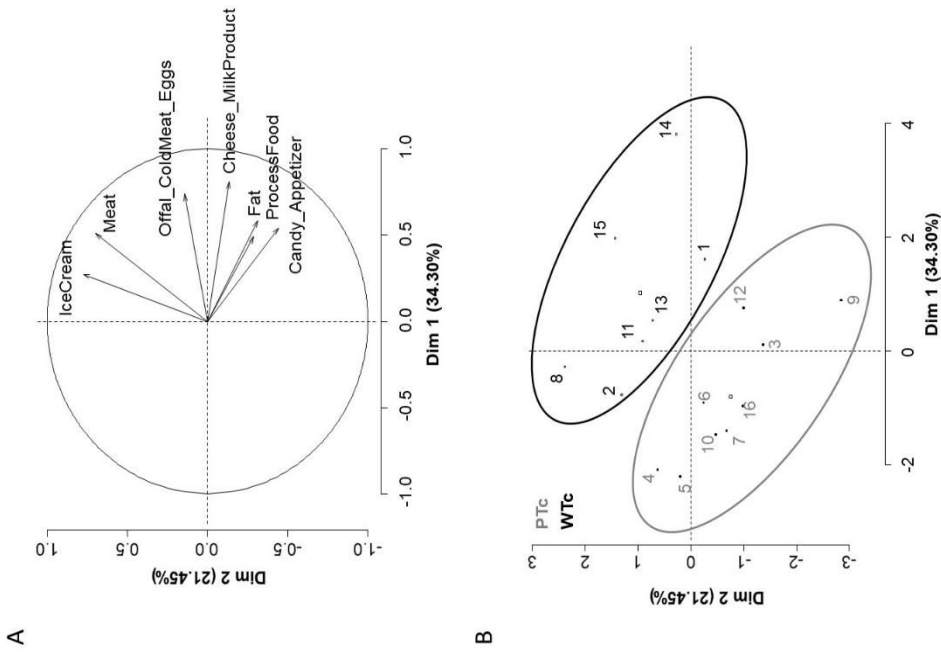
Statistical Wilcoxon test analysis showed that the WTc had a higher eating frequency of Ice cream ( $W=13$ ,  $P < 0.05$ , Figure 4A), Meat ( $W=4$ ,  $P < 0.01$ , Figure 4B) and Offal/Cold meat/eggs ( $W=8$ ,  $P < 0.05$ , Figure 4C) than the PTc. No difference in other food-eating frequency was found between the groups.



**Figure 5.** A) Energy content repartition (kcal) among starters, main courses and desserts among the 160 food pictures from the database. B) Evaluated energy content (scored between 1 and 10) according to real energy content (kcal), of starters (Spearman's correlation  $r=0.77$ ,  $P < 0.001$ ), C) main courses (Spearman's correlation  $r=0.75$ ,  $P < 0.001$ ) and D) desserts (Spearman's correlation  $r=0.83$ ,  $P < 0.001$ ).



**Figure 4.** Palatable food frequency consumption in both Prudent-type consumer (PTc) and Western-type consumer (WTc) groups for A) ice cream ( $W=13$ ,  $P < 0.05$ ), B) Meat ( $W=4$ ,  $P < 0.01$ ) and C) Offal, cold meat, and Eggs ( $W=8$ ,  $P < 0.05$ ) food category.



**Figure 3.** A) Variables factor map from PCA analysis on Food Frequency Consumption Questionnaire. B) Individuals graph from HAC analysis discriminating both Western-type consumer (WTc,  $N=7$ , black) and Prudent-type consumer (PTc,  $N=9$ , grey) groups (number of clusters required: 2-6, with clustering consolidation).

*Description.* The food picture database provides 160 food pictures, including 44 starters, 63 main courses and 53 desserts with nutritional information (extract in Table 3). The database provides a broad-spectrum of energy content (from 4 kcal to 673 kcal for the entire database), in each food category (Table 4 and Figure 5A).

*Energy content evaluation.* Results from all participants pooled together (N=16) showed a strong correlation between real and evaluated energy content for starters, main courses and desserts combined ( $r=0.75$ ,  $P < 0.0001$ ) and independently ( $P < 0.0001$  for all, Figures 5B, C and D).

Strong correlations between real and evaluated caloric content were observed in both WTc and PTc groups, for starters ( $r=0.72$ ,  $P < 0.001$  and  $r=0.73$ ,  $P < 0.001$  for PTc and WTc respectively), main courses ( $r=0.73$ ,  $P < 0.001$  and  $r=0.73$ ,  $P < 0.001$  for PTc (Figure 6A) and WTc (Figure 6B) respectively), and desserts ( $r=0.75$ ,  $P < 0.001$  and  $r=0.80$ ,  $P < 0.001$  for PTc and WTc respectively).

**Table 4.** Food pictures database characteristics

	N	Net weight (g) (min-max)	kcal/100 g (min-max)	Total kcal (min-max)	Spearman's correlation between real (kcal) and evaluated energy content	
					<i>r</i>	<i>p-value</i>
Starters	44	25 - 450	14 - 402	4 - 418	0.77	<.0001
Main courses	63	460 - 422	42 - 233	79 - 673	0.75	<.0001
Desserts	57	51 - 235	42 - 504	53 - 523	0.83	<.0001
<b>Total</b>	<b>164</b>	<b>25 - 422</b>	<b>14 - 504</b>	<b>4 - 673</b>	<b>0.75</b>	<b>&lt;.0001</b>

### Step 3: fMRI wanting task

#### Liking and energy evaluation

*Correlation between evaluated energy content and liking.* Correlations between evaluated caloric content and liking were poor or non-significant, even for starters and desserts: the PTc showed poor to moderate negative correlation between liking and energy content ( $r=-0.46$  and  $r=-0.39$ ,  $P < 0.01$  for both starters and desserts respectively), and the WTc showed no correlation between these items ( $r=-0.03$ ,  $P = 0.85$  and  $r=0.23$ ,  $P = 0.10$  for starters and desserts respectively). Concerning the main courses, PTc showed a poor correlation between liking and caloric estimation with  $r=0.36$  ( $P < 0.01$ , Figure 6C), while WTc showed a strong correlation between these variables ( $r=0.78$ ,  $P < 0.001$ , Figure 6D).

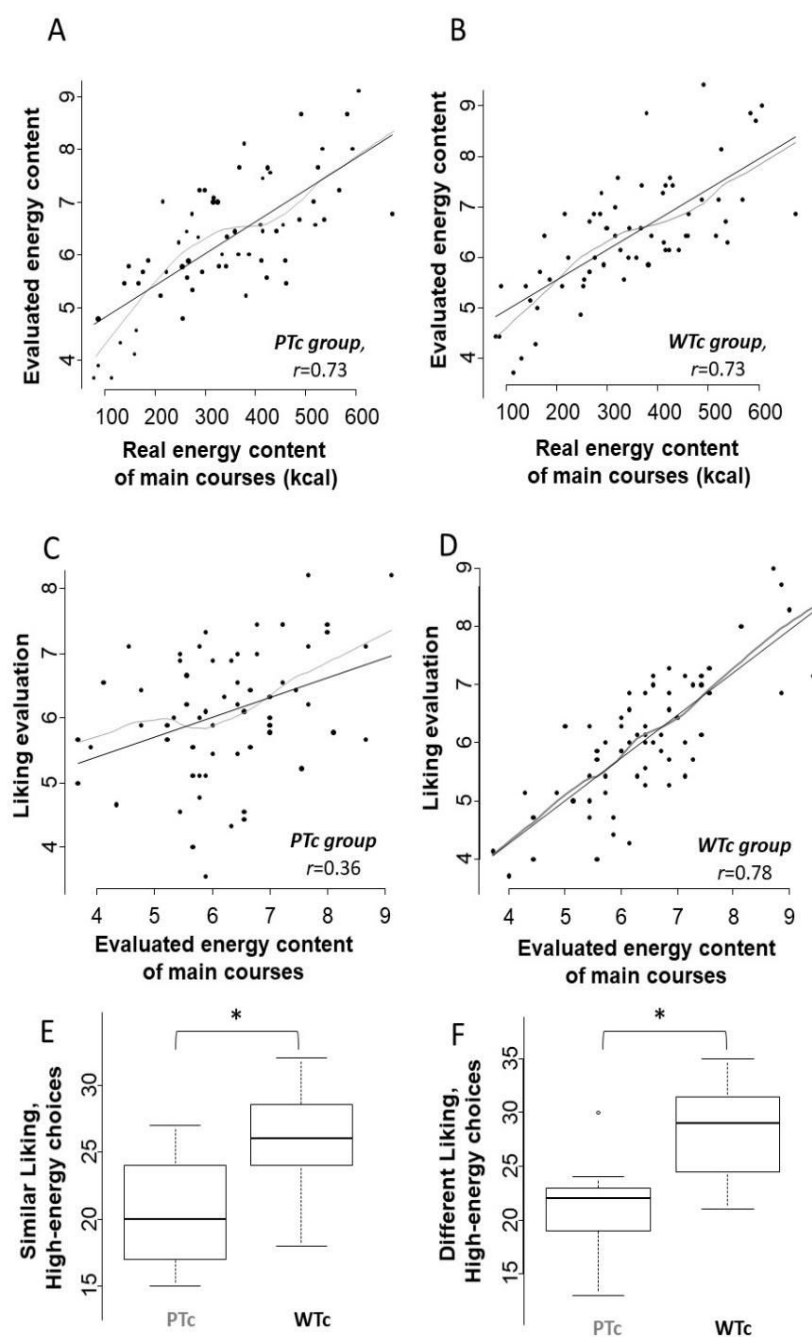
#### Choices in fMRI wanting task

*Condition effect.* Compared to the SL condition, the DL condition led to a higher frequency of HE main courses choices (DLHE:  $9.8 \pm 0.7$  vs. SLHE:  $8.3 \pm 0.4$ ,  $t=2.67$ ,  $df=15$ ,  $P < 0.05$ ).

*Energy content effect.* In the DL condition, HE main courses were chosen more frequently than LE ones (DLHE:  $9.7 \pm 0.7$  vs. DLLE:  $5.2 \pm 0.7$ ,  $t=3.13$ ,  $df=15$ ,  $P < 0.01$ ), while only a

trend appeared in the SL condition between HE and LE choice frequencies (SLHE:  $8.3 \pm 0.4$  vs. SLLE:  $6.6 \pm 0.5$ ,  $t=1.81$ ,  $df=15$ ,  $P = 0.09$ ).

**Group effect.** WTc chose HE food more frequently than PTc in the SL condition (WTc:  $26.1 \pm 1.7$  vs. PTc:  $20.4 \pm 1.3$ ,  $t=-2.53$ ,  $df=14$ ,  $P < 0.05$ , Figure 6E) as well as in the DL condition (WTc:  $27.6 \pm 1.9$  vs. PTc:  $21.0 \pm 1.6$ ,  $t=-2.89$ ,  $df=14$ ,  $P < 0.05$ , Figure 6F). In the DL condition, differences between groups were driven by starter choices, for which WTc chose HE starters more frequently than PTc (WTc:  $7.8 \pm 1.1$  vs. PTc:  $5.4 \pm 0.9$ ,  $t=-2.39$ ,  $df=14$ ,  $P < 0.05$ ). In the SL condition, differences between groups were driven by main course choices, for which WTc chose HE main courses more frequently than PTc (WTc:  $9.3 \pm 0.6$  vs. PTc:  $7.4 \pm 0.5$ ,  $t=-2.46$ ,  $df=14$ ,  $P < 0.05$ ).



**Figure 6. Top:** Evaluated energy (scored between 1 and 10) according to real energy content of main courses (kcal) pictures presented to participants in both **A)** Prudent-type consumers group (PTc, Spearman's correlation  $r=0.73$ ,  $P < 0.001$ ) and **B)** Western-type consumers group (WTc, Spearman's correlation  $r=0.73$ ,  $P < 0.001$ ). **Middle:** **C)** Liking evaluation (scored between 1 and 10) according to evaluated energy of main courses pictures (scored between 1 and 10) in PTc (Spearman's correlation  $r=0.36$ ,  $P < 0.01$ ) and **D)** WTc (Spearman's correlation  $r=0.78$ ,  $P < 0.001$ ) groups. **Bottom:** High-energy food choices frequency (N) according to consumers type group, with Prudent-type consumer (PTc, grey) and Western-type consumer (WTc, black) during fMRI, in **(E)** Similar liking condition ( $t=-2.53$ ,  $df=14$ ,  $P < 0.05$ ) and **(F)** Different liking condition

## Response delay in fMRI wanting task

*Conditions comparison.* Response delays were longer in the SL compared to the DL condition (SL:  $1562.3 \pm 54.4$  ms vs. DL:  $1390.4 \pm 47.7$  ms,  $t = -5.8$ ,  $df = 15$ ,  $P < 0.001$ ). This was true for starter choices (SL<sub>starters</sub> =  $1583.6 \pm 82.9$  ms vs. DL<sub>starters</sub> =  $1304.2 \pm 44.4$  ms,  $t = -3.7$ ,  $df = 15$ ,  $P < 0.001$ ) and dessert choices (SL<sub>desserts</sub> =  $1495.9 \pm 57.9$  ms vs. DL<sub>desserts</sub> =  $1341 \pm 57.8$  ms,  $t = -3.71$ ,  $df = 15$ ,  $P < 0.001$ ) but not for main course choices (SL<sub>main</sub> =  $1607.9 \pm 67.8$  ms vs. DL<sub>main</sub> =  $1525 \pm 68.6$  ms,  $t = -1.6$ ,  $df = 15$ ,  $P = 0.13$ ).

*Energy content comparison.* No difference appeared in response delays between general HE vs. LE choices (HE =  $1477.2 \pm 50.6$  ms vs. LE =  $1494 \pm 53.5$  ms,  $t = -0.5$ ,  $df = 15$ ,  $P = 0.66$ ), but choosing LE main courses took more time than choosing a HE food (HE =  $1519.5 \pm 60.9$  ms vs. LE =  $1675.7 \pm 73.3$  ms,  $t = -3.02$ ,  $df = 15$ ,  $P < 0.01$ ).

*Group comparison.* WTc showed higher response delays than PTc in SL condition (WTc =  $1698.1 \pm 40.3$  ms vs. PTc =  $1456.6 \pm 75.7$  ms,  $t = -2.6$ ,  $df = 14$ ,  $P < 0.05$ ), showing a higher response delay for LE food choices ( $t = -2.3$ ,  $df = 14$ ,  $P < 0.05$ ) and a trend for HE food choices ( $t = -2.1$ ,  $df = 14$ ,  $P = 0.05$ ).

*Group  $\times$  condition  $\times$  energy.* No interaction was found between factors ( $P > 0.05$  in all cases).

## Step 4: Brain activation analysis

Brain activities in SL, DL, HE and LE are available in Table 5 and Figure 7.

### Model 1

*Response to SL condition.* Brain activation was found in BA18 and BA37 (visual areas), as well as BA6 (premotor cortex).

*Response to DL condition.* Brain activation was found in the visual associative area and fusiform gyrus (visual areas), in the anterior and posterior insula (gustatory areas), in the cingulate cortex (conflict monitoring area), and thalamus (sensory relay, regulation of consciousness and alertness).

### Model 2

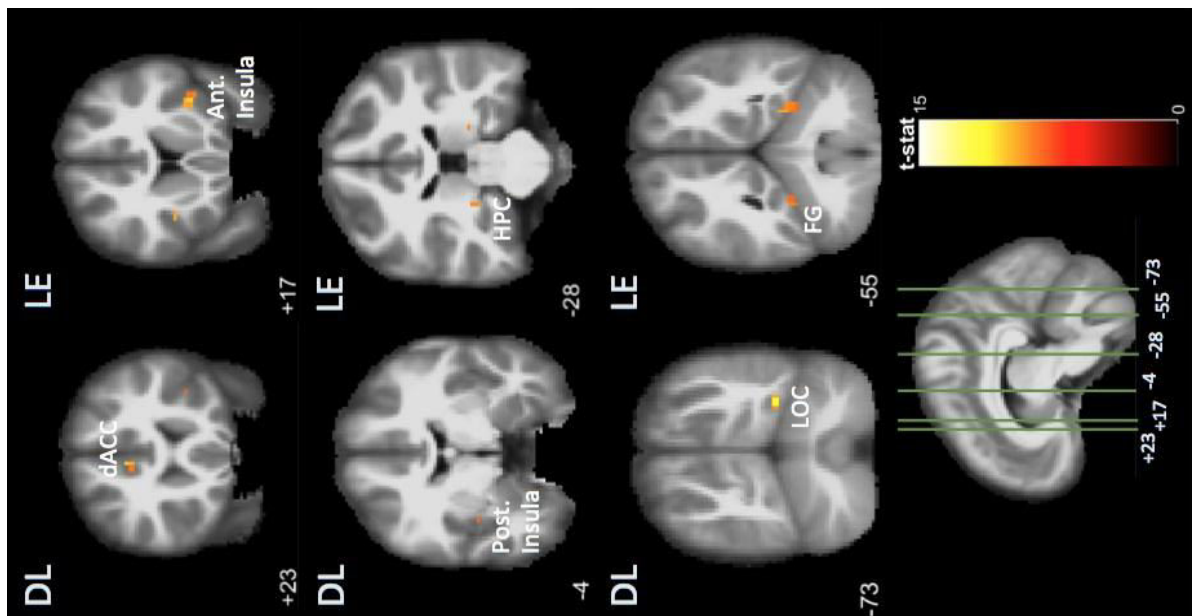
*Response to HE choice.* Activations were found in the insula (taste integration area), and in the fusiform occipital cortex (visual/attentional areas).

*Response to LE choice.* Activations were observed in the fusiform occipital cortex (visual/attentional areas), in the hippocampus (memory area), supramarginal gyrus (cognitive and judgment area), anterior insula (taste integration area), and thalamus (sensory relay, regulation of consciousness and alertness).

**Table 5.** First level analysis. Brain reaction to SL and DL condition, and to HE and LE choices, in the entire population (N=15).

Structure	Anatomical area			MNI Coordinates			P-value	
	Hemisphere	BA	K	x	y	z	FWE	Uncorr
<b>SL condition (SL=1; DL=0)</b>								
Secondary visual cortex	L	18	21	-15	-100	-5	<0.001	<0.001
Premotor cortex	L	6	2	-27	-7	55	0.002	0.035
Fusiform gyrus	L	37	16	-30	-55	-20	<0.001	<0.001
<b>DL condition (DL=1; SL=0)</b>								
Anterior insula	R	13	26	36	17	-2	<0.001	<0.001
Posterior insula	L	13	2	-39	-4	-2	0.002	0.016
Secondary Visual cortex	L	18	13	-9	-103	-5	<0.001	<0.001
Occipital fusiform gyrus	R	-	17	27	-73	11	<0.001	<0.001
Associative visual cortex	R	19	25	24	-52	-8	<0.001	<0.001
Premotor cortex	L	6	5	-48	-1	28	<0.001	<0.001
Dorsal anterior cingulate	L	32	6	-6	23	34	<0.001	<0.001
Visual associative cortex	R	19	2	18	-67	-8	0.002	0.016
Thalamus	R	50	3	21	-31	1	<0.001	0.006
<b>HE condition (HE=1; LE=0)</b>								
Secondary visual cortex	L	18	13	-9	-103	-5	<0.001	<0.001
Anterior insula	R	13	5	36	17	-5	<0.001	0.002
Occipital fusiform gyrus	R	-	4	27	-73	-11	<0.001	0.004
Premotor cortex	L	6	2	-45	5	31	0.002	0.024
<b>LE condition (LE=1; HE=0)</b>								
Secondary visual cortex	L	18	18	-15	-100	-5	<0.001	<0.001
Anterior insula	R	13	10	36	17	-5	<0.001	<0.001
Visual associative cortex	L	13	8	-30	14	4	<0.001	<0.001
Visual associative cortex	R	19	27	24	-52	-8	<0.001	<0.001
Occipital fusiform gyrus	L	19	6	-21	-64	-8	<0.001	<0.001
Supramarginal gyrus	L	40	6	-45	-31	46	<0.001	<0.001
Hippocampus	L	54	2	-24	-28	-8	0.002	0.017
Fusiform gyrus	L	37	17	-30	-55	-17	<0.001	<0.001
Thalamus	R	50	3	21	-28	-2	<0.001	0.005

Height threshold  $T=7.76$ ,  $P<0.05$  FWE,  $df=1,14$ , Extent threshold:  $K=2$  voxels, voxels size:  $3.0 \times 3.0 \times 3.0$  mm. L: left, R: right, BA: Brodmann area, K: cluster size (number of voxels), SL: similar liking, DL: different liking, HE: high energy food, LE: low energy food, FWE: family-wise error correction, FDR: false discovery rate correction, Uncorr: uncorrected p-value.



**Figure 7.** Brain activations detected in fMRI two-choice task viewed in coronal slices, in the posterior and anterior insula (Post. and Ant. Insula), dorsal anterior cingulate cortex (dACC), hippocampus (HPC), fusiform gyrus (FG), occipital-fusiform complex (LOC), in SL and DL condition and for HE and LE food choices. The bottom left panel indicates the location of the coronal slices on a sagittal slice (+9). MNI coordinates are indicated for each coronal slice.

## DISCUSSION

In this study, we built a new freely available food picture database typical of French collective catering and matching with local dietary habits, which is necessary to investigate eating behavior in the French population. Despite the low number of participants included in this pilot study, the analysis of FCFQ allowed us to identify two relevant groups with contrasted eating habits in terms of palatable high-energy food consumption, *i.e.* Prudent-type consumers (PTc, N=9) and Western-type consumers (WTc, N=7) groups. The most discriminating food categories between groups were the ice cream, offal/cold meat/eggs and meat. Both WTc and PTc correctly evaluated the energy content of food items. Correlation between liking and main courses energy content was strong in the WTc ( $r=0.78$ ), and poor in the PTc ( $r=0.36$ ). This reflects findings from the fMRI wanting task, where WTc chose HE food more often than PTc, particularly in the SL condition. All these results support the conclusion that the group categorization derived from FCFQ was relevant in terms of eating habits, hedonic profiles, and food choices. Interestingly, during the fMRI task we found that the response delay was longer in the SL compared to DL condition, and that LE main courses choice required more time than HE food. We showed that the type of food choices and conditions elicited significantly selective brain responses when all participants were considered (N=15): DL condition elicited dACC and insula activation whereas SL condition did not. LE food choice activated stronger cognitive processing areas, with occipital fusiform gyrus, hippocampus and supramarginal gyrus compared to HE choices.

This pilot study must be interpreted in the light of its limitations and strengths. The actual food picture database includes mainly autumn-winter dishes, and would need summer-type dishes including seasonal fruits and vegetables, to account for seasonal variation. The FCFQ general approach in nutritional epidemiology was largely used to characterize dietary patterns because of its high reproducibility and validity (Khani et al., 2004), and the questionnaire used in the present study was previously validated (Deschamps et al., 2009). When it comes to groups categorization, the clustering approach used in the present work to design groups based on contrasting dietary patterns was already used by other authors (Wirfält and Jeffery, 1997). Findings are consistent as regards to the high eating frequency of red and processed meat, which is a major component of a *Western dietary pattern* according to the scientific literature (Elisabet Wirfält and Jeffery, 1997; Hu et al., 1999; Khani et al., 2004), and has been identified as a risk factor to develop overweight and metabolic disorders (Micha et al., 2010), notably some types of cancer. Conversely, poultry white meat consumption is usually in accordance with healthy dietary pattern (Daniel et al., 2011; Khani et al., 2004). However, red and white meats were grouped together in the present study. Further investigations should discriminate between red and white meats.

Interestingly, PTc chose HE food less often than WTc in the DL condition, but only for the starter category: no difference was found between groups for main courses and desserts. This finding is consistent with a previous study (Van der Laan et al., 2014) showing that in a DL condition (named *SC* in Van der Laan et al. 2014), the preferred high-energy food was almost always chosen, even among healthy weight-concerned women. This could reveal a preeminence of the hedonic valence over cognitive control in both WTc and PTc subpopulations, which contradicts our first hypothesis supposing higher control in PTc as compared to WTc. The poor relationship between energy content and liking evaluation in PTc as compared to WTc may facilitate LE food choice in PTc under conditions that fit their hedonic expectation. These results suggest that preference, and not cognitive control, might explain preferential consumption of LE food by PTc in the SL condition, but not in DL condition. Response delay was longer in the SL compared to DL condition, which is consistent with findings of Van der Laan and colleagues (2014), and suggests that the SL



condition induced more hesitation than the DL condition. Making a LE choice required more time than making a HE choice for main courses, which might reflect more thinking or hesitation too.

Compared to SL condition, DL elicited dACC, anterior and posterior insula, thalamus and occipital-fusiform complex activation. The dACC is known to be involved in internal conflict monitoring during choice task situation (Botvinick et al., 1999; Paus, 2001; Walton et al., 2003), matching our hypothesis and assuming that DL condition elicited self-control dilemma between tasty and healthy foods. Insula has been identified as a key area in food reward anticipation (Beaver, 2006; Parigi et al., 2006; Pelchat et al., 2004). Co-activation of anterior and posterior insula in DL condition could be interpreted as taste anticipation and evaluation, in regards to segregated roles of anterior and posterior insula. A higher awareness (Craig, 2002) toward taste anticipation processing (Rolls, 1997, 1997; Small, 2006) may be driven by the anterior insula in order to evaluate the different hedonic values of both foods pictures. A role of the posterior insula in caloric assessment is supposed since this area is known to be involved in energy detection (Beaver, 2006; Stoeckel et al., 2008a) and in gastric distension perception (Tomasi et al., 2009). The fusiform gyrus was activated in both SL and DL situations, but the DL situation showed fusiform-occipital complex activation whereas SL condition showed fusiform activation alone. The fusiform gyrus has been implicated in focused visual attention (Vuilleumier and Driver, 2007) and plays a role in increasing salience of relevant behavior. In eating behavior context, it has been shown to be more activated when subjects are hungry (LaBar et al., 2001). With the occipital cortex, which is part of the visual associative areas involved in object recognition (Grill-Spector et al., 2001), the fusiform gyrus constitute the lateral occipital complex (LOC), classically known as occipital fusiform gyrus under SPM.

Van der Lann and colleagues (van der Laan et al., 2011) proposed that the LOC could be involved in more extensive visual processing and heightened attention required by food visual stimuli, notably because of its emotional salience. All this processing is hypothesized to be monitored by a top-down regulation assumed by the anterior cingulate (and amygdala) that projects to LOC to control motivational state. The effectiveness of self-control dilemma could explain the higher monitoring by LOC instead of fusiform alone.

Compared to HE, the LE choices involved the hippocampus, fusiform gyrus, and supramarginal gyrus, and seemed to require more complex brain processing than HE choices. When concomitantly activated with the hippocampus (and amygdala), the fusiform gyrus regulates goal-oriented behaviors by signaling relevant sensory cues according to motivational needs, *i.e.* visceral states and homeostasis (LaBar et al., 2001; Malik et al., 2008). This synergy is made possible by hypothalamic projections to the amygdala, as well as previous food experiences memory retrieval insured by the hippocampus. Hippocampal memory retrieval and attentional focusing exerted by the fusiform gyrus could help the amygdala in positive or negative emotional attribution (Baxter and Murray, 2002) to food cues (*e.g.* negative valence of unhealthy energy dense food), leading to a LE healthy food choice.

## **Conclusion and perspectives**

This work allowed us to implement a new food picture database with food items typical of institutional catering in France, suitable for future behavioral and neuroimaging experiments related to eating preferences, habits and choices. Correspondences between real and estimated energy content of the food pictures, and between energy content and individual liking were

described in our volunteers, highlighting variations according to individual eating habits and notably to consumption frequency of “unhealthy” high-caloric palatable food items. Our findings confirm that the SL and DL conditions involved different neuronal networks, and that final HE or LE choice was linked to well-segregated cognitive processes. These results validated our experimental procedure and the implementation of our new food picture database in a cognitive task under fMRI, which is currently investigated in a homogenous cohort study composed of fifty healthy normal-weight young women.

### **Abbreviations list**

(d)ACC: (dorsal) anterior cingulate cortex  
AUDIT: Alcohol Use Disorders Identification Test  
BA: Brodmann area  
BMI: body mass index  
BOLD: blood oxygen level dependent  
CRAFFT: Car, Relax, Alone, Forget, Friends, Trouble  
DL: different liking  
FCFQ: food consumption frequency questionnaire  
FG: fusiform gyrus  
fMRI: functional magnetic resonance imaging  
HAC: hierarchical ascendant classification  
HE: high energy  
HPC: hippocampus  
LE: low energy  
LOC: lateral occipital complex (also known as occipital fusiform gyrus)  
PCA: principal components analyses  
PTc: Prudent type consumers  
SCOFF: Sick, Control, One stone, Fat, Food  
SL: similar liking  
WTc: Western type consumers

### **Acknowledgments**

This study was funded by INRA in the context of the Hed-O-Shift Priority Action coordinated by David VAL-LAILLET. Yentl GAUTIER benefited from a PhD grant from INRA and Région Bretagne, in the context of the GIS Nutrition Alimentation Métabolisme Santé. MRI data acquisition was supported by the Neurinfo MRI research facility from the University of Rennes 1. Neurinfo is granted by the European Union (FEDER), the French State, the Brittany Council, Rennes Metropole, Inria, Inserm and the University Hospital of Rennes. The authors gratefully acknowledge the technical and clinical staff of the Neurinfo imaging platform of Rennes Hospital, where all the imaging sessions were performed. We also thank the radiologists of Rennes hospital who were involved in the OSS-IRM methodological study. Participants' transportation costs were covered by the Hed-O-Shift project. We acknowledge Restauration Collective Casino (R2C) for its partnership, and especially the cooks Matthieu Chevallier and Marina Briand, as well as their kitchen assistants Marie-Yvonne Vauleone and Yvette Vilette, for their welcome and collaboration in preparing all the dishes that were used to constitute the food picture database. We gratefully thank Orlane Petitgas who participated in part of questionnaire analysis and first level of behavioral analysis. Finally, we thank all the MRI operators including Marithé Desclos, Catherine Guillemot, Vanessa Even, Gwenola Morrissette, Lucille Patier, and Fabien Vigouroux, as well as the volunteers who participated in this study.

### **Authors' contribution**

DVL secured funding for this project. DVL, RM, AC, PM and NC designed research. PM built the food picture database. YG built the screening questionnaire and recruited participants. PM and EB contributed to fMRI task setup, fMRI acquisition and analysis. JCF performed radiological reading. AC created the numeric form of the Food Consumption Frequency Questionnaire, Liking and Caloric numeric scale questionnaires, performed on TypeForm®. YG, PM, NC and DVL performed research; YG and PM analyzed the data; YS produced brain activations illustrations. YG, PM and DVL wrote the paper. All co-authors read and revised the paper.

### **Conflict of interest**

The authors declare no competing or financial interests.

### **Data base link**

A free-access weblink will be provided once the article is accepted for publication.

### **References**

- Babbs, R.K., Sun, X., Felsted, J., Chouinard-Decorte, F., Veldhuizen, M.G., Small, D.M., 2013. Decreased caudate response to milkshake is associated with higher body mass index and greater impulsivity. *Physiol. Behav.* 121, 103–111. <https://doi.org/10.1016/j.physbeh.2013.03.025>
- Baxter, M.G., Murray, E.A., 2002. The amygdala and reward. *Nat. Rev. Neurosci.* 3, 563.
- Beaver, J.D., 2006. Individual Differences in Reward Drive Predict Neural Responses to Images of Food. *J. Neurosci.* 26, 5160–5166. <https://doi.org/10.1523/JNEUROSCI.0350-06.2006>
- Bechara, A., 2000. Emotion, Decision Making and the Orbitofrontal Cortex. *Cereb. Cortex* 10, 295–307. <https://doi.org/10.1093/cercor/10.3.295>
- Blechert, J., Meule, A., Busch, N.A., Ohla, K., 2014. Food-pics: an image database for experimental research on eating and appetite. *Front. Psychol.* 5. <https://doi.org/10.3389/fpsyg.2014.00617>
- Botvinick, M., Nystrom, L.E., Fissell, K., Carter, C.S., Cohen, J.D., 1999. Conflict monitoring versus selection-for-action in anterior cingulate cortex. *Nature* 402, 179.
- Brooks, S.J., Cedernaes, J., Schiöth, H.B., 2013. Increased Prefrontal and Parahippocampal Activation with Reduced Dorsolateral Prefrontal and Insular Cortex Activation to Food Images in Obesity: A Meta-Analysis of fMRI Studies. *PLoS ONE* 8, e60393. <https://doi.org/10.1371/journal.pone.0060393>
- Carter, C.S., Macdonald, A.M., Botvinick, M., Ross, L.L., Stenger, V.A., Noll, D., Cohen, J.D., 2000. Parsing executive processes: Strategic vs. evaluative functions of the anterior cingulate cortex. *Proc. Natl. Acad. Sci.* 97, 1944–1948. <https://doi.org/10.1073/pnas.97.4.1944>

- Charbonnier, L., van Meer, F., van der Laan, L.N., Viergever, M.A., Smeets, P.A.M., 2016. Standardized food images: A photographing protocol and image database. *Appetite* 96, 166–173. <https://doi.org/10.1016/j.appet.2015.08.041>
- Choi, B.C.K., Pak, A.W.P., 2005. A catalog of biases in questionnaires. *Prev. Chronic. Dis.* 2, A13.
- Coricelli, G., Critchley, H.D., Joffily, M., O’Doherty, J.P., Sirigu, A., Dolan, R.J., 2005. Regret and its avoidance: a neuroimaging study of choice behavior. *Nat. Neurosci.* 8, 1255.
- Craig, A.D., 2002. How do you feel? Interoception: the sense of the physiological condition of the body. *Nat. Rev. Neurosci.* 3, 655.
- Dailide, S., Dailide, A., 2015. Pixelmator. Pixelmator Team Ltd., Lithuania.
- Daniel, C.R., Cross, A.J., Koebnick, C., Sinha, R., 2011. Trends in meat consumption in the USA. *Public Health Nutr.* 14, 575–583. <https://doi.org/10.1017/S1368980010002077>
- Deschamps, V., de Lauzon-Guillain, B., Lafay, L., Borys, J.-M., Charles, M.A., Romon, M., 2009. Reproducibility and relative validity of a food-frequency questionnaire among French adults and adolescents. *Eur. J. Clin. Nutr.* 63, 282–291. <https://doi.org/10.1038/sj.ejcn.1602914>
- Elisabet Wirfält, A.K., Jeffery, R.W., 1997. Using Cluster Analysis to Examine Dietary Patterns. *J. Am. Diet. Assoc.* 97, 272–279. [https://doi.org/10.1016/S0002-8223\(97\)00071-0](https://doi.org/10.1016/S0002-8223(97)00071-0)
- Fishbach, A., Friedman, R.S., Kruglanski, A.W., 2003. Leading us not unto temptation: momentary allurements elicit overriding goal activation. *J. Pers. Soc. Psychol.* 84, 296–309.
- Fletcher, P.C., 2001. Frontal lobes and human memory: Insights from functional neuroimaging. *Brain* 124, 849–881. <https://doi.org/10.1093/brain/124.5.849>
- Froni, F., Pergola, G., Argiris, G., Rumiati, R.I., 2013. The FoodCast research image database (FRIDa). *Front. Hum. Neurosci.* 7. <https://doi.org/10.3389/fnhum.2013.00051>
- Gearhardt, A.N., 2011. Neural Correlates of Food Addiction. *Arch. Gen. Psychiatry* 68, 808. <https://doi.org/10.1001/archgenpsychiatry.2011.32>
- Grill-Spector, K., Kourtzi, Z., Kanwisher, N., 2001. The lateral occipital complex and its role in object recognition. *Vision Res.* 41, 1409–1422. [https://doi.org/10.1016/S0042-6989\(01\)00073-6](https://doi.org/10.1016/S0042-6989(01)00073-6)
- Horváth, G., 2014. RawTherapee. RawTherapee Development Team, Hungary.
- Hu, F.B., Rimm, E., Smith-Warner, S.A., Feskanich, D., Stampfer, M.J., Ascherio, A., Sampson, L., Willett, W.C., 1999. Reproducibility and validity of dietary patterns assessed with a food-frequency questionnaire. *Am. J. Clin. Nutr.* 69, 243–249. <https://doi.org/10.1093/ajcn/69.2.243>

- Khani, B.R., Ye, W., Terry, P., Wolk, A., 2004. Reproducibility and Validity of Major Dietary Patterns among Swedish Women Assessed with a Food-Frequency Questionnaire. *J. Nutr.* 134, 1541–1545. <https://doi.org/10.1093/jn/134.6.1541>
- Knight, J.R., Sherritt, L., Shrier, L.A., Harris, S.K., Chang, G., 2002. Validity of the CRAFFT Substance Abuse Screening Test Among Adolescent Clinic Patients. *Arch. Pediatr. Adolesc. Med.* 156, 607. <https://doi.org/10.1001/archpedi.156.6.607>
- LaBar, K.S., Gitelman, D.R., Parrish, T.B., Kim, Y.-H., Nobre, A.C., Mesulam, M.-M., 2001. Hunger selectively modulates corticolimbic activation to food stimuli in humans. *Behav. Neurosci.* 115, 493–500. <https://doi.org/10.1037/0735-7044.115.2.493>
- Lobstein, T., Baur, L., Uauy, R., 2004. Obesity in children and young people: a crisis in public health. *Obes. Rev.* 5, 4–85. <https://doi.org/10.1111/j.1467-789X.2004.00133.x>
- Malik, S., McGlone, F., Bedrossian, D., Dagher, A., 2008. Ghrelin Modulates Brain Activity in Areas that Control Appetitive Behavior. *Cell Metab.* 7, 400–409. <https://doi.org/10.1016/j.cmet.2008.03.007>
- Micha, R., Wallace, S.K., Mozaffarian, D., 2010. Red and Processed Meat Consumption and Risk of Incident Coronary Heart Disease, Stroke, and Diabetes Mellitus: A Systematic Review and Meta-Analysis. *Circulation* 121, 2271–2283. <https://doi.org/10.1161/CIRCULATIONAHA.109.924977>
- Morgan, J.F., Reid, F., Lacey, J.H., 1999. The SCOFF questionnaire: assessment of a new screening tool for eating disorders. *BMJ* 319, 1467–1468. <https://doi.org/10.1136/bmj.319.7223.1467>
- Muñoz, R., Okuniev, D., 2012. TypeForm, Online survey services. Barcelona, Spain.
- Parigi, A., Gautier, J.-F., Chen, K., Salbe, A.D., Ravussin, E., Reiman, E., Tataranni, P.A., 2006. Neuroimaging and Obesity: Mapping the Brain Responses to Hunger and Satiation in Humans Using Positron Emission Tomography. *Ann. N. Y. Acad. Sci.* 967, 389–397. <https://doi.org/10.1111/j.1749-6632.2002.tb04294.x>
- Paus, T., 2001. Primate anterior cingulate cortex: Where motor control, drive and cognition interface. *Nat. Rev. Neurosci.* 2, 417.
- Pelchat, M.L., Johnson, A., Chan, R., Valdez, J., Ragland, J.D., 2004. Images of desire: food-craving activation during fMRI. *NeuroImage* 23, 1486–1493. <https://doi.org/10.1016/j.neuroimage.2004.08.023>
- Ricci, Gagnon, n.d. Test de sédentarité et activité physique, d'après Ricci et Gagnon, Université de Montréal, modifié par Laureys et Séné.
- Robinson, T.E., Berridge, K.C., 2008. The incentive sensitization theory of addiction: some current issues. *Philos. Trans. R. Soc. B Biol. Sci.* 363, 3137–3146. <https://doi.org/10.1098/rstb.2008.0093>
- Robinson, T.E., Berridge, K.C., 2000. The psychology and neurobiology of addiction: an incentive-sensitization view. *Addiction* 95, 91–117. <https://doi.org/10.1046/j.1360-0443.95.8s2.19.x>

- Rolls, E.T., 1997. Taste and Olfactory Processing in the Brain and Its Relation to the Control of Eating. *Crit. Rev. Neurobiol.* 11, 263–287. <https://doi.org/10.1615/CritRevNeurobiol.v11.i4.20>
- Saunders, J.B., Aasland, O.G., Babor, T.F., de la Fuente, J.R., Grant, M., 1993. Development of the Alcohol Use Disorders Identification Test (AUDIT): WHO Collaborative Project on Early Detection of Persons with Harmful Alcohol Consumption--II. *Addict.* Abingdon Engl. 88, 791–804.
- Small, D.M., 2006. Central Gustatory Processing in Humans, in: Hummel, T., Welge-Lüssen, A. (Eds.), *Advances in Oto-Rhino-Laryngology*. KARGER, Basel, pp. 191–220. <https://doi.org/10.1159/000093761>
- Stice, E., Spoor, S., Bohon, C., Veldhuizen, M.G., Small, D.M., 2008. Relation of reward from food intake and anticipated food intake to obesity: A functional magnetic resonance imaging study. *J. Abnorm. Psychol.* 117, 924–935. <https://doi.org/10.1037/a0013600>
- Stoeckel, L.E., Kim, J., Weller, R.E., Cox, J.E., Cook, E.W., Horwitz, B., 2009. Effective connectivity of a reward network in obese women. *Brain Res. Bull.* 79, 388–395. <https://doi.org/10.1016/j.brainresbull.2009.05.016>
- Stoeckel, L.E., Weller, R.E., Cook, E.W., Twieg, D.B., Knowlton, R.C., Cox, J.E., 2008. Widespread reward-system activation in obese women in response to pictures of high-calorie foods. *NeuroImage* 41, 636–647. <https://doi.org/10.1016/j.neuroimage.2008.02.031>
- Sturm, R., Hattori, A., 2012. Morbid obesity rates continue to rise rapidly in the United States. *Int. J. Obes.* 37, 889.
- Taubes, G., 1998. DEMOGRAPHICS: As Obesity Rates Rise, Experts Struggle to Explain Why. *Science* 280, 1367–1368. <https://doi.org/10.1126/science.280.5368.1367>
- The French Information Center on Food Quality, 2013. French food composition table Ciquil 2013.
- Tomasi, D., Wang, G.-J., Wang, R., Backus, W., Geliebter, A., Telang, F., Jayne, M.C., Wong, C., Fowler, J.S., Volkow, N.D., 2009. Association of Body Mass and Brain Activation during Gastric Distention: Implications for Obesity. *PLoS ONE* 4, e6847. <https://doi.org/10.1371/journal.pone.0006847>
- Tricomi, E., Balleine, B.W., O'Doherty, J.P., 2009. A specific role for posterior dorsolateral striatum in human habit learning. *Eur. J. Neurosci.* 29, 2225–2232. <https://doi.org/10.1111/j.1460-9568.2009.06796.x>
- USDA, 2015. United States Department of Agriculture Agricultural Research Service (USDA). USDA Food Composition Databases. National Nutrient Database for Standard Reference. Release 28.
- Van der Laan, L.N., de Ridder, D.T.D., Charbonnier, L., Viergever, M.A., Smeets, P.A.M., 2014. Sweet lies: neural, visual, and behavioral measures reveal a lack of self-control

- conflict during food choice in weight-concerned women. *Front. Behav. Neurosci.* 8. <https://doi.org/10.3389/fnbeh.2014.00184>
- Van der Laan, L.N., de Ridder, D.T.D., Viergever, M.A., Smeets, P.A.M., 2011. The first taste is always with the eyes: A meta-analysis on the neural correlates of processing visual food cues. *NeuroImage* 55, 296–303. <https://doi.org/10.1016/j.neuroimage.2010.11.055>
- Vuilleumier, P., Driver, J., 2007. Modulation of visual processing by attention and emotion: windows on causal interactions between human brain regions. *Philos. Trans. R. Soc. B Biol. Sci.* 362, 837–855. <https://doi.org/10.1098/rstb.2007.2092>
- Walton, M.E., Bannerman, D.M., Alterescu, K., Rushworth, M.F.S., 2003. Functional Specialization within Medial Frontal Cortex of the Anterior Cingulate for Evaluating Effort-Related Decisions. *J. Neurosci.* 23, 6475–6479. <https://doi.org/10.1523/JNEUROSCI.23-16-06475.2003>

## Bilan de l'Article 3 et transition

Les résultats de cette étude pilote nous ont permis de valider notre protocole dans le sens où i) l'approche par questionnaire FCFQ s'est révélée pertinente pour discriminer deux groupes d'individus sur la base de leurs habitudes alimentaires, les choix effectués lors de la tâche en IRMf ayant été cohérentes avec les réponses au questionnaire FCFQ données par les sujets, ii) l'étude a permis d'implémenter une nouvelle base de donnée d'image alimentaires offrant un spectre énergétique suffisamment large pour permettre une bonne différenciation par les volontaires (bonne corrélation entre les calories réelles et l'énergie estimée par les volontaires) et iii) les conditions SL et DL ont permis de mettre en évidence le recrutements d'aires cérébrales distinctes, témoignant de processus cognitifs différents entre les deux conditions et donc, au vu des aires cérébrales impliquées, de la création d'un conflit interne ou dilemme en condition DL.

Dans l'étude « vraie » en cours, les résultats attendus sont, d'une part, une plus grande réponse des aires cérébrales impliquées dans les processus cognitifs de haut niveau (aPFC, ACC, fusiforme) chez les P<sub>Tc</sub> en situation de dilemme (condition DL), associé à des choix LE (low energy) plus fréquents que chez le groupes W<sub>Tc</sub> (ce qui n'a pas été observé pendant l'étude pilote). D'autre part, dans le cas où, comme dans l'étude pilote, nous n'observerions pas ce profil comportemental, un pattern d'activation cérébral relatif à une expérience de regret/culpabilité pourrait être sollicité, impliquant plus particulièrement le dACC, l'OFC et l'HPC (Coricelli et al., 2005) lors de choix HE.

Certains changements par rapport au protocole de départ ont tout de même été apportés à la suite de cette étude de mise en place. Tout d'abord la volonté d'inclure des hommes et des femmes a été abandonnée pour choisir de n'inclure que des femmes dans l'étude « vraie », afin de gagner en puissance statistique (plus de constitution de sous-groupe par sexe). L'autre



changement majeur concerne la tâche boisson, qui n'est pas abordée dans ce manuscrit. En effet, les sujets ont aussi eu à évaluer les calories, le *liking* et à choisir des boissons en IRMf lors de ce protocole, sur une base de données d'images construite pour l'étude à partir d'images issues d'internet. Cette tâche individualisée au départ comme la tâche aliment (basé sur les évaluations de *liking* individuelles) a été standardisée de sorte à donner une tâche identique pour tous les volontaires. Très rapidement, la tâche de choix de boissons implique 3 conditions : la condition 1 consiste en des choix entre boissons non caloriques vs. caloriques non alcoolisées, la condition 2 en des choix entre boissons caloriques non alcoolisées entre elles (choix témoins) et la condition 3 consiste en des choix entre boissons caloriques non alcoolisées vs. alcoolisées.

Au départ, 40 jeunes femmes devaient être recrutées pour participer à l'étude, et devaient passer en IRM avant le changement de scanner IRM au CHU en janvier 2018. Mais étant donné l'étalement du recrutement dans le temps, seules 28 volontaires étaient passées en IRM avant le changement de machine. Afin de pouvoir évaluer l'effet du changement de machine sur la variabilité des données, un avenant a été adressé au CPP afin de i) prolonger l'étude jusqu'au recrutement de l'effectif souhaité (40 au départ) et ii) d'augmenter l'effectifs à 50 volontaires de sorte à avoir environ la moitié des sujets passés sur la première machine et l'autre moitié sur la seconde.

L'étude « vraie » actuellement en cours a nécessité le screening de plus de 550 étudiantes pour recruter les 50 volontaires correspondant à tous les critères d'inclusions et présentant des habitudes alimentaires très contrastées qui passeront finalement en IRMf. Pendant le recrutement, une première analyse des réponses au questionnaire de screening a été réalisée sur les 335 questionnaires complétés à ce moment-là et a donné lieu à une publication (Article 4).

Mon implication dans cet article-ci (et pour l'étude humaine en général) a consisté en la mise en place de l'étude (rédaction du CPP, diffusion de l'appel à volontaires, établissement du partenariat avec les SIMPPS pour la diffusion des questionnaires, *etc.*), récupération et dépouillement des questionnaires, mise en forme pour l'analyse, transmission individuel des numéros d'anonymisation aux volontaires et information sur la suite de l'enquête, à savoir l'étude IRM, *etc.* L'analyse de questionnaire a été réalisé par le premier auteur Aymery Constant, cette article n'est donc discuté dans ce manuscrit.

# ARTICLE 4



## Emotional overeating is common and negatively associated with alcohol use in normal-weight female university students

Aymery Constant<sup>a,b,1</sup>, Yentl Gautier<sup>a,1</sup>, Nicolas Coquery<sup>a</sup>, Ronan Thibault<sup>a,c</sup>, Romain Moirand<sup>a,d</sup>, David Val-Laillet<sup>a,\*</sup>

<sup>a</sup> INRA, INSERM, Univ Rennes, CHU Rennes, Nutrition Metabolisms and Cancer, NuMeCan, Rennes, St Gilles, France

<sup>b</sup> EHESP, School of Public Health, Rennes, France

<sup>c</sup> Unité de Nutrition, CHU Rennes, Rennes, France

<sup>d</sup> Unité d'Addictologie, CHU Rennes, Rennes, France



### ARTICLE INFO

#### Keywords:

Emotion  
Eating disorders  
Food questionnaires  
Coping

### ABSTRACT

**Introduction:** Eating in response to specific emotional cues was hitherto investigated in relation to weight gain, eating disorders, and psychiatric and addictive disorders. Given the difficulties in treating established obesity, preventive interventions towards normal-weight subjects could be more appropriate and cost effective. In order to design such interventions, it is important to characterize emotional overeating in normal-weight subjects, especially young women.

**Methods:** Female university students aged 18–24 years with healthy Body Mass Index (comprised between 18.5 and 24.9) were asked to complete questionnaires while attending a medical consultation. Emotional Eating frequency in the last 28 days was assessed together with data on habitual physical activity, drinking patterns, substance abuse, suspected eating disorders and cognitive/behavioural components of eating. Sociodemographic data and tobacco use were also collected.

**Results:** Half of participants reported intermittent Emotional Overeating in the last 28 days, mostly during one to five days in the last 28 days, in response to Anxiety (51.3%), Loneliness (45.1%), Sadness (44.8%), and Happiness (43.6%), and to a lesser extent in response to Tiredness (27.4%) and Anger (14.6%). In multivariate analysis, Distress-Induced Overeating (DIO) correlated positively with inability to resist emotional cues, disordered eating symptoms, and loss of control over food intake. It correlated negatively with moderate and excessive drinking.

**Conclusion:** A large proportion of normal-weight female students used intermittent overeating episodes as a time-limited response to emotional states, especially anxiety. DIO was negatively correlated with alcohol use, which suggests two distinct and somewhat exclusive ways of coping with negative emotions. It was higher in the minority of students with disordered eating symptoms and loss of control over food intake, highlighting the need for a systematic screening in all female students entering college.

### 1. Introduction

High school and university students have to cope with many issues such as academic pressure, autonomy from parents, financial difficulties, and social competition or isolation, among others (D. R. Adams, Meyers, & Beidas, 2016; Boujut & Bruchon-Schweitzer, 2009). Many of them engage in physical and social activities to relieve stress and get social support (Decamps, Boujut, & Brisset, 2012). But when they fail to adapt adequately, they may display maladaptive coping behaviours (Deasy, Coughlan, Pironom, Jourdan, & McNamara, 2015). A study

conducted in France showed that one out of five students drank alcohol more than 10 times a month, and that 3.7% consumed cannabis more than 10 times per month. Regarding high-risk alcohol consumption, 32.5% of the study population misused alcohol, with 18.7% of students experiencing frequent bouts of drunkenness (Tavolacci et al., 2013). While men are largely overrepresented among students with alcohol and substance abuse (Verger, Guagliardo, Gilbert, Rouillon, & Kovess-Masfety, 2010), women seem to be more vulnerable to disordered eating (Tavolacci et al., 2015), e.g. chronic restrained eating, binge eating disorder commonly known by compulsive overeating, with

\* Corresponding author. INRA, 1341 NuMeCan, 16 Le Clos, St Gilles, 35590, France.

E-mail address: [david.val-laillet@inra.fr](mailto:david.val-laillet@inra.fr) (D. Val-Laillet).

<sup>1</sup> The first two authors contributed equally to this work.

<https://doi.org/10.1016/j.appet.2018.07.012>

Received 15 May 2018; Received in revised form 28 June 2018; Accepted 11 July 2018

Available online 17 July 2018

0195-6663/ © 2018 Elsevier Ltd. All rights reserved.

associated loss of control.

Research also suggests a gender difference in stress-related eating, with women choosing more palatable food (Bennett, Greene, & Schwartz-Barcott, 2013; Wansink, Cheney, & Chan, 2003) and being more prone to turn to food for psychological comfort rather than physiological need as regards to men (Jaaskelainen et al., 2015; Kandiah, Yake, Jones, & Meyer, 2006; Oliver & Wardle, 1999). In the U.S., weight gain in female college students was negatively associated with being stress-free, eating vegetables, and consuming less high-cholesterol foods, and positively associated with alcohol consumption (T. Adams & Rini, 2007). Another study conducted in three European countries found that perceived stress was associated with more frequent consumption of sweet/fat foods and less frequent consumption of fruits/vegetables in female students, but not in men (Mikolajczyk, El Ansari, & Maxwell, 2009). Eating in response to specific emotional cues was hitherto investigated in relation to weight gain (Koenders & van Strien, 2011; Masheb & Grilo, 2006), eating disorders (De Young, Zander, & Anderson, 2014; Pinaquy, Chabrol, Simon, Louvet, & Barbe, 2003), and psychiatric and addictive disorders (Brunault et al., 2017; Van Strien, Schippers, & Cox, 1995).

It is of importance to note that overeating, and especially emotional overeating in normal-weight young people could further lead to increase in weight and subsequent obesity. Given the difficulties in treating established obesity, preventive interventions towards normal-weight subjects could be more appropriate and cost effective. In order to design such interventions, it is important to characterize emotional overeating in normal-weight subjects, especially young women. Specific objectives were 1) to estimate the frequency of overeating in response to emotions in normal-weight female university students, 2) to determine its factor structure, and 3) to investigate its association with maladaptive coping behaviours, eating patterns and eating disorders suspicion.

## 2. Materials & methods

### 2.1. Participants and procedure

The INRA data protection agent approved the declaration of conformity of this questionnaire study, which was used for the selection of volunteers to be included in a laboratory neurocognitive study conducted at the Rennes University Hospital and approved by an independent national research ethics committee (Comité de Protection des Personnes “Ile de France II”, project N°2017-03-03; N°ID-RCB/EUDRACT, 2017-A00133-50; National Clinical Trial number: NCT03076489). The data used and provided in this paper or as supplemental data, were completely anonymized, with no mean to infer the volunteers' identity. Female university students aged 18–24 years with healthy Body Mass Index (between 18.50 and 24.99) who either responded to a call for volunteers via students' mailing-lists or attended a visit in a clinic devoted to university students (SIMPSS, Université de Rennes, Brittany, France) between January 2017 and January 2018 were eligible. Initial instructions also specified that the final neurocognitive study would not include low French language skills, left-handed subjects, pregnant or lactating women, as well as daily smokers, which might have limited the inclusion of such profiles in our initial questionnaire study. Participants attending a medical visit for psychiatric or addiction problems were also excluded. After free and informed consent, participants completed questionnaires including sociodemographic data: age (in years), weight (in kg), height (in cm), tobacco use (never, occasional, regular), and several other psychological and behavioural variables as described below. Two subsidiary questions were added to record a recent and significant weight gain/loss or familial history of obesity. Apart from the Emotional Overeating Questionnaire (EOQ), for which determination of the factor structure was one of our goals, only French validated versions of questionnaires were used in this study.

### 2.2. Frequency of overeating in response to emotions

The Emotional Overeating Questionnaire (EOQ) is a six-item self-report questionnaire that assesses overeating frequency in response to six emotions, namely anxiety, sadness, loneliness, tiredness, anger, and happiness (Masheb & Grilo, 2006), previously used in a French study (Brunault et al., 2017). Each item begins with, “Have you eaten an unusually large amount of food given the circumstances in response to feelings of (...)”. Each of the six emotions is presented in all capital letters, followed by three more synonyms in parentheses and in lower case. The response set for the six items is a 7-point scale reflecting the frequency of days in which the behaviour occurred in the past 28 days (i.e., 0 = no days, 1 = 1–5 days, 2 = 6–12 days, 3 = 13–15 days, 4 = 16–22 days, 5 = 23–27 days, and 6 = every day).

### 2.3. Habitual physical activity

The Ricci-Gagnon questionnaire (RG) is a French cultural adaptation of the Baecke Questionnaire (Baecke, Burema, & Frijters, 1982; Duclos et al., 2015) and includes nine items assessing habitual daily activity. Four items are devoted to everyday activities such as walking, climbing stairs, work and handiwork-related activity; four items assess recreational and sport activities; one item assesses sedentary. Responses are scored on a 5-point scale, and anchors can vary across items (e.g., time spent, or never to at least once a week). Final score ranges from 5 to 40 and indicates a low (< 16), intermediate (18–32), or high (> 32) level of activity. A subsidiary question was added to detect high-level athletes and exclude them from our study, similarly to subjects with a score > 32.

### 2.4. Drinking patterns

The Alcohol Use Disorders Identification Test (AUDIT) is a ten-question test to determine whether a person may be at risk for alcohol abuse problems (Bohn, Babor, & Kranzler, 1995). The test was designed to be used internationally, and was validated in a study drawing patients from six countries. There is some evidence that the AUDIT works well in young adults and students (Garcia Carretero, Novalbos Ruiz, Martinez Delgado, & O'Ferrall Gonzalez, 2016; Kelly, Donovan, Chung, Bukstein, & Cornelius, 2009). In the validated French version of the AUDIT, a score of 6 or more is considered to indicate excessive consumption in women (Gache et al., 2005). Accordingly, participants with AUDIT score  $\geq 6$  were categorized as “excessive drinker”, while those with scores ranging between 1 and 5 were categorized as “moderate drinker”. Participants with null score were categorized as “abstainers”.

### 2.5. Substance abuse

The CRAFFT Screening Test consists of a series of 6 questions developed to screen adolescents for high-risk alcohol and other drug use disorders (Karila et al., 2007; Knight, Sherritt, Shrier, Harris, & Chang, 2002). It is a short, effective screening tool meant to assess whether a longer conversation about the context of use, frequency, and other risks and consequences of alcohol and other drug use is warranted. The questions are the following. 1) Have you ever ridden in a car driven by someone (including yourself) who was “high” or had been using alcohol or drugs? 2) Do you ever use alcohol or drugs to relax, feel better about yourself, or fit in? 3) Do you ever use alcohol/drugs while you are by yourself, alone? 4) Do you ever forget things you did while using alcohol or drugs? 5) Do your family or friends ever tell you that you should cut down on your drinking or drug use? 6) Have you gotten into trouble while you were using alcohol or drugs? A score of 2 positive answers or above indicates a potential drug issue. Diagnostic threshold for regular substance use in the French version of the CRAFFT was fixed at two positive answers with a sensitivity of 90.3% and a specificity of 77.7% (Karila et al., 2007).

### 3. Disordered eating symptoms

The SCOFF Questionnaire is a five-question screening tool designed to clarify suspicion that an eating disorder (anorexia/bulimia) might exist (Garcia et al., 2010; Morgan, Reid, & Lacey, 2000). The questions can be delivered either verbally or in written form. S – Do you make yourself Sick because you feel uncomfortably full? C – Do you worry you have lost Control over how much you eat? O – Have you recently lost more than One stone (6.35 kg) in a three-month period? F – Do you believe yourself to be Fat when others say you are too thin? F – Would you say Food dominates your life? Diagnostic threshold was fixed at two positive answers with a sensitivity of 94.6%, a specificity of 94.8% and an area under the curve of 96.2%. Positive and negative predictive values for Eating Disorders were 65 and 99%. Similar figures were obtained separately for Anorexia and Bulimia. An answer of ‘yes’ to two or more questions warrants a more comprehensive assessment. It must be noted that these symptoms might contribute but are not necessarily associated with eating disorders. In the absence of a clinical diagnosis for anorexia/bulimia in the present study, a score  $\geq 2$  was only referred as “disordered eating symptoms”.

#### 3.1. Cognitive and behavioural components of eating

The Three-Factor Eating Questionnaire Revised, 18-item (TFEQ-R18) measures cognitive and behavioural components of eating (de Lauzon et al., 2004). It includes three subscales: (1) Cognitive Restraint (conscious restriction of food intake in order to control body weight or to promote weight loss) comprised of six items (e.g., “I consciously hold back at meals in order not to gain weight”), (2) Uncontrolled Eating (tendency to eat more than usual due to a loss of control over intake accompanied by subjective feelings of hunger), comprised of nine items (e.g., “When I see a real delicacy, I often get so hungry that I have to eat right away”), and (3) Emotional Eating, (inability to resist emotional cues) comprised of three items (e.g., “When I feel blue, I often overeat”). Internal-consistency reliability coefficients (Cronbach's  $\alpha$ ) for each of the 3 scales were above the 0.70 standard and below the 0.90 limit recommended for individual assessment. Responses are scored on a 4-point scale, and anchors can vary across items (e.g., definitely true to definitely false, or never to at least once a week). The raw scale scores are transformed to a 0–100 scale. Higher scores in the respective scales are indicative of greater cognitive restraint, uncontrolled, or emotional eating (de Lauzon et al., 2004).

### 4. Statistical analyses

Categorical data were expressed as numbers (N) and percentages (%). Numerical data were expressed as means (M) and standard deviations (SD), and compared with a within-subject Analysis of Variance (ANOVA). An exploratory factor analysis was performed on the Emotional Overeating Questionnaire items using an Unweighted Least-Square factor analysis. This method was found to provide accurate and conservative parameter estimates when using ordinal data (Forero, Maydeu-Olivares, & Gallardo-Pujol, 2009). Factor analysis was followed by a Promax rotation, a non-orthogonal (oblique) solution in which the factors are allowed to be correlated. This item reduction method established which of the 6 items in EOQ belonged to latent domains or conceptual areas and which items should be maintained in factor scores. Since our study outcome was a linear variable (factor score), we used generalized linear regression model to estimate the strength of the association between emotional overeating and each covariate in a multivariate analysis.

**Table 1**

Characteristics of the respondents, categorical variables (N = 335).

Variables		N (%)
Tobacco use frequency	Everyday	24 (7.2)
	Occasionally	26 (7.8)
	None	285 (85.1)
Level of Activity (RG)	Moderate	227 (68)
	Sedentary	108 (32)
	Excessive drinking	109 (32.5)
Drinking patterns (AUDIT)	Moderate drinking	183 (54.6)
	Abstinence	43 (12.8)
	Yes	41 (12.2)
Substance abuse (CRAFTT)	No	294 (87.8)
	Yes	53 (15.8)
Disordered eating symptoms (Scoff)	No	282 (84.8)
	Cognitive restraint	31.0 (19.8)
Components of Eating (TFEQ-R18) <sup>a</sup>	Uncontrolled eating	37.8 (19.4)
	Emotional eating	46.5 (29.4)

<sup>a</sup> The raw scale scores were transformed to a 0–100 scale [(raw score – lowest possible raw score)/(possible raw score range)  $\times$  100]. Higher scores in the respective scales are indicative of greater cognitive restraint, uncontrolled, or emotional eating.

### 5. Results

#### 5.1. Descriptive analysis

Survey questionnaires were filled by 377 female university students between January 2017 and January 2018, but 18 (4.8%) were excluded from further analysis because respondents were categorized as high-level athletes, and 24 were rejected because of missing data. The 335 remaining respondents were aged 20.1 years on average (Table 1), with a normal body weight (mean BMI = 21.0, SD = 1.89). Most were classified as moderately active (68.0%) despite a physical activity mean score (18.3) that was just above the sedentary cut-off (established at 18). AUDIT scores revealed that 32.5% of respondents had excessive alcohol consumption, while tobacco use (everyday: 7.2%; occasionally: 7.8%) and substance abuse (12.2%) were in minority. Disordered eating symptoms (SCOFF > 2) were assessed in 15.8% of the study sample. TFEQ-R18 standardized subscales mean scores (ranging from 0 to 100) were 31.0 (SD = 19.8) for Cognitive Restraint; 37.8 (SD = 19.4) for Uncontrolled Eating; and 46.5 (SD = 29.4) for Emotional Eating. A one factor Analysis Of Variance (ANOVA) showed that differences between each score was significant ( $p < 0.001$ ), suggesting that inability to resist emotional cues (EE) outweighed other cognitive components of eating in our study sample.

#### 5.2. Emotional overeating frequency in the last 28 days

Four to five respondents in ten reported Emotional Overeating in response to anxiety (51.3%); Loneliness (45.1%); Sadness (44.8%); and Happiness (43.6%), in the last 28 days, mostly during 1- to 5-day episodes (Table 2). Tiredness (27.5%) and Anger (14.9%) triggered overeating in a minority of respondents (Table 2). Unweighted Least-Square

**Table 2**

Emotional Eating days in the last 28 days in response to six emotional states among the study sample (N = 335). Data are expressed as Number and Percentages (%).

	0 day	1–5 days	6–12 days	13–15 days	> 16 days
Anxiety	163 (48.7)	123 (36.7)	25 (7.5)	9 (2.7)	15 (4.5)
Sadness	185 (55.2)	115 (34.3)	21 (6.3)	6 (1.8)	8 (2.4)
Loneliness	183 (54.9)	114 (34.0)	22 (6.6)	7 (2.1)	8 (2.4)
Anger	284 (85.1)	39 (11.6)	4 (1.2)	2 (0.6)	5 (1.5)
Tiredness	243 (72.5)	60 (17.9)	14 (4.2)	5 (1.5)	13 (3.9)
Happiness	189 (56.4)	96 (28.7)	29 (8.7)	11 (3.3)	10 (3.0)

**Table 3**  
EOQ Items and factor loadings for the 2- and the 1-factor solutions.

EOQ Items	2-factor solution <sup>a</sup>		1 factor solution <sup>b</sup>
	Factor 1	Factor 2	
Anxiety	0.70	0.12	0.78
Sadness	0.87	−0.50	0.78
Loneliness	0.68	−0.03	0.72
Anger	0.63	−0.08	0.66
Fatigue	0.64	0.53	0.55
Happiness	0.31	0.25	
Eigen value	3.00	1.01	2.40
% of variance	43.7	10.2	57.7
Cronbach Alpha			0.81

<sup>a</sup> Rotated factor loadings following unweighted least square extraction and oblique (promax) rotation.

<sup>b</sup> Unrotated factor loadings following unweighted least square extraction, after the “Happiness” item was removed.

exploratory factor analysis followed by a Promax rotation was performed on the 6 EOQ items. After the first rotation, the “Happiness” item was removed because it loaded relatively low (< 0.40) on the 2 factors-solution (Eigen values > 1). A final extraction was performed on the remaining 5 items (Anxiety; Loneliness; Sadness; Anger; and Fatigue), resulting in a one-factor solution explaining 57.7% of the common variance of the data (Table 3). This latent variable was interpreted as “Distress-Induced Overeating” (DIO), and a factor score was computed and used as dependent variable in the multivariate analysis. Frequency of overeating in response to Happiness was used as a single outcome.

### 5.3. Multivariate analysis

In multivariate analysis (Table 4), DIO factor score was positively associated with the inability to resist emotional cues (EE), eating behaviour symptoms, and loss of control over food intake (uncontrolled eating, UE). It was negatively associated with moderate and excessive drinking. No relationship was found between covariates and the frequency of overeating in response to happiness.

## 6. Discussion

Our results showed that half of normal-weight female students included in our study reported intermittent Emotional Overeating in the last 28 days, mostly during one to five days in the last 28 days, in response to Anxiety (51.3%), Loneliness (45.1%), Sadness (44.8%), and

Happiness (43.6%), and to a lesser extent in response to Tiredness (27.4%) and Anger (14.6%). Exploratory factor analysis evidenced a 1-factor latent variable reflecting “Distress-Induced Overeating” (DIO) including all EOQ items but Happiness. In multivariate analysis, DIO factor score correlated positively with inability to resist emotional cues, disordered eating symptoms, and loss of control over food intake. It correlated negatively with moderate and excessive drinking.

Despite the fact that our study sample included young female students with healthy BMI, 1 in 3 was categorized as sedentary. According to recent studies conducted in France, the prevalence of weight issues and eating disorders in female students ranged between 23.1% and 32.0%, and between 26.4% and 32.4%, respectively (Tavolacci et al., 2015; Zakhem et al., 2015). The relatively low prevalence of disordered eating symptoms (15.8%) in our study sample nevertheless indicates that a sizeable proportion of normal-weight female students warrant comprehensive assessments for eating disorders. When it comes to risk behaviours, excessive drinking (32.5%) was much more frequent than substance abuse (12.2%) or regular smoking (7.2%), but the incidence of smoking might not be representative in our study because instructions specified that daily smokers would not be included in the final study. Alcohol misuse constitute a recent but increasing problem among young French women (Richard et al., 2015), towering others risk and addictive behaviour in the present study.

Cognitive and behavioural components of eating were similar in our study sample as regards to the young female sample included in the French TFEQ-18 validation study (de Lauzon et al., 2004). Inability to resist emotional cues outweighs other eating cognitive components of eating during early adulthood, while Cognitive Restraint increases in later years (de Lauzon et al., 2004). Accordingly, half of participants reported overeating in response to anxiety in the last 28 days, and 4 in 10 in response to loneliness, sadness and happiness. This intermittent coping response seemed however under control, as a large majority reported occurrence of emotional eating less than five days in the last month.

Previous studies have underscored the specific role of anxiety and depression on overeating (Bittencourt, Lucena-Santos, Moraes, & Oliveira Mda, 2012; Peterson, Latendresse, Bartholome, Warren, & Raymond, 2012; Rosenbaum & White, 2015). Our factor analysis suggested that others negative emotions - namely sadness, anger, loneliness and tiredness - were also involved in a latent variable reflecting a broader “Distress-Induced Overeating”. In addition, some positive emotions such as happiness may also influence food intake, in a specific way that warrant further investigations (Bongers, Jansen, Havermans, Roefs, & Nederkoorn, 2013; Braden, Musher-Eizenman, Watford, & Emley, 2018).

In multivariate analysis, DIO had the strongest independent

**Table 4**  
Factors associated with distress-induced overeating factor score, Generalized Linear Model.

Variables	B	Standard Error	95% CI	Wald Chi-Square	p-value	
Age (in years)	−0.24	0.02	−0.07–0.03	0.98	NS	
Body Mass Index	0.01	0.02	−0.03–0.06	0.22	NS	
Tobacco use frequency	Everyday	−0.07	0.18	−0.43–0.29	0.13	NS
	Occasionally	−0.06	0.17	−0.39–0.27	0.14	NS
	Never	ref				
Level of Activity (RG)	Moderate	−0.05	0.09	−0.23–0.14	0.24	NS
	Sedentary	ref				
Drinking patterns (AUDIT)	Excessive drinking	−0.36	0.15	−0.66–−0.07	5.75	0.016
	Moderate drinking	−0.41	0.14	−0.68–−0.15	9.25	0.002
	Abstinence	ref				
Substance abuse (CRAFTT)	Yes	0.14	0.15	−0.14–0.43	0.96	NS
	No	ref				
Disordered eating symptoms (SCOFF) (Scoff)	Yes	0.47	0.13	0.21–0.73	12.2	< 0.001
	No	ref				
Components of Eating (TFEQ)	Cognitive Restrain	0.01	0.01	−0.02–0.03	0.19	NS
	Uncontrolled Eating	0.02	0.01	0.00–0.04	5.19	0.023
	Emotional eating	0.10	0.02	0.06–0.14	24.8	< 0.001

association with inability to resist emotional cues (EE), which is probably a typical characteristic of French young women rather than a pathological form of eating behaviour. Yet it was aggravated in the minority of students with disordered eating symptoms, and correlated with loss of control over food intake, highlighting the need for a systematic screening in normal-weight young students. This has been also advocated in recent studies connecting emotional eating and addictive behaviour or weight gain (Bourdier et al., 2018; Sanlier et al., 2017). Conversely, DIO negatively correlated with alcohol use, suggesting that alcohol drinking may replace overeating as a way to cope with negative emotions, especially anxiety (Brook & Willoughby, 2016). This hypothesis seems corroborated by preclinical studies in rats showing that intermittent access to high-fat diet attenuates alcohol intake through reducing anxiety-like behaviour (Sirohi, Van Cleef, & Davis, 2017a, 2017b). Interestingly, this negative relationship was not linear in our study, since factor score correlated moderate drinking more significantly than it correlated excessive drinking. Students' drinking intensity often result from underlying motives and expectations towards alcohol (Kuntsche, Knibbe, Gmel, & Engels, 2005). While moderate drinking tend to reflect social drinking, i.e. when people drink for social facilitation, improvement of social gathering, or to get in a party mood, excessive drinking is more related to negative emotions avoidance, impulsivity, and academic difficulties (Brook & Willoughby, 2016; Hamilton, Ansell, Reynolds, Potenza, & Sinha, 2013; Labouvie & Bates, 2002; Tembo, Burns, & Kalembo, 2017). Accordingly, moderate drinkers may have benefited from enjoyments and social interactions to improve well-being (Sandstrom & Dunn, 2014), while excessive drinkers merely replaced excessive eating with excessive drinking to cope with distress. Interestingly, Benjamin and Wulfert (2005) suggested that women who either binge eat or abuse alcohol have similar dispositional characteristics and exhibit a high degree of impulsivity ('externalizers') compared to women who admitted both addictive behaviours and were not particularly impulsive but presented a high degree of emotional instability ('internalizers'). Since we did not assess impulsivity, it is not possible to discuss this possible dichotomy between 'externalizers' and 'internalizers' in our subjects with moderate and excessive drinking. Finally, no relationship was found with habitual physical activity or substance abuse in our study, probably because they constitute factors influencing profoundly well-being rather than intermittent responses to stress (Evers, Adriaanse, de Ridder, & de Witt Huberts, 2013; Kloos, Weller, Chan, & Weller, 2009; Tyson, Wilson, Crone, Brailsford, & Laws, 2010).

This study must be interpreted in light of its limitations. First, inclusion and exclusion criteria limited the extrapolation of results to female students with lower prevalence for addictive disorders and psychiatric disorders. In addition, the exclusion of high level athletes might have selected persons with lower proportion of disordered eating symptoms. Second, the cross-sectional design does not allow determining causal inferences about relationships between Emotional Overeating and others covariates under investigation. Better understanding of the interactions between stress, coping, eating styles, disordered eating symptoms, and emotional overeating among normal-weight students warrants a prospective study and follow-up assessments over the university year or cycle. Second, the EOQ has a single item for assessing each emotion-related eating and was not validated in French. The factor analysis revealed a single item ("Happy Eating") that was not properly investigated in the present study. Finally, data were collected using self-report questionnaires, which makes possible the existence of false negative questionnaire results and excludes the possibility to control for psychiatric disorders. However, the SCOFF questionnaire seemed relevant to detect a minority of vulnerable students.

## 7. Conclusions and perspectives

Overall, a large proportion of normal-weight female students used intermittent overeating episodes as a time-limited response to

emotional states, especially anxiety. Distress-Induced Overeating seemed related to behavioural component of eating typical of young women, and was negatively correlated with alcohol use, which suggests two distinct and somewhat exclusive ways of coping for negative emotions. Yet, DIO was higher in the minority of students with disordered eating symptoms, and loss of control over food intake, highlighting the need for a systematic screening in all female students entering college for preventive purposes. In terms of perspective, excessive eating and drinking seem to be two different ways to cope with similar emotions. It would be of interest to identify specific food items towards which emotional eating might be targeted, and investigate whether or not alcohol mitigates their consumption in stressful situations. A better understanding of the neurobiological and neurocognitive mechanisms underlying compulsive and emotional eating would also improve prediction, diagnosis, and therapeutic interventions related to disordered eating (Moore, Sabino, Koob, & Cottone, 2017; Val-Laillet et al., 2015). Interventional studies are also necessary to assess whether a causal relationship exists between DIO and disordered eating symptoms. It is not yet possible to characterize DIO as a cause of eating disorders rather than as a mere associated behavioural trait.

## Funding and acknowledgments

This project was funded by the Hed-O-Shift INRA Priority Action of the AlimH Division (Nutrition, Chemical Food Safety and Consumer Behaviour) and coordinated by David Val-Laillet. The PhD grant of Yentl Gautier was provided by INRA and Région Bretagne, France. We acknowledge the staff of the SIMPSS (Service Interuniversitaire de Médecine Préventive et de Promotion de la Santé) of Rennes, and especially Dr. Valérie Casin, who contributed to the recruitment of the volunteers. We also thank Noémie Réthoré and Orlane Petitgas who participated in data preparation.

## Authors' contribution

YG, NC, RM, RT and DVL contributed to study design, recruitment, and data gathering; YG and DVL supervised the administrative and legal processes; AC analysed the data and wrote the first version of the paper; all co-authors contributed to interpreting the results and revising the paper.

## References

- Adams, D. R., Meyers, S. A., & Beidas, R. S. (2016). The relationship between financial strain, perceived stress, psychological symptoms, and academic and social integration in undergraduate students. *Journal of American College Health, 64*(5), 362–370. <https://doi.org/10.1080/07448481.2016.1154559>.
- Adams, T., & Rini, A. (2007). Predicting 1-year change in body mass index among college students. *Journal of American College Health, 55*(6), 361–365. <https://doi.org/10.3200/JACH.55.6.361-366>.
- Baecke, J. A., Burema, J., & Frijters, J. E. (1982). A short questionnaire for the measurement of habitual physical activity in epidemiological studies. *American Journal of Clinical Nutrition, 36*(5), 936–942.
- Benjamin, L., & Wulfert, E. (2005). Dispositional correlates of addictive behaviors in college women: Binge eating and heavy drinking. *Eating Behaviors, 6*(3), 197–209. <https://doi.org/10.1016/j.eatbeh.2003.08.001>.
- Bennett, J., Greene, G., & Schwartz-Barcott, D. (2013). Perceptions of emotional eating behavior. A qualitative study of college students. *Appetite, 60*(1), 187–192. <https://doi.org/10.1016/j.appet.2012.09.023>.
- Bittencourt, S. A., Lucena-Santos, P., Moraes, J. F., & Oliveira Mda, S. (2012). Anxiety and depression symptoms in women with and without binge eating disorder enrolled in weight loss programs. *Trends Psychiatry Psychother, 34*(2), 87–92.
- Bohn, M. J., Babor, T. F., & Kranzler, H. R. (1995). The alcohol use disorders identification test (AUDIT): Validation of a screening instrument for use in medical settings. *Journal of Studies on Alcohol, 56*(4), 423–432.
- Bongers, P., Jansen, A., Havermans, R., Roefs, A., & Nederkoorn, C. (2013). Happy eating: The underestimated role of overeating in a positive mood. *Appetite, 67*, 74–80. <https://doi.org/10.1016/j.appet.2013.03.017>.
- Boujut, E., & Bruchon-Schweitzer, M. (2009). A construction and validation of a freshman stress questionnaire: An exploratory study. *Psychological Reports, 104*(2), 680–692. <https://doi.org/10.2466/pr0.104.2.680-692>.



- Bourdier, L., Orri, M., Carre, A., Gearhardt, A. N., Romo, L., Dantzer, C., et al. (2018). Are emotionally driven and addictive-like eating behaviors the missing links between psychological distress and greater body weight? *Appetite*, 120, 536–546. <https://doi.org/10.1016/j.appet.2017.10.013>.
- Braden, A., Musher-Eizenman, D., Watford, T., & Emley, E. (2018). Eating when depressed, anxious, bored, or happy: Are emotional eating types associated with unique psychological and physical health correlates? *Appetite*, 125, 410–417. <https://doi.org/10.1016/j.appet.2018.02.022>.
- Brook, C. A., & Willoughby, T. (2016). Social anxiety and alcohol use across the university years: Adaptive and maladaptive groups. *Developmental Psychology*, 52(5), 835–845. <https://doi.org/10.1037/dev0000110>.
- Brunault, P., Courtois, R., Gearhardt, A. N., Gaillard, P., Journiac, K., Cathelain, S., ... Ballon, N. (2017). Validation of the French version of the DSM-5 Yale food addiction scale in a nonclinical sample. *Canadian Journal of Psychiatry*, 62(3), 199–210. <https://doi.org/10.1177/0706743716673320>.
- De Young, K. P., Zander, M., & Anderson, D. A. (2014). Beliefs about the emotional consequences of eating and binge eating frequency. *Eating Behaviors*, 15(1), 31–36. <https://doi.org/10.1016/j.eatbeh.2013.10.012>.
- Deasy, C., Coughlan, B., Pironom, J., Jourdan, D., & McNamara, P. M. (2015). Psychological distress and lifestyle of students: Implications for health promotion. *Health Promotion International*, 30(1), 77–87. <https://doi.org/10.1093/heapro/dau086>.
- Decamps, G., Boujut, E., & Brisset, C. (2012). French college students' sports practice and its relations with stress, coping strategies and academic success. *Frontiers in Psychology*, 3, 104. <https://doi.org/10.3389/fpsyg.2012.00104>.
- Duclos, M., Dejager, S., Postel-Vinay, N., di Nicola, S., Quere, S., & Fiquet, B. (2015). Physical activity in patients with type 2 diabetes and hypertension—insights into motivations and barriers from the MOBILE study. *Vascular Health and Risk Management*, 11, 361–371. <https://doi.org/10.2147/VHRM.S84832>.
- Evers, C., Adriaanse, M., de Ridder, D. T., & de Witt Huberts, J. C. (2013). Good mood food. Positive emotion as a neglected trigger for food intake. *Appetite*, 68, 1–7. <https://doi.org/10.1016/j.appet.2013.04.007>.
- Forero, C. G., Maydeu-Olivares, A., & Gallardo-Pujol, D. (2009). Factor analysis with ordinal indicators: A Monte Carlo study comparing DWLS and ULS estimation. *Structural Equation Modeling: A Multidisciplinary Journal*, 16(4), 625–641. <https://doi.org/10.1080/10705510903203573>.
- Gache, P., Michaud, P., Landry, U., Accietto, C., Arfaoui, S., Wenger, O., et al. (2005). The alcohol use disorders identification test (AUDIT) as a screening tool for excessive drinking in primary care: Reliability and validity of a French version. *Alcoholism: Clinical and Experimental Research*, 29(11), 2001–2007.
- García Carretero, M. A., Novillos Ruiz, J. P., Martínez Delgado, J. M., & O'Ferrall Gonzalez, C. (2016). Validation of the alcohol use disorders identification test in university students: AUDIT and AUDIT-C. *Adicciones*, 28(4), 194–204. <https://doi.org/10.20882/adicciones.775>.
- García, F. D., Grigioni, S., Chelali, S., Meyrignac, G., Thibaut, F., & Dechelotte, P. (2010). Validation of the French version of SCOFF questionnaire for screening of eating disorders among adults. *World Journal of Biological Psychiatry*, 11(7), 888–893. <https://doi.org/10.3109/15622975.2010.483251>.
- Hamilton, K. R., Ansell, E. B., Reynolds, B., Potenza, M. N., & Sinha, R. (2013). Self-reported impulsivity, but not behavioral choice or response impulsivity, partially mediates the effect of stress on drinking behavior. *Stress: The International Journal on the Biology of Stress*, 16(1), 3–15. <https://doi.org/10.3109/10253890.2012.671397>.
- Jaaskelainen, A., Kaila-Kangas, L., Leino-Arjas, P., Lindbohm, M. L., Nevanpera, N., Remes, J., ... Laitinen, J. (2015). Psychosocial factors at work and obesity among young Finnish adults: A cohort study. *Journal of Occupational and Environmental Medicine*, 57(5), 485–492. <https://doi.org/10.1097/JOM.0000000000000432>.
- Kandiah, J., Yake, M., Jones, J., & Meyer, M. (2006). Stress influences appetite and comfort food preferences in college women. *Nutrition Research*, 26, 118–123.
- Karila, L., Legleye, S., Beck, F., Corraube, E., Falissard, B., & Reynaud, M. (2007). Validation of a questionnaire to screen for harmful use of alcohol and cannabis in the general population: CRAFFT-ADOSPA. *La Presse Médicale*, 36(4 Pt 1), 582–590. <https://doi.org/10.1016/j.lpm.2007.01.005>.
- Kelly, T. M., Donovan, J. E., Chung, T., Bukstein, O. G., & Cornelius, J. R. (2009). Brief screens for detecting alcohol use disorder among 18–20 year old young adults in emergency departments: Comparing AUDIT-C, CRAFFT, RAPS4-QF, FAST, RUFT-Cut, and DSM-IV 2-Item Scale. *Addictive Behaviors*, 34(8), 668–674. <https://doi.org/10.1016/j.addbeh.2009.03.038>.
- Kloos, A., Weller, R. A., Chan, R., & Weller, E. B. (2009). Gender differences in adolescent substance abuse. *Current Psychiatry Reports*, 11(2), 120–126.
- Knight, J. R., Sherritt, L., Shrier, L. A., Harris, S. K., & Chang, G. (2002). Validity of the CRAFFT substance abuse screening test among adolescent clinic patients. *Archives of Pediatrics and Adolescent Medicine*, 156(6), 607–614.
- Koenders, P. G., & van Strien, T. (2011). Emotional eating, rather than lifestyle behavior, drives weight gain in a prospective study in 1562 employees. *Journal of Occupational and Environmental Medicine*, 53(11), 1287–1293. <https://doi.org/10.1097/JOM.0b013e31823078a2>.
- Kuntsche, E., Knibbe, R., Gmel, G., & Engels, R. (2005). Why do young people drink? A review of drinking motives. *Clinical Psychology Review*, 25(7), 841–861. <https://doi.org/10.1016/j.cpr.2005.06.002>.
- Labouvie, E., & Bates, M. E. (2002). Reasons for alcohol use in young adulthood: Validation of a three-dimensional measure. *Journal of Studies on Alcohol*, 63(2), 145–155.
- de Lauzon, B., Romon, M., Deschamps, V., Lafay, L., Borys, J. M., Karlsson, J., ... Fleurbaix Laventie Ville Sante Study, G. (2004). The Three-Factor Eating Questionnaire-R18 is able to distinguish among different eating patterns in a general population. *Journal of Nutrition*, 134(9), 2372–2380.
- Masheb, R. M., & Grilo, C. M. (2006). Emotional overeating and its associations with eating disorder psychopathology among overweight patients with binge eating disorder. *International Journal of Eating Disorders*, 39(2), 141–146. <https://doi.org/10.1002/eat.20221>.
- Mikolajczyk, R. T., El Ansari, W., & Maxwell, A. E. (2009). Food consumption frequency and perceived stress and depressive symptoms among students in three European countries. *Nutrition Journal*, 8, 31. <https://doi.org/10.1186/1475-2891-8-31>.
- Moore, C. F., Sabino, V., Koob, G. F., & Cottone, P. (2017). Neuroscience of compulsive eating behavior. *Frontiers in Neuroscience*, 11, 469. <https://doi.org/10.3389/fnins.2017.00469>.
- Morgan, J. F., Reid, F., & Lacey, J. H. (2000). The SCOFF questionnaire: A new screening tool for eating disorders. *Western Journal of Medicine*, 172(3), 164–165.
- Oliver, G., & Wardle, J. (1999). Perceived effects of stress on food choice. *Physiology & Behavior*, 66(3), 511–515.
- Peterson, R. E., Latendresse, S. J., Bartholome, L. T., Warren, C. S., & Raymond, N. C. (2012). Binge eating disorder mediates links between symptoms of depression, anxiety, and caloric intake in overweight and obese women. *J Obes*, 2012, 407103. <https://doi.org/10.1155/2012/407103>.
- Pinaquy, S., Chabrol, H., Simon, C., Louvet, J. P., & Barbe, P. (2003). Emotional eating, alexithymia, and binge-eating disorder in obese women. *Obesity Research*, 11(2), 195–201. <https://doi.org/10.1038/oby.2003.31>.
- Richard, J., Palle, C., Guignard, R., Nguyen-Thanh, V., Beck, F., & Arwidson, P. (2015). La consommation d'alcool en France en 2014. Retrieved from Paris <http://inpes.santepubliquefrance.fr/CFESBases/catalogue/pdf/1632.pdf>.
- Rosenbaum, D. L., & White, K. S. (2015). The relation of anxiety, depression, and stress to binge eating behavior. *Journal of Health Psychology*, 20(6), 887–898. <https://doi.org/10.1177/1359105315580212>.
- Sandstrom, G. M., & Dunn, E. W. (2014). Social interactions and well-being: The surprising power of weak ties. *Personality and Social Psychology Bulletin*, 40(7), 910–922. <https://doi.org/10.1177/0146167214529799>.
- Sanlier, N., Baser, F., Mortas, H., Navruz Varli, S., Macit, M. S., & Tatar, T. (2017). Structural modeling the relationship of food addiction and eating attitudes of young adults with emotional appetite and self-esteem. *Ecology of Food and Nutrition*, 56(6), 514–529. <https://doi.org/10.1080/03670244.2017.1388232>.
- Sirohi, S., Van Cleef, A., & Davis, J. F. (2017a). Binge-like intake of HFD attenuates alcohol intake in rats. *Physiology & Behavior*, 178, 187–195. <https://doi.org/10.1016/j.physbeh.2016.10.006>.
- Sirohi, S., Van Cleef, A., & Davis, J. F. (2017b). Intermittent access to a nutritionally complete high-fat diet attenuates alcohol drinking in rats. *Pharmacology Biochemistry and Behavior*, 153, 105–115. <https://doi.org/10.1016/j.pbb.2016.12.009>.
- Tavolacci, M. P., Grigioni, S., Richard, L., Meyrignac, G., Dechelotte, P., & Ladner, J. (2015). Eating disorders and associated health risks among university students. *Journal of Nutrition Education and Behavior*, 47(5), 412–420. <https://doi.org/10.1016/j.jneb.2015.06.009> e411.
- Tavolacci, M. P., Ladner, J., Grigioni, S., Richard, L., Villet, H., & Dechelotte, P. (2013). Prevalence and association of perceived stress, substance use and behavioral addictions: A cross-sectional study among university students in France, 2009–2011. *BMC Public Health*, 13, 724. <https://doi.org/10.1186/1471-2458-13-724> [pii].
- Tembo, C., Burns, S., & Kalembo, F. (2017). The association between levels of alcohol consumption and mental health problems and academic performance among young university students. *PLoS One*, 12(6), e0178142. <https://doi.org/10.1371/journal.pone.0178142>.
- Tyson, P., Wilson, K., Crone, D., Brailsford, R., & Laws, K. (2010). Physical activity and mental health in a student population. *Journal of Mental Health*, 19(6), 492–499. <https://doi.org/10.3109/09638230902968308>.
- Val-Laillet, D., Aarts, E., Weber, B., Ferrari, M., Quaresima, V., Stoeckel, L. E., ... Stice, E. (2015). Neuroimaging and neuromodulation approaches to study eating behavior and prevent and treat eating disorders and obesity. *Neuroimage Clin*, 8, 1–31. <https://doi.org/10.1016/j.nicl.2015.03.016>.
- Van Strien, T., Schippers, G. M., & Cox, W. M. (1995). On the relationship between emotional and external eating behavior. *Addictive Behaviors*, 20(5), 585–594.
- Verger, P., Guagliardi, V., Gilbert, F., Rouillon, F., & Kovess-Masfety, V. (2010). Psychiatric disorders in students in six French universities: 12-month prevalence, comorbidity, impairment and help-seeking. *Social Psychiatry and Psychiatric Epidemiology*, 45(2), 189–199. <https://doi.org/10.1007/s00127-009-0055-z>.
- Wansink, B., Cheney, M. M., & Chan, N. (2003). Exploring comfort food preferences across age and gender. *Physiology & Behavior*, 79(4–5), 739–747.
- Zakheim, E., El Hage, R., Peze, T., Hurdie, R., Zunquin, G., & Theunynck, D. (2015). [Factors associated with eating disorders in students of the University of Littoral Cote d'Opale]. *Revue d'Epidemiologie et de Sante Publique*, 63(4), 259–265. <https://doi.org/10.1016/j.respe.2015.04.014>.



# DISCUSSION

Ce travail a montré que des miniporcs adolescents exposés à un régime WD pendant la période périnatale mais placés sous un régime standard dès le sevrage semblaient présenter une plus grande susceptibilité au stress dans un environnement anxiogène, susceptible d'altérer leurs capacités d'apprentissage. Le métabolisme cérébral basal des animaux WD était réduit dans l'aPFC et le NAc (PET-scan basal), associé à une moindre disponibilité du DAT dans l'HPC et le cortex paraHPC (imagerie SPECT).

Exposés directement pendant la période adolescente/jeunes adultes, les animaux exposés au régime WD ont montré des performances de mémoire de travail altérées par rapport à leurs homologues sous régime SD. En réponse à une stimulation orale sucrée, les WD ont exprimé des réponses cérébrales accrues dans le dlPFC, le fornix, l'HPC et le dACC en comparaison des animaux SD (PET-scan stimulé). Chez l'Homme, l'étude *per se* est encore en cours, ne permettant pas l'exploration des effets de l'exposition à un régime WD (groupe WTc) sur les réponses cérébrales humaines pour le moment. En revanche, l'étude pilote a permis de valider le protocole expérimental en i) confirmant la pertinence de l'approche par questionnaire de fréquence alimentaire FCFQ pour discriminer deux groupes sur la base de leurs habitudes alimentaires (cohérence des choix en IRMf avec les résultats du questionnaire) et ii) en mettant en évidence des patterns d'activité cérébrale distincts entre deux conditions de choix alimentaire en IRMf. Ainsi, en situation de choix sans conflit interne (ou dilemme) SL, les individus WTc choisissent significativement plus de plats de haute énergie (HE) que le groupe PTc, alors qu'en condition de conflit DL, les deux groupes choisissent en fonction de leurs attentes hédoniques le plat le plus énergétique, qu'ils préfèrent. La condition DL active plus particulièrement l'insula, le dACC et les cortex fusiforme-occipital (= Latera-occipital complex, LOC) semblant traduire un plus haut niveau de cognition que la situation SL.

Le développement de l'obésité chez les WD s'est accompagné d'une perte de motivation (pas de recherche de récompense nécessitant un effort pour l'obtenir, chemin de ronde le long des

parois du parc) et d'une augmentation du stress en isolement (vocalisations et déplacements le long des parois) observé sur le *holeboard* et d'une modification de la microstructure du repas vers un comportement de type grignotage, en comparaison au stade normopondéral. L'analyse comparative de la réponse cérébrale au sucre entre le stade obèse et le stade normopondéral n'a pas pu être effectuée en raison des différences de positionnement des animaux entre les deux phases pendant les imageries (décubitus ventral/diffusion vs. dorsal/bain de bouche).

La perte de poids rétablit la motivation des animaux (comportement de recherche de la récompense) mais ne modifie pas la microstructure du repas. Il existe également une grande variabilité de prise alimentaire chez les individus BP. Le métabolisme cérébral est accru dans l'insula, le dpCC et l'aPFC après la perte de poids, le BP induisant une activité plus forte dans le striatum dorsal par rapport à la restriction calorique seule.

Au cours de cette discussion, ces résultats seront d'abord confrontés aux données de la littérature disponible sur des expériences similaires, par période d'exposition (périnatale puis adolescence/jeune adulte) et par domaines thématiques à savoir la cognition, l'affect, le comportement alimentaire, le métabolisme cérébral (basal pour l'exposition périnatale et en réponse à une stimulation gustative pour l'exposition à l'adolescence). Des hypothèses mécanistiques seront ensuite explorées en s'intéressant aux leviers cognitifs, homéostatiques, affectifs et hédoniques (système de récompense). Enfin, les biais et limites de l'étude seront soulevés et détaillés.

### Cognition : mémoire de travail

Seule l'exposition directe à un régime WD pendant l'adolescence a affecté les performances de mémoire de travail des animaux. Aucun effet de l'exposition périnatale, du développement

de l'obésité et des interventions de perte de poids n'a été détecté sur la WM chez les individus adolescents/jeunes adultes.

#### Exposition périnatale à un régime WD

Nos mêmes animaux WD testés au stade juvénile (juste après le sevrage) avaient montré de meilleures performances que les SD (Val-Laillet et al., 2017), résultats retrouvés dans une étude similaire également menée chez le porc (Clouard et al., 2016). La littérature sur modèle rongeur fournit des résultats contrastés. Ainsi, White et son équipe trouvent des résultats similaires aux nôtres chez le rat, l'exposition uniquement périnatale à un régime WD n'altérant pas les capacités cognitives des jeunes à l'adolescence testés en *Water-maze*, bien que les mères aient été en surpoids (du moins plus lourdes que les mères contrôles) et que le régime ait été enrichi en gras uniquement (White et al., 2009). A l'inverse, une étude de Kuang et son équipe montre un effet délétère d'une exposition périnatale à un régime WD : des rats, issus de mères alimentées avec un régime *high-sucrose* (HS) ou bien contrôle (Ctr) et de poids normal, ont été testés à 2 mois d'âge (=adolescence). Les rats HS ont montré des performances inférieures pendant un *Morris Water maze* (avec plateforme cachée) comparé au groupe Ctr (Kuang et al., 2014).

Curieusement, certaines études ne fournissent pas d'information sur le statut pondéral des mères, ni même parfois sur celui des jeunes. Ainsi, des études montrent un temps d'apprentissage en conditionnement opérant et en ratio progressif significativement plus long (Rodriguez et al., 2012), et des performances de mémoire sur un *Water maze* moindres chez des rats jeunes adultes issus de mères exposées à un régime HF comparés aux témoins (Page et al., 2014).

Enfin, de nombreuses études s'intéressant à l'impact d'un régime type WD impliquent l'obésité maternelle. Contrairement à ce que beaucoup de publications et revues tentent de

montrer, les études mettant en jeu l'obésité maternelle peinent à parvenir à un consensus prouvant l'effet délétère de l'obésité maternelle induite par une exposition prolongée à un régime WD. Par exemple, de nombreuses études sur l'humain tentent d'associer obésité maternelle et prévalence élevée de déficit attentionnel/hyper activité (*Attentional Deficit Hyperactivity Disorders – ADHD*), TCA ou encore schizophrénie. Ces études se basent principalement sur des tests de développement psychomoteur, de QI verbal ou encore de questionnaires, mais elles comportent souvent de nombreux biais (l'absence de prise en compte des facteurs socio-économiques est un exemple parmi d'autres) et aboutissent à des résultats contrastés, voire contradictoires sur la base desquels il reste difficile de statuer de manière univoque (Van Lieshout et al., 2011). Qui plus est, elles ciblent principalement les jeunes enfants, donc les effets à court terme de l'obésité maternelle, et non les adolescents, soit les effets à moyen-long terme. Chez le rongeur, ici le rat, l'obésité maternelle induite par un régime HFD a été associée à une altération des apprentissages de *reverse* mettant en évidence la plasticité des animaux par apprentissage d'une configuration différente d'une tâche préalablement acquise (augmentation du nombre d'erreurs lors de tests de discrimination visuelles) mais pas d'acquisition, supposant une moindre plasticité des apprentissages chez les animaux WD (Wu et al., 2013). A l'inverse, des souris issues de mères rendues obèses par un régime HF montrent des déficiences cognitives dans le jeune âge mais elles ne sont pas maintenues au stade jeune adulte où les souris HF montrent des performances similaires à celles des témoins au stade jeune adulte (Tozuka et al., 2010).

Pour résumer, les résultats sont encore trop contrastés pour déterminer l'impact du régime maternel sur les compétences cognitives des descendants sur le moyen-long terme. Il faut noter que la plupart des études sur rongeurs n'utilisent que des régimes soit seulement enrichis en gras (la majorité), soit seulement enrichis en sucre. Or notre étude utilisait un aliment *high-fat-high-fructose* combinant les effets des lipides et ceux des glucides

rapidement absorbables. Par ailleurs, l'absence de déficience cognitive sur nos animaux a été révélée sur un test de *holeboard* ayant un potentiel anxiogène modéré présentant l'attrait de la récompense alimentaire, alors que les travaux sur le rongeur qui mettent en avant des altérations cognitives sur leurs animaux WD utilisent surtout le test du *Water-maze* à fort potentiel anxiogène et dénué de récompense *per se*. Comme nous l'avons évoqué au cours de ce manuscrit, nos animaux se sont aussi révélés moins compétents lors du test du labyrinthe, plus anxiogène que le *holeboard*.

Ainsi, nos résultats et ceux des études sur les rongeurs semblent indiquer des interactions stress/cognition et récompense/cognition délétères au cours de l'adolescence chez les individus exposés à un régime WD en périnatal.

#### Exposition directe à un régime WD à l'adolescence/jeune adulte

Dans notre étude, l'exposition chronique au régime WD a affecté la WM des individus avant la prise de poids. De nombreuses études se sont penchées sur l'impact du surpoids ou de l'obésité sur les facultés cognitives. Ainsi, des souris adultes (*middle-age*), exposées à un aliment HFL (*high-fat lard*), en surpoids par rapport aux témoins, montrent des performances cognitives moindres par rapports aux individus contrôles sur un test de mémoire *Stone T-maze* (Pistell et al., 2010). Par ailleurs, des travaux ayant testé l'effet de l'exposition à un régime WD pendant l'adolescence et pendant l'âge adulte ont montré des déficits chez les sujets adolescents alors que les adultes n'étaient pas impactés (Valladolid-Acebes et al., 2013). Privitera et al., 2011). De manière générale, l'obésité est souvent associée à des déficits cognitifs dans les études sur modèles animaux mais aussi chez l'Homme (Francis and Stevenson, 2013).

D'autres études ont montré l'impact de l'exposition à un régime WD sans développement d'un surpoids ou d'une obésité. Sur le modèle rongeur, deux études ont mis en évidence



l'effet délétère d'une exposition au sucre (Hsu et al., 2015) ou à un régime *high-fat* (Boitard et al., 2012) sur des adolescents/jeune adultes, effet non observé chez les individus adultes plus âgés . Dans une étude sur le miniporc Göttingen, une exposition de deux mois de 8 à 18 semaines d'âge (enfance – puberté) à un régime riche en gras ou riche en sucre (saccharose) altère la mémoire de travail pendant la phase de *reverse* et la mémoire de référence pendant la phase de rétention sur un test de *holeboard* (procédure différentes de notre étude en termes de nombre d'essais) (Haagensen et al., 2013). Notons que dans cette étude, la progression des animaux au fil des tests étaient très faible et comparable à celle de notre étude, les résultats concernant la mémoire de référence étant à considérer avec prudence.

Chez l'Homme, une étude sur des enfants (pas encore adolescents) majoritairement normopondéraux a tenté de corréler leurs habitudes alimentaires (en particulier consommation d'oméga-3, de SFAs et de sucre) avec leurs scores de mémoire. Bien que certaines corrélations affichent une *P*-value significative, les valeurs de *r* sont trop faibles pour conclure à un effet du régime alimentaire sur les scores de mémoire (valeurs variant de  $r=0.28$  à  $r=0.32$ ) (Baym et al., 2014).

Ces données semblent confirmer l'impact négatif de l'exposition chronique directe à un régime WD pendant l'adolescence ou le stade jeune adulte indépendamment de la prise de poids, mais de façon spécifique en fonction du type de processus cognitif sollicité. Il serait intéressant de soumettre les mêmes animaux à différents tests faisant appel à des compétences cognitives distinctes (mémoire à court et long terme, spatiale et non spatiale, apprentissage et plasticité, *etc.*)

## Aspects affectifs et émotionnels

### Exposition périnatale à un régime WD

De manière intéressante, certains travaux qui mettent en avant des déficits cognitifs à la suite d'une exposition périnatale à un régime WD montrent aussi des niveaux d'anxiété supérieurs chez les animaux WD lors de certains tests. Ainsi, des niveaux élevés de marqueurs de stress (corticostérone) et de stress oxydatif (4'HHE-*modified protein*) ont été retrouvés chez des animaux issus de mères WD (Tozuka et al., 2010). Rodriguez et ses collègues avaient mis en évidence un nombre plus élevé de *Border zone entry* (entre dans le parc de test en longeant les parois au lieu de se placer en milieu de couloir, révélateur d'anxiété chez de nombreux mammifères) en *Open-field* (Rodriguez et al., 2012). Sans que les aspects cognitifs n'aient été testés, une autre étude montre que des souris issues de mères alimentées avec un régime HF sont plus anxieuses que les témoins (tests de *Elevated Plus maze* et de néophobie alimentaire) (Peleg-Raibstein et al., 2012).

Ces résultats peuvent être mis en rapport avec ceux que nous avons obtenus sur le test du labyrinthe, plus anxiogène que le holeboard, au cours duquel nos animaux WD ont révélé un niveau de stress plus important que les animaux SD. Pour rappel, le niveau de stress a été évalué par les durées d'immobilité des animaux, plus importante chez les WD que chez les SD pendant le test du labyrinthe qui avait été rendu aversif par dégradation de l'ambiance olfactive (vinaigre), hygrométrique (sol détrempe), et sonore (diffusion stochastique de bruits d'engins d'environ 92 dB). Il a été montré que la nature et le contexte de perception d'un stress peut moduler les facultés de mémorisation des animaux. Ainsi, un stress modéré peut favoriser les apprentissages, alors qu'un stress important est plus susceptible d'altérer les capacités de rétention des animaux (Joëls et al., 2006). Notre hypothèse est donc que les individus auraient été sensibilisés au stress par un régime maternel WD, et seraient donc moins performants en conditions anxiogènes.

De façon contradictoire, dans une étude plus similaire à notre protocole, des rats adolescents issus des mères alimentés avec un régime HF (en surpoids) se sont montrés plus anxieux sur

un test de *Dark-Light transition*, mais beaucoup moins anxieux sur deux autres tests (*Elevated-Plus maze* et *Open field*), menant les auteurs à la conclusion que l'exposition périnatale à un régime HF conduisait à une diminution des réponses comportementales d'anxiété (Sasaki et al., 2014). Ces résultats sont également en contradiction avec une étude précédente de la même équipe faite sur des animaux adultes (Sasaki et al., 2013). Les auteurs rapprochent les comportements observés dans l'étude de 2014 aux comportements impulsifs et de prise de risque caractéristiques de l'adolescence, et mise en évidence dans des travaux menés sur différents modèles animaux (Sasaki et al., 2014).

Il faut rappeler que nos animaux étaient en transition entre l'adolescence et l'âge adulte, à une période un peu intermédiaire, ce qui pourrait expliquer que nos résultats ressemblent davantage à ceux observés chez les adultes dans l'étude de Sasaki (2014).

#### Exposition directe à un régime WD à l'adolescence/jeune adulte

Dans notre étude, l'exposition à un régime type WD n'a induit une augmentation de l'expression de comportements anxieux et d'avolition (absence de volonté, démotivation) qu'avec le développement de la prise de poids, et se sont réduits avec la perte de poids.

De la même manière, le travail de Hsu et ses collaborateurs n'avait pas révélé de conséquence d'un régime HFD sur des tests d'anxiété (*zero maze*) (Hsu et al., 2015), alors que l'association entre obésité et haut niveau d'anxiété et/ou attitudes dépressives a été montrée dans de nombreuses études à la fois chez l'Homme (Becker et al., 2001; Luppino et al., 2010; Simon et al., 2006; Strine et al., 2008) et chez les modèles animaux (André et al., 2014; Souza et al., 2007).

Inversement, dans la littérature, la perte de poids induite par une intervention de chirurgie bariatrique a pu être associée à une amélioration globale du bien-être (Gloy et al., 2013; Hall et al., 1983), ainsi que des paramètres psychosociaux, bien que les cas sévères de désordres

psychiatriques ne soient pas résolus par ce type d'intervention (Herpertz et al., 2003). En ce qui concerne plus particulièrement l'anxiété et la dépression, des études ont montré une réduction des troubles dépressifs proportionnelle à la perte de poids dans les 2 à 4 années post-opératoires (Karlsson et al., 1998; Sullivan et al., 2001), des résultats similaires ayant été obtenus pour les troubles anxieux et les phobies (Hafner and Rogers, 1990; Larsen, 1990). Une étude menée plus particulièrement chez des adolescents souffrant d'obésité extrême ayant subi un bypass montre que près de 40% d'entre eux présentaient des symptômes dépressifs avant l'intervention. Un an après la chirurgie, l'étude a montré un recul de la dépression associé à une amélioration de la qualité de vie relative à la santé (*Health-related quality of life – HRQOL*) (Zeller et al., 2009).

Les résultats que nous avons obtenus sur nos animaux semblent confirmer la modulation de l'humeur par les variations pondérales de grande ampleur, un surpoids étant généralement associé (mais pas toujours) à une baisse de l'humeur alors que la perte de poids significative induit, dans la plupart des cas, une amélioration du bien-être psychologique.

## Comportement alimentaire

### Exposition périnatale à un régime WD

Pendant le test de choix, les deux groupes ont montré une préférence marquée pour leur aliment STD habituel comparé à l'aliment test high-fat-sucrose (HFS). Mais si une augmentation de consommation de HFS au fil du test a été observée chez les SD, elle n'a pas été observée chez les WD, semblant traduire une moindre néophobie alimentaire chez les SD. Cependant, les femelles WD ont affiché une tendance à une plus forte motivation alimentaire que les SD lors du test de ratio progressif, mais toujours avec l'aliment STD.

Une plus forte néophobie alimentaire avait déjà été mise en évidence chez des souris issues de mères alimentées avec un régime HF comparées à des animaux témoins (Peleg-Raibstein et al., 2012). D'autre part, des expériences semblables menées sur le rat ont mis en évidence une surconsommation d'aliment type *Junk-food* (JF) dès le sevrage et jusqu'à l'âge adulte chez des rats dont les mères avaient été exposées à ce type d'aliment (Ong and Muhlhausler, 2011). Par ailleurs, la motivation pour le sucre s'est révélée plus élevée chez un groupe de rats issus de mères exposées à un régime HF, qui ont obtenu davantage de récompenses pendant un test de ratio progressif que le groupe contrôle. En revanche, les groupes HF et témoin montraient des consommations de sucre semblables en condition de libre accès (Rodriguez et al., 2012).

Dans notre étude, la néophobie alimentaire a pu être associée à un stress inhérent au fait que les animaux ont aussi été placés dans des cages de test qui, malgré une période d'habituation, ont pu constituer un environnement anxiogène (Cf section Biais et limite de l'étude). Ce couplage entre nouvel aliment et nouvel environnement est peut-être responsable de la néophobie prolongée des animaux pour l'aliment test HFS. Enfin, s'il est vrai que les SD ont davantage augmenté leur consommation de HFS que les WD, il faut garder à l'esprit que cette augmentation reste faible, les animaux consommant autour de 250g de HFS pour près de 800g de STD. Une autre interprétation pourrait être que les habitudes alimentaires prévalent sur les préférences considérées comme « innées » notamment à l'égard du sucre.

Afin de s'affranchir de ce biais de néophobie alimentaire et environnemental, nous avons modifié le test de comportement alimentaire pour le projet HOS sur l'exposition directe à l'adolescence.

#### Exposition directe à un régime WD à l'adolescence/jeune adulte

A la différence de ce qui a pu être observé chez les animaux exposés en périnatal, l'exposition à l'adolescence a montré que quel que soit le régime (SD, WD) et le statut pondéral des

individus, c'est l'aliment à forte teneur en sucre qui a été préféré. Au stade normopondéral, l'exposition au régime WD n'a pas été associée à une ingestion accrue comparée au régime SD. Les animaux devenus obèses, et testés à l'état rassasié ont malgré tout mangé pendant le test, en adoptant un comportement de type grignotage, ce comportement étant maintenu à la suite des interventions de perte de poids.

De façon similaire, des rats exposés à un régime HF ou Ctr (*Low fat*) au stade péri-adolescent et jeune adulte préfèrent la récompense HF comparée à l'aliment standard. En revanche, les rats pré-pubères HF consommaient significativement plus de récompense (Kcal) que les rats LF (Privitera et al., 2011), ce qui n'a pas été observé sur nos animaux.

Notre étude pilote chez l'Homme a montré que les individus WTc (équivalent WD chez le porc) exprimaient un *liking* accru pour les aliments palatables comparé aux individus du groupe PTc (équivalent SD chez le porc). Pourtant, en condition de choix, il est apparu que tous les individus, quel que soit leur groupe, choisissaient systématiquement les aliments en accord avec leurs attentes hédoniques, c'est-à-dire l'aliment préféré (révélé en condition DL), ce qui correspond à ce que nous avons observé chez le porc. L'exposition au régime SD aurait pu conditionner les préférences des animaux pour un aliment pauvre en sucre, or les animaux SD ont exprimé une préférence pour l'aliment riche en sucre, comme les WD. De la même manière, les habitudes alimentaires des PTc chez l'Homme auraient pu conduire à des choix correspondant à ces habitudes (ce qui est le cas en SL), or en situation de contraste de *liking*, c'est le plus souvent l'aliment préféré qui est choisi, même s'il ne correspond pas à la routine alimentaire.

Ainsi, au regard des résultats obtenus chez l'Homme et le miniporc (exposés à l'adolescence et en périnatal), il semblerait que l'orientation des choix alimentaires vers les aliments les plus palatables soit conditionnée par d'autres facteurs que la simple préférence « innée ». Bien entendu, il existe chez l'humain une dimension socio-culturelle (relation entre alimentation et

santé/physique...) associée à l'alimentation qui ne se retrouve pas chez le porc, aussi le parallèle entre les deux espèces doit rester mesuré. Comme cela est aussi expliqué dans la section *Biais et limites de l'étude*, les animaux exposés en périnatal étaient confrontés pendant leur test de choix à leur aliment habituel STD (qu'ils consommaient depuis le sevrage), l'aliment test HFS leur étant totalement inconnu. L'aliment STD était sous forme de granulés et alors que le HFS était pulvérulent du fait de sa forte teneur en lipides qui ne permettait pas le maintien du conditionnement en granulé. Le porc étant très sensible à la texture et à la taille des particules de son aliment (Solà-Oriol et al., 2009), la texture granuleuse de l'aliment STD a pu le rendre plus palatable que l'aliment HFS en dépit de l'absence de sucre. La présence d'ingrédients palatables serait ainsi un facteur essentiel mais non suffisant pour induire une consommation préférentielle chez le porc.

Si l'on s'intéresse maintenant aux animaux obèses, l'étude a montré le développement de comportements de type *snacking*, comportement également observé chez l'Homme (Barkeling et al., 1992). Il faut noter que le grignotage ne semble pas être une cause du développement du surpoids (Moreno and Rodríguez, 2007), mais plutôt en être une conséquence. La chirurgie bariatrique est reconnue pour réduire la prise alimentaire (Bray et al., 1976; Golzarand et al., 2018). Cependant, pour les patients souffrant de pulsions alimentaires avant l'intervention (*e.g. binge, overeating*), les améliorations sont très dépendantes du type d'intervention pratiqué (Herpertz et al., 2003) avec des résultats très variables d'un patient à l'autre (Powers et al., 1999).

Un autre fait intéressant est à retenir des résultats obtenus chez nos animaux obèses : les animaux avaient reçu 100% de leur ration alimentaire quotidienne (soit ~900g d'aliment WD en phase 2) le matin avant les tests (ration distribuée entre 8h et 9h, tests effectués de 13h à 15h). Il était donc attendu que la consommation soit réduite lors du test de choix en comparaison de la phase 1 (ration du matin ~500g d'aliment SD). L'intérêt est de constater

que les animaux s'alimentent tout de même pendant le test, alors qu'on aurait pu s'attendre à ce qu'ils ne consomment rien du tout (cas d'une seule truie). Ce comportement de consommation en état de rassasiement complet (toutes les rations du matin étaient terminées avant le test), qui est aussi observé chez l'Homme, n'a été rapporté à ma connaissance dans aucune étude puisque la plupart des tests alimentaires implique une mise à jeun pour assurer la motivation des animaux. Ce phénotype comportemental similaire à celui de l'Homme contribue à la validation de l'utilisation du modèle porcin.

### Métabolisme cérébral basal

#### Effet d'une exposition périnatale à un régime WD sur le phénotype des adolescents/jeunes adultes

Les animaux WD ont montré une activité cérébrale basale réduite dans le cortex préfrontal antérieur (aPFC), le noyau accumbens (NAc) et dans le putamen (PUT). A ma connaissance, aucune étude n'a exploré le métabolisme cérébral basal (non stimulé par une tâche, un goût ou autre), d'individus adolescents/jeunes adultes normopondéraux ayant été exposés à un régime déséquilibré durant la période périnatale. Cependant, une étude de SPECT (perfusion cérébrale) sur miniporc obèse a montré des résultats concordants avec un métabolisme cérébral basal réduit dans l'aPFC, le NAc et le dIPFC chez les individus obèses comparés aux individus normopondéraux (Val-Laillet et al., 2011). Chez l'Homme, une étude de PET-scan effectuée sur des individus sains mais d'IMC variable semble indiquer une corrélation négative entre l'activité du cortex préfrontal, donc l'aPFC (BA 10) et l'IMC (Volkow et al., 2009). Ces données semblent indiquer que l'exposition maternelle à un régime type WD semble configurer un phénotype cérébral «obèse» chez les descendants, même à l'état normopondéral. Ainsi, même en l'absence de symptôme, il est possible que cette



configuration prédispose les sujets à développer une pathologie s'il se retrouvent confrontés à un environnement délétère à même de révéler ce phénotype.

Outre l'obésité, une hypoactivité basale du aPFC et des noyaux gris de la base (noyau caudé – CAU) a été mise en évidence dans les cas de dépression sévère (Videbech, 2000). Par ailleurs, une étude de stimulation cérébrale profonde ciblant le NAc a montré des résultats très prometteurs dans le traitement de l'anhédonie des dépressions majeures (Schlaepfer et al., 2007). En effet, l'implication du NAc dans la perception/genèse du plaisir fait de lui l'un des centres initiateurs des comportements motivés (par une récompense) (Berridge, 2009), une désactivation de cette structure pouvant expliquer l'anhédonie observée chez les individus en dépression. Bien que les chiffres varient en termes de fréquence de dépression parmi la population obèse, l'association entre obésité et dépression reste forte (Onyike, 2003), plus particulièrement dans la population adolescente et chez les femmes (Stunkard et al., 2003). Les troubles de l'humeur étant eux-mêmes susceptibles d'induire des désordres des conduites alimentaires, il est cohérent d'observer des patterns cérébraux similaires entre obésité et dépression.

Le cortex préfrontal antérieur est impliqué dans la gestion d'informations multiples et la coordination de tâches conjointes (qui se font en même temps) afin d'atteindre l'objectif le plus pertinent (Ramnani and Owen, 2004). De façon plus simple, il est impliqué dans la résolution de problèmes complexes impliquant des objectifs principaux (à garder en mémoire) et des sous-objectifs à résoudre (Koechlin et al., 1999). Avec l'OFC, impliqué dans les associations affectives entre autres, l'aPFC envoie des projections vers le NAc. Les projections de l'aPFC connectent la coquille du NAc (*Shell*) alors que les projections de l'OFC connectent le cœur du NAc (*Core*). Ainsi, une dysfonction des signaux corticaux peut induire une intégration aberrante des messages sensoriels et motivationnels au niveau du NAc,

contribuant à la pathophysiologie de troubles neuropsychiatriques comme la dépression ou encore la schizophrénie (Asher and Lodge, 2012).

## Réponse cérébrale à l'anticipation/perception de la récompense

### Exposition directe à un régime WD à l'adolescence/jeune adulte

Chez les individus normopondéraux, l'exposition au régime WD a induit une hyperactivation du dlPFC, du fornix, de l'HPC et du dACC lors d'une stimulation *per os* au saccharose. Cette configuration semble traduire un focus attentionnel (grâce au dlPFC et au dACC) sur la sensation gustative, associée à une expérience de remémoration (grâce à l'HPC et au fornix) du goût sucré. Des hyperactivations du dlPFC et de l'HPC ont été mises en avant dans des études portant sur la neurobiologie de l'addiction, et une activation accrue de l'ACC avait été révélée chez des sujets obèses, mais jamais de façon conjointe.

Dans notre étude pilote en IRMf sur l'Homme, bien que nous n'ayons pas été en mesure d'effectuer la comparaison entre les groupes WTC et PTc (qui sera faite dans l'étude *per se* sur une cohorte de 50 volontaires), il apparaît qu'une situation d'anticipation/choix alimentaire active des aires cérébrales similaires à celles observées chez le porc, notamment l'insula, le dACC et l'HPC. Bien que les modalités d'imageries et les paradigmes de stimulation employés soient trop différents pour faire un parallèle direct avec l'étude miniporc, il est intéressant de relever l'implication de structures similaires dans des tâches d'anticipation/choix alimentaire dans un cas, et en réponse à une perception gustative dans l'autre. L'analyse des résultats de l'étude humaine *per se* permettra de comparer les configurations cérébrales humaines et du miniporc en tenant compte des habitudes alimentaires, *i.e.* des groupes WTC/WD et PTc/SD. Chez l'Homme, une plus grande réponse des aires cérébrales impliquées dans les processus cognitifs de haut niveau (aPFC, ACC, fusiforme) est attendue chez les PTc en situation de dilemme (condition DL), associée à des

choix LE (*low energy*) plus fréquents que chez le groupes WTc (ce qui n'a pas été observé pendant l'étude pilote). Dans le cas où, comme dans l'étude pilote, nous n'observerions pas ce profil comportemental, un pattern d'activation cérébrale relatif à une expérience de regret/culpabilité pourrait être sollicité, impliquant plus particulièrement le dACC, l'OFC et l'HPC (Coricelli et al., 2005) lors de choix HE.

La comparaison entre individus obèses et normopondéraux n'a pas pu être effectuée du fait de contraintes expérimentales (Cf section Biais et limites de l'étude). Cependant, la littérature montre en général une activité accrue dans l'insula, l'ACC, le PUT (Szalay et al., 2012), mais une activité réduite dans le CAU, l'HPC (Babbs et al., 2013; DelParigi et al., 2004; Le et al., 2006). Une activité réduite du CAU ayant été corrélée à une impulsivité accrue (Babbs et al., 2013) et une lésion de l'HPC (ventral) ayant induit des comportements sociaux désinhibés (Bannerman et al., 2004, 2002), il est probable qu'une altération de l'activité de ces deux structures puisse conduire à un comportement alimentaire plus impulsif. En outre, l'activité accrue dans l'insula et l'ACC et le PUT serait impliquée dans des comportements de type « habitude » par le PUT (Babbs et al., 2013; Tricomi et al., 2009) à la suite de l'évaluation hédonique/affective assuré par l'ACC grâce à ses connections avec l'insula et l'amygdale (Grabenhorst et al., 2010). Cette configuration cérébrale conduirait les individus à poursuivre une consommation alimentaire après s'être engagés dans ce comportement, qui n'est pas inhibé par le CAU et l'HPC, et étant « encouragés » à poursuivre par habitude par le complexe PUT/ACC.

La perte de poids s'accompagne d'une activité accrue de l'insula, du dpCC, de l'aPFC, et le fornix, le bypass (BP) occasionnant une activité accrue dans le striatum dorsal (CAU + PUT) par rapport aux animaux ayant subi une restriction calorique seule (Sham). L'intervention BP semble accroître l'activité du CAU, impliqué dans le contrôle inhibiteur des comportements impulsifs et/ou habituels. L'augmentation de la réponse de l'aPFC étant à mettre en parallèle

avec les données évoquées plus haut. La littérature ne fournit pas de données sur l'effet du bypass sur les réactions cérébrales à la perception gustative. Beaucoup de travaux ont exploré la perception gustative avant/après chirurgie mais pas en imagerie cérébrale. Inversement, les études d'imageries cérébrales menées sur les sujets ayant subi un BP ont principalement utilisé des stimuli visuels (images d'aliments). Chez le rat, une étude avait révélé une réduction de l'intensité de réponse des neurones du noyau parabrachial (PBN) lors d'une stimulation *per os* au saccharose (Hajnal et al., 2010). Les études de détection gustative de concentrations variables (de sucre) tendent (les études sont contradictoires) à montrer une augmentation de la sensibilité au sucre après chirurgie (Bueter et al., 2011), pouvant être associée à un rejet de cette saveur (Burge et al., 1995; Tichansky et al., 2011). Pour expliquer cette réduction du *wanting* et du *liking* pour le sucre, certains auteurs se sont intéressés à la neurotransmission dopaminergique, et trouvent encore des résultats contradictoires montrant soit une diminution (Dunn et al., 2010) soit une augmentation (Steele et al., 2010) des D2R.

Ainsi nos résultats sur le miniporc montrant une activité accrue de l'insula semblent corroborer les résultats montrant une augmentation de la sensibilité au sucre. L'activité conjointe de l'aPFC et du dpCC est plus surprenante : l'aPFC est connu pour gérer les processus cognitifs de haut niveau nécessitant une attention élevée, alors que le dpCC fait partie du *Default Mode Network*, mais pourrait jouer un rôle dans la régulation du focus attentionnel et une hyperactivation de cette structure a été montrée dans la dépression et les cas d'hyperactivité (*Attentional Deficit Hyperactivity Disorders*) – ADHD (Leech and Sharp, 2014). Une hypothèse pourrait être que l'activité du dpCC régulerait les réponses de l'aPFC et du fornix en réponse à la stimulation sucrée, créant un détournement attentionnel vis-à-vis de la stimulation ; mais rien, en l'état actuel des choses, ne nous permet de l'affirmer.

## Hypothèses mécanistiques

## Cognition

En ce qui concerne les performances cognitives des animaux, si aucune différence n'avait été observée entre les SD et les WD exposés en période périnatale, les WD exposés directement pendant la période adolescente ont montré une WM altérée en comparaison des SD. Bien qu'aucune différence n'ait été trouvée entre SD et WD exposés en périnatal, il avait été montré chez des animaux issus des mêmes mères et euthanasiés à 3 mois d'âge une couche granulaire et une neurogenèse réduites dans l'hippocampe, associés cependant à une prolifération cellulaire accrue (Val-Laillet et al., 2017). L'hippocampe participe au contrôle des apprentissages et se développe après la naissance, à la fois chez l'Homme et chez le modèle rongeur (Semple et al., 2013). Chez le rongeur, le développement dendritique de l'hippocampe coïncide avec le pic post-natal de la poussée de leptine (Dhar et al., 2014a,b). La leptine potentialise également la transmission GABAergique postsynaptique dans les cellules pyramidales de l'HPC chez le rat nouveau-né, l'activité de ces cellules étant réduite chez les souris déficientes en leptine (Guimondetal., 2014). L'obésité maternelle exposant le fœtus à un niveau élevé de leptine circulante, une résistance à la leptine est susceptible d'être observée chez les descendants, de même que chez des animaux exposés directement à ce type de régime, pouvant engendrer une altération du développement dendritique de l'HPC. Ainsi, des souris exposées à un régime HF durant l'adolescence montrent une désensibilisation à la leptine (agoniste des récepteurs à la leptine: protéine kinase B – Akt) au niveau des récepteurs de l'HPC ; en revanche, la voie STAT3 (phosphorylation de la leptine) ne serait pas affectée (Valladolid-Acebes et al., 2013). Cette déficience de la maturation de l'HPC induite par un défaut de signalisation de la leptine pourrait expliquer les déficiences cognitives observées ainsi que les troubles psychopathologiques (ex : ADHD, Valteau and Sullivan, 2014 (revue de Penfold and Ozanne, 2015)).

Des résultats similaires en termes d'atteinte au développement de l'HPC ont été trouvés sur des souris exposées directement durant l'adolescence à un régime hypercalorique HF : les HF ont présenté une neurogenèse réduite (cellules DCX+ dans le gyrus denté de l'HPC, *Doublecortin* marqueur des nouveaux neurones) en comparaison des animaux témoins (Boitard et al., 2012). Cette exposition se traduirait aussi par une augmentation de la densité des dendrites (neurones pyramidaux de l'HPC) et d'un niveau élevé de molécule d'adhésion cellulaire (NCAM) (Valladolid-Acebes et al., 2013).

L'obésité est aussi souvent associée à une inflammation chronique de bas grade soumettant les individus à des niveaux élevés d'interleukines et de cytokines circulantes capables d'interférer avec le développement cérébral (Bolton and Bilbo, 2014; Marques et al., 2014a dans Penfold and Ozanne, 2015). De cette façon, des individus soumis à un niveau accru d'interleukines pro-inflammatoires (IL-6 et IL-1 $\beta$ ) dans l'HPC dorsal, accompagné d'une insulïnémie plus élevée, présentent des performances cognitives altérées (Hsu et al., 2015; Pistell et al., 2010; Sasaki et al., 2014). En effet, une résistance périphérique et centrale à l'insuline est fortement associée aux troubles cognitifs et à la maladie d'Alzheimer. Des marqueurs d'inflammations dans l'HPC, comme ceux trouvés dans Hsu et al, 2014, précèdent des dysfonctions de cette structure et la pathologie d'Alzheimer (Shaftel et al., 2008 ; McNaull et al., 2010, dans Craft, 2007, p. 201; Watson and Craft, 2004).

Des individus exposés à un régime délétère montrent également des taux corticaux de TNF- $\alpha$  (*Tumor necrosis factor*, cytokine inflammatoire) et de MCP-1 (*Monocyte Chemoattractant protein-1*, cytokine inflammatoire) accrus, mais un taux inférieur de BDNF (*Brain-Derived neurotrophic factor*) par rapport aux individus contrôles, qui ont pu être associés à des altérations cognitives (Pistell et al., 2010; Tozuka et al., 2010). Des individus exposés en période périnatale peuvent aussi montrer une densité supérieure de cellules apoptotiques dans l'HPC (TUNEL-positive cells), de même qu'une expression accrue de la caspase-3 active

(enzyme pro-apoptotique) et une moindre expression des IGF-I (anti-apoptotique) (Kuang et al., 2014), favorisant l'apoptose cellulaire dans l'HPC.

### Homéostasie

L'augmentation de la prévalence de l'obésité infantile est souvent associée à une hyperphagie maternelle dans les modèles de surnutrition, accompagnée par une altération de l'expression de neuropeptides hypothalamiques clés, ainsi que de leurs récepteurs (revue Penfold and Ozanne, 2015). L'insuline a été impliquée dans la programmation des circuits hypothalamiques en réponse au diabète et/ou à la suralimentation maternelle. Une hyperglycémie et/ou hyperleptinémie maternelle augmente le ratio des neurones orexigéniques / anorexigéniques dans l'ARC (noyau arqué) des nouveau-nés et altère les projections AgRP et POMC. Ces modifications peuvent être associées à une glycémie, une insulinémie et un niveau de leptine circulante élevés, induisant une résistance à la leptine évoquée plus haut, une hyperphagie et l'obésité chez la descendance. L'hyperphagie des descendants induit un taux de ghréline réduit en lien avec une augmentation de la densité des projections de l'ARC qui vont encourager l'hyperphagie. Une inflammation chronique de bas grade maternelle expose le fœtus aux interleukine-6 (IL-6) et est en mesure d'engendrer une déficience des projection NPY de l'ARC (Penfold and Ozanne, 2015). Un groupe d'animaux exposés à une obésité maternelle présentait aussi une altération de la signalisation de la leptine dans l'hypothalamus (phosphorylation de STAT-3 dépendant de la leptine) inférieur chez HFD comparé aux témoins (Wu et al., 2013).

Lors de l'exposition périnatales, les truies WD présentaient un taux de lipides dans le lait supérieur, de même que de plus hauts niveaux de cholestérol et d'acides gras libres qui auraient pu induire une plasticité cérébrale chez les descendants (Val-Laillet et al., 2017). Nos animaux obèses présentaient également des taux de leptine, d'insuline et une glycémie

supérieures à celles qu'ils présentaient à l'état normopondéral, pouvant expliquer les phénotypes comportementaux observés. Une analyse immunohistochimique des récepteurs centraux à la leptine et à l'insuline serait indiquée.

#### Système de récompense

Le signal dopaminergique du NAc contrôle le *wanting*, *i.e.* la motivation pour la récompense (alimentaire), alors que le signal opioïdérique est impliqué dans la genèse du plaisir lors de la consommation d'un aliment palatable et va moduler les préférences alimentaires, *i.e.* le *liking*. Il a été montré que l'obésité maternelle, mais aussi des individus eux-mêmes, est associée à une moindre motivation à fournir un effort pour obtenir une récompense (Naef et al., 2011; Rodriguez et al., 2012), à une altération du signal dopaminergique (Naef, 2013; Naef et al., 2011) et de l'expression des gènes de signalisation dopaminergique et opioïdérique (Naef et al., 2011; Ong and Muhlhausler, 2011; Vucetic et al., 2010). L'exposition périnatale et dans le jeune âge à une alimentation de type *junk-food* engendre un basculement entre 6 semaines et 3 mois d'âge (chez le rongeur, stade adolescent-jeune adulte) dans l'expression des récepteurs Mu (opioïdes) et du transporteur DAT (dopamine) dans le NAc, consistant en une augmentation drastique de l'expression du DAT alors que les récepteurs MU restent stables (Ong and Muhlhausler, 2011).

Les animaux exposés en période périnatale présentaient une moindre densité du DAT à l'âge adulte. Il serait intéressant d'explorer la disponibilité du DAT chez les animaux exposés à l'adolescence également.

Les régimes riches en glucides/pauvres en protéines augmentent la synthèse de sérotonine (5-HT) dans le SNC par un apport accru de tryptophane. Un régime riche en glucides induit une augmentation de l'insuline qui va moduler le taux de tryptophane incorporé dans le SNC à la hausse (revue : Prasad, 1998). L'augmentation de la sérotonine est liée à la sensation de bien-



être mais un taux élevé chronique de sérotonine peut conduire à un phénomène de tolérance par l'organisme (système de dépendance aux drogues) qui altérerait l'efficacité de la 5-HT et conduirait à un phénomène d'addiction alimentaire.

## Affect

Le régime alimentaire est aussi en mesure de moduler la susceptibilité au stress des individus. L'obésité maternelle est en mesure d'induire des niveaux plus élevés de marqueurs de stress (corticotérostérone), et de stress oxydatif (4'HHE-modified protein) chez la descendance (Tozuka et al., 2010). Des individus adolescents exposés à un régime HF et ayant montré des comportements anxieux lors de tests comportementaux possèdent davantage de récepteurs aux glucocorticoides (GR) dans l'HPC, surtout chez les femelles. L'expression de NFkB et IL-6 (proinflammatoires) et de IkBa et MKP-1 (anti-inflammatoires) sont également sur-exprimés dans HPC (Sasaki et al., 2014). Une autre étude a montré que des souris issues de mères alimentées avec un régime HF expriment un niveau d'anxiété plus élevé (*evated plus maze, unconditionned fear response*, néophobie alimentaire) excepté pour les réponses de peur conditionnées. Des quantités d'ARNm codant pour le GABA et la 5-HT étaient augmentées dans l'HPC ventrale (anxiété/inhibition), en comparaison d'individus témoins (Peleg-Raibstein et al., 2012). L'HPC ventral exprimant plus de GABA et de sérotonine serait plus en mesure d'envoyer un signal inhibiteur résultant en un comportement de type anxieux pendant les tests. Bien que les capacités cognitives n'aient pas été testées, une quantité de BDNF accrue dans l'HPC dorsal (Peleg-Raibstein et al., 2012) pourrait être à l'origine d'une hyperprolifération dendritique opposée à l'élagage attendu à cet âge, donc une conservation/production de connections non pertinentes pouvant affecter les performances des animaux (Moody et al., 2017).

## Biais et limites de l'étude

Ces résultats doivent être interprétés à la lumière des limites de l'étude, en particulier concernant la mémoire de référence, qui pour rappel, fait référence à la capacité des animaux à mémoriser les emplacements récompensés d'un test à l'autre. Dans notre étude, les scores de mémoire des animaux sont restés stables au fil des tests alors qu'il était attendu une amélioration des scores au fil du temps, témoignant de l'apprentissage des animaux. Cette amélioration a d'ailleurs été décrite dans d'autres études utilisant le même type de test. Cependant, il apparaît que le protocole des autres études diffère de celui que nous avons utilisé ici : certaines n'impliquent qu'une seule porte d'entrée<sup>8</sup> (Arts et al., 2009) au lieu de 4 dans notre étude SLK puis 2 dans l'étude HOS, d'autres impliquent un nombre d'essais supérieur de 30 à 60 sessions (Elizabeth Bolhuis et al., 2013; Grimberg-Henrici et al., 2016; Roelofs et al., 2017) alors que notre protocole n'en impliquait que 20. L'absence de progrès observé chez nos animaux témoigne d'un test peu adapté, voire trop complexe pour le faible nombre d'essais réalisés. De ce fait, si les performances de mémoire de travail peuvent tout de même être étudiées, il n'est pas possible de statuer sur les performances de mémoire de référence des animaux dans ces conditions de non-apprentissage de la tâche. Par ailleurs, ce test de mémoire mettant en jeu une récompense alimentaire, il existe une interférence entre la motivation alimentaire des animaux pour la récompense (grasse et sucrée) et leur capacité de mémorisation (interférence cognition/motivation). Ce biais existait aussi lors des stades d'obésité et de perte de poids des animaux. Dans un protocole qui cherche à étudier l'effet du régime alimentaire sur les composantes cognitives, motivationnelles et affectives, il serait primordial de sélectionner des tests indépendants d'une récompense alimentaire cette dernière

---

<sup>8</sup> Le nombre de portes d'entrée détermine le type d'apprentissage : une seule porte débouche sur un apprentissage autocentré basé sur l'acquisition d'une procédure locomotrice, alors que l'alternance de plusieurs portes engendre un apprentissage allocentré basé sur l'acquisition et la mémorisation de repères spatiaux dans l'environnement.

occasionner un biais d'appréciation par les individus, en fonction de leur régime alimentaire habituel.

Le test du labyrinthe avait été mis en place pour s'affranchir de ce biais motivationnel pour la récompense. Cependant, ce test impliquait un environnement anxigène susceptible d'induire un stress important chez les animaux et donc d'affecter, ou à l'inverse améliorer leur performances cognitives (interférence cognition/stress). Pour les animaux WD, le test a paru plus anxigène que pour les SD et a de fait biaisé les résultats de mémoire à nouveau.

Les tests de comportement alimentaire du projet SLK (exposition périnatale), de choix et ratio progressif, comportaient aussi des biais dont il faut tenir compte : i) les animaux semblent avoir exprimé une néophobie à l'égard de l'aliment HFS proposé simultanément avec leur aliment STD habituel, aucune habituation à l'aliment test n'ayant été faite au préalable ; ii) le test de ratio progressif nécessite un apprentissage pour associer l'appui sur le bouton pressoir à l'obtention de la récompense, or il s'avère que 20% des individus n'avaient pas acquis la tâche à la fin de la phase d'habituation. Pendant ces tests, la néophobie alimentaire a pu être associée à un stress inhérent au fait que les animaux ont aussi été placés dans des cages de test qui, malgré une période d'habituation, ont pu constituer un environnement anxigène du fait de l'isolement social (les animaux étaient habituellement maintenus en groupe pour cette étude) et de la nouveauté. Ensuite, il existait une différence de texture associée à la différence de composition des aliments, l'aliment test HFS étant pulvérulent alors que l'aliment contrôle STD était granuleux. Les porcs ayant une préférence pour les aliments à texture « craquante », l'aliment STD a pu constituer un aliment plus palatable en dépit du goût sucré de l'aliment HFS. Afin de s'affranchir de ce biais de néophobie alimentaire et environnemental, nous avons modifié les tests pour le projet HOS (exposition à l'adolescence).

Dans ce projet, les deux aliments étaient composés d'aliment STD broyé finement puis présenté en « pâtée » par adjonction d'eau, leur conférant une texture parfaitement identique.

La seule différence entre les deux étant leur teneur en sucre ajouté (saccharose) à la suite du broyage. Des prétests sur des animaux hors expérience avaient montré que les animaux nourris dans leur loge habituelle n'exprimaient pas de néophobie pour cet aliment.

L'acquisition SPECT (mesure du DAT) s'est faite seulement 1h30 après l'injection au lieu des 3h minimum recommandées. Cette décision a été prise afin de limiter la durée de l'anesthésie des animaux, qui en avaient déjà subi une d'environ 4 heures lors de l'imagerie PET effectuée auparavant. Un délai de 3h permet de stabiliser le rapport des constantes de transfert  $k_3/k_4$ . Par ailleurs, l'affinité du Ioflupane<sup>123</sup> pour le transporteur de la sérotonine (5-HT, transporteur SERT) est supérieur chez le porc comparé à l'Homme, rendant pertinent le blocage préalable du SERT, qui n'a pas été effectué ici.

Pour les acquisitions PET effectuées chez les animaux obèses et placés sur le dos (décubitus dorsal afin de limiter la compression des organes induite par la position ventrale, et qui complique la stabilisation de l'anesthésie), bien que les résultats soient cohérents avec les données de la littérature, il se peut que la stimulation orale au sucrose en bain de bouche n'ait pas été optimale comparée à une stimulation en décubitus ventral permettant à la solution de tomber directement sur la langue des animaux. C'est pour cette raison que la comparaison entre animaux normopondéraux et obèses n'a malheureusement pas été effectuée. Il serait intéressant de refaire une expérience similaire mais en limitant la prise de poids des animaux afin de stabiliser à un stade d'obésité modérée (et non morbide comme c'était le cas dans notre étude) et de garantir de fait de meilleures conditions d'anesthésie qui permettraient de placer les animaux obèses en décubitus ventral.

Si le recours à la chirurgie bariatrique permet d'améliorer de nombreux paramètres métaboliques et psychologiques, elle n'en reste pas moins risquée. Ainsi, dans notre étude, un animal est décédé des suites de l'opération, mais d'autres complications ont pu être occasionnées chez d'autres individus sans que cela ne soit détecté. Chez l'Homme, une étude

sur des adolescents ayant subi un bypass a montré que 5 adolescents sur 10 étaient déficients en fer, et que 3 étaient carencés en folate transitoire. Des complications post-opératoires ont nécessité une ré-opération chez 4 d'entre eux (Strauss et al., 2001).

Un autre point d'importance dans cette étude est la définition de l'obésité chez l'animal. Au regard des travaux sur les modèles animaux, aucun consensus n'a été atteint quant à la caractérisation de l'obésité. Pourtant, plusieurs index ont été proposés, en particulier sur le modèle rongeur. Par exemple, l'équipe de Bernardis a proposé un index d'obésité pour les rongeurs (Obesity Index, OI), basé sur l'index de Lee dont la formule est :  $OI = \text{cubic root of body weight (g)/nasoanal length (cm)}$ . Novelli a proposé d'appliquer directement la formule de l'IMC humain au modèle rongeur (Novelli et al., 2006) avec la formule :  $BMI = BW \text{ (g)}/Length^2 \text{ (cm}^2\text{)}$ , et ont estimé un intervalle normal entre  $0.45 \pm 0.02$  et  $0.68 \pm 0.05$ , classant donc les individus ayant un IMC supérieur à 0.73 en surpoids, sans autre catégorie pour déterminer le niveau d'obésité (obésité modérée, sévère ou morbide). Pour le moment, le recours le plus utilisé pour distinguer les obèses des normopondéraux, consiste à exposer des rats à un régime hypercalorique et à considérer comme obèses (« *obese prone* » ) les 25 à 30% les plus lourds et comme « *obese resistant* » les 25 à 30% les plus légers (ex. dans Giles et al., 2016). Mais cette méthode écarte en conséquence le milieu de la population, nécessitant un effectif important afin de sélectionner les individus d'intérêt, et n'est pas reproductible avec des modèles animaux plus imposants comme le porc.

D'autres index existent chez l'Homme avec des équivalents chez l'animal : l'index d'adiposité (*Body Adiposity index*, BAI), ou encore l'index d'adiposité viscérale (*Visceral Adiposity index*, VAI). Chez le porc, l'équipe de Gonzalez-Bulnes (2014) a proposé deux formules pour calculer l'IMC chez le porc :

$$BMI 1 = \text{weight (kg)}/\text{length}^2 \text{ (m}^2\text{)}$$

*Direct application from human BMI*

$$\text{BMI 2} = \text{Weight}/(\pi/3) \times \text{Length} \times [(\text{TC}/2\pi)^2 + (\text{AC}/2\pi)^2 + (\text{TC}/2\pi \times \text{AC}/2\pi)]$$

*With: weight (kg), length (m), TC=thoracic circumference, AC=abdominal circumference, but units are not mentioned*

Un index d'obésité porcine (Porcine obesity index, POI) a aussi été proposé par Sébert et al., 2005 :

$$\text{POI} = V/\text{BS} \text{ (L/cm)} \text{ with } V=[(\pi \times \text{BS}/3) \times [(\text{A} \times \text{rad}^2 + \text{N} \times \text{rad}^2) + (\text{A} \times \text{N})]] \times 103$$

*Avec A=abdomen circumference (cm), N=neck circumference (cm), Arad=radius of A, Nrad=radius of N, BS=body size (length, cm), rad=Circumference/2π and V=volume (L)*

Pour le moment, aucun équivalent de l'échelle humaine n'existe, et malgré les différentes échelles proposées, elles ne sont généralement pas utilisées dans les articles disponibles et la qualification de l'obésité et du surpoids reste très variable d'une étude à l'autre. Le tableau ci-contre présente une liste non exhaustive de publications relatives à l'obésité sur des modèles animaux pour illustrer cette variabilité (Tableau 5).

Dans cette étude nous avons pris le parti d'utiliser l'IMC humain tel que décrit dans les articles, en se basant sur les pourcentages d'excès de poids des animaux par rapport à la courbe théorique de croissance de l'espèce.

**Table 6.** Exemple d'études portant sur l'obésité chez l'animal, illustrant la variabilité dans la définition de l'obésité chez les modèles animaux.

Authors	Species	Race / Strains	Diet duration	Precision / information	Normalweight (strat weight)	Over weight	% Gain compare to normal weight	Mean values of % weight gain
Sebert et al., 2005	Pig	Yucatan	24 weeks	Adult (min) Adult (max)	41.6 60.4	92.4 116.6	122.11 93.05	
Gautier et al., 2018	Pig	Yucatan	5 weeks	Young adult	54	73.768	37.15	
Gautier et al. <i>In prep</i>	Pig	Yucatan	28 weeks	Adult	54.31	97.79	80.06	
Val-Laillet et al., 2010	Pig	Göttingen	NA	Adult	41.9	65.1	55.37	<b>Pig</b>
Johansen et al., 2001	Pig	Göttingen	7 weeks	Young adult	20,00	27,00	35,00	<b>Mean 71.13</b>
Pedersen et al., 2013	Pig	Ossabaw Göttingen	36 weeks	Adult	60.4 50.3	98.3 92.6	62.75 84.09	<b>SD 29.62</b> <b>SEM 10.47</b>
Shemmel et al., 1969	Rat	Sprag-Dawley	10 to 20 weeks	Males_10weeks Males_20weeks Females_10weeks Females_20weeks	368 423 246 279	480 592 313 331	30.43 39.95 27.24 18.64	
Rolland et al., 2002	Rat	Zucker	11.5 weeks	Males_10weeks Males_20weeks Females_10weeks Females_20weeks	302.2 363.7 188.2 204	339.4 515.4 235.5 309.7	12.31 41.71 25.13 51.81	<b>Rat</b> <b>Mean 39.78</b> <b>SD 18.28</b> <b>SEM 5.28</b>
Dobrian et al., 2000	Rat	Sprag Dawley	10 weeks	-	355 371 389 386	580 516 671 599	63.38 39.08 72.49 55.18	
Yang et al., 2014	Mouse	C57BL/6	35 weeks	HFD_males HFD_females	23 18	42 30	82.61 66.67	
Van Heek et al., 2008	Mouse	C57BL/6 + AKR	8.6 weeks	HFD_C57 HFD_AKR	21 26.5	39.5 45	88.10 69.81	<b>Mouse</b>
Samuelson et al., 2008	Mouse	C57BL/6	6 weeks	-	21	25	19.05	
El-Hashimi et al., 2000	Mouse	C57BL/6	14.3 weeks	-	17	34	100.00	<b>Mean 72.09</b>
Liu et al., 2009	Mouse	Cell-deficient <i>Kit<sup>W-sh</sup></i>	20 weeks	-	17	27	58.82	<b>SD 25.50</b> <b>SEM 9.02</b>

Chez l'Homme, la principale limite de l'étude pilote est le faible effectif impliqué dans le test (N=16). L'étude *per se* sur les 50 volontaires devrait constituer un effectif suffisant pour permettre l'exploration des fonctions cérébrales impliquées dans la prise de décision en comparant les groupes WTc et PTc.

### Conclusions et Perspectives

L'objectif principal de cette étude était de caractériser la dynamique cérébrale en réponse à l'exposition périnatale et pubertaire à un régime riche en gras et en sucre, ainsi qu'à la dynamique pondérale de prise puis de perte de poids. Le but de cette caractérisation est i) d'identifier des aires cérébrales dont l'activité est critique pour le comportement alimentaire, la cognition et l'affect afin de cibler ces zones lors des thérapies de modulation cérébrale, et à terme, ii) identifier des marqueurs cérébraux associés au comportement et prédictifs du succès ou de l'échec d'une intervention de chirurgie bariatrique ou quelque autre stratégie interventionnelle que ce soit.

Ce travail de thèse a donc permis de mettre en évidence l'influence de l'exposition périnatale et durant la période adolescente/jeune adulte à un régime WD sur les processus neurocomportementaux hédoniques et cognitifs en lien avec le comportement alimentaire. L'exposition périnatale étant en mesure de sensibiliser les individus aux challenges environnementaux tels que des situations stressantes capables d'interférer avec les apprentissages, d'une part, et d'autre part, en leur conférant un phénotype cérébral de type « obèse » alors même que les individus sont normopondéraux.

L'exposition directe à l'adolescence a révélé un impact négatif sur la mémoire de travail. Le développement de l'obésité chez nos animaux s'est accompagné de comportements relatifs à l'avolition et à l'anxiété, phénotype annulé par la perte de poids quel que soit le type d'intervention, chirurgie ou restriction calorique seule. En termes de réponse cérébrale à la



perception gustative du sucre, l'exposition au régime WD a induit un phénotype ressemblant à celui qui a été observé chez des sujets présentant une addiction au stade normopondéral, les effets du développement de l'obésité n'ont malheureusement pas pu être analysés pour les raisons évoquées précédemment. La perte de poids s'est accompagnée d'une activité accrue dans les aires cérébrales gustatives et de modulation de l'attention, semblant traduire une régulation du système attentionnel face à l'hypersensibilité du système gustatif, le recours à la chirurgie ayant entraîné une réponse accrue dans le striatum dorsal, impliqué dans le contrôle moteur, comparé à la restriction calorique.

En perspectives, l'analyse et la mise en relation des données 1) physiologiques (dosages hormonaux, profils lipidique et glucidique), 2) métaboliques (analyses métabolomiques), 3) histologiques (échantillons de prélevés sur le tractus digestif) et 4) microbiologiques (séquençage 16S du microbiote) chez le miniporc (1, 2, 3, 4) et l'Homme (1, 2, 4) devraient permettre de mettre en relation les patterns neuro-comportementaux et systémiques afin d'identifier des marqueurs biologiques exploitables en clinique dans la prise en charge de l'obésité et des TCA, y compris en termes de prédiction du succès ou de l'échec d'une chirurgie bariatrique.

## BIBLIOGRAPHIE

- Adcock, R.A., Thangavel, A., Whitfield-Gabrieli, S., Knutson, B., Gabrieli, J.D.E., 2006. Reward-Motivated Learning: Mesolimbic Activation Precedes Memory Formation. *Neuron* 50, 507–517. <https://doi.org/10.1016/j.neuron.2006.03.036>
- Alosco, M.L., Spitznagel, M.B., Strain, G., Devlin, M., Cohen, R., Paul, R., Crosby, R.D., Mitchell, J.E., Gunstad, J., 2014. Improved memory function two years after bariatric surgery: Bariatric Surgery and Improved Memory. *Obesity* 22, 32–38. <https://doi.org/10.1002/oby.20494>
- Alter, D.A., Eny, K., 2005. The relationship between the supply of fast-food chains and cardiovascular outcomes. *Can. J. Public Health Rev. Can. Sante Publique* 96, 173–177.
- Ambwani, S., Thomas, K.M., Hopwood, C.J., Moss, S.A., Grilo, C.M., 2014. Obesity stigmatization as the status quo: Structural considerations and prevalence among young adults in the U.S. *Eat. Behav.* 15, 366–370. <https://doi.org/10.1016/j.eatbeh.2014.04.005>
- Amigo, I., Fernández, C., 2007. Effects of diets and their role in weight control. *Psychol. Health Med.* 12, 321–327. <https://doi.org/10.1080/13548500600621545>
- André, C., Dinel, A.-L., Ferreira, G., Layé, S., Castanon, N., 2014. Diet-induced obesity progressively alters cognition, anxiety-like behavior and lipopolysaccharide-induced depressive-like behavior: Focus on brain indoleamine 2,3-dioxygenase activation. *Brain. Behav. Immun.* 41, 10–21. <https://doi.org/10.1016/j.bbi.2014.03.012>
- Armitage, J.A., Taylor, P.D., Poston, L., 2005. Experimental models of developmental programming: consequences of exposure to an energy rich diet during development: Developmental programming by exposure to energy rich diets. *J. Physiol.* 565, 3–8. <https://doi.org/10.1113/jphysiol.2004.079756>
- Article - Bulletin épidémiologique hebdomadaire [WWW Document], n.d. URL [http://invs.santepubliquefrance.fr/beh/2016/35-36/2016\\_35-36\\_5.html](http://invs.santepubliquefrance.fr/beh/2016/35-36/2016_35-36_5.html) (accessed 7.5.18).
- Arts, J.W.M., van der Staay, F.J., Ekkel, E.D., 2009. Working and reference memory of pigs in the spatial holeboard discrimination task. *Behav. Brain Res.* 205, 303–306. <https://doi.org/10.1016/j.bbr.2009.06.014>
- Asher, A., Lodge, D.J., 2012. Distinct prefrontal cortical regions negatively regulate evoked activity in nucleus accumbens subregions. *Int. J. Neuropsychopharmacol.* 15, 1287–1294. <https://doi.org/10.1017/S146114571100143X>
- Austin, S.B., Melly, S.J., Sanchez, B.N., Patel, A., Buka, S., Gortmaker, S.L., 2005. Clustering of Fast-Food Restaurants Around Schools: A Novel Application of Spatial Statistics to the Study of Food Environments. *Am. J. Public Health* 95, 1575–1581. <https://doi.org/10.2105/AJPH.2004.056341>
- Avena, N.M., Bocarsly, M.E., Rada, P., Kim, A., Hoebel, B.G., 2008a. After daily bingeing on a sucrose solution, food deprivation induces anxiety and accumbens dopamine/acetylcholine imbalance. *Physiol. Behav.* 94, 309–315. <https://doi.org/10.1016/j.physbeh.2008.01.008>
- Avena, N.M., Rada, P., Hoebel, B.G., 2009. Sugar and Fat Bingeing Have Notable Differences in Addictive-like Behavior. *J. Nutr.* 139, 623–628. <https://doi.org/10.3945/jn.108.097584>
- Avena, N.M., Rada, P., Hoebel, B.G., 2008b. Evidence for sugar addiction: Behavioral and neurochemical effects of intermittent, excessive sugar intake. *Neurosci. Biobehav. Rev.* 32, 20–39. <https://doi.org/10.1016/j.neubiorev.2007.04.019>

- Babbs, R.K., Sun, X., Felsted, J., Chouinard-Decorte, F., Veldhuizen, M.G., Small, D.M., 2013. Decreased caudate response to milkshake is associated with higher body mass index and greater impulsivity. *Physiol. Behav.* 121, 103–111. <https://doi.org/10.1016/j.physbeh.2013.03.025>
- Bannerman, D., Rawlins, J.N., McHugh, S., Deacon, R.M., Yee, B., Bast, T., Zhang, W.-N., Pothuizen, H.H., Feldon, J., 2004. Regional dissociations within the hippocampus—memory and anxiety. *Neurosci. Biobehav. Rev.* 28, 273–283. <https://doi.org/10.1016/j.neubiorev.2004.03.004>
- Bannerman, D.M., Deacon, R.M.J., Offen, S., Friswell, J., Grubb, M., Rawlins, J.N.P., 2002. Double dissociation of function within the hippocampus: Spatial memory and hyponeophagia. *Behav. Neurosci.* 116, 884–901. <https://doi.org/10.1037//0735-7044.116.5.884>
- Barkeling, B., Ekman, S., Rössner, S., 1992. Eating behaviour in obese and normal weight 11-year-old children. *Int. J. Obes. Relat. Metab. Disord. J. Int. Assoc. Study Obes.* 16, 355–360.
- Barker, D.J., Osmond, C., Winter, P., Margetts, B., Simmonds, S., 1989. WEIGHT IN INFANCY AND DEATH FROM ISCHAEMIC HEART DISEASE. *The Lancet* 334, 577–580. [https://doi.org/10.1016/S0140-6736\(89\)90710-1](https://doi.org/10.1016/S0140-6736(89)90710-1)
- Bartoshuk, L.M., Duffy, V.B., Hayes, J.E., Moskowitz, H.R., Snyder, D.J., 2006. Psychophysics of sweet and fat perception in obesity: problems, solutions and new perspectives. *Philos. Trans. R. Soc. B Biol. Sci.* 361, 1137–1148. <https://doi.org/10.1098/rstb.2006.1853>
- Basar, K., Sesia, T., Groenewegen, H., Steinbusch, H.W.M., Visser-Vandewalle, V., Temel, Y., 2010. Nucleus accumbens and impulsivity. *Prog. Neurobiol.* 92, 533–557. <https://doi.org/10.1016/j.pneurobio.2010.08.007>
- Bauer, K.W., Larson, N.I., Nelson, M.C., Story, M., Neumark-Sztainer, D., 2009. Fast food intake among adolescents: Secular and longitudinal trends from 1999 to 2004. *Prev. Med.* 48, 284–287. <https://doi.org/10.1016/j.ypmed.2008.12.021>
- Baughcum, A.E., Burklow, K.A., Deeks, C.M., Powers, S.W., Whitaker, R.C., 1998. Maternal Feeding Practices and Childhood Obesity: A Focus Group Study of Low-Income Mothers. *Arch. Pediatr. Adolesc. Med.* 152. <https://doi.org/10.1001/archpedi.152.10.1010>
- Baxter, M.G., Murray, E.A., 2002. The amygdala and reward. *Nat. Rev. Neurosci.* 3, 563.
- Baylis, L.L., Gaffan, D., 1991. Amygdalectomy and ventromedial prefrontal ablation produce similar deficits in food choice and in simple object discrimination learning for an unseen reward. *Exp. Brain Res.* 86. <https://doi.org/10.1007/BF00230535>
- Baym, C.L., Khan, N.A., Monti, J.M., Raine, L.B., Drollette, E.S., Moore, R.D., Scudder, M.R., Kramer, A.F., Hillman, C.H., Cohen, N.J., 2014. Dietary lipids are differentially associated with hippocampal-dependent relational memory in prepubescent children. *Am. J. Clin. Nutr.* 99, 1026–1032. <https://doi.org/10.3945/ajcn.113.079624>
- Bayol, S.A., Farrington, S.J., Stickland, N.C., 2007. A maternal ‘junk food’ diet in pregnancy and lactation promotes an exacerbated taste for ‘junk food’ and a greater propensity for obesity in rat offspring. *Br. J. Nutr.* 98. <https://doi.org/10.1017/S0007114507812037>
- Beauchamp, G.K., Moran, M., 1982. Dietary experience and sweet taste preference in human infants. *Appetite* 3, 139–152. [https://doi.org/10.1016/S0195-6663\(82\)80007-X](https://doi.org/10.1016/S0195-6663(82)80007-X)
- Beaver, J.D., 2006. Individual Differences in Reward Drive Predict Neural Responses to Images of Food. *J. Neurosci.* 26, 5160–5166. <https://doi.org/10.1523/JNEUROSCI.0350-06.2006>

- Bechara, A., 2000. Emotion, Decision Making and the Orbitofrontal Cortex. *Cereb. Cortex* 10, 295–307. <https://doi.org/10.1093/cercor/10.3.295>
- Bechara, A., Damasio, H., Damasio, A.R., 2006. Role of the Amygdala in Decision-Making. *Ann. N. Y. Acad. Sci.* 985, 356–369. <https://doi.org/10.1111/j.1749-6632.2003.tb07094.x>
- Becker, E., Margraf, J., Törke, V., Soeder, U., Neumer, S., 2001. Obesity and mental illness in a representative sample of young women. *Int. J. Obes.* 25, S5–S9. <https://doi.org/10.1038/sj.ijo.0801688>
- Behary, P., Miras, A.D., 2015. Food preferences and underlying mechanisms after bariatric surgery. *Proc. Nutr. Soc.* 74, 419–425. <https://doi.org/10.1017/S0029665115002074>
- Benton, D., 2004. Role of parents in the determination of the food preferences of children and the development of obesity. *Int. J. Obes.* 28, 858.
- Benton, D., ILSI Europe a.i.s.b.l., 2008. The influence of children’s diet on their cognition and behavior. *Eur. J. Nutr.* 47, 25–37. <https://doi.org/10.1007/s00394-008-3003-x>
- Berendse, H.W., Groenewegen, H.J., Lohman, A.H., 1992. Compartmental distribution of ventral striatal neurons projecting to the mesencephalon in the rat. *J. Neurosci. Off. J. Soc. Neurosci.* 12, 2079–2103.
- Berner, L.A., Avena, N.M., Hoebel, B.G., 2008. Bingeing, Self-restriction, and Increased Body Weight in Rats With Limited Access to a Sweet-fat Diet. *Obesity* 16, 1998–2002. <https://doi.org/10.1038/oby.2008.328>
- Berridge, K.C., 2009. ‘Liking’ and ‘wanting’ food rewards: Brain substrates and roles in eating disorders. *Physiol. Behav.* 97, 537–550. <https://doi.org/10.1016/j.physbeh.2009.02.044>
- Berridge, K.C., 1996. Food reward: Brain substrates of wanting and liking. *Neurosci. Biobehav. Rev.* 20, 1–25. [https://doi.org/10.1016/0149-7634\(95\)00033-B](https://doi.org/10.1016/0149-7634(95)00033-B)
- Berridge, K.C., 1991. Modulation of taste affect by hunger, caloric satiety, and sensory-specific satiety in the rat. *Appetite* 16, 103–120. [https://doi.org/10.1016/0195-6663\(91\)90036-R](https://doi.org/10.1016/0195-6663(91)90036-R)
- Berridge, K.C., Kringelbach, M.L., 2015. Pleasure Systems in the Brain. *Neuron* 86, 646–664. <https://doi.org/10.1016/j.neuron.2015.02.018>
- Berridge, K.C., Kringelbach, M.L., 2013. Neuroscience of affect: brain mechanisms of pleasure and displeasure. *Curr. Opin. Neurobiol.* 23, 294–303. <https://doi.org/10.1016/j.conb.2013.01.017>
- Berridge, K.C., Kringelbach, M.L., 2008. Affective neuroscience of pleasure: reward in humans and animals. *Psychopharmacology (Berl.)* 199, 457–480. <https://doi.org/10.1007/s00213-008-1099-6>
- Berridge, K.C., Robinson, T.E., 1998. What is the role of dopamine in reward: hedonic impact, reward learning, or incentive salience? *Brain Res. Rev.* 28, 309–369. [https://doi.org/10.1016/S0165-0173\(98\)00019-8](https://doi.org/10.1016/S0165-0173(98)00019-8)
- Berthoud, H.-R., Zheng, H., 2012. Modulation of taste responsiveness and food preference by obesity and weight loss. *Physiol. Behav.* 107, 527–532. <https://doi.org/10.1016/j.physbeh.2012.04.004>
- Birch, L.L., Fisher, J.O., 1998. Development of eating behaviors among children and adolescents. *Pediatrics* 101, 539–549.
- Birch, L.L., Marlin, D.W., Rotter, J., 1984. Eating as the “Means” Activity in a Contingency: Effects on Young Children’s Food Preference. *Child Dev.* 55, 431. <https://doi.org/10.2307/1129954>
- Birch, L.L., Zimmerman, S.I., Hind, H., 1980. The Influence of Social-Affective Context on the Formation of Children’s Food Preferences. *Child Dev.* 51, 856. <https://doi.org/10.2307/1129474>

- Björntorp, P., 1995. Endocrine abnormalities of obesity. *Metabolism* 44, 21–23. [https://doi.org/10.1016/0026-0495\(95\)90315-1](https://doi.org/10.1016/0026-0495(95)90315-1)
- Blechert, J., Meule, A., Busch, N.A., Ohla, K., 2014. Food-pics: an image database for experimental research on eating and appetite. *Front. Psychol.* 5. <https://doi.org/10.3389/fpsyg.2014.00617>
- Blum, K., Braverman, E.R., Holder, J.M., Lubar, J.F., Monastra, V.J., Miller, D., Lubar, J.O., Chen, T.J., Comings, D.E., 2000. Reward deficiency syndrome: a biogenetic model for the diagnosis and treatment of impulsive, addictive, and compulsive behaviors. *J. Psychoactive Drugs* 32 Suppl, i–iv, 1–112.
- Boggiano, M.M., Burgess, E.E., Turan, B., Soleymani, T., Daniel, S., Vinson, L.D., Lokken, K.L., Wingo, B.C., Morse, A., 2014. Motives for eating tasty foods associated with binge-eating. Results from a student and a weight-loss seeking population. *Appetite* 83, 160–166. <https://doi.org/10.1016/j.appet.2014.08.026>
- Boitard, C., Etchamendy, N., Sauvants, J., Aubert, A., Tronel, S., Marighetto, A., Layé, S., Ferreira, G., 2012. Juvenile, but not adult exposure to high-fat diet impairs relational memory and hippocampal neurogenesis in mice. *Hippocampus* 22, 2095–2100. <https://doi.org/10.1002/hipo.22032>
- Bolton, J.L., Bilbo, S.D., 2014. Developmental programming of brain and behavior by perinatal diet: focus on inflammatory mechanisms. *Dialogues Clin. Neurosci.* 16, 307–320.
- Bonson, K., 2002. Neural Systems and Cue-Induced Cocaine Craving. *Neuropsychopharmacology* 26, 376–386. [https://doi.org/10.1016/S0893-133X\(01\)00371-2](https://doi.org/10.1016/S0893-133X(01)00371-2)
- Borah-Giddens, J., Falciglia, G.A., 1993. A meta-analysis of the relationship in food preferences between parents and children. *J. Nutr. Educ.* 25, 102–107. [https://doi.org/10.1016/S0022-3182\(12\)80565-6](https://doi.org/10.1016/S0022-3182(12)80565-6)
- Botvinick, M., Nystrom, L.E., Fissell, K., Carter, C.S., Cohen, J.D., 1999. Conflict monitoring versus selection-for-action in anterior cingulate cortex. *Nature* 402, 179.
- Boutelle, K., 2002. Weight Control Behaviors Among Obese, Overweight, and Nonoverweight Adolescents. *J. Pediatr. Psychol.* 27, 531–540. <https://doi.org/10.1093/jpepsy/27.6.531>
- Bray, G.A., 2009. Fructose: should we worry? *Int. J. Obes.* 32, S127.
- Bray, G.A., Barry, R.E., Benfield, J.R., Castelnovo-Tedesco, P., Rodin, J., 1976. Intestinal bypass surgery for obesity decreases food intake and taste preferences. *Am. J. Clin. Nutr.* 29, 779–783. <https://doi.org/10.1093/ajcn/29.7.779>
- Breathnach, A.S., 1953. The olfactory tubercle, prepyriform cortex and precommissural region of the porpoise (*Phocaena phocaena*). *J. Anat.* 87, 96–113.
- Brog, J.S., Salyapongse, A., Deutch, A.Y., Zahm, D.S., 1993. The patterns of afferent innervation of the core and shell in the ?Accumbens? part of the rat ventral striatum: Immunohistochemical detection of retrogradely transported fluoro-gold. *J. Comp. Neurol.* 338, 255–278. <https://doi.org/10.1002/cne.903380209>
- Brooks, S.J., Cedernaes, J., Schiöth, H.B., 2013. Increased Prefrontal and Parahippocampal Activation with Reduced Dorsolateral Prefrontal and Insular Cortex Activation to Food Images in Obesity: A Meta-Analysis of fMRI Studies. *PLoS ONE* 8, e60393. <https://doi.org/10.1371/journal.pone.0060393>
- Bruce, J.M., Hancock, L., Bruce, A., Lepping, R.J., Martin, L., Lundgren, J.D., Malley, S., Holsen, L.M., Savage, C.R., 2012. Changes in brain activation to food pictures after adjustable gastric banding. *Surg. Obes. Relat. Dis.* 8, 602–608. <https://doi.org/10.1016/j.soard.2011.07.006>

- Buchwald, H., Avidor, Y., Braunwald, E., Jensen, M.D., Pories, W., Fahrbach, K., Schoelles, K., 2004. Bariatric Surgery: A Systematic Review and Meta-analysis. *JAMA* 292, 1724. <https://doi.org/10.1001/jama.292.14.1724>
- Buchwald, H., Estok, R., Fahrbach, K., Banel, D., Sledge, I., 2007. Trends in mortality in bariatric surgery: A systematic review and meta-analysis. *Surgery* 142, 621–635. <https://doi.org/10.1016/j.surg.2007.07.018>
- Bueter, M., Miras, A.D., Chichger, H., Fenske, W., Ghatei, M.A., Bloom, S.R., Unwin, R.J., Lutz, T.A., Spector, A.C., le Roux, C.W., 2011. Alterations of sucrose preference after Roux-en-Y gastric bypass. *Physiol. Behav.* 104, 709–721. <https://doi.org/10.1016/j.physbeh.2011.07.025>
- Burge, J.C., Schaumburg, J.Z., Choban, P.S., DiSILVESTRO, R.A., Flancbaum, L., 1995. Changes in Patients' Taste Acuity after Roux-en-Y Gastric Bypass for Clinically Severe Obesity. *J. Am. Diet. Assoc.* 95, 666–670. [https://doi.org/10.1016/S0002-8223\(95\)00182-4](https://doi.org/10.1016/S0002-8223(95)00182-4)
- Burger, K.S., Stice, E., 2014. Neural responsivity during soft drink intake, anticipation, and advertisement exposure in habitually consuming youth: Neural Response to Soft Drinks. *Obesity* 22, 441–450. <https://doi.org/10.1002/oby.20563>
- Burke, M.A., Heiland, F.W., Nadler, C.M., 2010. From “Overweight” to “About Right”: Evidence of a Generational Shift in Body Weight Norms. *Obesity* 18, 1226–1234. <https://doi.org/10.1038/oby.2009.369>
- C, S., A, L., J, G., 2015. État actuel de la chirurgie bariatrique en France. *E-Memoires Académie Natl. Chir.* 104–107. <https://doi.org/10.14607/emem.2015.2.104>
- Caille, S., Parsons, L.H., 2004. Intravenous heroin self-administration decreases GABA efflux in the ventral pallidum: an in vivo microdialysis study in rats. *Eur. J. Neurosci.* 20, 593–596. <https://doi.org/10.1111/j.1460-9568.2004.03497.x>
- Campbell, B.C., Eisenberg, D., 2007. Obesity, attention deficit-hyperactivity disorder and the dopaminergic reward system. *Coll. Antropol.* 31, 33–38.
- Caravaggio, F., Raitsin, S., Gerretsen, P., Nakajima, S., Wilson, A., Graff-Guerrero, A., 2015. Ventral Striatum Binding of a Dopamine D2/3 Receptor Agonist But Not Antagonist Predicts Normal Body Mass Index. *Biol. Psychiatry* 77, 196–202. <https://doi.org/10.1016/j.biopsych.2013.02.017>
- Cardinal, R.N., 2001. Impulsive Choice Induced in Rats by Lesions of the Nucleus Accumbens Core. *Science* 292, 2499–2501. <https://doi.org/10.1126/science.1060818>
- Carrera-Bastos, P., Fontes, O'Keefe, Lindeberg, Cordain, 2011. The western diet and lifestyle and diseases of civilization. *Res. Rep. Clin. Cardiol.* 15. <https://doi.org/10.2147/RRCC.S16919>
- Carter, C.S., Macdonald, A.M., Botvinick, M., Ross, L.L., Stenger, V.A., Noll, D., Cohen, J.D., 2000. Parsing executive processes: Strategic vs. evaluative functions of the anterior cingulate cortex. *Proc. Natl. Acad. Sci.* 97, 1944–1948. <https://doi.org/10.1073/pnas.97.4.1944>
- Casey, B.J., Jones, R.M., Hare, T.A., 2008. *The Adolescent Brain*. *Ann. N. Y. Acad. Sci.* 1124, 111–126. <https://doi.org/10.1196/annals.1440.010>
- Chang, S.-H., Stoll, C.R.T., Song, J., Varela, J.E., Eagon, C.J., Colditz, G.A., 2014. The Effectiveness and Risks of Bariatric Surgery: An Updated Systematic Review and Meta-analysis, 2003-2012. *JAMA Surg.* 149, 275. <https://doi.org/10.1001/jamasurg.2013.3654>
- Chaput, J.-P., Klingenberg, L., Astrup, A., Sjödin, A.M., 2011. Modern sedentary activities promote overconsumption of food in our current obesogenic environment: Modern activities and energy balance. *Obes. Rev.* 12, e12–e20. <https://doi.org/10.1111/j.1467-789X.2010.00772.x>

- Charbonnier, L., van Meer, F., van der Laan, L.N., Viergever, M.A., Smeets, P.A.M., 2016. Standardized food images: A photographing protocol and image database. *Appetite* 96, 166–173. <https://doi.org/10.1016/j.appet.2015.08.041>
- Choi, B.C.K., Pak, A.W.P., 2005. A catalog of biases in questionnaires. *Prev. Chronic. Dis.* 2, A13.
- Chudasama, Y., Doobay, V.M., Liu, Y., 2012. Hippocampal-Prefrontal Cortical Circuit Mediates Inhibitory Response Control in the Rat. *J. Neurosci.* 32, 10915–10924. <https://doi.org/10.1523/JNEUROSCI.1463-12.2012>
- Ciangura, C., Corigliano, N., 2012. Chirurgie de l'obésité et ses complications. *Rev. Médecine Interne* 33, 318–327. <https://doi.org/10.1016/j.revmed.2011.12.008>
- Clouard, C., Kemp, B., Val-Laillet, D., Gerrits, W.J.J., Bartels, A.C., Bolhuis, J.E., 2016. Prenatal, but not early postnatal, exposure to a Western diet improves spatial memory of pigs later in life and is paired with changes in maternal parturition blood lipid levels. *FASEB J.* <https://doi.org/10.1096/fj.201500208R>
- Colantuoni, C., Rada, P., McCarthy, J., Patten, C., Avena, N.M., Chadeayne, A., Hoebel, B.G., 2002. Evidence That Intermittent, Excessive Sugar Intake Causes Endogenous Opioid Dependence. *Obes. Res.* 10, 478–488. <https://doi.org/10.1038/oby.2002.66>
- Colantuoni, C., Schwenker, J., McCarthy, J., Rada, P., Ladenheim, B., Cadet, J.-L., Schwartz, G.J., Moran, T.H., Hoebel, B.G., 2001. Excessive sugar intake alters binding to dopamine and mu-opioid receptors in the brain: *Neuroreport* 12, 3549–3552. <https://doi.org/10.1097/00001756-200111160-00035>
- Cooke, L., 2004. The development and modification of children's eating habits. *Nutr. Bull.* 29, 31–35. <https://doi.org/10.1111/j.1467-3010.2003.00388.x>
- Cooke, L.J., Wardle, J., Gibson, E., Sapochnik, M., Sheiham, A., Lawson, M., 2004. Demographic, familial and trait predictors of fruit and vegetable consumption by pre-school children. *Public Health Nutr.* 7. <https://doi.org/10.1079/PHN2003527>
- Coquery, N., Meurice, P., Janvier, R., Bobillier, E., Quéllec, S., Fu, M., Roura, E., Saint-Jalmes, H., Val-Laillet, D., 2018. fMRI-Based Brain Responses to Quinine and Sucrose Gustatory Stimulation for Nutrition Research in the Minipig Model: A Proof-of-Concept Study. *Front. Behav. Neurosci.* 12. <https://doi.org/10.3389/fnbeh.2018.00151>
- Cordain, L., Eaton, S.B., Sebastian, A., Mann, N., Lindeberg, S., Watkins, B.A., O'Keefe, J.H., Brand-Miller, J., 2005. Origins and evolution of the Western diet: health implications for the 21st century. *Am. J. Clin. Nutr.* 81, 341–354.
- Coricelli, G., Critchley, H.D., Joffily, M., O'Doherty, J.P., Sirigu, A., Dolan, R.J., 2005. Regret and its avoidance: a neuroimaging study of choice behavior. *Nat. Neurosci.* 8, 1255.
- Cotugna, N., 1988. TV Ads on saturday morning children's programming—what's new? *J. Nutr. Educ.* 20, 125–127. [https://doi.org/10.1016/S0022-3182\(88\)80231-0](https://doi.org/10.1016/S0022-3182(88)80231-0)
- Craft, S., 2007. Insulin Resistance and Alzheimers Disease Pathogenesis: Potential Mechanisms and Implications for Treatment. *Curr. Alzheimer Res.* 4, 147–152. <https://doi.org/10.2174/156720507780362137>
- Craig, A.D., 2002. How do you feel? Interoception: the sense of the physiological condition of the body. *Nat. Rev. Neurosci.* 3, 655.
- Crews, F., He, J., Hodge, C., 2007. Adolescent cortical development: A critical period of vulnerability for addiction. *Pharmacol. Biochem. Behav.* 86, 189–199. <https://doi.org/10.1016/j.pbb.2006.12.001>
- Critchley, H.D., Rolls, E.T., 1996. Hunger and satiety modify the responses of olfactory and visual neurons in the primate orbitofrontal cortex. *J. Neurophysiol.* 75, 1673–1686. <https://doi.org/10.1152/jn.1996.75.4.1673>

- Cromwell, H.C., Berridge, K.C., 1993. Where does damage lead to enhanced food aversion: the ventral pallidum/substantia innominata or lateral hypothalamus? *Brain Res.* 624, 1–10. [https://doi.org/10.1016/0006-8993\(93\)90053-P](https://doi.org/10.1016/0006-8993(93)90053-P)
- Cummings, D.E., Weigle, D.S., Frayo, R.S., Breen, P.A., Ma, M.K., Dellinger, E.P., Purnell, J.Q., 2002. Plasma Ghrelin Levels after Diet-Induced Weight Loss or Gastric Bypass Surgery. *N. Engl. J. Med.* 346, 1623–1630. <https://doi.org/10.1056/NEJMoa012908>
- Dailide, S., Dailide, A., 2015. Pixelmator. Pixelmator Team Ltd., Lithuania.
- Daniel, C.R., Cross, A.J., Koebnick, C., Sinha, R., 2011. Trends in meat consumption in the USA. *Public Health Nutr.* 14, 575–583. <https://doi.org/10.1017/S1368980010002077>
- David, L.A., Maurice, C.F., Carmody, R.N., Gootenberg, D.B., Button, J.E., Wolfe, B.E., Ling, A.V., Devlin, A.S., Varma, Y., Fischbach, M.A., Biddinger, S.B., Dutton, R.J., Turnbaugh, P.J., 2013. Diet rapidly and reproducibly alters the human gut microbiome. *Nature* 505, 559.
- Davids, S., Lauffer, H., Thoms, K., Jagdhuhn, M., Hirschfeld, H., Domin, M., Hamm, A., Lotze, M., 2009. Increased dorsolateral prefrontal cortex activation in obese children during observation of food stimuli. *Int. J. Obes.* 34, 94.
- Davidson, T.L., Kanoski, S.E., Schier, L.A., Clegg, D.J., Benoit, S.C., 2007. A potential role for the hippocampus in energy intake and body weight regulation. *Curr. Opin. Pharmacol.* 7, 613–616. <https://doi.org/10.1016/j.coph.2007.10.008>
- Davis, C., 2010. Attention-deficit/Hyperactivity Disorder: Associations with Overeating and Obesity. *Curr. Psychiatry Rep.* 12, 389–395. <https://doi.org/10.1007/s11920-010-0133-7>
- Davis, C., Strachan, S., Berkson, M., 2004. Sensitivity to reward: implications for overeating and overweight. *Appetite* 42, 131–138. <https://doi.org/10.1016/j.appet.2003.07.004>
- Davis, M., 1997. Neurobiology of fear responses: the role of the amygdala. *J. Neuropsychiatry Clin. Neurosci.* 9, 382–402. <https://doi.org/10.1176/jnp.9.3.382>
- Dawe, S., Loxton, N.J., 2004. The role of impulsivity in the development of substance use and eating disorders. *Neurosci. Biobehav. Rev.* 28, 343–351. <https://doi.org/10.1016/j.neubiorev.2004.03.007>
- de Araujo, I.E.T., Rolls, E.T., Kringelbach, M.L., McGlone, F., Phillips, N., 2003. Taste-olfactory convergence, and the representation of the pleasantness of flavour, in the human brain. *Eur. J. Neurosci.* 18, 2059–2068. <https://doi.org/10.1046/j.1460-9568.2003.02915.x>
- de Jong, I.C., Ekkel, E.D., van de Burgwal, J.A., Lambooi, E., Korte, S.M., Ruis, M.A.W., Koolhaas, J.M., Blokhuis, H.J., 1998. Effects of strawbedding on physiological responses to stressors and behavior in growing pigs. *Physiol. Behav.* 64, 303–310. [https://doi.org/10.1016/S0031-9384\(98\)00066-3](https://doi.org/10.1016/S0031-9384(98)00066-3)
- DelParigi, A., Chen, K., Salbe, A.D., Hill, J.O., Wing, R.R., Reiman, E.M., Tataranni, P.A., 2004. Persistence of abnormal neural responses to a meal in postobese individuals. *Int. J. Obes.* 28, 370–377. <https://doi.org/10.1038/sj.ijo.0802558>
- Deschamps, V., de Lauzon-Guillain, B., Lafay, L., Borys, J.-M., Charles, M.A., Romon, M., 2009. Reproducibility and relative validity of a food-frequency questionnaire among French adults and adolescents. *Eur. J. Clin. Nutr.* 63, 282–291. <https://doi.org/10.1038/sj.ejcn.1602914>
- Doolen, J., Alpert, P.T., Miller, S.K., 2009. Parental disconnect between perceived and actual weight status of children: A metasynthesis of the current research. *J. Am. Acad. Nurse Pract.* 21, 160–166. <https://doi.org/10.1111/j.1745-7599.2008.00382.x>
- Drabman, R.S., Cordua, G.D., Hammer, D., Jarvie, G.J., Horton, W., 1979. Developmental Trends in Eating Rates of Normal and Overweight Preschool Children. *Child Dev.* 50, 211. <https://doi.org/10.2307/1129058>



- Drewnowski, A., 1997. TASTE PREFERENCES AND FOOD INTAKE. *Annu. Rev. Nutr.* 17, 237–253. <https://doi.org/10.1146/annurev.nutr.17.1.237>
- Duncan, D.T., Wolin, K.Y., Scharoun-Lee, M., Ding, E.L., Warner, E.T., Bennett, G.G., 2011. Does perception equal reality? Weight misperception in relation to weight-related attitudes and behaviors among overweight and obese US adults. *Int. J. Behav. Nutr. Phys. Act.* 8, 20. <https://doi.org/10.1186/1479-5868-8-20>
- Dunn, J.P., Cowan, R.L., Volkow, N.D., Feurer, I.D., Li, R., Williams, D.B., Kessler, R.M., Abumrad, N.N., 2010. Decreased dopamine type 2 receptor availability after bariatric surgery: Preliminary findings. *Brain Res.* 1350, 123–130. <https://doi.org/10.1016/j.brainres.2010.03.064>
- Dunn, J.P., Kessler, R.M., Feurer, I.D., Volkow, N.D., Patterson, B.W., Ansari, M.S., Li, R., Marks-Shulman, P., Abumrad, N.N., 2012. Relationship of Dopamine Type 2 Receptor Binding Potential With Fasting Neuroendocrine Hormones and Insulin Sensitivity in Human Obesity. *Diabetes Care* 35, 1105–1111. <https://doi.org/10.2337/dc11-2250>
- Edwards, L.M., Murray, A.J., Holloway, C.J., Carter, E.E., Kemp, G.J., Codreanu, I., Brooker, H., Tyler, D.J., Robbins, P.A., Clarke, K., 2011. Short-term consumption of a high-fat diet impairs whole-body efficiency and cognitive function in sedentary men. *FASEB J.* 25, 1088–1096. <https://doi.org/10.1096/fj.10-171983>
- Elisabet Wirfält, A.K., Jeffery, R.W., 1997. Using Cluster Analysis to Examine Dietary Patterns. *J. Am. Diet. Assoc.* 97, 272–279. [https://doi.org/10.1016/S0002-8223\(97\)00071-0](https://doi.org/10.1016/S0002-8223(97)00071-0)
- Elizabeth Bolhuis, J., Oostindjer, M., Hoeks, C.W.F., de Haas, E.N., Bartels, A.C., Ooms, M., Kemp, B., 2013. Working and reference memory of pigs (*Sus scrofa domesticus*) in a holeboard spatial discrimination task: the influence of environmental enrichment. *Anim. Cogn.* 16, 845–850. <https://doi.org/10.1007/s10071-013-0646-7>
- Epstein, L.H., Valoski, A., Wing, R.R., Perkins, K.A., Fernstrom, M., Marks, B., McCurley, J., 1989. Perception of eating and exercise in children as a function of child and parent weight status. *Appetite* 12, 105–118. [https://doi.org/10.1016/0195-6663\(89\)90100-1](https://doi.org/10.1016/0195-6663(89)90100-1)
- Erlanson-Albertsson, C., 2005. How Palatable Food Disrupts Appetite Regulation. *Basic Clin. Pharmacol. Toxicol.* 97, 61–73. [https://doi.org/10.1111/j.1742-7843.2005.pto\\_179.x](https://doi.org/10.1111/j.1742-7843.2005.pto_179.x)
- Ernst, M., 2014. The triadic model perspective for the study of adolescent motivated behavior. *Brain Cogn.* 89, 104–111. <https://doi.org/10.1016/j.bandc.2014.01.006>
- Escalon, 2014. Publicités alimentaires à destination des enfants et des adolescents : Canaux utilisés, investissements et ressorts publicitaires, aliments promus, impact sur les préférences alimentaires et les requêtes d'achats des enfants, perception d'une réglementation par les parents. URL : [http://inpes.santepubliquefrance.fr/30000/pdf/2015/rapport\\_Saisine%20Enfants%20pub.pdf](http://inpes.santepubliquefrance.fr/30000/pdf/2015/rapport_Saisine%20Enfants%20pub.pdf)
- Escalon, 2016. Publicités alimentaires télévisées à destination des enfants : opinions des parents sur leur impact et leur interdiction. URL : <https://www.cairn.info/revue-sante-publique-2016-1-page-7.html>
- Etievant, P., Bellisle, F., Dallongeville, J., Etilé, F., Guichard, E., Padilla, M., Romon-Rousseaux, M., 2010. Les comportements alimentaires Quels en sont les déterminants ? Quelles actions, pour quels effets ?
- Fairburn, C.G., Harrison, P.J., 2003. Eating disorders. *The Lancet* 361, 407–416. [https://doi.org/10.1016/S0140-6736\(03\)12378-1](https://doi.org/10.1016/S0140-6736(03)12378-1)
- Faith, M.S., Matz, P.E., Jorge, M.A., 2002. Obesity–depression associations in the population. *J. Psychosom. Res.* 53, 935–942. [https://doi.org/10.1016/S0022-3999\(02\)00308-2](https://doi.org/10.1016/S0022-3999(02)00308-2)

- Farr, O.M., Li, C.R., Mantzoros, C.S., 2016. Central nervous system regulation of eating: Insights from human brain imaging. *Metabolism* 65, 699–713. <https://doi.org/10.1016/j.metabol.2016.02.002>
- Fayet, F., Petocz, P., Samman, S., 2012. Prevalence and correlates of dieting in college women: a cross sectional study. *Int. J. Womens Health* 4, 405–411. <https://doi.org/10.2147/IJWH.S33920>
- Fedoroff, I.D.C., Polivy, J., Herman, C.P., 1997. The Effect of Pre-exposure to Food Cues on the Eating Behavior of Restrained and Unrestrained Eaters. *Appetite* 28, 33–47. <https://doi.org/10.1006/appe.1996.0057>
- Field, B.C.T., Chaudhri, O.B., Bloom, S.R., 2010. Bowels control brain: gut hormones and obesity. *Nat. Rev. Endocrinol.* 6, 444.
- Fishbach, A., Friedman, R.S., Kruglanski, A.W., 2003. Leading us not unto temptation: momentary allurements elicit overriding goal activation. *J. Pers. Soc. Psychol.* 84, 296–309.
- Fletcher, P.C., 2001. Frontal lobes and human memory: Insights from functional neuroimaging. *Brain* 124, 849–881. <https://doi.org/10.1093/brain/124.5.849>
- Flint, A.J., Gearhardt, A.N., Corbin, W.R., Brownell, K.D., Field, A.E., Rimm, E.B., 2014. Food-addiction scale measurement in 2 cohorts of middle-aged and older women. *Am. J. Clin. Nutr.* 99, 578–586. <https://doi.org/10.3945/ajcn.113.068965>
- Froni, F., Pergola, G., Argiris, G., Rumiati, R.I., 2013. The FoodCast research image database (FRIDa). *Front. Hum. Neurosci.* 7. <https://doi.org/10.3389/fnhum.2013.00051>
- Foster, G.D., Wadden, T.A., Swain, R.M., Anderson, D.A., Vogt, R.A., 1999. Changes in resting energy expenditure after weight loss in obese African American and white women. *Am. J. Clin. Nutr.* 69, 13–17. <https://doi.org/10.1093/ajcn/69.1.13>
- Fourneret, P., des Portes, V., 2017. Approche développementale des fonctions exécutives : du bébé à l'adolescence. *Arch. Pédiatrie* 24, 66–72. <https://doi.org/10.1016/j.arcped.2016.10.003>
- Francis, H., Stevenson, R., 2013. The longer-term impacts of Western diet on human cognition and the brain. *Appetite* 63, 119–128. <https://doi.org/10.1016/j.appet.2012.12.018>
- Frank, S., Wilms, B., Veit, R., Ernst, B., Thurnheer, M., Kullmann, S., Fritsche, A., Birbaumer, N., Preissl, H., Schultes, B., 2014. Altered brain activity in severely obese women may recover after Roux-en Y gastric bypass surgery. *Int. J. Obes.* 38, 341–348. <https://doi.org/10.1038/ijo.2013.60>
- French, S., Story, M., Neumark-Sztainer, D., Fulkerson, J., Hannan, P., 2001. Fast food restaurant use among adolescents: associations with nutrient intake, food choices and behavioral and psychosocial variables. *Int. J. Obes.* 25, 1823.
- French, S.A., Story, M., Fulkerson, J.A., Gerlach, A.F., 2003. Food environment in secondary schools: a la carte, vending machines, and food policies and practices. *Am. J. Public Health* 93, 1161–1167.
- Friend, D.M., Devarakonda, K., O'Neal, T.J., Skirzewski, M., Papazoglou, I., Kaplan, A.R., Liow, J.-S., Guo, J., Rane, S.G., Rubinstein, M., Alvarez, V.A., Hall, K.D., Kravitz, A.V., 2017. Basal Ganglia Dysfunction Contributes to Physical Inactivity in Obesity. *Cell Metab.* 25, 312–321. <https://doi.org/10.1016/j.cmet.2016.12.001>
- Fulton, S., 2000. Modulation of Brain Reward Circuitry by Leptin. *Science* 287, 125–128. <https://doi.org/10.1126/science.287.5450.125>
- Galef, B.G., Henderson, P.W., 1972. Mother's milk: A determinant of the feeding preferences of weaning rat pups. *J. Comp. Physiol. Psychol.* 78, 213–219. <https://doi.org/10.1037/h0032186>

- Garrity, A., 2007. Aberrant “Default Mode” Functional Connectivity in Schizophrenia. *Am. J. Psychiatry* 164, 450. <https://doi.org/10.1176/appi.ajp.164.3.450>
- Gautier, Y., Luneau, I., Coquery, N., Meurice, P., Malbert, C.-H., Guerin, S., Kemp, B., Bolhuis, J.E., Clouard, C., Le Huërou-Luron, I., Blat, S., Val-Laillet, D., 2018. Maternal Western diet during gestation and lactation modifies adult offspring’s cognitive and hedonic brain processes, behavior, and metabolism in Yucatan minipigs. *FASEB J.* fj.201701541. <https://doi.org/10.1096/fj.201701541>
- Gearhardt, A.N., 2011. Neural Correlates of Food Addiction. *Arch. Gen. Psychiatry* 68, 808. <https://doi.org/10.1001/archgenpsychiatry.2011.32>
- Gearhardt, A.N., Corbin, W.R., Brownell, K.D., 2009. Food Addiction: An Examination of the Diagnostic Criteria for Dependence. *J. Addict. Med.* 3, 1–7. <https://doi.org/10.1097/ADM.0b013e318193c993>
- Gearhardt, A.N., Davis, C., Kushner, R., Brownell, K.D., 2011. The addiction potential of hyperpalatable foods. *Curr. Drug Abuse Rev.* 4, 140–145.
- Gearhardt, A.N., White, M.A., Masheb, R.M., Morgan, P.T., Crosby, R.D., Grilo, C.M., 2012. An examination of the food addiction construct in obese patients with binge eating disorder. *Int. J. Eat. Disord.* 45, 657–663. <https://doi.org/10.1002/eat.20957>
- Geiger, B.M., Behr, G.G., Frank, L.E., Caldera-Siu, A.D., Beinfeld, M.C., Kokkotou, E.G., Pothos, E.N., 2008. Evidence for defective mesolimbic dopamine exocytosis in obesity-prone rats. *FASEB J.* 22, 2740–2746. <https://doi.org/10.1096/fj.08-110759>
- Geiger, B.M., Haburcak, M., Avena, N.M., Moyer, M.C., Hoebel, B.G., Pothos, E.N., 2009. Deficits of mesolimbic dopamine neurotransmission in rat dietary obesity. *Neuroscience* 159, 1193–1199. <https://doi.org/10.1016/j.neuroscience.2009.02.007>
- Geliebter, A., 2013. Neuroimaging of gastric distension and gastric bypass surgery. *Appetite* 71, 459–465. <https://doi.org/10.1016/j.appet.2013.07.002>
- Gerdeman, G.L., Partridge, J.G., Lupica, C.R., Lovinger, D.M., 2003. It could be habit forming: drugs of abuse and striatal synaptic plasticity. *Trends Neurosci.* 26, 184–192. [https://doi.org/10.1016/S0166-2236\(03\)00065-1](https://doi.org/10.1016/S0166-2236(03)00065-1)
- Ghassabian, A., Székely, E., Herba, C.M., Jaddoe, V.W., Hofman, A., Oldehinkel, A.J., Verhulst, F.C., Tiemeier, H., 2014. From positive emotionality to internalizing problems: the role of executive functioning in preschoolers. *Eur. Child Adolesc. Psychiatry* 23, 729–741. <https://doi.org/10.1007/s00787-014-0542-y>
- Gibson, E., Wardle, J., 2003. Energy density predicts preferences for fruit and vegetables in 4-year-old children. *Appetite* 41, 97–98. [https://doi.org/10.1016/S0195-6663\(03\)00077-1](https://doi.org/10.1016/S0195-6663(03)00077-1)
- Gloy, V.L., Briel, M., Bhatt, D.L., Kashyap, S.R., Schauer, P.R., Mingrone, G., Bucher, H.C., Nordmann, A.J., 2013. Bariatric surgery versus non-surgical treatment for obesity: a systematic review and meta-analysis of randomised controlled trials. *BMJ* 347, f5934–f5934. <https://doi.org/10.1136/bmj.f5934>
- Goldberg, M.E., Gorn, G.J., Gibson, W., 1978. TV Messages for Snack and Breakfast Foods: Do They Influence Children’s Preferences? *J. Consum. Res.* 5, 73. <https://doi.org/10.1086/208717>
- Golzarand, M., Toolabi, K., Djafarian, K., 2018. Changes in Body Composition, Dietary Intake, and Substrate Oxidation in Patients Underwent Laparoscopic Roux-en-Y Gastric Bypass and Laparoscopic Sleeve Gastrectomy: a Comparative Prospective Study. *Obes. Surg.* <https://doi.org/10.1007/s11695-018-3528-x>
- Gorin, A.A., Crane, M.M., 2009. The Obesogenic Environment, in: Jelalian, E., Steele, R.G. (Eds.), *Handbook of Childhood and Adolescent Obesity*. Springer US, Boston, MA, pp. 145–161. [https://doi.org/10.1007/978-0-387-76924-0\\_10](https://doi.org/10.1007/978-0-387-76924-0_10)

- Grabenhorst, F., Rolls, E.T., 2011. Value, pleasure and choice in the ventral prefrontal cortex. *Trends Cogn. Sci.* 15, 56–67. <https://doi.org/10.1016/j.tics.2010.12.004>
- Grabenhorst, F., Rolls, E.T., Parris, B.A., 2008. From affective value to decision-making in the prefrontal cortex. *Eur. J. Neurosci.* 28, 1930–1939. <https://doi.org/10.1111/j.1460-9568.2008.06489.x>
- Grabenhorst, F., Rolls, E.T., Parris, B.A., d’Souza, A.A., 2010. How the Brain Represents the Reward Value of Fat in the Mouth. *Cereb. Cortex* 20, 1082–1091. <https://doi.org/10.1093/cercor/bhp169>
- Grahn, J.A., Parkinson, J.A., Owen, A.M., 2009. The role of the basal ganglia in learning and memory: Neuropsychological studies. *Behav. Brain Res.* 199, 53–60. <https://doi.org/10.1016/j.bbr.2008.11.020>
- Grant, S., London, E.D., Newlin, D.B., Villemagne, V.L., Liu, X., Contoreggi, C., Phillips, R.L., Kimes, A.S., Margolin, A., 1996. Activation of memory circuits during cue-elicited cocaine craving. *Proc. Natl. Acad. Sci.* 93, 12040–12045. <https://doi.org/10.1073/pnas.93.21.12040>
- Green, M.W., Rogers, P.J., 1998. Impairments in working memory associated with spontaneous dieting behaviour. *Psychol. Med.* 28, 1063–1070.
- Green, M.W., Rogers, P.J., Elliman, N.A., Gatenby, S.J., 1994. Impairment of cognitive performance associated with dieting and high levels of dietary restraint. *Physiol. Behav.* 55, 447–452. [https://doi.org/10.1016/0031-9384\(94\)90099-X](https://doi.org/10.1016/0031-9384(94)90099-X)
- Greenwald, A.G., Nosek, B.A., 2001. Health of the Implicit Association Test at Age 3. *Exp. Psychol.* 48, 85–93. <https://doi.org/10.1026//0949-3946.48.2.85>
- Greenwood, C.E., Winocur, G., 1990. Learning and memory impairment in rats fed a high saturated fat diet. *Behav. Neural Biol.* 53, 74–87. [https://doi.org/10.1016/0163-1047\(90\)90831-P](https://doi.org/10.1016/0163-1047(90)90831-P)
- Gregory, C.O., Blanck, H.M., Gillespie, C., Michele Maynard, L., Serdula, M.K., 2008. Health Perceptions and Demographic Characteristics Associated With Underassessment of Body Weight. *Obesity* 16, 979–986. <https://doi.org/10.1038/oby.2008.22>
- Grill, H.J., Kaplan, J.M., 2002. The Neuroanatomical Axis for Control of Energy Balance. *Front. Neuroendocrinol.* 23, 2–40. <https://doi.org/10.1006/frne.2001.0224>
- Grill, H.J., Norgren, R., 1978. The taste reactivity test. I. Mimetic responses to gustatory stimuli in neurologically normal rats. *Brain Res.* 143, 263–279. [https://doi.org/10.1016/0006-8993\(78\)90568-1](https://doi.org/10.1016/0006-8993(78)90568-1)
- Grill-Spector, K., Kourtzi, Z., Kanwisher, N., 2001. The lateral occipital complex and its role in object recognition. *Vision Res.* 41, 1409–1422. [https://doi.org/10.1016/S0042-6989\(01\)00073-6](https://doi.org/10.1016/S0042-6989(01)00073-6)
- Grimberg-Henrici, C.G.E., Vermaak, P., Elizabeth Bolhuis, J., Nordquist, R.E., van der Staay, F.J., 2016. Effects of environmental enrichment on cognitive performance of pigs in a spatial holeboard discrimination task. *Anim. Cogn.* 19, 271–283. <https://doi.org/10.1007/s10071-015-0932-7>
- Groenewegen, H.J., Wright, C.I., Beijer, A.V.J., Voorn, P., 1999. Convergence and Segregation of Ventral Striatal Inputs and Outputs. *Ann. N. Y. Acad. Sci.* 877, 49–63. <https://doi.org/10.1111/j.1749-6632.1999.tb09260.x>
- Groot, A.M.B. de, Kroll, J.F., Houghtaling, K., 2014. Tutorials in bilingualism: psycholinguistic perspectives.
- Guan, X.-M., Yu, H., Palyha, O.C., McKee, K.K., Feighner, S.D., Sirinathsinghji, D.J.S., Smith, R.G., Van der Ploeg, L.H.T., Howard, A.D., 1997. Distribution of mRNA encoding the growth hormone secretagogue receptor in brain and peripheral tissues. *Mol. Brain Res.* 48, 23–29. [https://doi.org/10.1016/S0169-328X\(97\)00071-5](https://doi.org/10.1016/S0169-328X(97)00071-5)

- Gunstad, J., Strain, G., Devlin, M.J., Wing, R., Cohen, R.A., Paul, R.H., Crosby, R.D., Mitchell, J.E., 2011. Improved memory function 12 weeks after bariatric surgery. *Surg. Obes. Relat. Dis.* 7, 465–472. <https://doi.org/10.1016/j.soard.2010.09.015>
- Guo, J., Simmons, W.K., Herscovitch, P., Martin, A., Hall, K.D., 2014. Striatal dopamine D2-like receptor correlation patterns with human obesity and opportunistic eating behavior. *Mol. Psychiatry* 19, 1078–1084. <https://doi.org/10.1038/mp.2014.102>
- Guthrie, J.F., Lin, B.-H., Frazao, E., 2002. Role of Food Prepared Away from Home in the American Diet, 1977-78 versus 1994-96: Changes and Consequences. *J. Nutr. Educ. Behav.* 34, 140–150. [https://doi.org/10.1016/S1499-4046\(06\)60083-3](https://doi.org/10.1016/S1499-4046(06)60083-3)
- Gutierrez, R., Simon, S.A., 2011. Chemosensory processing in the taste-reward pathway: The taste-reward pathway. *Flavour Fragr. J.* 26, 231–238. <https://doi.org/10.1002/ffj.2050>
- Haagensen, A.M.J., Klein, A.B., Ettrup, A., Matthews, L.R., Sørensen, D.B., 2013. Cognitive Performance of Göttingen Minipigs Is Affected by Diet in a Spatial Hole-Board Discrimination Test. *PLoS ONE* 8, e79429. <https://doi.org/10.1371/journal.pone.0079429>
- Haber, S.N., Knutson, B., 2009. The Reward Circuit: Linking Primate Anatomy and Human Imaging. *Neuropsychopharmacology* 35, 4.
- Hafner, R.J., Rogers, J., 1990. Husbands' adjustment to wives' weight loss after gastric restriction for morbid obesity. *Int. J. Obes.* 14, 1069–1078.
- Hajnal, A., Kovacs, P., Ahmed, T., Meirelles, K., Lynch, C.J., Cooney, R.N., 2010. Gastric bypass surgery alters behavioral and neural taste functions for sweet taste in obese rats. *Am. J. Physiol.-Gastrointest. Liver Physiol.* 299, G967–G979. <https://doi.org/10.1152/ajpgi.00070.2010>
- Hall, J.C., Horne, K., O'Brien, P.E., Watts, J.M., 1983. PATIENT WELL-BEING AFTER GASTRIC BYPASS SURGERY FOR MORBID OBESITY. *ANZ J. Surg.* 53, 321–324. <https://doi.org/10.1111/j.1445-2197.1983.tb02455.x>
- Hall, J.L., Gonder-Frederick, L.A., Chewing, W.W., Silveira, J., Gold, P.E., 1989. Glucose enhancement of performance of memory tests in young and aged humans. *Neuropsychologia* 27, 1129–1138. [https://doi.org/10.1016/0028-3932\(89\)90096-1](https://doi.org/10.1016/0028-3932(89)90096-1)
- Hansen, T.K., Dall, R., Hosoda, H., Kojima, M., Kangawa, K., Christiansen, J.S., Jorgensen, J.O.L., 2002. Weight loss increases circulating levels of ghrelin in human obesity. *Clin. Endocrinol. (Oxf.)* 56, 203–206. <https://doi.org/10.1046/j.0300-0664.2001.01456.x>
- Harris, G., 2008. Development of taste and food preferences in children: *Curr. Opin. Clin. Nutr. Metab. Care* 11, 315–319. <https://doi.org/10.1097/MCO.0b013e3282f9e228>
- Harris, J., Standage, H., 2014. The effect of autonomous and controlled motives on eating dysregulation: Implications for individuals classified as underweight, overweight or obese. *Rev. Eur. Psychol. Appliquée/European Rev. Appl. Psychol.* 64, 43–51. <https://doi.org/10.1016/j.erap.2013.12.001>
- Heath, R.G., 1963. ELECTRICAL SELF-STIMULATION OF THE BRAIN IN MAN. *Am. J. Psychiatry* 120, 571–577. <https://doi.org/10.1176/ajp.120.6.571>
- Herpertz, S., Kielmann, R., Wolf, A.M., Langkafel, M., Senf, W., Hebebrand, J., 2003. Does obesity surgery improve psychosocial functioning? A systematic review. *Int. J. Obes.* 27, 1300.
- Herskin, M.S., Jensen, K.H., 2000. Effects of different degrees of social isolation on the behaviour of weaned piglets kept for experimental purposes. *Anim. Welf.* 9, 237–249.
- Hikosaka, K., 2000. Delay Activity of Orbital and Lateral Prefrontal Neurons of the Monkey Varying with Different Rewards. *Cereb. Cortex* 10, 263–271. <https://doi.org/10.1093/cercor/10.3.263>

- Hildebrandt, M.A., Hoffmann, C., Sherrill–Mix, S.A., Keilbaugh, S.A., Hamady, M., Chen, Y., Knight, R., Ahima, R.S., Bushman, F., Wu, G.D., 2009. High-Fat Diet Determines the Composition of the Murine Gut Microbiome Independently of Obesity. *Gastroenterology* 137, 1716–1724.e2. <https://doi.org/10.1053/j.gastro.2009.08.042>
- Hodge, G.K., Butcher, L.L., 1980. Pars compacta of the substantia nigra modulates motor activity but is not involved importantly in regulating food and water intake. *Naunyn-Schmiedeberg Arch. Pharmacol.* 313, 51–67. <https://doi.org/10.1007/BF00505805>
- Holloway, C.J., Cochlin, L.E., Emmanuel, Y., Murray, A., Codreanu, I., Edwards, L.M., Szmigielski, C., Tyler, D.J., Knight, N.S., Saxby, B.K., Lambert, B., Thompson, C., Neubauer, S., Clarke, K., 2011. A high-fat diet impairs cardiac high-energy phosphate metabolism and cognitive function in healthy human subjects. *Am. J. Clin. Nutr.* 93, 748–755. <https://doi.org/10.3945/ajcn.110.002758>
- Hommer, D.W., 1999. Functional imaging of craving. *Alcohol Res. Health J. Natl. Inst. Alcohol Abuse Alcohol.* 23, 187–196.
- Horn, A., Ostwald, D., Reisert, M., Blankenburg, F., 2014. The structural–functional connectome and the default mode network of the human brain. *NeuroImage* 102, 142–151. <https://doi.org/10.1016/j.neuroimage.2013.09.069>
- Horváth, G., 2014. RawTherapee. RawTherapee Development Team, Hungary.
- Hsu, T.M., Konanur, V.R., Taing, L., Usui, R., Kayser, B.D., Goran, M.I., Kanoski, S.E., 2015. Effects of sucrose and high fructose corn syrup consumption on spatial memory function and hippocampal neuroinflammation in adolescent rats: Adolescent Sugar Intake Impairs Spatial Memory. *Hippocampus* 25, 227–239. <https://doi.org/10.1002/hipo.22368>
- Hu, F.B., Rimm, E., Smith-Warner, S.A., Feskanich, D., Stampfer, M.J., Ascherio, A., Sampson, L., Willett, W.C., 1999. Reproducibility and validity of dietary patterns assessed with a food-frequency questionnaire. *Am. J. Clin. Nutr.* 69, 243–249. <https://doi.org/10.1093/ajcn/69.2.243>
- Huerta, C.I., Sarkar, P.R., Duong, T.Q., Laird, A.R., Fox, P.T., 2014. Neural bases of food perception: Coordinate-based meta-analyses of neuroimaging studies in multiple modalities: Coordinate-Based Meta-Analyses of Neuroimaging Studies in Multiple Modalities. *Obesity* 22, 1439–1446. <https://doi.org/10.1002/oby.20659>
- Hunter, P., 2008. We are what we eat. The link between diet, evolution and non-genetic inheritance. *EMBO Rep.* 9, 413–415. <https://doi.org/10.1038/embor.2008.61>
- Huon, G.F., 1994. Dieting, binge eating, and some of their correlates among secondary school girls. *Int. J. Eat. Disord.* 15, 159–164. [https://doi.org/10.1002/1098-108X\(199403\)15:2<159::AID-EAT2260150207>3.0.CO;2-2](https://doi.org/10.1002/1098-108X(199403)15:2<159::AID-EAT2260150207>3.0.CO;2-2)
- Ikemoto, S., 2007. Dopamine reward circuitry: Two projection systems from the ventral midbrain to the nucleus accumbens–olfactory tubercle complex. *Brain Res. Rev.* 56, 27–78. <https://doi.org/10.1016/j.brainresrev.2007.05.004>
- Ikemoto, S., Yang, C., Tan, A., 2015. Basal ganglia circuit loops, dopamine and motivation: A review and enquiry. *Behav. Brain Res.* 290, 17–31. <https://doi.org/10.1016/j.bbr.2015.04.018>
- Imayama, I., Ulrich, C.M., Alfano, C.M., Wang, C., Xiao, L., Wener, M.H., Campbell, K.L., Duggan, C., Foster-Schubert, K.E., Kong, A., Mason, C.E., Wang, C.-Y., Blackburn, G.L., Bain, C.E., Thompson, H.J., McTiernan, A., 2012. Effects of a Caloric Restriction Weight Loss Diet and Exercise on Inflammatory Biomarkers in Overweight/Obese Postmenopausal Women: A Randomized Controlled Trial. *Cancer Res.* 72, 2314–2326. <https://doi.org/10.1158/0008-5472.CAN-11-3092>
- Jayasena, C.N., Bloom, S.R., 2008. Role of Gut Hormones in Obesity. *Endocrinol. Metab. Clin. North Am.* 37, 769–787. <https://doi.org/10.1016/j.ecl.2008.07.001>

- Joëls, M., Pu, Z., Wiegert, O., Oitzl, M.S., Krugers, H.J., 2006. Learning under stress: how does it work? *Trends Cogn. Sci.* 10, 152–158. <https://doi.org/10.1016/j.tics.2006.02.002>
- Johnson, S.L., Birch, L.L., 1994. Parents' and children's adiposity and eating style. *Pediatrics* 94, 653–661.
- Johnson, S.L., McPhee, L., Birch, L.L., 1991. Conditioned preferences: Young children prefer flavors associated with high dietary fat. *Physiol. Behav.* 50, 1245–1251. [https://doi.org/10.1016/0031-9384\(91\)90590-K](https://doi.org/10.1016/0031-9384(91)90590-K)
- Johnson-Taylor, W.L., Fisher, R.A., Hubbard, V.S., Starke-Reed, P., Eggers, P.S., 2008. The change in weight perception of weight status among the overweight: comparison of NHANES III (1988-1994) and 1999-2004 NHANES. *Int. J. Behav. Nutr. Phys. Act.* 5, 9. <https://doi.org/10.1186/1479-5868-5-9>
- Jurowich, C.F., Seyfried, F., Miras, A.D., Bueter, M., Deckelmann, J., Fassnacht, M., Germer, C.-T., Thalheimer, A., 2014. Does bariatric surgery change olfactory perception? Results of the early postoperative course. *Int. J. Colorectal Dis.* 29, 253–260. <https://doi.org/10.1007/s00384-013-1795-5>
- Kamel, E.G., McNeill, G., 2000. Men Are Less Aware of Being Overweight than Women. *Obes. Res.* 8, 604–604. <https://doi.org/10.1038/oby.2000.78>
- Kanoski, S.E., Davidson, T.L., 2011. Western diet consumption and cognitive impairment: Links to hippocampal dysfunction and obesity. *Physiol. Behav.* 103, 59–68. <https://doi.org/10.1016/j.physbeh.2010.12.003>
- Kanoski, S.E., Davidson, T.L., 2010. Different patterns of memory impairments accompany short- and longer-term maintenance on a high-energy diet. *J. Exp. Psychol. Anim. Behav. Process.* 36, 313–319. <https://doi.org/10.1037/a0017228>
- Kaplan, R.J., Greenwood, C.E., Winocur, G., Wolever, T.M., 2001. Dietary protein, carbohydrate, and fat enhance memory performance in the healthy elderly. *Am. J. Clin. Nutr.* 74, 687–693. <https://doi.org/10.1093/ajcn/74.5.687>
- Kaplan, R.J., Greenwood, C.E., Winocur, G., Wolever, T.M., 2000. Cognitive performance is associated with glucose regulation in healthy elderly persons and can be enhanced with glucose and dietary carbohydrates. *Am. J. Clin. Nutr.* 72, 825–836. <https://doi.org/10.1093/ajcn/72.3.825>
- Karlsson, H.K., Tuominen, L., Tuulari, J.J., Hirvonen, J., Parkkola, R., Helin, S., Salminen, P., Nuutila, P., Nummenmaa, L., 2015. Obesity Is Associated with Decreased -Opioid But Unaltered Dopamine D2 Receptor Availability in the Brain. *J. Neurosci.* 35, 3959–3965. <https://doi.org/10.1523/JNEUROSCI.4744-14.2015>
- Karlsson, J., Sjöström, L., Sullivan, M., 1998. Swedish obese subjects (SOS) – an intervention study of obesity. Two-year follow-up of health-related quality of life (HRQL) and eating behavior after gastric surgery for severe obesity. *Int. J. Obes.* 22, 113.
- Karmali, S., Brar, B., Shi, X., Sharma, A.M., de Gara, C., Birch, D.W., 2013. Weight Recidivism Post-Bariatric Surgery: A Systematic Review. *Obes. Surg.* 23, 1922–1933. <https://doi.org/10.1007/s11695-013-1070-4>
- Kawai, K., Sugimoto, K., Nakashima, K., Miura, H., Ninomiya, Y., 2000. Leptin as a modulator of sweet taste sensitivities in mice. *Proc. Natl. Acad. Sci.* 97, 11044–11049. <https://doi.org/10.1073/pnas.190066697>
- Kelley, A.E., Bakshi, V.P., Haber, S.N., Steininger, T.L., Will, M.J., Zhang, M., 2002. Opioid modulation of taste hedonics within the ventral striatum. *Physiol. Behav.* 76, 365–377. [https://doi.org/10.1016/S0031-9384\(02\)00751-5](https://doi.org/10.1016/S0031-9384(02)00751-5)

- Kenler, H.A., Brolin, R.E., Cody, R.P., 1990. Changes in eating behavior after horizontal gastroplasty and Roux-en-Y gastric bypass. *Am. J. Clin. Nutr.* 52, 87–92. <https://doi.org/10.1093/ajcn/52.1.87>
- Khani, B.R., Ye, W., Terry, P., Wolk, A., 2004. Reproducibility and Validity of Major Dietary Patterns among Swedish Women Assessed with a Food-Frequency Questionnaire. *J. Nutr.* 134, 1541–1545. <https://doi.org/10.1093/jn/134.6.1541>
- Killen, J.D., Taylor, C.B., Hayward, C., Wilson, D.M., Haydel, K.F., Hammer, L.D., Simmonds, B., Robinson, T.N., Litt, I., Varady, A., Kraemer, H., 1994. Pursuit of thinness and onset of eating disorder symptoms in a community sample of adolescent girls: A three-year prospective analysis. *Int. J. Eat. Disord.* 16, 227–238. [https://doi.org/10.1002/1098-108X\(199411\)16:3<227::AID-EAT2260160303>3.0.CO;2-L](https://doi.org/10.1002/1098-108X(199411)16:3<227::AID-EAT2260160303>3.0.CO;2-L)
- Kim, H., Shimojo, S., O’Doherty, J.P., 2006. Is Avoiding an Aversive Outcome Rewarding? Neural Substrates of Avoidance Learning in the Human Brain. *PLoS Biol.* 4, e233. <https://doi.org/10.1371/journal.pbio.0040233>
- Knight, J.R., Sherritt, L., Shrier, L.A., Harris, S.K., Chang, G., 2002. Validity of the CRAFFT Substance Abuse Screening Test Among Adolescent Clinic Patients. *Arch. Pediatr. Adolesc. Med.* 156, 607. <https://doi.org/10.1001/archpedi.156.6.607>
- Koechlin, E., Basso, G., Pietrini, P., Panzer, S., Grafman, J., 1999. The role of the anterior prefrontal cortex in human cognition. *Nature* 399, 148.
- Koivisto, U.-K., Fellenius, J., Sjöden, P.-O., 1994. Relations Between Parental Mealtime Practices and Children’s Food Intake. *Appetite* 22, 245–258. <https://doi.org/10.1006/appe.1994.1023>
- Kondo, H., Osaka, N., Osaka, M., 2004. Cooperation of the anterior cingulate cortex and dorsolateral prefrontal cortex for attention shifting. *NeuroImage* 23, 670–679. <https://doi.org/10.1016/j.neuroimage.2004.06.014>
- Koutcherov, Y., Mai, J.K., Ashwell, K.W.S., Paxinos, G., 2002. Organization of human hypothalamus in fetal development. *J. Comp. Neurol.* 446, 301–324. <https://doi.org/10.1002/cne.10175>
- Kringelbach, M.L., 2003. Activation of the Human Orbitofrontal Cortex to a Liquid Food Stimulus is Correlated with its Subjective Pleasantness. *Cereb. Cortex* 13, 1064–1071. <https://doi.org/10.1093/cercor/13.10.1064>
- Kringelbach, M.L., de Araujo, I.E., Rolls, E.T., 2004. Taste-related activity in the human dorsolateral prefrontal cortex. *NeuroImage* 21, 781–788. <https://doi.org/10.1016/j.neuroimage.2003.09.063>
- Kroke, A., Liese, A., Schulz, M., Bergmann, M., Klipstein-Grobusch, K., Hoffmann, K., Boeing, H., 2002. Recent weight changes and weight cycling as predictors of subsequent two year weight change in a middle-aged cohort. *Int. J. Obes.* 26, 403.
- Kuang, H., Sun, M., Lv, J., Li, J., Wu, C., Chen, N., Bo, L., Wei, X., Gu, X., Liu, Z., Mao, C., Xu, Z., 2014. Hippocampal apoptosis involved in learning deficits in the offspring exposed to maternal high sucrose diets. *J. Nutr. Biochem.* 25, 985–990. <https://doi.org/10.1016/j.jnutbio.2014.04.012>
- Kuchler, F., Variyam, J.N., 2003. Mistakes were made: misperception as a barrier to reducing overweight. *Int. J. Obes.* 27, 856.
- LaBar, K.S., Gitelman, D.R., Parrish, T.B., Kim, Y.-H., Nobre, A.C., Mesulam, M.-M., 2001. Hunger selectively modulates corticolimbic activation to food stimuli in humans. *Behav. Neurosci.* 115, 493–500. <https://doi.org/10.1037/0735-7044.115.2.493>
- Lacroix, M.-C., Caillol, M., Durieux, D., Monnerie, R., Grebert, D., Pellerin, L., Repond, C., Tolle, V., Zizzari, P., Baly, C., 2015. Long-Lasting Metabolic Imbalance Related to



- Obesity Alters Olfactory Tissue Homeostasis and Impairs Olfactory-Driven Behaviors. *Chem. Senses* 40, 537–556. <https://doi.org/10.1093/chemse/bjv039>
- Larsen, F., 1990. Psychosocial function before and after gastric banding surgery for morbid obesity. A prospective psychiatric study. *Acta Psychiatr. Scand. Suppl.* 359, 1–57.
- Lathe, R., 2001. Hormones and the hippocampus. *J. Endocrinol.* 169, 205–231. <https://doi.org/10.1677/joe.0.1690205>
- Latner, J.D., Stunkard, A.J., 2003. Getting Worse: The Stigmatization of Obese Children. *Obes. Res.* 11, 452–456. <https://doi.org/10.1038/oby.2003.61>
- Laurenus, A., Larsson, I., Bueter, M., Melanson, K.J., Bosaeus, I., Forslund, H.B., Lönroth, H., Fändriks, L., Olbers, T., 2011. Changes in eating behaviour and meal pattern following Roux-en-Y gastric bypass. *Int. J. Obes.* 36, 348.
- Le, D.S.N., Pannacciulli, N., Chen, K., Del Parigi, A., Salbe, A.D., Reiman, E.M., Krakoff, J., 2006. Less activation of the left dorsolateral prefrontal cortex in response to a meal: a feature of obesity. *Am. J. Clin. Nutr.* 84, 725–731. <https://doi.org/10.1093/ajcn/84.4.725>
- Le, D.S.N., Pannacciulli, N., Chen, K., Salbe, A.D., Del Parigi, A., Hill, J.O., Wing, R.R., Reiman, E.M., Krakoff, J., 2007. Less activation in the left dorsolateral prefrontal cortex in the reanalysis of the response to a meal in obese than in lean women and its association with successful weight loss. *Am. J. Clin. Nutr.* 86, 573–579.
- Lee, Y., Mitchell, D.C., Smiciklas-Wright, H., Birch, L.L., 2001. Diet Quality, Nutrient Intake, Weight Status, and Feeding Environments of Girls Meeting or Exceeding Recommendations for Total Dietary Fat of the American Academy of Pediatrics. *PEDIATRICS* 107, e95–e95. <https://doi.org/10.1542/peds.107.6.e95>
- Leech, R., Sharp, D.J., 2014. The role of the posterior cingulate cortex in cognition and disease. *Brain* 137, 12–32. <https://doi.org/10.1093/brain/awt162>
- Lenoir, M., Serre, F., Cantin, L., Ahmed, S.H., 2007. Intense Sweetness Surpasses Cocaine Reward. *PLoS ONE* 2, e698. <https://doi.org/10.1371/journal.pone.0000698>
- Leung, P.M.B., Rogers, Q.R., 1971. Importance of prepyriform cortex in food-intake response of rats to amino acids. *Am. J. Psychol.* 221, 929–935.
- Levine, A.S., Kotz, C.M., Gosnell, B.A., 2003. Sugars: hedonic aspects, neuroregulation, and energy balance. *Am. J. Clin. Nutr.* 78, 834S–842S.
- Ljungberg, T., Apicella, P., Schultz, W., 1992. Responses of monkey dopamine neurons during learning of behavioral reactions. *J. Neurophysiol.* 67, 145–163. <https://doi.org/10.1152/jn.1992.67.1.145>
- Lobstein, T., Baur, L., Uauy, R., 2004. Obesity in children and young people: a crisis in public health. *Obes. Rev.* 5, 4–85. <https://doi.org/10.1111/j.1467-789X.2004.00133.x>
- Lowe, M.R., Foster, G.D., Kerzhnerman, I., Swain, R.M., Wadden, T.A., 2001. Restrictive dieting vs. “undieting.” *Addict. Behav.* 26, 253–266. [https://doi.org/10.1016/S0306-4603\(00\)00106-4](https://doi.org/10.1016/S0306-4603(00)00106-4)
- Lucas, A., 1998. Programming by Early Nutrition: An Experimental Approach. *J. Nutr.* 128, 401S–406S. <https://doi.org/10.1093/jn/128.2.401S>
- Luneau, I., 2015. Impact du régime maternel sur le comportement alimentaire et les processus hédoniques cérébraux de la progéniture à l’âge adulte chez le modèle miniporc yucatan (Mémoire de Master 2). Rennes, Beaulieu.
- Luo, A.H., Tahsili-Fahadan, P., Wise, R.A., Lupica, C.R., Aston-Jones, G., 2011. Linking Context with Reward: A Functional Circuit from Hippocampal CA3 to Ventral Tegmental Area. *Science* 333, 353–357. <https://doi.org/10.1126/science.1204622>
- Luppino, F.S., de Wit, L.M., Bouvy, P.F., Stijnen, T., Cuijpers, P., Penninx, B.W.J.H., Zitman, F.G., 2010. Overweight, Obesity, and Depression: A Systematic Review and

- Meta-analysis of Longitudinal Studies. *Arch. Gen. Psychiatry* 67, 220. <https://doi.org/10.1001/archgenpsychiatry.2010.2>
- Luquet, S., Cruciani-Guglielmacci, C., 2009. Le contrôle central de la balance énergétique. *Cah. Nutr. Diététique* 44, 17–25. <https://doi.org/10.1016/j.cnd.2008.12.001>
- Lustig, R.H., 2013. Fructose: It's "Alcohol Without the Buzz." *Adv. Nutr.* 4, 226–235. <https://doi.org/10.3945/an.112.002998>
- Lustig, R.H., 2010. Fructose: Metabolic, Hedonic, and Societal Parallels with Ethanol. *J. Am. Diet. Assoc.* 110, 1307–1321. <https://doi.org/10.1016/j.jada.2010.06.008>
- MacDonald, A.W., 2000. Dissociating the Role of the Dorsolateral Prefrontal and Anterior Cingulate Cortex in Cognitive Control. *Science* 288, 1835–1838. <https://doi.org/10.1126/science.288.5472.1835>
- Maddock, J., 2004. The Relationship between Obesity and the Prevalence of Fast Food Restaurants: State-Level Analysis. *Am. J. Health Promot.* 19, 137–143. <https://doi.org/10.4278/0890-1171-19.2.137>
- Malik, S., McGlone, F., Bedrossian, D., Dagher, A., 2008. Ghrelin Modulates Brain Activity in Areas that Control Appetitive Behavior. *Cell Metab.* 7, 400–409. <https://doi.org/10.1016/j.cmet.2008.03.007>
- Mann, T., Tomiyama, A.J., Westling, E., Lew, A.-M., Samuels, B., Chatman, J., 2007. Medicare's search for effective obesity treatments: Diets are not the answer. *Am. Psychol.* 62, 220–233. <https://doi.org/10.1037/0003-066X.62.3.220>
- Manning, C.A., Ragozzino, M.E., Gold, P.E., 1993. Glucose enhancement of memory in patients with probable senile dementia of the Alzheimer's type. *Neurobiol. Aging* 14, 523–528. [https://doi.org/10.1016/0197-4580\(93\)90034-9](https://doi.org/10.1016/0197-4580(93)90034-9)
- Marques, E.L., Halpern, A., Corrêa Mancini, M., de Melo, M.E., Horie, N.C., Buchpiguel, C.A., Martins Novaes Coutinho, A., Ono, C.R., Prando, S., Santo, M.A., Cunha-Neto, E., Fuentes, D., Cercato, C., 2014. Changes in Neuropsychological Tests and Brain Metabolism After Bariatric Surgery. *J. Clin. Endocrinol. Metab.* 99, E2347–E2352. <https://doi.org/10.1210/jc.2014-2068>
- Marston, A.R., London, P., Cooper, L.M., 1976. A NOTE ON THE EATING BEHAVIOUR OF CHILDREN VARYING IN WEIGHT. *J. Child Psychol. Psychiatry* 17, 221–224. <https://doi.org/10.1111/j.1469-7610.1976.tb00395.x>
- Martin, R.J., Hausman, G.J., Hausman, D.B., 1998. Regulation of Adipose Cell Development In Utero. *Exp. Biol. Med.* 219, 200–210. <https://doi.org/10.3181/00379727-219-44333>
- Mason, S.M., Flint, A.J., Roberts, A.L., Agnew-Blais, J., Koenen, K.C., Rich-Edwards, J.W., 2014. Posttraumatic Stress Disorder Symptoms and Food Addiction in Women by Timing and Type of Trauma Exposure. *JAMA Psychiatry* 71, 1271. <https://doi.org/10.1001/jamapsychiatry.2014.1208>
- Mavri, A., Poredoš, Peter, Šuran, D., Gaborit, B., Juhan-Vague, I., Poredoš, Pavel, 2011. Effect of diet-induced weight loss on endothelial dysfunction: early improvement after the first week of dieting. *Heart Vessels* 26, 31–38. <https://doi.org/10.1007/s00380-010-0016-1>
- McLeod, S.A. (2018). Skinner – Operant conditioning. *SimplyPsychology* [En ligne], consulté le 06/09/2018, URL : <https://www.simplypsychology.org/operant-conditioning.html>
- McLeod, S.A. (2013). Pavlov's dog. *SimplyPsychology* [En ligne], consulté le 06/09/2018, URL : <https://www.simplypsychology.org/pavlov.html>
- McLeod, S.A. (2018). Edward Thorndike: The Law of Effect. *SimplyPsychology* [En ligne], consulté le 06/09/2018, URL : <https://www.simplypsychology.org/edward-thorndike.html>

- McMillen, I.C., Adam, C.L., Mühlhäusler, B.S., 2005. Early origins of obesity: programming the appetite regulatory system: Early origins of obesity. *J. Physiol.* 565, 9–17. <https://doi.org/10.1113/jphysiol.2004.081992>
- Mehta, N.K., Chang, V.W., 2008. Weight Status and Restaurant Availability. *Am. J. Prev. Med.* 34, 127–133. <https://doi.org/10.1016/j.amepre.2007.09.031>
- Melis, M., Diana, M., Enrico, P., Marinelli, M., Brodie, M.S., 2009. Ethanol and acetaldehyde action on central dopamine systems: mechanisms, modulation, and relationship to stress. *Alcohol* 43, 531–539. <https://doi.org/10.1016/j.alcohol.2009.05.004>
- Mennella, J.A., Beauchamp, G.K., 1996. The human infants' response to vanilla flavors in mother's milk and formula. *Infant Behav. Dev.* 19, 13–19. [https://doi.org/10.1016/S0163-6383\(96\)90040-5](https://doi.org/10.1016/S0163-6383(96)90040-5)
- Mennella, J.A., Beauchamp, G.K., 1993. The Effects of Repeated Exposure to Garlic-Flavored Milk on the Nursling's Behavior. *Pediatr. Res.* 34, 805.
- Mennella, J.A., Griffin, C.E., Beauchamp, G.K., 2004. Flavor programming during infancy. *Pediatrics* 113, 840–845.
- Mennella, J.A., Jagnow, C.P., Beauchamp, G.K., 2001. Prenatal and Postnatal Flavor Learning by Human Infants. *PEDIATRICS* 107, e88–e88. <https://doi.org/10.1542/peds.107.6.e88>
- Metcalf, K.L., Vickers, Z.M., 2002. TASTE INTENSITIES OF OIL-IN-WATER EMULSIONS WITH VARYING FAT CONTENT. *J. Sens. Stud.* 17, 379–390. <https://doi.org/10.1111/j.1745-459X.2002.tb00354.x>
- Meule, A., Gearhardt, A.N., 2014. Five years of the Yale Food Addiction Scale: Taking stock and moving forward. *Curr. Addict. Rep.* 1, 193–205. <https://doi.org/10.1007/s40429-014-0021-z>
- Meule, A., Kübler, A., 2012. Food cravings in food addiction: The distinct role of positive reinforcement. *Eat. Behav.* 13, 252–255. <https://doi.org/10.1016/j.eatbeh.2012.02.001>
- Micha, R., Wallace, S.K., Mozaffarian, D., 2010. Red and Processed Meat Consumption and Risk of Incident Coronary Heart Disease, Stroke, and Diabetes Mellitus: A Systematic Review and Meta-Analysis. *Circulation* 121, 2271–2283. <https://doi.org/10.1161/CIRCULATIONAHA.109.924977>
- Miller, L.A., Crosby, R.D., Galioto, R., Strain, G., Devlin, M.J., Wing, R., Cohen, R.A., Paul, R.H., Mitchell, J.E., Gunstad, J., 2013. Bariatric Surgery Patients Exhibit Improved Memory Function 12 Months Postoperatively. *Obes. Surg.* 23, 1527–1535. <https://doi.org/10.1007/s11695-013-0970-7>
- Miras, A.D., le Roux, C.W., 2010. Bariatric surgery and taste: novel mechanisms of weight loss: *Curr. Opin. Gastroenterol.* 26, 140–145. <https://doi.org/10.1097/MOG.0b013e328333e94a>
- Mitrovic, I., Napier, T.C., 2002. Mu and kappa opioid agonists modulate ventral tegmental area input to the ventral pallidum: Opioid modulation of dopamine. *Eur. J. Neurosci.* 15, 257–268. <https://doi.org/10.1046/j.0953-816x.2001.01860.x>
- Moan, C.E., Heath, R.G., 1976. SEPTAL STIMULATION FOR THE INITIATION OF HETEROSEXUAL BEHAVIOR IN A HOMOSEXUAL MALE, in: *Behavior Therapy in Psychiatric Practice*. Elsevier, pp. 109–116. <https://doi.org/10.1016/B978-0-08-021148-0.50027-X>
- Monneuse, M.-O., Rigal, N., Frelut, M.-L., Hladik, C.-M., Simmen, B., Pasquet, P., 2008. Taste acuity of obese adolescents and changes in food neophobia and food preferences during a weight reduction session. *Appetite* 50, 302–307. <https://doi.org/10.1016/j.appet.2007.08.004>
- Moody, L., Chen, H., Pan, Y.-X., 2017. Early-Life Nutritional Programming of Cognition—The Fundamental Role of Epigenetic Mechanisms in Mediating the Relation between

- Early-Life Environment and Learning and Memory Process. *Adv. Nutr. Int. Rev. J.* 8, 337–350. <https://doi.org/10.3945/an.116.014209>
- Moreno, L.A., Rodríguez, G., 2007. Dietary risk factors for development of childhood obesity: *Curr. Opin. Clin. Nutr. Metab. Care* 10, 336–341. <https://doi.org/10.1097/MCO.0b013e3280a94f59>
- Morgan, J.F., Reid, F., Lacey, J.H., 1999. The SCOFF questionnaire: assessment of a new screening tool for eating disorders. *BMJ* 319, 1467–1468. <https://doi.org/10.1136/bmj.319.7223.1467>
- Morris, J.S., Dolan, R.J., 2001. Involvement of human amygdala and orbitofrontal cortex in hunger-enhanced memory for food stimuli. *J. Neurosci. Off. J. Soc. Neurosci.* 21, 5304–5310.
- Morton, G.J., Cummings, D.E., Baskin, D.G., Barsh, G.S., Schwartz, M.W., 2006. Central nervous system control of food intake and body weight. *Nature* 443, 289.
- Mühlhäusler, B.S., Adam, C.L., Findlay, P.A., Duffield, J.A., McMillen, I.C., 2006. Increased maternal nutrition alters development of the appetite-regulating network in the brain. *FASEB J.* 20, 1257–1259. <https://doi.org/10.1096/fj.05-5241fje>
- Mühlhäusler, B.S., Adam, C.L., Marrocco, E.M., Findlay, P.A., Roberts, C.T., McFarlane, J.R., Kauter, K.G., McMillen, I.C., 2005. Impact of glucose infusion on the structural and functional characteristics of adipose tissue and on hypothalamic gene expression for appetite regulatory neuropeptides in the sheep fetus during late gestation: Glucose and fetal appetite regulating neuropeptides. *J. Physiol.* 565, 185–195. <https://doi.org/10.1113/jphysiol.2004.079079>
- Mühlhäusler, B.S., McMillen, I.C., Rouzaud, G., Findlay, P.A., Marrocco, E.M., Rhind, S.M., Adam, C.L., 2004. Appetite Regulatory Neuropeptides are Expressed in the Sheep Hypothalamus Before Birth. *J. Neuroendocrinol.* 16, 502–507. <https://doi.org/10.1111/j.1365-2826.2004.01197.x>
- Munoz, K.A., Krebs-Smith, S.M., Ballard-Barbash, R., Cleveland, L.E., 1997. Food Intakes of US Children and Adolescents Compared With Recommendations. *PEDIATRICS* 100, 323–329. <https://doi.org/10.1542/peds.100.3.323>
- Muñoz, R. & Okuniev D. (2012). TypeForm, Online survey services [Logiciel], Barcelona, Spain. Repéré à URL : [www.typeform.com](http://www.typeform.com).
- Murdaugh, D.L., Cox, J.E., Cook, E.W., Weller, R.E., 2012. fMRI reactivity to high-calorie food pictures predicts short- and long-term outcome in a weight-loss program. *NeuroImage* 59, 2709–2721. <https://doi.org/10.1016/j.neuroimage.2011.10.071>
- Myers, S., Vargas, Z., 2000. Parental perceptions of the preschool obese child. *Pediatr. Nurs.* 26, 23–30.
- Nabb, S., Benton, D., 2006. The influence on cognition of the interaction between the macro-nutrient content of breakfast and glucose tolerance. *Physiol. Behav.* 87, 16–23. <https://doi.org/10.1016/j.physbeh.2005.08.034>
- Naef, L., 2013. Long-term consequences of early exposure to high-fat on mesolimbic dopamine, hypothalamic-pituitary-adrenal activity and behavior (Doctoral dissertation). McGill University, Montréal.
- Naef, L., Moquin, L., Dal Bo, G., Giros, B., Gratton, A., Walker, C.-D., 2011. Maternal high-fat intake alters presynaptic regulation of dopamine in the nucleus accumbens and increases motivation for fat rewards in the offspring. *Neuroscience* 176, 225–236. <https://doi.org/10.1016/j.neuroscience.2010.12.037>
- Naeye, R.L., Blanc, W., Paul, C., 1973. Effects of maternal nutrition on the human fetus. *Pediatrics* 52, 494–503.

- Naidich, T.P., Duvernoy, H.M. (Eds.), 2009. Duvernoy's atlas of the human brain stem and cerebellum: high-field MRI: surface anatomy, internal structure, vascularization and 3D sectional anatomy. Springer, Wien ; New York.
- Ness, A., Bruce, J., Bruce, A., Aupperle, R., Lepping, R., Martin, L., Hancock, L., Patrician, T., Malley, S., Selim, N., Savage, C.R., 2014. Pre-surgical cortical activation to food pictures is associated with weight loss following bariatric surgery. *Surg. Obes. Relat. Dis. Off. J. Am. Soc. Bariatr. Surg.* 10, 1188–1195. <https://doi.org/10.1016/j.soard.2014.06.005>
- Nestler, E.J., Hyman, S.E., Malenka, R.C., 2009. Molecular neuropharmacology: a foundation for clinical neuroscience, 2nd ed. ed. McGraw-Hill Medical, New York.
- Neumark-Sztainer, D., Wall, M., Guo, J., Story, M., Haines, J., Eisenberg, M., 2006. Obesity, Disordered Eating, and Eating Disorders in a Longitudinal Study of Adolescents: How Do Dieters Fare 5 Years Later? *J. Am. Diet. Assoc.* 106, 559–568. <https://doi.org/10.1016/j.jada.2006.01.003>
- Nicklas, T.A., Baranowski, T., Cullen, K.W., Berenson, G., 2001. Eating Patterns, Dietary Quality and Obesity. *J. Am. Coll. Nutr.* 20, 599–608. <https://doi.org/10.1080/07315724.2001.10719064>
- Nicola, S.M., 2007. The nucleus accumbens as part of a basal ganglia action selection circuit. *Psychopharmacology (Berl.)* 191, 521–550. <https://doi.org/10.1007/s00213-006-0510-4>
- Niemeier, H.M., Raynor, H.A., Lloyd-Richardson, E.E., Rogers, M.L., Wing, R.R., 2006. Fast Food Consumption and Breakfast Skipping: Predictors of Weight Gain from Adolescence to Adulthood in a Nationally Representative Sample. *J. Adolesc. Health* 39, 842–849. <https://doi.org/10.1016/j.jadohealth.2006.07.001>
- Norgren, R., 2011. Central Neural Mechanisms of Taste, in: Terjung, R. (Ed.), *Comprehensive Physiology*. John Wiley & Sons, Inc., Hoboken, NJ, USA. <https://doi.org/10.1002/cphy.cp010324>
- Norgren, R., Hajnal, A., Mungarndee, S.S., 2006. Gustatory reward and the nucleus accumbens. *Physiol. Behav.* 89, 531–535. <https://doi.org/10.1016/j.physbeh.2006.05.024>
- Ochner, C.N., Kwok, Y., Conceição, E., Pantazatos, S.P., Puma, L.M., Carnell, S., Teixeira, J., Hirsch, J., Geliebter, A., 2011. Selective Reduction in Neural Responses to High Calorie Foods Following Gastric Bypass Surgery: *Ann. Surg.* 253, 502–507. <https://doi.org/10.1097/SLA.0b013e318203a289>
- Ochner, Christopher N., Laferrère, B., Afifi, L., Atalayer, D., Geliebter, A., Teixeira, J., 2012. Neural responsivity to food cues in fasted and fed states pre and post gastric bypass surgery. *Neurosci. Res.* 74, 138–143. <https://doi.org/10.1016/j.neures.2012.08.002>
- Ochner, C.N., Stice, E., Hutchins, E., Afifi, L., Geliebter, A., Hirsch, J., Teixeira, J., 2012. Relation between changes in neural responsivity and reductions in desire to eat high-calorie foods following gastric bypass surgery. *Neuroscience* 209, 128–135. <https://doi.org/10.1016/j.neuroscience.2012.02.030>
- Ochoa, M., Lallès, J.-P., Malbert, C.-H., Val-Laillet, D., 2015. Dietary sugars: their detection by the gut–brain axis and their peripheral and central effects in health and diseases. *Eur. J. Nutr.* 54, 1–24. <https://doi.org/10.1007/s00394-014-0776-y>
- O'Dea, J.A., Abraham, S., 2001. Knowledge, Beliefs, Attitudes, and Behaviors Related to Weight Control, Eating Disorders, and Body Image in Australian Trainee Home Economics and Physical Education Teachers. *J. Nutr. Educ.* 33, 332–340. [https://doi.org/10.1016/S1499-4046\(06\)60355-2](https://doi.org/10.1016/S1499-4046(06)60355-2)

- O'Doherty, J., Rolls, E.T., Francis, S., Bowtell, R., McGlone, F., 2001. Representation of Pleasant and Aversive Taste in the Human Brain. *J. Neurophysiol.* 85, 1315–1321. <https://doi.org/10.1152/jn.2001.85.3.1315>
- O'Doherty, J.P., Deichmann, R., Critchley, H.D., Dolan, R.J., 2002. Neural Responses during Anticipation of a Primary Taste Reward. *Neuron* 33, 815–826. [https://doi.org/10.1016/S0896-6273\(02\)00603-7](https://doi.org/10.1016/S0896-6273(02)00603-7)
- Odom, J., Zalesin, K.C., Washington, T.L., Miller, W.W., Hakmeh, B., Zaremba, D.L., Altattan, M., Balasubramaniam, M., Gibbs, D.S., Krause, K.R., Chengelis, D.L., Franklin, B.A., McCullough, P.A., 2010. Behavioral Predictors of Weight Regain after Bariatric Surgery. *Obes. Surg.* 20, 349–356. <https://doi.org/10.1007/s11695-009-9895-6>
- Olbers, T., Björkman, S., Lindroos, A., Maleckas, A., Linn, L., Sjström, L., Lönroth, H., 2006. Body Composition, Dietary Intake, and Energy Expenditure After Laparoscopic Roux-en-Y Gastric Bypass and Laparoscopic Vertical Banded Gastroplasty: A Randomized Clinical Trial. *Ann. Surg.* 244, 715–722. <https://doi.org/10.1097/01.sla.0000218085.25902.f8>
- Olds, J., Milner, P., 1954. Positive reinforcement produced by electrical stimulation of septal area and other regions of rat brain. *J. Comp. Physiol. Psychol.* 47, 419–427. <https://doi.org/10.1037/h0058775>
- Oliveria, S.A., Ellison, R.C., Moore, L.L., Gillman, M.W., Garrahe, E.J., Singer, M.R., 1992. Parent-child relationships in nutrient intake: the Framingham Children's Study. *Am. J. Clin. Nutr.* 56, 593–598. <https://doi.org/10.1093/ajcn/56.3.593>
- Ong, Z.Y., Muhlhausler, B.S., 2011. Maternal “junk-food” feeding of rat dams alters food choices and development of the mesolimbic reward pathway in the offspring. *FASEB J.* 25, 2167–2179. <https://doi.org/10.1096/fj.10-178392>
- Öngür, D., Ferry, A.T., Price, J.L., 2003. Architectonic subdivision of the human orbital and medial prefrontal cortex. *J. Comp. Neurol.* 460, 425–449. <https://doi.org/10.1002/cne.10609>
- Onyike, C.U., 2003. Is Obesity Associated with Major Depression? Results from the Third National Health and Nutrition Examination Survey. *Am. J. Epidemiol.* 158, 1139–1147. <https://doi.org/10.1093/aje/kwg275>
- O'Doherty, J., Rolls, E.T., Francis, S., Bowtell, R., McGlone, F., Kobal, G., Renner, B., Ahne, G., 2000. Sensory-specific satiety-related olfactory activation of the human orbitofrontal cortex: *NeuroReport* 11, 399–403. <https://doi.org/10.1097/00001756-200002070-00035>
- Page, K.C., Jones, E.K., Anday, E.K., 2014. Maternal and postweaning high-fat diets disturb hippocampal gene expression, learning, and memory function. *Am. J. Physiol.-Regul. Integr. Comp. Physiol.* 306, R527–R537. <https://doi.org/10.1152/ajpregu.00319.2013>
- Papies, E.K., Stroebe, W., Aarts, H., 2008. Healthy Cognition: Processes of Self-Regulatory Success in Restrained Eating. *Pers. Soc. Psychol. Bull.* 34, 1290–1300. <https://doi.org/10.1177/0146167208320063>
- Parent, A., Hazrati, L.-N., 1995. Functional anatomy of the basal ganglia. I. The cortico-basal ganglia-thalamo-cortical loop. *Brain Res. Rev.* 20, 91–127. [https://doi.org/10.1016/0165-0173\(94\)00007-C](https://doi.org/10.1016/0165-0173(94)00007-C)
- Parigi, A., Gautier, J.-F., Chen, K., Salbe, A.D., Ravussin, E., Reiman, E., Tataranni, P.A., 2006. Neuroimaging and Obesity: Mapping the Brain Responses to Hunger and Satiety in Humans Using Positron Emission Tomography. *Ann. N. Y. Acad. Sci.* 967, 389–397. <https://doi.org/10.1111/j.1749-6632.2002.tb04294.x>
- Paus, T., 2001. Primate anterior cingulate cortex: Where motor control, drive and cognition interface. *Nat. Rev. Neurosci.* 2, 417.

- Paus, T., Keshavan, M., Giedd, J.N., 2008. Why do many psychiatric disorders emerge during adolescence? *Nat. Rev. Neurosci.* 9, 947.
- Paustian, M.L., May, B.J., Kapur, V., 2002. Transcriptional Response of *Pasteurella multocida* to Nutrient Limitation. *J. Bacteriol.* 184, 3734–3739. <https://doi.org/10.1128/JB.184.13.3734-3739.2002>
- Peciña, S., Smith, K.S., Berridge, K.C., 2006. Hedonic Hot Spots in the Brain. *The Neuroscientist* 12, 500–511. <https://doi.org/10.1177/1073858406293154>
- Pelchat, M.L., 2002. Of human bondage. *Physiol. Behav.* 76, 347–352. [https://doi.org/10.1016/S0031-9384\(02\)00757-6](https://doi.org/10.1016/S0031-9384(02)00757-6)
- Pelchat, M.L., Johnson, A., Chan, R., Valdez, J., Ragland, J.D., 2004. Images of desire: food-craving activation during fMRI. *NeuroImage* 23, 1486–1493. <https://doi.org/10.1016/j.neuroimage.2004.08.023>
- Peleg-Raibstein, D., Luca, E., Wolfrum, C., 2012. Maternal high-fat diet in mice programs emotional behavior in adulthood. *Behav. Brain Res.* 233, 398–404. <https://doi.org/10.1016/j.bbr.2012.05.027>
- Penfold, N.C., Ozanne, S.E., 2015. Developmental programming by maternal obesity in 2015: Outcomes, mechanisms, and potential interventions. *Horm. Behav.* 76, 143–152. <https://doi.org/10.1016/j.yhbeh.2015.06.015>
- Pepino, M.Y., Bradley, D., Eagon, J.C., Sullivan, S., Abumrad, N.A., Klein, S., 2014. Changes in taste perception and eating behavior after bariatric surgery-induced weight loss in women: Taste Perception and Bariatric Surgery. *Obesity* 22, E13–E20. <https://doi.org/10.1002/oby.20649>
- Petrovich, G.D., Setlow, B., Holland, P.C., Gallagher, M., 2002. Amygdalo-Hypothalamic Circuit Allows Learned Cues to Override Satiety and Promote Eating. *J. Neurosci.* 22, 8748–8753. <https://doi.org/10.1523/JNEUROSCI.22-19-08748.2002>
- Philpot, R.M., Wecker, L., Kirstein, C.L., 2009. Repeated ethanol exposure during adolescence alters the developmental trajectory of dopaminergic output from the nucleus accumbens septi. *Int. J. Dev. Neurosci.* 27, 805–815. <https://doi.org/10.1016/j.ijdevneu.2009.08.009>
- Pistell, P.J., Morrison, C.D., Gupta, S., Knight, A.G., Keller, J.N., Ingram, D.K., Bruce-Keller, A.J., 2010. Cognitive impairment following high fat diet consumption is associated with brain inflammation. *J. Neuroimmunol.* 219, 25–32. <https://doi.org/10.1016/j.jneuroim.2009.11.010>
- Pi-Sunyer, F.X., 1999. Comorbidities of overweight and obesity: current evidence and research issues: *Med. Sci. Sports Exerc.* 31, S602. <https://doi.org/10.1097/00005768-199911001-00019>
- Plagemann, Harder, Rake, Waas, Melchior, Ziska, Rohde, Dörner, 2001. Observations on the Orexigenic Hypothalamic Neuropeptide Y-System in Neonatally Overfed Weanling Rats: Hypothalamic NYP in neonatally overfed weanling rats. *J. Neuroendocrinol.* 11, 541–546. <https://doi.org/10.1046/j.1365-2826.1999.00357.x>
- Pollan, M., 2008. *In defense of food: an eater’s manifesto.* Penguin Press, New York.
- Ponce, J., Nguyen, N.T., Hutter, M., Sudan, R., Morton, J.M., 2015. American Society for Metabolic and Bariatric Surgery estimation of bariatric surgery procedures in the United States, 2011-2014. *Surg. Obes. Relat. Dis.* 11, 1199–1200. <https://doi.org/10.1016/j.soard.2015.08.496>
- Postle, B.R., D’Esposito, M., 2003. Spatial working memory activity of the caudate nucleus is sensitive to frame of reference. *Cogn. Affect. Behav. Neurosci.* 3, 133–144. <https://doi.org/10.3758/CABN.3.2.133>

- Postle, B.R., D'Esposito, M., 1999. Dissociation of human caudate nucleus activity in spatial and nonspatial working memory: an event-related fMRI study. *Cogn. Brain Res.* 8, 107–115. [https://doi.org/10.1016/S0926-6410\(99\)00010-5](https://doi.org/10.1016/S0926-6410(99)00010-5)
- Powers, P.S., Perez, A., Boyd, F., Rosemurgy, A., 1999. Eating pathology before and after bariatric surgery: A prospective study. *Int. J. Eat. Disord.* 25, 293–300. [https://doi.org/10.1002/\(SICI\)1098-108X\(199904\)25:3<293::AID-EAT7>3.0.CO;2-G](https://doi.org/10.1002/(SICI)1098-108X(199904)25:3<293::AID-EAT7>3.0.CO;2-G)
- Prasad, C., 1998. Food, mood and health: a neurobiologic outlook. *Braz. J. Med. Biol. Res.* 31, 1517–1527. <https://doi.org/10.1590/S0100-879X1998001200002>
- Privitera, G.J., Zavala, A.R., Sanabria, F., Sotak, K.L., 2011. High fat diet intake during pre and periadolescence impairs learning of a conditioned place preference in adulthood. *Behav. Brain Funct.* 7, 21. <https://doi.org/10.1186/1744-9081-7-21>
- Puder, J.J., Munsch, S., 2010. Psychological correlates of childhood obesity. *Int. J. Obes.* 34, S37.
- Rada, P., Avena, N.M., Hoebel, B.G., 2005. Daily bingeing on sugar repeatedly releases dopamine in the accumbens shell. *Neuroscience* 134, 737–744. <https://doi.org/10.1016/j.neuroscience.2005.04.043>
- Ramnani, N., Owen, A.M., 2004. Anterior prefrontal cortex: insights into function from anatomy and neuroimaging. *Nat. Rev. Neurosci.* 5, 184.
- Redman, L.M., Heilbronn, L.K., Martin, C.K., de Jonge, L., Williamson, D.A., Delany, J.P., Ravussin, E., for the Pennington CALERIE team, 2009. Metabolic and Behavioral Compensations in Response to Caloric Restriction: Implications for the Maintenance of Weight Loss. *PLoS ONE* 4, e4377. <https://doi.org/10.1371/journal.pone.0004377>
- Ricci, Gagnon, n.d. Test de sédentarité et activité physique, d'après Ricci et Gagnon, Université de Montréal, modifié par Laureys et Séné.
- Rice, D., Barone, S., 2000. Critical Periods of Vulnerability for the Developing Nervous System: Evidence from Humans and Animal Models. *Environ. Health Perspect.* 108, 511–533. <https://doi.org/10.1289/ehp.00108s3511>
- Richardson, B.E., Vander Woude, E.A., Sudan, R., Thompson, J.S., Leopold, D.A., 2004. Altered Olfactory Acuity in the Morbidly Obese. *Obes. Surg.* 14, 967–969. <https://doi.org/10.1381/0960892041719617>
- Richardson, B.E., Vanderwoude, E.A., Sudan, R., Leopold, D.A., Thompson, J.S., 2012. Gastric Bypass Does Not Influence Olfactory Function in Obese Patients. *Obes. Surg.* 22, 283–286. <https://doi.org/10.1007/s11695-011-0487-x>
- Ridderinkhof, K.R., 2004. The Role of the Medial Frontal Cortex in Cognitive Control. *Science* 306, 443–447. <https://doi.org/10.1126/science.1100301>
- Rietmeijer-Mentink, M., Paulis, W.D., van Middelkoop, M., Bindels, P.J.E., van der Wouden, J.C., 2013. Difference between parental perception and actual weight status of children: a systematic review: Parental misperception of overweight child. *Matern. Child. Nutr.* 9, 3–22. <https://doi.org/10.1111/j.1740-8709.2012.00462.x>
- Robinson, T.E., Berridge, K.C., 2008. The incentive sensitization theory of addiction: some current issues. *Philos. Trans. R. Soc. B Biol. Sci.* 363, 3137–3146. <https://doi.org/10.1098/rstb.2008.0093>
- Robinson, T.E., Berridge, K.C., 2000. The psychology and neurobiology of addiction: an incentive-sensitization view. *Addiction* 95, 91–117. <https://doi.org/10.1046/j.1360-0443.95.8s2.19.x>
- Rodriguez, J.S., Rodríguez-González, G.L., Reyes-Castro, L.A., Ibáñez, C., Ramírez, A., Chavira, R., Larrea, F., Nathanielsz, P.W., Zambrano, E., 2012. Maternal obesity in the rat programs male offspring exploratory, learning and motivation behavior: prevention by dietary intervention pre-gestation or in gestation. *Int. J. Dev. Neurosci.* 30, 75–81. <https://doi.org/10.1016/j.ijdevneu.2011.12.012>



- Roelofs, S., Nordquist, R.E., van der Staay, F.J., 2017. Female and male pigs' performance in a spatial holeboard and judgment bias task. *Appl. Anim. Behav. Sci.* 191, 5–16. <https://doi.org/10.1016/j.applanim.2017.01.016>
- Roesch, M.R., Olson, C.R., 2007. Neuronal Activity Related to Anticipated Reward in Frontal Cortex: Does It Represent Value or Reflect Motivation? *Ann. N. Y. Acad. Sci.* 1121, 431–446. <https://doi.org/10.1196/annals.1401.004>
- Roland Bauchot, « Le chien de Pavlov et la naissance de l'étude scientifique de la mémoire », Bibnum [En ligne], Sciences de la vie, mis en ligne le 01 avril 2010, consulté le 06 septembre 2018. URL : <http://journals.openedition.org/bibnum/604>
- Rolls, E., Baylis, L., 1994. Gustatory, olfactory, and visual convergence within the primate orbitofrontal cortex. *J. Neurosci.* 14, 5437–5452. <https://doi.org/10.1523/JNEUROSCI.14-09-05437.1994>
- Rolls, E.T., 2012. Taste, olfactory and food texture reward processing in the brain and the control of appetite. *Proc. Nutr. Soc.* 71, 488–501. <https://doi.org/10.1017/S0029665112000821>
- Rolls, E.T., 1997. Taste and Olfactory Processing in the Brain and Its Relation to the Control of Eating. *Crit. Rev. Neurobiol.* 11, 263–287. <https://doi.org/10.1615/CritRevNeurobiol.v11.i4.20>
- Rolls, E.T., Grabenhorst, F., Parris, B.A., 2010. Neural Systems Underlying Decisions about Affective Odors. *J. Cogn. Neurosci.* 22, 1069–1082. <https://doi.org/10.1162/jocn.2009.21231>
- Rosen, J.C., Gross, J., Vara, L., 1987. Psychological adjustment of adolescents attempting to lose or gain weight. *J. Consult. Clin. Psychol.* 55, 742–747.
- Rosenbaum, M., Sy, M., Pavlovich, K., Leibel, R.L., Hirsch, J., 2008. Leptin reverses weight loss-induced changes in regional neural activity responses to visual food stimuli. *J. Clin. Invest.* <https://doi.org/10.1172/JCI35055>
- Rosenkranz, J.A., Moore, H., Grace, A.A., 2003. The prefrontal cortex regulates lateral amygdala neuronal plasticity and responses to previously conditioned stimuli. *J. Neurosci. Off. J. Soc. Neurosci.* 23, 11054–11064.
- Rosset, A., Spadola, L., Ratib, O., 2004. OsiriX: An Open-Source Software for Navigating in Multidimensional DICOM Images. *J. Digit. Imaging* 17, 205–216. <https://doi.org/10.1007/s10278-004-1014-6>
- Rossi, M.A., Fan, D., Barter, J.W., Yin, H.H., 2013. Bidirectional Modulation of Substantia Nigra Activity by Motivational State. *PLoS ONE* 8, e71598. <https://doi.org/10.1371/journal.pone.0071598>
- Rothmund, Y., Preuschhof, C., Bohner, G., Bauknecht, H.-C., Klingebiel, R., Flor, H., Klapp, B.F., 2007. Differential activation of the dorsal striatum by high-calorie visual food stimuli in obese individuals. *NeuroImage* 37, 410–421. <https://doi.org/10.1016/j.neuroimage.2007.05.008>
- Routtenberg, A., Lindy, J., 1965. Effects of the availability of rewarding septal and hypothalamic stimulation on bar pressing for food under conditions of deprivation. *J. Comp. Physiol. Psychol.* 60, 158–161. <https://doi.org/10.1037/h0022365>
- Ruis, M.A., de Groot, J., te Brake, J.H., Dinand Ekkel, E., van de Burgwal, J.A., Erkens, J.H., Engel, B., Buist, W.G., Blokhuis, H.J., Koolhaas, J.M., 2001. Behavioural and physiological consequences of acute social defeat in growing gilts: effects of the social environment. *Appl. Anim. Behav. Sci.* 70, 201–225. [https://doi.org/10.1016/S0168-1591\(00\)00150-7](https://doi.org/10.1016/S0168-1591(00)00150-7)
- Ruis, M.A.W., te Brake, J.H.A., Engel, B., Buist, W.G., Blokhuis, H.J., Koolhaas, J.M., 2001. Adaptation to social isolation. *Physiol. Behav.* 73, 541–551. [https://doi.org/10.1016/S0031-9384\(01\)00548-0](https://doi.org/10.1016/S0031-9384(01)00548-0)

- Ryan, R.M., Deci, E.L., 2000. Self-determination theory and the facilitation of intrinsic motivation, social development, and well-being. *Am. Psychol.* 55, 68–78.
- S. Burger, K., Stice, E., 2011. Variability in Reward Responsivity and Obesity: Evidence from Brain Imaging Studies. *Curr. Drug Abuse Rev.* 4, 182–189. <https://doi.org/10.2174/1874473711104030182>
- Saddoris, M.P., Cacciapaglia, F., Wightman, R.M., Carelli, R.M., 2015. Differential Dopamine Release Dynamics in the Nucleus Accumbens Core and Shell Reveal Complementary Signals for Error Prediction and Incentive Motivation. *J. Neurosci.* 35, 11572–11582. <https://doi.org/10.1523/JNEUROSCI.2344-15.2015>
- Saikali, S., Meurice, P., Sauleau, P., Eliat, P.-A., Bellaud, P., Randuineau, G., Vérin, M., Malbert, C.-H., 2010. A three-dimensional digital segmented and deformable brain atlas of the domestic pig. *J. Neurosci. Methods* 192, 102–109. <https://doi.org/10.1016/j.jneumeth.2010.07.041>
- Saper, C.B., Chou, T.C., Elmquist, J.K., 2002. The Need to Feed. *Neuron* 36, 199–211. [https://doi.org/10.1016/S0896-6273\(02\)00969-8](https://doi.org/10.1016/S0896-6273(02)00969-8)
- Sarlio-Lähteenkorva, S., Rissanen, A., Kaprio, J., 2000. A descriptive study of weight loss maintenance: 6 and 15 year follow-up of initially overweight adults. *Int. J. Obes.* 24, 116.
- Sartor, F., Donaldson, L.F., Markland, D.A., Loveday, H., Jackson, M.J., Kubis, H.-P., 2011. Taste perception and implicit attitude toward sweet related to body mass index and soft drink supplementation. *Appetite* 57, 237–246. <https://doi.org/10.1016/j.appet.2011.05.107>
- Sarwer, D.B., Dilks, R.J., West-Smith, L., 2011. Dietary intake and eating behavior after bariatric surgery: threats to weight loss maintenance and strategies for success. *Surg. Obes. Relat. Dis.* 7, 644–651. <https://doi.org/10.1016/j.soard.2011.06.016>
- Sarwer, D.B., Wadden, T.A., Fabricatore, A.N., 2005. Psychosocial and Behavioral Aspects of Bariatric Surgery. *Obes. Res.* 13, 639–648. <https://doi.org/10.1038/oby.2005.71>
- Sarwer, D.B., Wadden, T.A., Moore, R.H., Baker, A.W., Gibbons, L.M., Raper, S.E., Williams, N.N., 2008. Preoperative eating behavior, postoperative dietary adherence, and weight loss after gastric bypass surgery. *Surg. Obes. Relat. Dis.* 4, 640–646. <https://doi.org/10.1016/j.soard.2008.04.013>
- Sasaki, A., de Vega, W., Sivanathan, S., St-Cyr, S., McGowan, P.O., 2014. Maternal high-fat diet alters anxiety behavior and glucocorticoid signaling in adolescent offspring. *Neuroscience* 272, 92–101. <https://doi.org/10.1016/j.neuroscience.2014.04.012>
- Sasaki, A., de Vega, W.C., St-Cyr, S., Pan, P., McGowan, P.O., 2013. Perinatal high fat diet alters glucocorticoid signaling and anxiety behavior in adulthood. *Neuroscience* 240, 1–12. <https://doi.org/10.1016/j.neuroscience.2013.02.044>
- Saunders, J.B., Aasland, O.G., Babor, T.F., de la Fuente, J.R., Grant, M., 1993. Development of the Alcohol Use Disorders Identification Test (AUDIT): WHO Collaborative Project on Early Detection of Persons with Harmful Alcohol Consumption--II. *Addict.* Abingdon Engl. 88, 791–804.
- Saunders, R.C., Aggleton, J.P., 2007. Origin and topography of fibers contributing to the fornix in macaque monkeys. *Hippocampus* 17, 396–411. <https://doi.org/10.1002/hipo.20276>
- Schaal, B., 2000. Human Foetuses Learn Odours from their Pregnant Mother's Diet. *Chem. Senses* 25, 729–737. <https://doi.org/10.1093/chemse/25.6.729>
- Schauer, P.R., Bhatt, D.L., Kirwan, J.P., Wolski, K., Brethauer, S.A., Navaneethan, S.D., Aminian, A., Pothier, C.E., Kim, E.S.H., Nissen, S.E., Kashyap, S.R., 2014. Bariatric Surgery versus Intensive Medical Therapy for Diabetes — 3-Year Outcomes. *N. Engl. J. Med.* 370, 2002–2013. <https://doi.org/10.1056/NEJMoa1401329>

- Schlaepfer, T.E., Cohen, M.X., Frick, C., Kosel, M., Brodesser, D., Axmacher, N., Joe, A.Y., Kreft, M., Lenartz, D., Sturm, V., 2007. Deep Brain Stimulation to Reward Circuitry Alleviates Anhedonia in Refractory Major Depression. *Neuropsychopharmacology* 33, 368.
- Schmidhuber, J., 2007. The EU diet–evolution, evaluation and impacts of the CAP, in: Document Presented at the WHO Forum on Trade and Healthy Food and Diets Montréal.
- Schneider, F., Habel, U., Wagner, M., Franke, P., Salloum, J.B., Shah, N.J., Toni, I., Sulzbach, C., Hönig, K., Maier, W., Gaebel, W., Zilles, K., 2001. Subcortical Correlates of Craving in Recently Abstinent Alcoholic Patients. *Am. J. Psychiatry* 158, 1075–1083. <https://doi.org/10.1176/appi.ajp.158.7.1075>
- Schoenbaum, G., Chiba, A.A., Gallagher, M., 1998. Orbitofrontal cortex and basolateral amygdala encode expected outcomes during learning. *Nat. Neurosci.* 1, 155.
- Scholtz, S., Miras, A.D., Chhina, N., Prechtel, C.G., Sleeth, M.L., Daud, N.M., Ismail, N.A., Durighel, G., Ahmed, A.R., Olbers, T., Vincent, R.P., Alaghband-Zadeh, J., Ghatei, M.A., Waldman, A.D., Frost, G.S., Bell, J.D., le Roux, C.W., Goldstone, A.P., 2014. Obese patients after gastric bypass surgery have lower brain-hedonic responses to food than after gastric banding. *Gut* 63, 891–902. <https://doi.org/10.1136/gutjnl-2013-305008>
- Schrader, L., Ladewig, J., 1999. Temporal Differences in the Responses of the Pituitary Adrenocortical Axis, the Sympathoadrenomedullary Axis, Heart Rate, and Behaviour to a Daily Repeated Stressor in Domestic Pigs. *Physiol. Behav.* 66, 775–783. [https://doi.org/10.1016/S0031-9384\(99\)00015-3](https://doi.org/10.1016/S0031-9384(99)00015-3)
- Schultes, B., Ernst, B., Wilms, B., Thurnheer, M., Hallschmid, M., 2010. Hedonic hunger is increased in severely obese patients and is reduced after gastric bypass surgery. *Am. J. Clin. Nutr.* 92, 277–283. <https://doi.org/10.3945/ajcn.2009.29007>
- Schultz, W., Dayan, P., Montague, P.R., 1997. A Neural Substrate of Prediction and Reward. *Science* 275, 1593–1599. <https://doi.org/10.1126/science.275.5306.1593>
- Scott, T.R., Karadi, Z., Oomura, Y., Nishino, H., Plata-Salaman, C.R., Lenard, L., Giza, B.K., Aou, S., 1993. Gustatory neural coding in the amygdala of the alert macaque monkey. *J. Neurophysiol.* 69, 1810–1820. <https://doi.org/10.1152/jn.1993.69.6.1810>
- Scruggs, D.M., Buffington, C., Cowan Jr., G.S.M., 1994. Taste Acuity of the Morbidly Obese before and after Gastric Bypass Surgery. *Obes. Surg.* 4, 24–28. <https://doi.org/10.1381/096089294765558854>
- Sellbom, K.S., Gunstad, J., 2012. Cognitive Function and Decline in Obesity. *J. Alzheimers Dis.* 30, S89–S95. <https://doi.org/10.3233/JAD-2011-111073>
- Shin, A.C., Berthoud, H.-R., 2011. Food reward functions as affected by obesity and bariatric surgery. *Int. J. Obes.* 35, S40.
- Shin, A.C., Townsend, R.L., Patterson, L.M., Berthoud, H.-R., 2011. “Liking” and “wanting” of sweet and oily food stimuli as affected by high-fat diet-induced obesity, weight loss, leptin, and genetic predisposition. *Am. J. Physiol.-Regul. Integr. Comp. Physiol.* 301, R1267–R1280. <https://doi.org/10.1152/ajpregu.00314.2011>
- Shin, A.C., Zheng, H., Pistell, P.J., Berthoud, H.-R., 2010. Roux-en-Y gastric bypass surgery changes food reward in rats. *Int. J. Obes.* 35, 642.
- Silverman, B.L., Rizzo, T.A., Cho, N.H., Metzger, B.E., 1998. Long-term effects of the intrauterine environment. The Northwestern University Diabetes in Pregnancy Center. *Diabetes Care* 21 Suppl 2, B142-149.
- Simchen, U., Koebnick, C., Hoyer, S., Issanchou, S., Zunft, H.-J., 2006. Odour and taste sensitivity is associated with body weight and extent of misreporting of body weight. *Eur. J. Clin. Nutr.* 60, 698.

- Simon, G.E., Von Korff, M., Saunders, K., Miglioretti, D.L., Crane, P.K., van Belle, G., Kessler, R.C., 2006. Association Between Obesity and Psychiatric Disorders in the US Adult Population. *Arch. Gen. Psychiatry* 63, 824. <https://doi.org/10.1001/archpsyc.63.7.824>
- Sjöström, L., Narbro, K., Sjöström, C.D., Karason, K., Larsson, B., Wedel, H., Lystig, T., Sullivan, M., Bouchard, C., Carlsson, B., Bengtsson, C., Dahlgren, S., Gummesson, A., Jacobson, P., Karlsson, J., Lindroos, A.-K., Lönroth, H., Näslund, I., Olbers, T., Stenlöf, K., Torgerson, J., Ågren, G., Carlsson, L.M.S., 2007. Effects of Bariatric Surgery on Mortality in Swedish Obese Subjects. *N. Engl. J. Med.* 357, 741–752. <https://doi.org/10.1056/NEJMoa066254>
- Small, D.M., 2006. Central Gustatory Processing in Humans, in: Hummel, T., Welge-Lüssen, A. (Eds.), *Advances in Oto-Rhino-Laryngology*. KARGER, Basel, pp. 191–220. <https://doi.org/10.1159/000093761>
- Small, D.M., 2002. Toward an Understanding of the Brain Substrates of Reward in Humans. *Neuron* 33, 668–671. [https://doi.org/10.1016/S0896-6273\(02\)00620-7](https://doi.org/10.1016/S0896-6273(02)00620-7)
- Small, D.M., 2001. Changes in brain activity related to eating chocolate: From pleasure to aversion. *Brain* 124, 1720–1733. <https://doi.org/10.1093/brain/124.9.1720>
- Smith, K.S., Berridge, K.C., 2007. Opioid Limbic Circuit for Reward: Interaction between Hedonic Hotspots of Nucleus Accumbens and Ventral Pallidum. *J. Neurosci.* 27, 1594–1605. <https://doi.org/10.1523/JNEUROSCI.4205-06.2007>
- Solà-Oriol, D., Roura, E., Torrallardona, D., 2009. Feed preference in pigs: Relationship with feed particle size and texture1. *J. Anim. Sci.* 87, 571–582. <https://doi.org/10.2527/jas.2008-0951>
- Somel, M., Creely, H., Franz, H., Mueller, U., Lachmann, M., Khaitovich, P., Pääbo, S., 2008. Human and Chimpanzee Gene Expression Differences Replicated in Mice Fed Different Diets. *PLoS ONE* 3, e1504. <https://doi.org/10.1371/journal.pone.0001504>
- Somerville, L.H., Casey, B., 2010. Developmental neurobiology of cognitive control and motivational systems. *Curr. Opin. Neurobiol.* 20, 236–241. <https://doi.org/10.1016/j.conb.2010.01.006>
- Souza, C.G., Moreira, J.D., Siqueira, I.R., Pereira, A.G., Rieger, D.K., Souza, D.O., Souza, T.M., Portela, L.V., Perry, M.L.S., 2007. Highly palatable diet consumption increases protein oxidation in rat frontal cortex and anxiety-like behavior. *Life Sci.* 81, 198–203. <https://doi.org/10.1016/j.lfs.2007.05.001>
- Sowell, E.R., Peterson, B.S., Thompson, P.M., Welcome, S.E., Henkenius, A.L., Toga, A.W., 2003. Mapping cortical change across the human life span. *Nat. Neurosci.* 6, 309.
- Spangler, R., Wittkowski, K.M., Goddard, N.L., Avena, N.M., Hoebel, B.G., Leibowitz, S.F., 2004. Opiate-like effects of sugar on gene expression in reward areas of the rat brain. *Mol. Brain Res.* 124, 134–142. <https://doi.org/10.1016/j.molbrainres.2004.02.013>
- Spitzer, L., Rodin, J., 1981. Human Eating Behavior: a Critical Review of Studies in Normal Weight and Overweight Individuals. *Appetite* 2, 293–329. [https://doi.org/10.1016/S0195-6663\(81\)80018-9](https://doi.org/10.1016/S0195-6663(81)80018-9)
- Spring, B., Schneider, K., Smith, M., Kendzor, D., Appelhans, B., Hedeker, D., Pagoto, S., 2008. Abuse potential of carbohydrates for overweight carbohydrate cravers. *Psychopharmacology (Berl.)* 197, 637–647. <https://doi.org/10.1007/s00213-008-1085-z>
- Stanek, K.M., Grieve, S.M., Brickman, A.M., Korgaonkar, M.S., Paul, R.H., Cohen, R.A., Gunstad, J.J., 2011. Obesity Is Associated With Reduced White Matter Integrity in Otherwise Healthy Adults\*. *Obesity* 19, 500–504. <https://doi.org/10.1038/oby.2010.312>

- Steele, K.E., Prokopowicz, G.P., Schweitzer, M.A., Magunsuon, T.H., Lidor, A.O., Kuwabawa, H., Kumar, A., Brasic, J., Wong, D.F., 2010. Alterations of Central Dopamine Receptors Before and After Gastric Bypass Surgery. *Obes. Surg.* 20, 369–374. <https://doi.org/10.1007/s11695-009-0015-4>
- Steiner, J.E., Glaser, D., Hawilo, M.E., Berridge, K.C., 2001. Comparative expression of hedonic impact: affective reactions to taste by human infants and other primates. *Neurosci. Biobehav. Rev.* 25, 53–74. [https://doi.org/10.1016/S0149-7634\(00\)00051-8](https://doi.org/10.1016/S0149-7634(00)00051-8)
- Steinert, R.E., Feinle-Bisset, C., Asarian, L., Horowitz, M., Beglinger, C., Geary, N., 2017. Ghrelin, CCK, GLP-1, and PYY(3–36): Secretory Controls and Physiological Roles in Eating and Glycemia in Health, Obesity, and After RYGB. *Physiol. Rev.* 97, 411–463. <https://doi.org/10.1152/physrev.00031.2014>
- Stevenson, R.J., Boakes, R.A., Oaten, M.J., Yeomans, M.R., Mahmut, M., Francis, H.M., 2016. Chemosensory Abilities in Consumers of a Western-Style Diet. *Chem. Senses* 41, 505–513. <https://doi.org/10.1093/chemse/bjw053>
- Stice, E., Burger, K., Yokum, S., 2013. Caloric deprivation increases responsivity of attention and reward brain regions to intake, anticipated intake, and images of palatable foods. *NeuroImage* 67, 322–330. <https://doi.org/10.1016/j.neuroimage.2012.11.028>
- Stice, E., Spoor, S., Bohon, C., Small, D.M., 2008. Relation Between Obesity and Blunted Striatal Response to Food Is Moderated by TaqIA A1 Allele. *Science* 322, 449–452. <https://doi.org/10.1126/science.1161550>
- Stice, Eric, Spoor, S., Bohon, C., Veldhuizen, M.G., Small, D.M., 2008. Relation of reward from food intake and anticipated food intake to obesity: A functional magnetic resonance imaging study. *J. Abnorm. Psychol.* 117, 924–935. <https://doi.org/10.1037/a0013600>
- Stice, E., Spoor, S., Ng, J., Zald, D.H., 2009. Relation of obesity to consummatory and anticipatory food reward. *Physiol. Behav.* 97, 551–560. <https://doi.org/10.1016/j.physbeh.2009.03.020>
- Stice, E., Yokum, S., Blum, K., Bohon, C., 2010. Weight Gain Is Associated with Reduced Striatal Response to Palatable Food. *J. Neurosci.* 30, 13105–13109. <https://doi.org/10.1523/JNEUROSCI.2105-10.2010>
- Stice, Eric, Yokum, S., Bohon, C., Marti, N., Smolen, A., 2010. Reward circuitry responsivity to food predicts future increases in body mass: Moderating effects of DRD2 and DRD4. *NeuroImage* 50, 1618–1625. <https://doi.org/10.1016/j.neuroimage.2010.01.081>
- Stice, E., Yokum, S., Burger, K.S., Epstein, L.H., Small, D.M., 2011. Youth at Risk for Obesity Show Greater Activation of Striatal and Somatosensory Regions to Food. *J. Neurosci.* 31, 4360–4366. <https://doi.org/10.1523/JNEUROSCI.6604-10.2011>
- Stoeckel, L.E., Kim, J., Weller, R.E., Cox, J.E., Cook, E.W., Horwitz, B., 2009. Effective connectivity of a reward network in obese women. *Brain Res. Bull.* 79, 388–395. <https://doi.org/10.1016/j.brainresbull.2009.05.016>
- Stoeckel, L.E., Weller, R.E., Cook, E.W., Twieg, D.B., Knowlton, R.C., Cox, J.E., 2008a. Widespread reward-system activation in obese women in response to pictures of high-calorie foods. *NeuroImage* 41, 636–647. <https://doi.org/10.1016/j.neuroimage.2008.02.031>
- Stoeckel, L.E., Weller, R.E., Cook, E.W., Twieg, D.B., Knowlton, R.C., Cox, J.E., 2008b. Widespread reward-system activation in obese women in response to pictures of high-calorie foods. *NeuroImage* 41, 636–647. <https://doi.org/10.1016/j.neuroimage.2008.02.031>

- Story, M., French, S., 2014. Food Advertising and Marketing Directed at Children and Adolescents in the US. *Int. J. Behav. Nutr. Phys. Act.* 3. <https://doi.org/10.1186/1479-5868-1-3>
- Strauss, R.S., Bradley, L.J., Brolin, R.E., 2001. Gastric bypass surgery in adolescents with morbid obesity. *J. Pediatr.* 138, 499–504. <https://doi.org/10.1067/mpd.2001.113043>
- Strine, T.W., Mokdad, A.H., Dube, S.R., Balluz, L.S., Gonzalez, O., Berry, J.T., Manderscheid, R., Kroenke, K., 2008. The association of depression and anxiety with obesity and unhealthy behaviors among community-dwelling US adults. *Gen. Hosp. Psychiatry* 30, 127–137. <https://doi.org/10.1016/j.genhosppsych.2007.12.008>
- Stroebe, W., Mensink, W., Aarts, H., Schut, H., Kruglanski, A.W., 2008. Why dieters fail: Testing the goal conflict model of eating. *J. Exp. Soc. Psychol.* 44, 26–36. <https://doi.org/10.1016/j.jesp.2007.01.005>
- Strong, K.G., Huon, G.F., 1999. Controlled motivation and the persistence of weight-loss dieting. *Eur. Eat. Disord. Rev.* 7, 136–146. [https://doi.org/10.1002/\(SICI\)1099-0968\(199905\)7:2<136::AID-ERV263>3.0.CO;2-7](https://doi.org/10.1002/(SICI)1099-0968(199905)7:2<136::AID-ERV263>3.0.CO;2-7)
- Stunkard, A.J., Faith, M.S., Allison, K.C., 2003. Depression and obesity. *Biol. Psychiatry* 54, 330–337. [https://doi.org/10.1016/S0006-3223\(03\)00608-5](https://doi.org/10.1016/S0006-3223(03)00608-5)
- Sturm, R., Hattori, A., 2012. Morbid obesity rates continue to rise rapidly in the United States. *Int. J. Obes.* 37, 889.
- Sullivan, M., Karlsson, J., Sjöström, L., Taft, C., 2001. Why Quality of Life Measures Should Be Used in the Treatment of Patients with Obesity, in: Björntorp, P. (Ed.), *International Textbook of Obesity*. John Wiley & Sons, Ltd, Chichester, UK, pp. 485–510. <https://doi.org/10.1002/0470846739.ch33>
- Sullivan, S.A., Birch, L.L., 1994. Infant dietary experience and acceptance of solid foods. *Pediatrics* 93, 271–277.
- Sullivan, S.A., Birch, L.L., 1990. Pass the sugar, pass the salt: Experience dictates preference. *Dev. Psychol.* 26, 546–551. <https://doi.org/10.1037/0012-1649.26.4.546>
- Sutoh, C., Nakazato, M., Matsuzawa, D., Tsuru, K., Niitsu, T., Iyo, M., Shimizu, E., 2013. Changes in Self-Regulation-Related Prefrontal Activities in Eating Disorders: A Near Infrared Spectroscopy Study. *PLoS ONE* 8, e59324. <https://doi.org/10.1371/journal.pone.0059324>
- Szalay, C., Aradi, M., Schwarcz, A., Orsi, G., Perlaki, G., Németh, L., Hanna, S., Takács, G., Szabó, I., Bajnok, L., Vereczkei, A., Dóczy, T., Janszky, J., Komoly, S., Örs Horváth, P., Lénárd, L., Karadi, Z., 2012. Gustatory perception alterations in obesity: An fMRI study. *Brain Res.* 1473, 131–140. <https://doi.org/10.1016/j.brainres.2012.07.051>
- Taras, H.L., Sallis, J.F., Patterson, T.L., Nader, P.R., Nelson, J.A., 1989. Television's Influence on Children's Diet and Physical Activity: *J. Dev. Behav. Pediatr.* 10, 176–180. <https://doi.org/10.1097/00004703-198908000-00003>
- Taubes, G., 1998. DEMOGRAPHICS: As Obesity Rates Rise, Experts Struggle to Explain Why. *Science* 280, 1367–1368. <https://doi.org/10.1126/science.280.5368.1367>
- Taylor P, Funk C & Craighill P (2006). Americans see weight problems everywhere but in the mirror. Pew Research Centre: A Social Trends Report. <http://pewresearch.org>
- Teegarden, S.L., Bale, T.L., 2007. Decreases in Dietary Preference Produce Increased Emotionality and Risk for Dietary Relapse. *Biol. Psychiatry* 61, 1021–1029. <https://doi.org/10.1016/j.biopsych.2006.09.032>
- Teixeira, P.J., Silva, M.N., Mata, J., Palmeira, A.L., Markland, D., 2012. Motivation, self-determination, and long-term weight control. *Int. J. Behav. Nutr. Phys. Act.* 9, 22. <https://doi.org/10.1186/1479-5868-9-22>
- Thanos, P.K., Michaelides, M., Subrizi, M., Miller, M.L., Bellezza, R., Cooney, R.N., Leggio, L., Wang, G.-J., Rogers, A.M., Volkow, N.D., Hajnal, A., 2015. Roux-en-Y

- Gastric Bypass Alters Brain Activity in Regions that Underlie Reward and Taste Perception. *PLOS ONE* 10, e0125570. <https://doi.org/10.1371/journal.pone.0125570>
- The French Information Center on Food Quality, 2013. French food composition table Ciqual 2013.
- Thiebaud, N., Johnson, M.C., Butler, J.L., Bell, G.A., Ferguson, K.L., Fadool, A.R., Fadool, J.C., Gale, A.M., Gale, D.S., Fadool, D.A., 2014. Hyperlipidemic Diet Causes Loss of Olfactory Sensory Neurons, Reduces Olfactory Discrimination, and Disrupts Odor-Reversal Learning. *J. Neurosci.* 34, 6970–6984. <https://doi.org/10.1523/JNEUROSCI.3366-13.2014>
- Thomas, J.R., Marcus, E., 2008. High and Low Fat Food Selection with Reported Frequency Intolerance Following Roux-en-Y Gastric Bypass. *Obes. Surg.* 18, 282–287. <https://doi.org/10.1007/s11695-007-9336-3>
- Tichansky, D.S., Boughter, J.D., Madan, A.K., 2006. Taste change after laparoscopic Roux-en-Y gastric bypass and laparoscopic adjustable gastric banding. *Surg. Obes. Relat. Dis.* 2, 440–444. <https://doi.org/10.1016/j.soard.2006.02.014>
- Tichansky, D.S., Rebecca Glatt, A., Madan, A.K., Harper, J., Tokita, K., Boughter, J.D., 2011. Decrease in sweet taste in rats after gastric bypass surgery. *Surg. Endosc.* 25, 1176–1181. <https://doi.org/10.1007/s00464-010-1335-0>
- Tindell, A.J., Smith, K.S., Peciña, S., Berridge, K.C., Aldridge, J.W., 2006. Ventral Pallidum Firing Codes Hedonic Reward: When a Bad Taste Turns Good. *J. Neurophysiol.* 96, 2399–2409. <https://doi.org/10.1152/jn.00576.2006>
- Tomasi, D., Wang, G.-J., Wang, R., Backus, W., Geliebter, A., Telang, F., Jayne, M.C., Wong, C., Fowler, J.S., Volkow, N.D., 2009. Association of Body Mass and Brain Activation during Gastric Distention: Implications for Obesity. *PLoS ONE* 4, e6847. <https://doi.org/10.1371/journal.pone.0006847>
- Tomiyama, A.J., Ahlstrom, B., Mann, T., 2013. Long-term Effects of Dieting: Is Weight Loss Related to Health?: Weight-loss Diets and Health. *Soc. Personal. Psychol. Compass* 7, 861–877. <https://doi.org/10.1111/spc3.12076>
- Tomiyama, A.J., Mann, T., Vinas, D., Hunger, J.M., DeJager, J., Taylor, S.E., 2010. Low Calorie Dieting Increases Cortisol: *Psychosom. Med.* 72, 357–364. <https://doi.org/10.1097/PSY.0b013e3181d9523c>
- Tozuka, Y., Kumon, M., Wada, E., Onodera, M., Mochizuki, H., Wada, K., 2010. Maternal obesity impairs hippocampal BDNF production and spatial learning performance in young mouse offspring. *Neurochem. Int.* 57, 235–247. <https://doi.org/10.1016/j.neuint.2010.05.015>
- Tremaroli, V., Karlsson, F., Werling, M., Ståhlman, M., Kovatcheva-Datchary, P., Olbers, T., Fändriks, L., le Roux, C.W., Nielsen, J., Bäckhed, F., 2015. Roux-en-Y Gastric Bypass and Vertical Banded Gastroplasty Induce Long-Term Changes on the Human Gut Microbiome Contributing to Fat Mass Regulation. *Cell Metab.* 22, 228–238. <https://doi.org/10.1016/j.cmet.2015.07.009>
- Tricomi, E., Balleine, B.W., O’Doherty, J.P., 2009. A specific role for posterior dorsolateral striatum in human habit learning. *Eur. J. Neurosci.* 29, 2225–2232. <https://doi.org/10.1111/j.1460-9568.2009.06796.x>
- Tuomisto, T., Hetherington, M.M., Morris, M.-F., Tuomisto, M.T., Turjanmaa, V., Lappalainen, R., 1999. Psychological and physiological characteristics of sweet food?addiction? *Int. J. Eat. Disord.* 25, 169–175. [https://doi.org/10.1002/\(SICI\)1098-108X\(199903\)25:2<169::AID-EAT6>3.0.CO;2-B](https://doi.org/10.1002/(SICI)1098-108X(199903)25:2<169::AID-EAT6>3.0.CO;2-B)
- Tupala, E., Tiihonen, J., 2004. Dopamine and alcoholism: neurobiological basis of ethanol abuse. *Prog. Neuropsychopharmacol. Biol. Psychiatry* 28, 1221–1247. <https://doi.org/10.1016/j.pnpbp.2004.06.022>

- Turner, B.L., Thompson, A.L., 2013. Beyond the Paleolithic prescription: incorporating diversity and flexibility in the study of human diet evolution. *Nutr. Rev.* 71, 501–510. <https://doi.org/10.1111/nure.12039>
- Tuulari, J.J., Karlsson, H.K., Hirvonen, J., Hannukainen, J.C., Bucci, M., Helmiö, M., Ovaska, J., Soinio, M., Salminen, P., Savisto, N., Nummenmaa, L., Nuutila, P., 2013. Weight Loss After Bariatric Surgery Reverses Insulin-Induced Increases in Brain Glucose Metabolism of the Morbidly Obese. *Diabetes* 62, 2747–2751. <https://doi.org/10.2337/db12-1460>
- Uher, R., Murphy, T., Brammer, M.J., Dalgleish, T., Phillips, M.L., Ng, V.W., Andrew, C.M., Williams, S.C.R., Campbell, I.C., Treasure, J., 2004. Medial Prefrontal Cortex Activity Associated With Symptom Provocation in Eating Disorders. *Am. J. Psychiatry* 161, 1238–1246. <https://doi.org/10.1176/appi.ajp.161.7.1238>
- Uher, R., Yoganathan, D., Mogg, A., Eranti, S.V., Treasure, J., Campbell, I.C., McLoughlin, D.M., Schmidt, U., 2005. Effect of Left Prefrontal Repetitive Transcranial Magnetic Stimulation on Food Craving. *Biol. Psychiatry* 58, 840–842. <https://doi.org/10.1016/j.biopsych.2005.05.043>
- Umabiki, M., Tsuzaki, K., Kotani, K., Nagai, N., Sano, Y., Matsuoka, Y., Kitaoka, K., Okami, Y., Sakane, N., Higashi, A., 2010. The Improvement of Sweet Taste Sensitivity with Decrease in Serum Leptin Levels During Weight Loss in Obese Females. *Tohoku J. Exp. Med.* 220, 267–271. <https://doi.org/10.1620/tjem.220.267>
- USDA, 2015. United States Department of Agriculture Agricultural Research Service (USDA). USDA Food Composition Databases. National Nutrient Database for Standard Reference. Release 28.
- Valentin, V.V., Dickinson, A., O’Doherty, J.P., 2007. Determining the Neural Substrates of Goal-Directed Learning in the Human Brain. *J. Neurosci.* 27, 4019–4026. <https://doi.org/10.1523/JNEUROSCI.0564-07.2007>
- Valladolid-Acebes, I., Fole, A., Martín, M., Morales, L., Victoria Cano, M., Ruiz-Gayo, M., Olmo, N.D., 2013. Spatial memory impairment and changes in hippocampal morphology are triggered by high-fat diets in adolescent mice. Is there a role of leptin? *Neurobiol. Learn. Mem.* 106, 18–25. <https://doi.org/10.1016/j.nlm.2013.06.012>
- Val-Laillet, D., Besson, M., Guérin, S., Coquery, N., Randuineau, G., Kanzari, A., Quesnel, H., Bonhomme, N., Bolhuis, J.E., Kemp, B., Blat, S., Le Huërou-Luron, I., Clouard, C., 2017. A maternal Western diet during gestation and lactation modifies offspring’s microbiota activity, blood lipid levels, cognitive responses, and hippocampal neurogenesis in Yucatan pigs. *FASEB J.* fj.201601015R. <https://doi.org/10.1096/fj.201601015R>
- Val-Laillet, D., Blat, S., Louveau, I., Malbert, C.H., 2010. A computed tomography scan application to evaluate adiposity in a minipig model of human obesity. *Br. J. Nutr.* 104, 1719–1728. <https://doi.org/10.1017/S0007114510002667>
- Val-Laillet, D., Layec, S., Guérin, S., Meurice, P., Malbert, C.-H., 2011. Changes in Brain Activity After a Diet-Induced Obesity. *Obesity* 19, 749–756. <https://doi.org/10.1038/oby.2010.292>
- van der Laan, L.N., de Ridder, D.T.D., Charbonnier, L., Viergever, M.A., Smeets, P.A.M., 2014. Sweet lies: neural, visual, and behavioral measures reveal a lack of self-control conflict during food choice in weight-concerned women. *Front. Behav. Neurosci.* 8. <https://doi.org/10.3389/fnbeh.2014.00184>
- van der Laan, L.N., de Ridder, D.T.D., Viergever, M.A., Smeets, P.A.M., 2011. The first taste is always with the eyes: A meta-analysis on the neural correlates of processing visual food cues. *NeuroImage* 55, 296–303. <https://doi.org/10.1016/j.neuroimage.2010.11.055>



- Van Lieshout, R.J., Taylor, V.H., Boyle, M.H., 2011. Pre-pregnancy and pregnancy obesity and neurodevelopmental outcomes in offspring: a systematic review: Pregnancy obesity and neurodevelopment. *Obes. Rev.* 12, e548–e559. <https://doi.org/10.1111/j.1467-789X.2010.00850.x>
- Verhaeghe, R., Zerrweck, C., Hubert, T., Tréchet, B., Gmyr, V., D’Herbomez, M., Pigny, P., Pattou, F., Caiazzo, R., 2014. Gastric Bypass Increases Postprandial Insulin and GLP-1 in Nonobese Minipigs. *Eur. Surg. Res.* 52, 41–49. <https://doi.org/10.1159/000355678>
- Videbech, P., 2000. PET measurements of brain glucose metabolism and blood flow in major depressive disorder: a critical review. *Acta Psychiatr. Scand.* 101, 11–20. <https://doi.org/10.1034/j.1600-0447.2000.101001011.x>
- Volkow, N.D., Fowler, J.S., Wang, G.-J., Hitzemann, R., Logan, J., Schlyer, D.J., Dewey, S.L., Wolf, A.P., 1993. Decreased dopamine D2 receptor availability is associated with reduced frontal metabolism in cocaine abusers. *Synapse* 14, 169–177. <https://doi.org/10.1002/syn.890140210>
- Volkow, N.D., Wang, G.-J., Baler, R.D., 2011. Reward, dopamine and the control of food intake: implications for obesity. *Trends Cogn. Sci.* 15, 37–46. <https://doi.org/10.1016/j.tics.2010.11.001>
- Volkow, N.D., Wang, G.-J., Telang, F., Fowler, J.S., Goldstein, R.Z., Alia-Klein, N., Logan, J., Wong, C., Thanos, P.K., Ma, Y., Pradhan, K., 2009. Inverse Association Between BMI and Prefrontal Metabolic Activity in Healthy Adults. *Obesity* 17, 60–65. <https://doi.org/10.1038/oby.2008.469>
- Volkow, N.D., Wang, G.-J., Telang, F., Fowler, J.S., Thanos, P.K., Logan, J., Alexoff, D., Ding, Y.-S., Wong, C., Ma, Y., Pradhan, K., 2008. Low dopamine striatal D2 receptors are associated with prefrontal metabolism in obese subjects: Possible contributing factors. *NeuroImage* 42, 1537–1543. <https://doi.org/10.1016/j.neuroimage.2008.06.002>
- Volman, I., Roelofs, K., Koch, S., Verhagen, L., Toni, I., 2011. Anterior Prefrontal Cortex Inhibition Impairs Control over Social Emotional Actions. *Curr. Biol.* 21, 1766–1770. <https://doi.org/10.1016/j.cub.2011.08.050>
- Vorel, S.R., 2001. Relapse to Cocaine-Seeking After Hippocampal Theta Burst Stimulation. *Science* 292, 1175–1178. <https://doi.org/10.1126/science.1058043>
- Vucetic, Z., Kimmel, J., Totoki, K., Hollenbeck, E., Reyes, T.M., 2010. Maternal High-Fat Diet Alters Methylation and Gene Expression of Dopamine and Opioid-Related Genes. *Endocrinology* 151, 4756–4764. <https://doi.org/10.1210/en.2010-0505>
- Vuilleumier, P., Driver, J., 2007. Modulation of visual processing by attention and emotion: windows on causal interactions between human brain regions. *Philos. Trans. R. Soc. B Biol. Sci.* 362, 837–855. <https://doi.org/10.1098/rstb.2007.2092>
- Wadden, T.A., Brownell, K.D., Foster, G.D., 2002. Obesity: Responding to the global epidemic. *J. Consult. Clin. Psychol.* 70, 510–525. <https://doi.org/10.1037/0022-006X.70.3.510>
- Wagner, F., 2002. From First Drug Use to Drug Dependence Developmental Periods of Risk for Dependence upon Marijuana, Cocaine, and Alcohol. *Neuropsychopharmacology* 26, 479–488. [https://doi.org/10.1016/S0893-133X\(01\)00367-0](https://doi.org/10.1016/S0893-133X(01)00367-0)
- Walton, M.E., Bannerman, D.M., Alterescu, K., Rushworth, M.F.S., 2003. Functional Specialization within Medial Frontal Cortex of the Anterior Cingulate for Evaluating Effort-Related Decisions. *J. Neurosci.* 23, 6475–6479. <https://doi.org/10.1523/JNEUROSCI.23-16-06475.2003>
- Wang, G.-J., Geliebter, A., Volkow, N.D., Telang, F.W., Logan, J., Jayne, M.C., Galanti, K., Selig, P.A., Han, H., Zhu, W., Wong, C.T., Fowler, J.S., 2011. Enhanced Striatal

- Dopamine Release During Food Stimulation in Binge Eating Disorder. *Obesity* 19, 1601–1608. <https://doi.org/10.1038/oby.2011.27>
- Wang, G.-J., Volkow, N.D., Felder, C., Fowler, J.S., Levy, A.V., Pappas, N.R., Wong, C.T., Zhu, W., Netusil, N., 2002a. Enhanced resting activity of the oral somatosensory cortex in obese subjects. *Neuroreport* 13, 1151–1155.
- Wang, G.-J., Volkow, N.D., Fowler, J.S., 2002b. The role of dopamine in motivation for food in humans: implications for obesity. *Expert Opin. Ther. Targets* 6, 601–609. <https://doi.org/10.1517/14728222.6.5.601>
- Wang, G.-J., Volkow, N.D., Fowler, J.S., Cervany, P., Hitzemann, R.J., Pappas, N.R., Wong, C.T., Felder, C., 1999. Regional brain metabolic activation during craving elicited by recall of previous drug experiences. *Life Sci.* 64, 775–784. [https://doi.org/10.1016/S0024-3205\(98\)00619-5](https://doi.org/10.1016/S0024-3205(98)00619-5)
- Wang, G.-J., Volkow, N.D., Logan, J., Pappas, N.R., Wong, C.T., Zhu, W., Netusil, N., Fowler, J.S., 2001. Brain dopamine and obesity. *The Lancet* 357, 354–357. [https://doi.org/10.1016/S0140-6736\(00\)03643-6](https://doi.org/10.1016/S0140-6736(00)03643-6)
- Wang, G.-J., Volkow, N.D., Telang, F., Jayne, M., Ma, J., Rao, M., Zhu, W., Wong, C.T., Pappas, N.R., Geliebter, A., Fowler, J.S., 2004. Exposure to appetitive food stimuli markedly activates the human brain. *NeuroImage* 21, 1790–1797. <https://doi.org/10.1016/j.neuroimage.2003.11.026>
- Wang, G.-J., Volkow, N.D., Thanos, P.K., Fowler, J.S., 2009. Imaging of Brain Dopamine Pathways: Implications for Understanding Obesity. *J. Addict. Med.* 3, 8–18. <https://doi.org/10.1097/ADM.0b013e31819a86f7>
- Wardle, J., Sanderson, S., Guthrie, C.A., Rapoport, L., Plomin, R., 2002. Parental Feeding Style and the Inter-generational Transmission of Obesity Risk. *Obes. Res.* 10, 453–462. <https://doi.org/10.1038/oby.2002.63>
- Watson, G.S., Craft, S., 2004. Modulation of memory by insulin and glucose: neuropsychological observations in Alzheimer’s disease. *Eur. J. Pharmacol.* 490, 97–113. <https://doi.org/10.1016/j.ejphar.2004.02.048>
- White, C.L., Pistell, P.J., Purpera, M.N., Gupta, S., Fernandez-Kim, S.-O., Hise, T.L., Keller, J.N., Ingram, D.K., Morrison, C.D., Bruce-Keller, A.J., 2009. Effects of high fat diet on Morris maze performance, oxidative stress, and inflammation in rats: Contributions of maternal diet. *Neurobiol. Dis.* 35, 3–13. <https://doi.org/10.1016/j.nbd.2009.04.002>
- White, N.M., 2009. Some highlights of research on the effects of caudate nucleus lesions over the past 200 years. *Behav. Brain Res.* 199, 3–23. <https://doi.org/10.1016/j.bbr.2008.12.003>
- Whyte, H.E., Findlay, S., Société canadienne de pédiatrie, Comité de la santé de l’adolescent, 2004. Les régimes à l’adolescence. *Paediatr. Child Health* 9, 499–503. <https://doi.org/10.1093/pch/9.7.499>
- Wiemerslage, L., Zhou, W., Olivo, G., Stark, J., Hogenkamp, P.S., Larsson, E.-M., Sundbom, M., Schiöth, H.B., 2017. A resting-state fMRI study of obese females between pre- and postprandial states before and after bariatric surgery. *Eur. J. Neurosci.* 45, 333–341. <https://doi.org/10.1111/ejn.13428>
- Wittmann, B.C., Schott, B.H., Guderian, S., Frey, J.U., Heinze, H.-J., Düzel, E., 2005. Reward-Related fMRI Activation of Dopaminergic Midbrain Is Associated with Enhanced Hippocampus- Dependent Long-Term Memory Formation. *Neuron* 45, 459–467. <https://doi.org/10.1016/j.neuron.2005.01.010>
- Wojnicki, F.H.E., Roberts, D.C.S., Corwin, R.L.W., 2006. Effects of baclofen on operant performance for food pellets and vegetable shortening after a history of binge-type behavior in non-food deprived rats. *Pharmacol. Biochem. Behav.* 84, 197–206. <https://doi.org/10.1016/j.pbb.2006.04.015>

- Wren, A.M., 2008. Gut and Hormones and Obesity, in: Korbonits, M. (Ed.), *Frontiers of Hormone Research*. KARGER, Basel, pp. 165–181. <https://doi.org/10.1159/000115364>
- Wren, A.M., Bloom, S.R., 2007. Gut Hormones and Appetite Control. *Gastroenterology* 132, 2116–2130. <https://doi.org/10.1053/j.gastro.2007.03.048>
- Wu, T., Deng, S., Li, W.-G., Yu, Y., Li, F., Mao, M., 2013. Maternal Obesity Caused by Overnutrition Exposure Leads to Reversal Learning Deficits and Striatal Disturbance in Rats. *PLoS ONE* 8, e78876. <https://doi.org/10.1371/journal.pone.0078876>
- Wyatt, H.R., Grunwald, G.K., Seagle, H.M., Klem, M.L., McGuire, M.T., Wing, R.R., Hill, J.O., 1999. Resting energy expenditure in reduced-obese subjects in the National Weight Control Registry. *Am. J. Clin. Nutr.* 69, 1189–1193. <https://doi.org/10.1093/ajcn/69.6.1189>
- Wyatt, S.B., Winters, K.P., Dubbert, P.M., 2006. Overweight and Obesity: Prevalence, Consequences, and Causes of a Growing Public Health Problem. *Am. J. Med. Sci.* 331, 166–174. <https://doi.org/10.1097/00000441-200604000-00002>
- Wysocki, C.J., Pelchat, M.L., 1993. The effects of aging on the human sense of smell and its relationship to food choice. *Crit. Rev. Food Sci. Nutr.* 33, 63–82. <https://doi.org/10.1080/10408399309527613>
- Xu, J., Li, Y., Lin, H., Sinha, R., Potenza, M.N., 2013. Body mass index correlates negatively with white matter integrity in the fornix and corpus callosum: A diffusion tensor imaging study. *Hum. Brain Mapp.* 34, 1044–1052. <https://doi.org/10.1002/hbm.21491>
- Yager, L.M., Garcia, A.F., Wunsch, A.M., Ferguson, S.M., 2015. The ins and outs of the striatum: Role in drug addiction. *Neuroscience* 301, 529–541. <https://doi.org/10.1016/j.neuroscience.2015.06.033>
- Yokum, S., Ng, J., Stice, E., 2011. Attentional Bias to Food Images Associated With Elevated Weight and Future Weight Gain: An fMRI Study. *Obesity* 19, 1775–1783. <https://doi.org/10.1038/oby.2011.168>
- Zald, D.H., Hagen, M.C., Pardo, J.V., 2002. Neural Correlates of Tasting Concentrated Quinine and Sugar Solutions. *J. Neurophysiol.* 87, 1068–1075. <https://doi.org/10.1152/jn.00358.2001>
- Zeller, M.H., Modi, A.C., Noll, J.G., Long, J.D., Inge, T.H., 2009. Psychosocial Functioning Improves Following Adolescent Bariatric Surgery. *Obesity* 17, 985–990. <https://doi.org/10.1038/oby.2008.644>
- Zheng, H., Shin, A.C., Lenard, N.R., Townsend, R.L., Patterson, L.M., Sigalet, D.L., Berthoud, H.-R., 2009. Meal patterns, satiety, and food choice in a rat model of Roux-en-Y gastric bypass surgery. *Am. J. Physiol.-Regul. Integr. Comp. Physiol.* 297, R1273–R1282. <https://doi.org/10.1152/ajpregu.00343.2009>

**Titre : Impact d'un régime occidental déséquilibré lors de périodes sensibles du développement, de l'obésité, et d'une intervention de type bypass ou restriction calorique sur les réponses neuro-comportementales de jeunes adultes chez le modèle miniporc Yucatan et l'Homme**

**Mots clés :** nutrition, périnatal, adolescence, cerveau, cognition, surpoids, régime, chirurgie bariatrique

**Résumé :** L'exposition au régime occidental (*Western diet*, WD) pendant les périodes critiques du développement est considérée comme un facteur majeur dans l'apparition de l'obésité, notamment morbide, dont le traitement de référence lorsque toutes les autres stratégies (e.g. régime) ont échoué reste la chirurgie bariatrique. Mais la lourdeur de la procédure, associée à certains risques et échecs, justifie le développement de thérapies alternatives. Pour cela, il est essentiel de bien connaître les phénotypes neurocognitifs régulant le comportement alimentaire. L'objectif de cette thèse était d'étudier la dynamique neuro-comportementale hédonique et cognitive d'individus jeunes adultes ayant été exposés au WD soit pendant la période périnatale (projet SLK), soit à l'adolescence (projet HOS), à la fois sur le miniporc (SLK+HOS) et chez l'Homme (HOS). Pour le projet HOS, les tests ont été menés sur des individus normopondéraux (humain et porc), obèses (porc), puis après une perte de poids induite par une restriction calorique associée ou non à un bypass gastrique (porc). Nous avons utilisé des approches psycho-comportementales (tests, questionnaires) et de l'imagerie cérébrale (TEP, SPECT, IRMf).

Chez le miniporc, l'exposition périnatale au WD confère un phénotype cérébral « obèse » et augmente la susceptibilité des descendants au stress, tandis que l'exposition à l'adolescence induit un phénotype cérébral évoquant les troubles addictifs tout en altérant la mémoire de travail. L'étude pilote humaine a permis d'identifier les aires cérébrales recrutées en situation de choix alimentaire posant un dilemme, en particulier le cortex cingulaire et le fusiforme-occipital. L'obésité provoque des attitudes anxio-dépressives associées au grignotage. La perte de poids rétablit un comportement normal et montre une régulation attentionnelle cérébrale en réponse au sucre. Une modulation neuronale par les hormones digestives et/ou le microbiote est fortement soupçonnée. Les analyses physiologiques, histologiques et métabolomiques programmées en perspective de ce travail de thèse devraient apporter des réponses précieuses pour comprendre comment l'axe microbiote-intestin-cerveau est impliqué dans ces modulations neurocognitives induites par le régime et les variations de poids.

**Title : Impact of an unbalanced Western diet during critical periods, obesity and bypass or caloric restriction on the neuro-behavioral responses of young adults in Yucatan minipig and human**

**Keywords :** nutrition, perinatal, adolescence, brain, cognition, overweight, diet, bariatric surgery

**Abstract:** The Western diet (WD) exposure during critical developmental periods is considered as a major factor in the development of obesity, notably morbid obesity, of which the reference treatment when all other strategies (e.g. diet) have failed remains the bariatric surgery. But the invasiveness of this procedure, associated with non-negligible risks and failures, justifies the development of alternative therapies. To this aim, it is essential to understand the brain phenotypes regulating eating behavior. The objective of this thesis was to study the hedonic and cognitive neuro-behavioral dynamics in young adults who had been exposed to WD either during the perinatal period (SLK project), during adolescence (HOS project), both in minipig (SLK + HOS) and humans (HOS). For the HOS project, tests were performed on normal-weight subjects (human and pig), obese subjects (pig), and then after weight loss induced by calorie restriction with or without a gastric bypass (pig).

We used psycho-behavioral approaches (tests, questionnaires) and brain imaging (PET, SPECT, fMRI). In the minipig, perinatal exposure to WD induced an "obese" cerebral phenotype and increases offspring susceptibility to stress, whereas exposure in adolescents induces an addiction-type cerebral phenotype and alters working memory. The human pilot study allowed to identify brain areas recruited in a food-choice situation involving dilemma, particularly the cingulate cortex and fusiform-occipital. Obesity causes anxio-depressive symptoms associated with snacking. Weight loss restores normal behavior and induced attentional brain regulation in response to sugar. Neuronal modulation by digestive hormones and/or microbiota is strongly suspected. Additional physiological, histological, and metabolomic analyzes should provide valuable answers to understand how the microbiota-gut-brain axis is involved in neurocognitive modulations induced by diet and weight variations.