



HAL
open science

Perturbation des processus décisionnels : mise en évidence de vulnérabilités à la consommation de sucre ou d'édulcorants chez la souris

Héloïse Hamelin

► **To cite this version:**

Héloïse Hamelin. Perturbation des processus décisionnels : mise en évidence de vulnérabilités à la consommation de sucre ou d'édulcorants chez la souris. Neurosciences. Université Paris-Saclay, 2021. Français. NNT : 2021UPASL024 . tel-03628361

HAL Id: tel-03628361

<https://theses.hal.science/tel-03628361>

Submitted on 2 Apr 2022

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.

Perturbations des processus décisionnels : mise en évidence de vulnérabilités à la consommation de sucre ou d'édulcorants chez la souris

Thèse de doctorat de l'université Paris-Saclay

École doctorale n°568 Signalisation et réseaux intégratifs en biologie, BioSigne
Spécialité de doctorat : Sciences de la vie et de la santé
Unité de recherche : Université Paris-Saclay, CNRS, Institut des neurosciences Paris-
Saclay, 91190, Gif-sur-Yvette, France.
Référent : Faculté de médecine

Thèse présentée et soutenue à Gif sur Yvette,
le 30 mars 2021, par
Héloïse Hamelin

Composition du Jury

Denis David Professeur, INSERM CESP Univ. Paris Saclay	Président
Katia BEFORT Docteur, UMR CNRS 7364, Univ. Strasbourg	Rapporteur
Mehdi, Khamassi Docteur, UMR CNRS 7222, UPMC	Rapporteur
Stéphanie DAUMAS Docteur, CNRS UMR 8246, INSERM U1130, Sorbonne Université	Examinatrice
Jean-Claude DREHER Docteur, UMR CNRS 5329, Univ. Lyon	Examineur
Sylvie GRANON Professeur, UMR CNRS 9197, Univ. Paris Saclay	Directrice de thèse

Perturbations des processus décisionnels : mise en évidence de vulnérabilités à la consommation de sucre ou d'édulcorants chez la souris

Thèse de doctorat de l'université Paris-Saclay

École doctorale n°568 Signalisation et réseaux intégratifs en biologie, BioSigne
Spécialité de doctorat : Sciences de la vie et de la santé
Unité de recherche : Université Paris-Saclay, CNRS, Institut des neurosciences Paris-Saclay,
91190, Gif-sur-Yvette, France.
Réfèrent : Faculté de médecine

Thèse présentée et soutenue à Gif sur Yvette,
le 30 mars 2021, par
Héloïse Hamelin

Composition du Jury

Denis David Professeur, INSERM CESP Univ. Paris Saclay	Président
Katia BEFORT Docteur, UMR CNRS 7364, Univ. Strasbourg	Rapporteur
Mehdi, Khamassi Docteur, UMR CNRS 7222, UPMC	Rapporteur
Stéphanie DAUMAS Docteur, CNRS UMR 8246, INSERM U1130, Sorbonne Université	Examinatrice
Jean-Claude DREHER Docteur, UMR CNRS 5329, Univ. Lyon	Examineur
Sylvie GRANON Professeur, UMR CNRS 9197	Directrice de thèse

« La connaissance est une navigation dans un océan d'incertitudes à travers des archipels de certitudes »

Edgar Morin, Philosophe, Scientifique, Sociologue (1921-)

Remerciements

Ces années de thèse ont été riches et pleines de rebondissements, il y a eu des moments joyeux, studieux et des moments plus difficiles, mais à aucun de ces moments je ne me suis sentie seule. Je souhaite donc remercier toutes les personnes qui m'ont soutenue et encouragée au cours de ces quelques années dédiées à mon travail de thèse.

Je souhaite tout particulièrement remercier ma directrice de thèse, la professeuse Sylvie Granon. Je te remercie d'avoir cru en ma capacité de réaliser une thèse, deux années de suite. Merci pour toutes les connaissances que tu m'as transmises, j'espère, un jour, savoir transmettre à mon tour ces connaissances aussi aisément que tu sembles le faire. Ces années de thèse m'auront beaucoup appris sur les sciences, le travail en laboratoire au sein d'une équipe, mais également sur moi-même, sur mes capacités d'adaptation, de persévérance et d'autonomie et, plus important, sur les autres, et c'est en grande partie grâce à toi. Merci également pour cette initiation à la sophrologie qui m'aura été bien utile pour limiter le stress de cette rédaction. Merci aussi pour tes conseils pour la suite, ces cinq années (déjà) à travailler à tes côtés seront une source d'inspiration pour mes projets futurs.

Je remercie les docteurs Katia Befort et Mehdi Khamassi d'avoir accepté d'évaluer mon travail de thèse par la lecture de ce manuscrit et d'y apporter éclairage. Je les remercie pour leurs remarques constructives qui m'ont permis d'approfondir ma réflexion.

Je remercie Jean-Marc Edeline et Valerie Doyere de m'avoir accueillie au sein du département, anciennement, « cognition et comportement » et nouvellement « CNN », et permis d'expérimenter pendant mes deux stages de master 2 et pendant ma thèse.

Je souhaite tout particulièrement remercier Elsa Pittaras qui m'a formée à sa tâche comportementale, le *Mouse Gambling Task*. Je te remercie pour tous les conseils que tu m'as donné lors de mon stage de Master 2 et qui m'ont tant servis au cours de cette thèse.

Merci à toute l'équipe « Neurobiologie de la prise de décision », merci Alexis pour toutes ces conversations, plus ou moins proches des sciences, que l'on a eues autour d'un café, pour ta bonne humeur, tes conseils, tes idées et tes encouragements. Merci Anne pour tes questions pertinentes sur mon travail lors des réunions d'équipe et pour tes conseils. Je remercie également Brigitte et Pascale pour toutes les questions et remarques constructives lors de mes présentations orales à l'équipe. Merci Brigitte pour tes mots d'encouragement et Pascale pour m'avoir impliquée dans la préparation de l'IndiQ.

Je remercie chaleureusement tous nos collaborateurs. Merci à Mohammed Taouis pour tous ses conseils et ses idées pour l'étude du métabolisme. Merci Ghislaine pour les expérimentations que tu as effectuées et pour toutes les discussions que nous avons eues pendant ces expérimentations. Merci à Jacques Callebert pour les dosages des monoamines et ses conseils sur leur analyse et leur interprétation. Enfin, un grand merci à Claire Rampon et

Remerciements

Cédric Florian de m'avoir accueillie au laboratoire CBI. Merci Cédric de m'avoir si bien encadrée et guidée lors de ce passage à Toulouse. Merci de ta patience pour m'expliquer tous les protocoles et pour ta gentillesse.

Je souhaite également remercier l'équipe de la Maison d'initiation et de sensibilisation aux Sciences, ou MiSS pour les intimes ! Merci de m'avoir accueillie pour ma mission de médiation. Merci à Valérie pour ce beau projet qu'est la MiSS, pour ta gentillesse et tes conseils sur la médiation scientifique qui me seront utiles. Merci à Elisabeth et Sylvie pour tout ce que vous faites à la MiSS. Et merci à tous les animateurs doctorants, stagiaires ou en services civiques et tout particulièrement à la super « team Histoire », Lydia, Raphaëlle, Timothée, Sébastien. J'espère que nous pourrons nous revoir bientôt autour d'un café ou d'un verre.

Un très grand merci à toutes les personnes qui m'ont aidé pour les expérimentations. Merci à Benjamin, Evy, Mathieu, Marine, Melissa et Jeremy pour votre assiduité, votre aide et votre bonne humeur lors de vos stages respectifs.

Merci à Nathalie et Bernadette pour vos conseils lorsque mes immunohistochimies refusaient obstinément de fonctionner et aussi pour toutes ces petites conversations échangées au détour du couloir.

Un grand merci à toute l'équipe de zootechnie pour son aide, le soin apporté aux souris et leurs conseils.

Merci à tous ceux qui ont partagé mon quotidien au laboratoire, vous croiser et échanger quelques mots a toujours été un plaisir. Merci à Cyrille Vaillend de m'avoir donné l'occasion d'expérimenter un peu plus avec les Intellicages, pour son projet et pour toutes les discussions intéressantes que nous avons pu avoir au sujet de protocoles à réaliser avec ce dispositif.

Je souhaite présenter un énorme merci à mes collègues et amis. Lora, merci pour ton soutien et cette amitié qui s'est développée au cours de ces années de thèse et qui m'est à présent très chère. Cyril, merci à toi pour m'avoir supportée, aidée et apportée tant de fois le café pendant les moments difficiles et pour toutes ces conversations parsemées de répliques de Kaamelott : j'« en ai gros » maintenant que ces moments seront moins fréquents. Nastasia, merci pour ton amitié, ta façon d'être qui m'a toujours donné du baume au cœur et tes paroles si touchantes lors de ma rédaction. Merci Chloris pour ton soutien et toutes ces discussions. Merci à vous tous pour tous ces moments passés ensemble.

Je remercie aussi tous les autres doctorants et stagiaires du laboratoire qui m'ont soutenue, Elie, Amandine, Dounia, Anaïs, Laurine, Sloane, Lisa, Fanny, Juliette. Merci à vous tous.

Un grand merci à tous mes amis, particulièrement Ysalis, Benjamin, Kurgan, Adrian. Merci à vous pour votre soutien et vos encouragements et de m'avoir permis de m'évader du monde scientifique de temps en temps.

Enfin, je remercie de tout cœur ma famille, mes parents d'avoir cru en leur fille et de m'avoir toujours laissé le choix de mes études et poussée à donner le meilleur de moi-même. Ma sœur

Remerciements

adorée, Idaline, d'avoir toujours été là dans les bons comme dans les mauvais moments et pour tout son travail de relecture de ma thèse pour y chasser les fautes d'orthographe et d'inattention. Merci à mes grands-parents, à mes tantes, à Aurélien, Aline et Guillaume. Merci d'être toujours présents pour moi et de me soutenir.

Et un immense merci à Edouard d'avoir vécu au quotidien l'avancée de cette thèse, d'avoir subi les sautes d'humeur et le stress dus à l'écriture, et d'avoir tenu bon et trouver le moyen d'avoir tant d'attention et de patience.

Merci à tous pour votre soutien et vos encouragements qui m'ont permis d'arriver à ce moment charnière : la fin de ma thèse.

Sommaire

Sommaire	7
Liste des figures	12
Liste des tableaux :	17
Liste des abréviations	18
Préambule.....	21
Préambule.....	22
Introduction générale.....	24
Introduction générale.....	25
I. La prise de decision.....	25
1. Qu'est que la prise de décision	25
A. Définitions	25
B. Les différentes étapes de la prise de décision.....	26
2. Bases neurobiologique et anatomique de la prise de décision.....	28
A. Rôle fondamental du cortex préfrontal.....	28
A. Autres structures impliquées dans la prise de décision	39
B. Neurotransmetteurs de la prise de décision	43
3. Facteurs modulant la prise de décision	54
A. Adolescence.....	54
B. Existence de différences interindividuelles des stratégies de prise de décision	62
Conclusion.....	70
Préambule à la seconde partie	73
II. Décision et système de la récompense	74
1. Le système de la récompense.....	74
A. Qu'est-ce qu'une récompense ?	74
B. Le système de la récompense et la prise de décision : base neuronale	79
C. Les différents types de récompense	83
D. Perturbations du système de la récompense et répercussions sur la prise de décision ..	85
2. Le sucre et les édulcorants comme perturbateurs du système de la récompense... 90	
A. Le sucre et le goût	90
B. Récepteurs au goût sucré et perception	94
C. Sucre et édulcorants : un empoisonnement en douceur ?.....	99
Conclusion.....	106

Sommaire

. Objectifs de thèse	108
Objectifs de thèse :	109
Matériels et méthodes.....	113
Matériels et méthodes communs	114
I. Les animaux	114
II. Déclaration Ethique	114
III. Concentration et consommation des boissons sucrées	115
1. Choix des doses de sucre, de saccharine et de sucralose	115
2. Apports journaliers des différentes consommations	115
IV. Analyses statistiques.....	116
1. Expériences de comportement	116
A. Formation des sous-groupes en Mouse Gambling Task	116
B. Analyses entre les groupes de consommations	116
2. Données du métabolisme	118
3. Données de qRT-PCR Drd1, Drd2 et DAT	118
4. Pour toutes les données	118
Partie Résultats	119
Chapitre premier : Les comportements de prise de décision, modulation par la consommation continue de substances sucrées ou édulcorées.	120
I. La prise de décision dans un contexte de gambling : perturbations des performances lors du Mouse Gambling Task par la consommation continue de substances sucrées ou édulcorées.	120
1. Matériels et Méthodes	120
A. Préférence de choix et doses d'édulcorants	121
B. Le Mouse Gambling Task.....	125
2. Sucre et édulcorant, préférences et choix des doses.	128
3. La prise de décision dans un contexte de Gambling : le Mouse Gambling Task	130
A. Effet de la consommation du sucre 0 1%	130
B. Effet de la consommation d'édulcorants	133
4. Perturbation du système de la récompense au cours du développement	140
A. Performances	140
B. Score de rigidité et latence de choix	141
5. Impact d'une consommation de plus longue durée sur la prise de décision en mouse gambling task	144
A. Performance	144
B. Score de rigidité et latence de choix	145
6. Impact du temps de consommation ou de la période à laquelle la consommation débute, comparaison des différents groupes.	147

A.	Comparaison de la consommation courte à l'âge adulte et de la consommation précoce commençant à l'adolescence	147
7.	Effet de la durée ou de la période de début de consommation	152
A.	Performances	152
B.	Score de rigidité et latence de choix	153
II.	La prise de décision dans un contexte social : perturbation de l'interaction sociale chez le modèle murin par une consommation continue de substances sucrées ou édulcorées.	156
1.	Matériels et méthodes	156
2.	Résultats	163
A.	Modification des comportements par la consommation de sucre 1%	163
B.	Modification des comportements par la consommation d'édulcorants (saccharine 0.012% et 0.1% et sucralose 0.008%).....	167
C.	Répartition du temps entre les différents comportements en fonction des substances sucrées ou édulcorées.....	170
D.	Vocalisations ultrasonores chez la souris lors du test de SIT, impact des consommations sucrées.....	172
E.	Comportements sociaux et vocalisations ultrasonores chez la souris, effets des consommations de substances sucrées ou édulcorées	173
3.	Modification du comportement social par la consommation continue de substances sucrées et édulcorées de la souris adolescente	176
A.	Modification des contacts sociaux	176
B.	Modification des comportements d'échappement et de poursuite.....	179
C.	Modification des comportements de stop.....	180
D.	Modification des comportements du visiteur.....	181
III.	Consommation de substances sucrées ou édulcorées, impact sur la motivation, la consommation alimentaire et l'anxiété.....	184
1.	Matériels et méthodes	184
2.	Motivation et apprentissage en chambre de Skinner chez la souris adulte, impact d'une consommation de substances sucrées ou édulcorées sur une tâche de type FR1.	190
3.	Impact de la consommation des substances sucrées ou édulcorées, sucre 1% et saccharine 0.1%, chez la souris à partir de l'adolescence	193
4.	Consommation alimentaire et comportements spontanés.....	194
A.	Test de la consommation alimentaire.....	194
B.	Test des comportements spontanés.....	194
5.	Consommation de substances sucrées ou édulcorées et anxiété.....	195
A.	EPM.....	196
B.	NSF.....	197
6.	Evolution des préférences après consommation	198

Chapitre 2 : Etude de la Neurochimie et de l'activité cérébrale : recherche de marqueurs de la perturbation de la prise de décision.....	201
I. Activité neuronale des régions clés de la prise de décision et du système de la récompense.....	201
1. Matériel et Méthodes	202
A. Immunohistochimie c-Fos	202
B. Quantification du marquage régionale de la protéine c-Fos	203
2. Activité neuronale chez les animaux adultes après une tâche	204
3. Activité neuronale chez les animaux adultes à l'état basal.....	208
II. Perturbation du système de la récompense par la consommation de substances sucrées ou édulcorées et transmissions monoaminergiques.....	209
1. Matériels et méthodes	209
2. Résultats.....	211
A. Niveau des monoamines cérébrales des animaux adultes	211
A. Niveau des monoamines cérébrales après consommation précoce.....	213
B. Niveaux de monoamines cérébrales à la suite d'une consommation longue de substances sucrées ou édulcorées chez l'adulte.....	215
3. Expression des récepteurs de la dopamine.....	218
III. Etude de l'impact de la consommation de substances sucrées ou édulcorées sur le métabolisme.	219
1. Matériels et méthodes	219
2. Résultats des poids des animaux.....	221
A. Poids des animaux adultes	221
B. Poids des animaux consommateurs à partir de l'adolescence	222
3. Tolérance au glucose et à l'insuline, mesure de la glycémie à la suite d'une consommation de substances sucrées ou édulcorées.....	222
A. Test de tolérance au glucose et test de tolérance à l'insuline chez l'adulte.....	222
B. Test de tolérance au glucose et test de tolérance à l'insuline chez les animaux ayant consommé à partir de l'adolescence	223
4. Mesures des marqueurs d'altérations du métabolisme	224
Chapitre 3 : Variabilité individuelle : émergence de profil comportementaux et marqueur de vulnérabilité.....	227
I. Méthodes de discrimination de sous-groupes	227
II. Mise en place de stratégies distinctes dans le MGT,.....	229
1. Mise en place des stratégies et consommation des substances sucrées ou édulcorées à l'âge adulte	229
A. Groupe de stratégie des animaux contrôles	229
B. Groupe de stratégie des animaux consommateurs de sucre 1%.....	231
C. Groupes de stratégies des animaux consommateurs d'édulcorants.....	234

Sommaire

2.	Mise en place des stratégies de prise de décision après consommation à l'adolescence	242
A.	Performances	242
A.	Score de rigidité et latence de choix	244
III.	Recherche de variabilité individuelle dans les comportements sociaux.....	251
1.	Recherche de variabilité individuelle chez les animaux adultes contrôles	251
A.	Corrélation entre vocalisations ultrasonores et temps de contact initié par l'hôte : point de départ de la recherche de variabilité	251
B.	Sous-groupes de vocalisations et comportements sociaux	252
C.	Recherche de variabilité à partir des contacts sociaux en SIT.....	255
2.	Variabilité individuelle chez les animaux consommateurs de sucre 1%	257
A.	Recherche de la variabilité individuelle chez les animaux consommateurs de sucre 1% à partir des vocalisations.....	257
B.	Recherche de la variabilité individuelle à partir des contacts sociaux initiés par l'hôte. 260	
3.	Variabilité individuelle chez les animaux consommateurs d'édulcorants	262
A.	Recherche de profil à partir des vocalisations des animaux consommateurs de saccharine 0.1%262	
B.	Recherche de de profils à partir des contacts sociaux.	265
	268
	Discussion	269
	Discussion	270
1.	Objectifs et hypothèses	270
2.	Consommation de sucre : vers une dévaluation de la récompense ?	273
3.	Consommation d'édulcorants	285
4.	Consommations précoces et durée de consommation.....	294
	Conclusion et perspectives	301
	Conclusion et perspectives	302
	Limitations	304
	Bibliographie.....	305
	Bibliographie.....	306

Table des figures

Figure 1. Les quatre étapes de la prise de décision (d'après Doya, 2008).	27
Figure 2. Le cortex préfrontal chez le rongeur et l'humain.	29
Figure 3. Photographie du crâne de Phineas Gage (A) et reconstruction en trois dimensions de la trajectoire de la barre à mine à partir du crâne (B)(Damasio et al., 1994 ; Ratiu et al., 2004).	30
Figure 4. Connectivité du cortex orbitofrontal (d'après Rolls, 2019).	33
Figure 5. Représentation schématique de la localisation du cortex insulaire chez l'humain (gauche) et la souris (droite).	34
Figure 6. Schéma de la connectivité de l'insula avec les structures corticales et sous corticales.	35
Figure 7. Modèle de l'implication du cortex préfrontal dans la prise de décision.	38
Figure 8. Voie de biosynthèse et structure chimique de la dopamine.	44
Figure 9. Schéma résumé de la synthèse et de la libération de dopamine.	46
Figure 10. Les voies dopaminergiques.	48
Figure 11. Schéma de la synthèse des différentes monoamines : dopamine, noradrénaline, adrénaline, sérotonine et histamine (en rouge).	51
Figure 12. Représentation schématique de la synthèse et du transport de la sérotonine.	52
Figure 13. Corrélation entre le développement du lobe frontal et le quotient intellectuel.	57
Figure 14. Schéma de l'inhibition dopaminergique du cortex préfrontal.	60
Figure 15. Répartition normale des stratégies mises en place par les individus lors d'une tâche de prise de décision complexe et ambiguë.	65
Figure 16. Effet du stress sur la proportion de choix risqués en fonction du niveau d'anxiété des individus.	68
Figure 17. Implication des structures cérébrales et des neurotransmetteurs dans les différentes étapes de la prise de décision.	70
Figure 18. Représentation schématique du conditionnement pavlovien.	76
Figure 19. Schéma des composantes de la récompense : l'apprentissage (« Learning »), la motivation (« Wanting ») et l'émotion (« Licking »).	78
Figure 20. Représentation schématique de l'implication du noyau accumbens dans le système de la récompense.	81
Figure 21. Structure chimique du sucre.	90
Figure 22. Illustration des bourgeons gustatifs.	92
Figure 23. Représentation schématique des différents types de papilles gustatives et de leur localisation.	93
Figure 24. Schéma des différents récepteurs du goût.	94
Figure 25. Représentation schématique du récepteur au goût sucré.	95
Figure 26. Cascade de signalisation cellulaire de l'activation du récepteur T1R2-T1R3.	96
Figure 27. Représentation schématique des différents organes exprimant le récepteur au goût sucré. (D'après Yarmolinsky et al., 2009)	97
Figure 28. Schéma de la transmission de l'information gustative chez la souris (à gauche) et chez l'humain (à droite).	98
Figure 29. Structure chimique de la saccharine.	101
Figure 31. Schéma de la synthèse du sucralose à partir du sucre. (D'après AlDeeb et al., 2013).	102
Figure 30. Exemple d'édulcorants naturels ou artificiels, numéro d'identification dans l'alimentation et pouvoir sucrant par rapport au sucre.	102
Figure 32. Schéma de l'excrétion de la saccharine et du sucralose. (D'après Magnuson et al., 2016).	103
Figure 33. Résultats de préférence au sucre (A) et niveau de sérotonine dans le cortex orbitofrontal (B) en fonction des performances de choix des souris.	109
Figure 34. Exemple de configuration (non exhaustif) de choix possibles lorsque le score de rigidité est de 50% avec une préférence pour l'option 1.	117
Figure 35 . Photo du dispositif d'Intelligence.	121
Figure 36 Détermination de la dose de saccharine 0.012% n'induisant pas de préférence avec le sucre 1%.	123

Figure 37. Test de la préférence entre la dose de 0.0016% de sucralose et le sucre 1% chez des souris naïves..	124
Figure 38 Schéma du déroulement de la consommation et des expérimentations de Mouse Gambling Task.	125
Figure 39. Photo du labyrinthe de Mouse Gambling Task.	126
Figure 40. Schéma du déroulement d'un essai dans la tâche de Mouse Gambling Task.	127
Figure 41. Préférence d'animaux naïfs aux substances sucrées et édulcorées pour le sucre ou la saccharines 0.1%.	128
Figure 42. Préférence des animaux pour l'eau, le sucre 1% ou la saccharine 0.012% et 0.1% en comparaison du sucralose 0.008%.	129
Figure 43. Performances en Mouse Gambling Task des animaux n'ayant consommés que de l'eau.	130
Figure 44. Performance en Mouse Gambling Task des animaux consommateurs de sucre 1% à l'âge adulte..	131
Figure 45. Impact de la consommation continue de sucre 1% sur le score de rigidité.	132
Figure 46. Impact de la consommation continue de sucre 1% le temps de choix.	133
Figure 47. Impact d'une consommation de saccharine (0.012% et 0.1%) sur les performances de choix.	134
Figure 48. Impact de la consommation de saccharine (0.012% et 0.1%) sur le score de rigidité.	135
Figure 49. Impact de la consommation continue de saccharine (0.012% et 0.1%) sur le temps de choix en Mouse Gambling Task.	136
Figure 50. Impact d'une consommation de sucralose 0.008% sur les performances de MGT.	137
Figure 51. Impact de la consommation de sucralose 0.008% sur le score de rigidité.	138
Figure 52. Impact d'une consommation de sucralose 0.008% sur les temps de choix.	139
Figure 53. Performance des animaux contrôles adolescents.	140
Figure 54. Impact de la consommation précoce de sucre 1% et de saccharine 0.1% sur les performances.	141
Figure 55. Impact de la consommation précoce de sucre 1% et de saccharine 0.1% sur le score de rigidité.	142
Figure 56. Impact de la consommation précoce de sucre 1% et de saccharine 0.1% sur le temps de choix.	143
Figure 57. Impact de la consommation prolongée de sucre 1% et de saccharine 0.1% sur les performances.	145
Figure 58. Impact de la consommation prolongée de sucre 1% et de saccharine 0.1% sur le score de rigidité.	146
Figure 59. Impact de la consommation prolongée de sucre 1% et de saccharine 0.1% sur le temps de choix.	147
Figure 60. Impact de la période de début de la consommation de saccharine 0.1% sur les performances.	148
Figure 61. Impact de la période de début de la consommation de sucre 1% sur les performances.	148
Figure 62. Impact de la période de début de la consommation de sucre 1% sur le score de rigidité.	149
Figure 63 Impact de la période de début de la consommation de saccharine 0.1% sur le score de rigidité.	150
Figure 64. Impact de la période de début de la consommation de sucre 1% sur le temps de choix.	151
Figure 65. Impact de la période de début de la consommation de saccharine 0.1% sur le temps de choix.	151
Figure 66. Impact de la période de début de la consommation et du temps de consommation de sucre 1% (gauche) ou de saccharine 0.1% (droite) sur les performances de choix.	152
Figure 67. Impact de la période de début de la consommation et du temps de consommation de sucre 1% sur les scores de rigidité.	153
Figure 68. Impact de la période de début de la consommation et du temps de consommation de sucre 1% sur la latence de choix.	154
Figure 69. Schéma du déroulement des consommations de boissons et des expérimentations de SIT.	157
Figure 70. Photo du dispositif du test d'interaction sociale (SIT).	158
Figure 71. Classification des vocalisations (Adapté de Chabout et al., 2012).	162
Figure 72. Contacts et exploration effectuée par les animaux contrôles. n=13.	164
Figure 73. Effet de la consommation de sucre 1% sur les contacts initiés par l'hôte et l'exploration.	165
Figure 74. Effet de la consommation de sucre sur le nombre de stop pendant les 8 minutes.	165
Figure 75. Effet de la consommation de sucre sur les contacts sociaux cours des quatre dernières minutes.	166
Figure 76. Effet de la consommation d'édulcorants sur les contacts sociaux et l'exploration.	168
Figure 77. Effet de la consommation d'édulcorants sur les « stop ».	169
Figure 78. Effet de la consommation d'édulcorants sur les comportements sociaux lors des quatre dernières minutes.	170

Figure 79. Répartition du temps entre les comportements sociaux.	171
Figure 80. Effet de la consommation de substances sucrées et édulcorées sur les fréquences minimales (en haut) et maximales (en bas) des vocalisations ultrasonores.	172
Figure 81. Effet de la consommation des substances sucrées ou édulcorées sur l'évolution du nombre de vocalisation entre les quatre premières et les quatre dernières minutes.	173
Figure 82. Corrélation des contacts sociaux et des vocalisations ultrasonores des animaux contrôles, n=13.	174
Figure 83. Corrélation des contacts sociaux et des vocalisations ultrasonores des animaux contrôles, n=13.	175
Figure 84. Corrélation des contacts sociaux et des vocalisations ultrasonores des animaux consommateurs de sucre 1%.	176
Figure 85. Evolution des temps de contact sociaux au cours des 8 minutes de test.	177
Figure 86. Détails des contacts sociaux et de leur évolution au cours de la tâche.	178
Figure 87. Evolution du nombre (gauche) et du temps de poursuite (droite).	179
Figure 88. Evolution du nombre (gauche) et du temps d'échappement de l'hôte (droite).	180
Figure 89. Evolution du nombre (gauche) et du temps de stop de l'hôte (droite).	180
Figure 90. Comportements sociaux des visiteurs.	182
Figure 91. Déroulement de la consommation pour la tâche appétitive en chambre de Skinner.	184
Figure 92. Photo des chambres de Skinner.	186
Figure 93. Photographie du dispositif.	188
Figure 94. Photographie du dispositif.	189
Figure 95. Impact de la consommation de sucre 1% et des édulcorants sur les performances.	191
Figure 96. Impact des consommations de substances sucrées ou édulcorées à partir de l'adolescence sur les consommations.	193
Figure 97. Consommation alimentaire.	194
Figure 98. Comportements spontanés.	195
Figure 99. Comportements anxieux ou risqués.	196
Figure 100. Comportements anxieux et consommation alimentaire.	197
Figure 101. Préférences des animaux adultes après la consommation de substance sucrées pendant 5 semaines.	199
Figure 102. Schéma du déroulement de l'immunohistochimie c-Fos après la tâche appétitive en chambre de Skinner et à l'état basal.	202
Figure 103. La consommation de substance sucrées perturbe l'activité neuronale après une tâche appétitive..	205
Figure 104. Impact de la consommation sur l'activité du cortex gustatif et de l'insula antérieure.	206
Figure 105. La consommation de sucre 1% et de saccharine 0.012% impacte l'activité du striatum dorso médian.	207
Figure 106. Impact de la consommation sur l'activité neuronale à l'état basal.	208
Figure 107. Schéma du déroulement du dosage des monoamines cérébrales des récepteur dopaminergique en RTPCRq.	210
Figure 108. Modification des niveaux de dopamine par la consommation de sucre ou de saccharine.	212
Figure 109. Modification des niveaux de dopamine et de sérotonine par la consommation de sucralose 0.008%.	213
Figure 110. Modification des niveaux de monoamines à la suite d'une consommation précoce.	214
Figure 111. Modifications des niveaux de monoamines à la suite d'une consommation longue.	215
Figure 112. Modification de l'expression des récepteurs D1 et D2 à la dopamine.	218
Figure 113. Schéma du déroulé des expérimentations sur le métabolisme chez les animaux consommateurs à l'âge adulte ou à partir de l'adolescence.	219
Figure 114. Poids des animaux.	221
Figure 115. Poids des animaux consommateurs à partir de l'adolescence.	222
Figure 116. Impact de la consommation sur la tolérance au glucose et à l'insuline.	223
Figure 117. Impact de la consommation à partir de l'adolescence sur la tolérance au glucose et à l'insuline..	224
Figure 118. Mesure des marqueurs d'altérations du métabolisme dans l'hypothalamus et l'hippocampe.	225
Figure 119. Représentation graphique de la répartition en sous-groupes, exemple des stratégies en MGT	228

Table des figures

Figure 120. Stratégie individuelle. Moyenne \pm SEM.	229
Figure 121. Score de rigidité en fonction du groupe de stratégie.	230
Figure 122. Evolution de la latence de choix des sous-groupes.	231
Figure 123. Stratégies individuelles.	232
Figure 124. Score de rigidité en fonction du groupe de stratégie.	233
Figure 125. Evolution de la latence de choix des différents sous-groupes.	234
Figure 126. Stratégies individuelles des animaux consommateur de saccharine 0.012% et 0.1%.	235
Figure 127. Stratégies individuelles des animaux consommateur de sucralose 0.008%.	236
Figure 128. Score de rigidité des animaux saccharine 0.012% et 0.1% en fonction du groupe de stratégie.	238
Figure 129. Score de rigidité des animaux consommateurs de sucralose 0.008% en fonction du groupe de stratégie.	239
Figure 130. Evolution de la latence de choix des différents sous-groupes consommateurs de saccharine.	240
Figure 131. Evolution de la latence de choix des différents sous-groupes sucralose 0.008%.	240
Figure 132. Stratégies individuelles des animaux consommateur à partir de l'adolescence.	243
Figure 133. Score de rigidité des animaux consommateurs à partir de l'adolescence en fonction du sous-groupe de stratégie.	246
Figure 134. Evolution de la latence de choix des différents sous-groupes.	248
Figure 135. Distribution des animaux contrôles en sous-groupes à partir de la variabilité individuelle de vocalisation. s	252
Figure 136. Données individuelles du temps de contact initiée par l'hôte pour les quatre premières et les quatre dernières minutes.	253
Figure 137. Données individuelles du temps d'exploration pour les quatre premières et dernières minutes.	253
Figure 138. Données individuelles du temps de dominance pour les quatre premières et dernières minutes.	254
Figure 139. Données individuelles pour les fréquences maximales de vocalisation.	254
Figure 140. Données individuelles du temps de contact initié par l'hôte pour les quatre premières et les quatre dernières minutes.	255
Figure 141. Données individuelles du temps de dominance pour les quatre premières et dernière minute.	256
Figure 142. Données individuelles du temps d'exploration pour les quatre premières et dernière minute.	256
Figure 143. Distribution en sous-groupes à partir du graphique en nuage de points du pourcentage de temps de contact en fonction du nombre d'USV de 0 à 4 min.	257
Figure 144. Données individuelles du temps de contact initié par l'hôte pour les quatre premières et les quatre dernières minutes.	258
Figure 145. Données individuelles du temps d'exploration et de dominance pour les quatre premières et dernières minutes.	259
Figure 146. Données individuelles des fréquences maximales des vocalisations émises lors des quatre premières minutes.	260
Figure 147. Données individuelles du temps d'exploration (gauche) et de dominance (droite) pour les quatre premières et les quatre dernières minutes.	261
Figure 148. Données individuelles du temps de contact initiée par l'hôte pour les quatre premières et les quatre dernières minutes.	261
Figure 149. Données individuelles de fréquences maximales de vocalisation pour les quatre premières minutes.	262
Figure 150. Données individuelles du temps de contacts initié par l'hôte pour les quatre premières et les quatre dernières minutes.	263
Figure 151. Distribution en sous-groupes à partir du graphique en nuage de points du pourcentage de temps de contact en fonction du nombre d'USV de 0 à 4 min.	263
Figure 152. Données individuelles du temps d'exploration.	264
Figure 153. Données individuelles du temps de dominance des animaux consommateurs de saccharine 0.1%.	264
Figure 154. Données individuelles de fréquences maximales de vocalisation pour les quatre premières minutes des animaux consommateurs de saccharine 0.1%.	265
Figure 155. Variabilité individuelle des animaux consommateurs de saccharine 0.012% pour les quatre premières et les quatre dernières minutes du test de SIT.	266

Table des figures

<i>Figure 156. Données individuelles du temps de contacts initiés par l'hôte pour les quatre premières et les quatre dernières minutes.</i>	267
<i>Figure 157. Représentation schématique simplifiée du circuits fronto-accumbo-amygdalien dépendant de la transmission dopaminergique (Adapté de Jenni et al., 2017)..</i>	277
<i>Figure 158. Représentation schématique de la transmission dopaminergique préfrontale dans le contrôle de l'action dirigée vers la récompense. (D'après Jenni et al., 2017).</i>	280
<i>Figure 159. Proposition de schéma de l'impact du sucre sur les circuits neuronaux de prise de décision..</i>	284
<i>Figure 160. Proposition de schéma de l'impact de la consommation de saccharine sur les circuits neuronaux de la prise de décision.</i>	293
<i>Figure 161. Proposition de l'effet du sucre ou des édulcorants sur les différentes étapes de la prise de décision..</i>	302

Liste des tableaux :

<i>Tableau 1 Récapitulatif des différentes doses de saccharine testées par rapport au sucre 1%.....</i>	<i>122</i>
<i>Tableau 2. Comportements observés lors du test d'interaction sociale (SIT).</i>	<i>160</i>
<i>Tableau 3. Tableau résumé de l'effet d'une consommation plus ou moins longue, tardive (âge adulte) ou précoce (adolescence) de sucre ou d'édulcorants.</i>	<i>217</i>
<i>Tableau 4. Tableau résumé de l'effet de la consommation précoce (à l'adolescence, bleu) ou prolongée (9 semaines, violet) de sucre ou de saccharine.....</i>	<i>249</i>

Liste des abréviations

- 5HIAA : 5-Hydroxyindolacétique
- 5HT : 5-Hydroxytryptamine ou sérotonine
- 5HTP : 5-Hydroxytryptophane
- AC : Adénylate cyclase
- AADC : Amino-acide aromatique décarboxylase
- ACTH : *Adrenocorticotropic Hormone*
- AMPc : Adenosine MonoPhosphate cyclique
- Amy : amygdale
- ARNm : Acide ribonucléique messenger
- ATP : Adénosine Triphosphate
- ATV : Aire tegmentale ventrale
- BLA : Noyau basolatéral de l'amygdale
- BSR : *Brain stimulation reward*
- CCA : Cortex cingulaire antérieur
- CG : Cortex gustatif
- CIns : Cortex insulaire
- COF : Cortex orbitofrontal
- COFdI : Cortex orbitofrontal dorso latéral
- COFl : Cortex orbitofrontal latéral
- COFm : Cortex orbitofrontal médian
- COFv : Cortex orbitofrontal ventral
- COFvl : Cortex orbitofrontal ventro-latéral
- CPF : Cortex préfrontal
- CPFIl : Cortex préfrontal latéral
- CPFm : Cortex préfrontal médian
- CPFv : Cortex préfrontal ventral
- CPU : Caudé Putamen
- DA : Dopamine

Listes des abréviations

- FSH : *Follicle Stimulating Hormone*
- GnRH : *Gonadotropin Releasing Hormone*
- GTT : *Glucose Tolerance Test*
- HL : Hypothalamus latéral
- HPA : axe Hypothalamo-hypophyso-surrénale
- HPC : Hippocampe
- HPG : axe Hypothalamo-hypophyso-Gonadique
- HPLC : chromatographie liquide à haute performance
- IGT : *Iowa Gambling Task*
- IL : Cortex infralimbique
- IP₃ : Inositol triphosphate
- ITT : *Insulin Tolerance Test*
- LH : *Luteinizing Hormone*
- MAP : *Mitogen activated protein*
- MGT : *Mice Gambling Task*
- Mot : Cortex moteur
- NAcc : Noyau accumbens
- NAd : Noradrénaline
- NGS : *Normal Goat Serum*
- NST : Noyau du Tractus Solitaire
- OMS : Organisation Mondiale de la Santé
- PbN : Noyau Para-brachial
- PBS : *Phosphate buffer saline*
- PBST : *Posphate buffer saline triton*
- PKA : Phosphokinase A
- PN : Post natal
- PrL : Cortex prélimbique
- ROI : Région d'intérêt
- RCPG : Récepteur couplé aux protéines G
- RTqPCR : *Retrotranscription quantitative protein chain reaction*
- SDL : Striatum dorso-latéral

Listes des abréviations

- SDM : Striatum dorso-médian
- SIT : *Social Interaction Task*
- SN : Substance noire
- TO 5HT : *Turn-over* de la sérotonine
- TO DA : *Turn-over* de la dopamine
- TPR : *Transient Receptor Potential*
- TR : *Taste Receptor*
- VPM : Noyau thalamique Ventro-Postero-Médian

Préambule

Préambule

Nous effectuons tous des décisions au quotidien. Elles sont plus ou moins complexes, ou faciles à prendre, et peuvent avoir des conséquences à long terme. Décider de ce que nous allons manger le midi ou décider de déménager à l'autre bout du monde n'implique pas les mêmes conséquences et demande de prendre en compte un nombre différent d'indices environnementaux et individuels.

Prendre des décisions, et surtout des décisions adaptées, est essentiel à notre survie. Cependant, différents individus face à un même choix ne décideront pas de la même manière. Est-ce que, comme Alice face à un flacon portant l'inscription « bois-moi », nous aurions décidé de boire avec pour seule pensée « Non, je vais d'abord voir, se dit-elle, si le mot *poison* y est, ou non, mentionné » (Lewis Carroll) ? Et finalement boire sans aucune idée des conséquences de ce geste ?

Alice a pris bien des décisions risquées au cours de son périple et comme elle, une partie de la population présente plus de propension pour les choix risqués ou à l'inverse pour des choix plus sûrs.

Cependant, Alice pouvait-elle vraiment effectuer un choix éclairé ? Face à une situation nouvelle et fantastique, elle n'avait que peu d'expériences auxquelles comparer sa situation et ne pouvait se servir de ses connaissances pour effectuer son choix.

En effet, nos choix sont guidés par nos expériences que ces dernières soient volontaires, issues des choix effectués auparavant, ou involontaires, dépendantes de notre environnement.

Les facteurs environnementaux auxquels nous sommes confrontés en permanence tout au long de notre vie construisent, modèlent et, éventuellement, perturbent nos comportements et les fonctions cérébrales qui les sous-tendent, révélant et accentuant encore les différences entre les individus.

Ainsi, ce travail de thèse se propose d'explorer une perturbation non pathologique des fonctions cérébrales et des réseaux sous-jacents, le système de la récompense, par la consommation de sucre ou d'édulcorants et d'en étudier l'impact sur les choix et le développement des stratégies décisionnelles.

L'idée première de ce travail était d'effectuer cette étude à tous les âges de la vie afin d'étudier

Préambule

la vulnérabilité des individus que ce soit au cours du développement précoce, prénatal et néonatal ou plus tardif, à l'adolescence, et enfin chez l'individu adulte dont le cerveau est mature et enfin au cours du vieillissement.

Cependant, cette thèse a également été soumise aux facteurs environnementaux, que ce soit un déménagement toujours en suspens ou bien une épidémie mondiale, et a dû s'adapter afin de conserver son intérêt et sa cohérence.

Ainsi, j'ai concentré mon travail sur l'étude de la prise de décision à la suite d'une consommation de substances sucrées, visant à perturber le système de la récompense, à l'âge adulte et à l'adolescence. Ces deux périodes de la vie permettent d'observer l'impact de ces consommations sur le cerveau mature et sur sa plasticité, mais également d'aborder l'émergence de vulnérabilités individuelles et leurs conséquences lors du développement.

Introduction générale

Introduction générale

I. La prise de décision

1. Qu'est que la prise de décision

A. Définitions

La prise de décision est un processus cognitif essentiel à la survie des individus. Tout au long de sa vie, un individu est perpétuellement confronté à des choix auxquels il doit répondre en fonction du contexte, mais également de ses propres besoins. Les situations de choix varient largement en complexité, de situations simples, comme effectuer un mouvement, à des situations complexes, comme choisir une stratégie financière (Paulus, 2005). Les individus doivent ainsi adapter leur prise de décision afin d'effectuer le choix le plus avantageux à court terme, mais également à plus ou moins long terme.

Dans la majorité des situations de choix, l'issue est incertaine. Elle peut l'être explicitement : son obtention, associée à une action, est soumise à une règle de probabilité, par exemple, prendre un ticket de loterie en connaissant le nombre de tickets gagnants ainsi que le nombre de tickets vendus. L'incertitude peut être implicite : l'individu se base sur des situations passées similaires et estime l'issue de l'action, par exemple décider de prendre la voiture ou les transports en commun, ou de confier un secret à quelqu'un (Feldmanhall et al., 2016; Paulus, 2005).

Au cours de l'étude des processus de choix, différentes théories ont émergé afin de comprendre comment un individu effectue un choix lors d'une situation dont l'issue est plus ou moins incertaine. La théorie de l'utilité espérée propose que l'utilité attribuée à une option dépend uniquement de la probabilité d'occurrence de la conséquence attendue du choix et suppose une prise de décision entièrement rationnelle, c'est à dire basée sur la connaissance des probabilités d'occurrence de la conséquence du choix (Neumann & Morgenstern, 1944). Cette théorie a été remise en question par Slovic & Tversky, (1974) et la théorie des perspectives, qui prend en compte la composante émotionnelle, c'est-à-dire l'état émotionnel de l'individu, sa perception subjective du choix ainsi que la valeur émotionnelle des conséquences des choix, l'aversion à la perte ou à l'incertitude. Cette théorie met en avant une

instabilité de l'utilité des différentes options en fonction de l'état interne de l'individu décideur et du contexte.

Ce processus psychologique met en jeu de nombreuses fonctions cognitives, émotionnelles et motivationnelles associées à des réseaux cérébraux impliquant de nombreuses structures cérébrales (cortex préfrontal, amygdale, insula, noyau accumbens, etc.) (Doya, 2008; Droutman et al., 2015; Khamassi et al., 2015; Volz et al., 2006). Nous reviendrons plus largement sur la neurobiologie plus loin dans cette introduction.

En fonction de la situation de choix, simple ou complexe, dont l'issue est incertaine ou connue, demandant une planification à court ou long terme, ces différents réseaux sont plus ou moins sollicités. La complexité d'un choix dépend en partie de la connaissance des conséquences de ce choix et de leur association avec des indices, ou stimuli environnementaux. Plus la situation présente de stimuli différents et des conséquences inconnues, plus le choix sera complexe et l'issue incertaine. Ainsi, l'intégration des conséquences des choix rencontrés au cours de la vie permet d'orienter les préférences pour certaines options dans les choix futurs et de diminuer cette incertitude (Ernst & Paulus, 2005).

Ceci sous-entend que pour effectuer une prise de décision adaptée et efficace, le processus décisionnel doit être accompli entièrement afin d'expérimenter et apprendre des conséquences émotionnelles ainsi que du résultat des choix.

B. Les différentes étapes de la prise de décision

Une prise de décision adaptée et efficace est une prise de décision qui aboutit au choix de l'option la plus avantageuse à plus ou moins long terme et qui répond au besoin de l'individu à un temps T dans un certain environnement. Plusieurs auteurs ont proposé de décrire ce processus en plusieurs étapes (Doya, 2008; Ernst & Paulus, 2005). Selon le modèle de Doya, (2008), quatre étapes sont nécessaires afin d'effectuer un choix adapté (Figure 1).

La première étape est **la perception et la reconnaissance d'une situation de choix** : l'individu intègre diverses informations sur son état interne (motivationnelles, métaboliques, émotionnelles) et des informations sensorielles provenant de son environnement externe. Cette étape nécessite donc l'intervention de processus attentionnels et perceptifs.

Lorsqu'une situation de choix est identifiée, la sélection de l'option se découpe en deux étapes (Domenech et al., 2018) : 1) le décideur **évalue les différentes options**. Il estime les coûts et

les bénéfices de chacune des options en fonction de ses caractéristiques, sa valence (positive ou négative), sa saillance, sa probabilité d'occurrence et le délai d'obtention de l'issue du choix. Il peut alors progressivement au cours de l'apprentissage **attribuer une valeur attendue, espérée**, à chacune des options. L'ensemble de cette étape nécessite l'implication de circuits cérébraux cognitifs et émotionnels (Domenech et al., 2018; Ernst & Paulus, 2005). Cette étape, du fait de l'implication de tels circuits, est particulièrement influencée par les traits comportementaux spécifiques des individus liés aux différences interindividuelles, tels que la sensibilité à la récompense ou aux pénalités, mais aussi les expériences vécues. 2) Le décideur **sélectionne l'option** qui correspond le mieux à ses besoins à l'instant T en se basant sur la valeur attendue, espérée, attribuée lors de l'évaluation des options impliquant des circuits cérébraux différents (Domenech et al., 2018).

Enfin, la dernière étape est la **réévaluation de l'option choisie**. Lorsque l'individu prend connaissance de la conséquence de son choix, il peut alors évaluer la qualité de ce dernier en comparant la valeur espérée, estimée lors de la deuxième étape, et la valeur réelle de la conséquence du choix. Cette évaluation permettra de conserver ou de modifier l'action choisie si une situation similaire se présente à nouveau (Vidal et al., 2000).

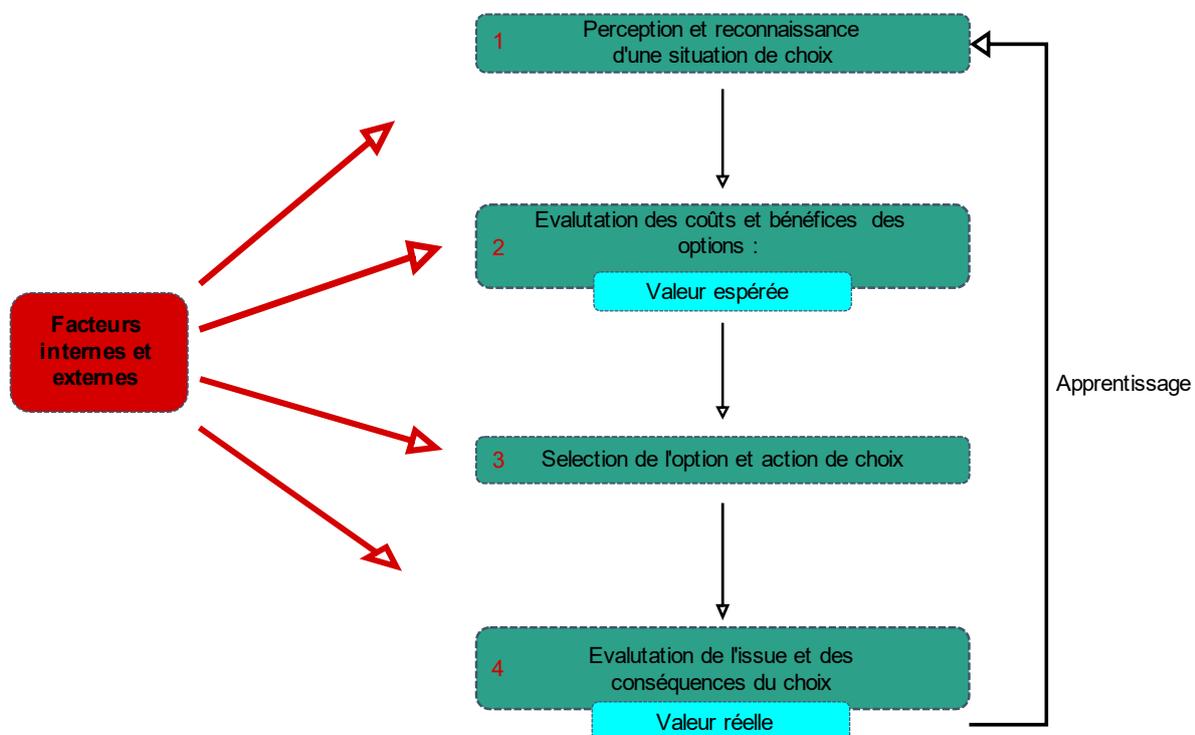


Figure 1. **Les quatre étapes de la prise de décision (d'après Doya, 2008)**. Les facteurs internes (les besoins, les émotions) et les facteurs externes (stimuli sensoriels) interviennent à chaque étape de la prise de décision.

La dernière étape met en lumière l'importance de l'apprentissage au cours du processus de choix qui permet d'améliorer et d'adapter la prise de décision. En effet, lorsqu'un individu rencontre une situation de choix à laquelle il a déjà été confronté, le souvenir des conséquences de son premier choix lui permettra de mieux appréhender les différentes options et de choisir de manière plus adaptée grâce à la détection des erreurs rencontrées auparavant.

L'individu passe, ainsi, d'une phase d'exploration des différentes options, et l'apprentissage par essai-erreur de la valeur de la récompense qui y sont associées, à une phase d'exploitation des options évaluées comme les plus avantageuses ; ces deux phases faisant intervenir à la fois l'apprentissage du renforcement et la mémoire de travail (Viejo et al., 2015, 2018).

De plus, le contexte dans lequel est rencontré la situation de choix est très important comme indice de rappel contextuel et permet l'anticipation des conséquences des actions (Ball & Bugg, 2018).

Cependant, l'environnement dans lequel nous évoluons, ainsi que nos besoins sont en perpétuelle évolution. Ainsi, la valeur attribuée aux différentes options est susceptible d'évoluer. L'individu doit alors adapter les valeurs attribuées précédemment aux différentes options en fonction de l'évolution des besoins et de l'environnement. Cette adaptation à son environnement est le reflet de la flexibilité comportementale.

2. Bases neurobiologique et anatomique de la prise de décision

Les différentes étapes du processus décisionnel font intervenir différentes fonctions cognitives et émotionnelles sous-tendues par l'activité d'un réseau neuronal étendu et complexe impliquant de nombreuses structures cérébrales corticales et sous-corticales. Ces réseaux et structures ont pu être mis en évidence grâce des études, aussi bien chez l'homme que chez les modèles animaux. Ainsi, l'implication du cortex préfrontal, de l'insula, du striatum ou encore de l'amygdale a pu être mise en évidence (Bechara et al., 1999; Daniel et al., 2017; Gupta et al., 2011; Sugam et al., 2014). Cependant, une des structures phares de la prise de décision et qui a été longtemps considérée comme le « centre des décisions » est le cortex préfrontal (Volz et al., 2006) dont la connectivité avec les différentes structures évoquées dans ce paragraphe permet d'anticiper, de sélectionner et d'adapter les choix lors de situations complexes et ambiguës (Rogers-Carter & Christianson, 2019; St Onge et al., 2012).

A. Rôle fondamental du cortex préfrontal

(1) Qu'est-ce que le cortex préfrontal

Le cortex préfrontal peut être défini comme étant le pôle antérieur du cerveau des mammifères situé en avant du genou du corps calleux. Il est retrouvé chez l'homme et les primates (Petrides et al., 2012) ainsi que chez le rat (Uylings et al., 2003) et la souris (Van De Werd et al., 2010). Les critères pris en compte pour discuter de l'homologie entre les aires corticales de différentes espèces sont la connectivité de la structure avec le noyau dorso-médian du thalamus ainsi que sa densité relative de fibres, les propriétés fonctionnelles, la présence et la distribution spécifique de récepteurs et l'innervation neurochimique (monoaminergique et cholinergique), le développement de la structure et enfin, uniquement pour les espèces étroitement apparentées sur un plan phylogénétique, les caractéristiques cytoarchitectoniques (Uylings et al., 2003). Ainsi, chez la souris, le cortex préfrontal est défini comme l'ensemble des structures se situant derrière le bulbe olfactif et devant le cortex moteur primaire (M1), et recevant des projections du noyau dorso-médian du thalamus (Carlén, 2017; Guldin et al., 1981) (Figure 2).

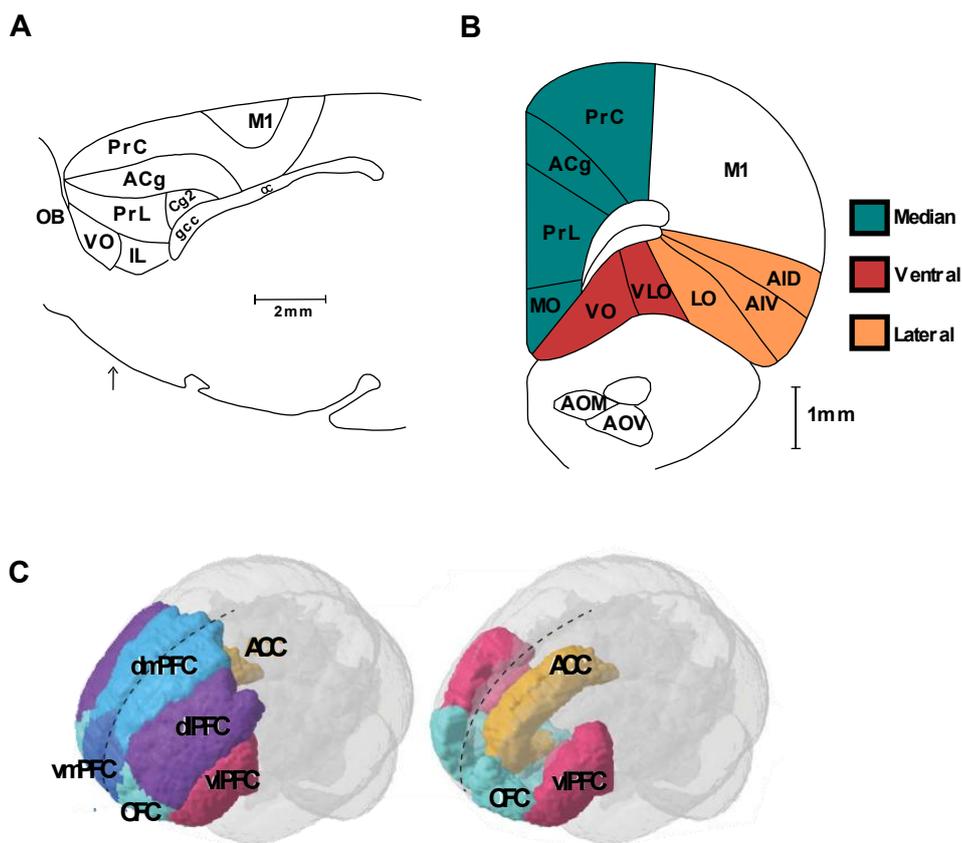


Figure 2. **Le cortex préfrontal chez le rongeur et l'humain.** Diagramme illustratif du cortex préfrontal de rat en vue sagittale, 0.9mm de la ligne médiane (A) et section coronale à 3.5 mm de Bregma (B), (adapté de Dalley et al., 2004). Vue en trois dimensions des différentes structures du cortex préfrontal humain (C), (adapté de Carlén, 2017).

De plus, le cortex préfrontal communique largement avec de nombreuses structures corticales et sous-corticales (Jenni et al., 2017; Otis et al., 2017; Vertes, 2006; Warden et al., 2012).

Ce nombre important de connexions afférentes et efférentes fait du cortex préfrontal une région de convergence neuronale et un pôle neuroanatomique critique dans le contrôle des comportements motivés. Impliqué dans la résolution de conflits entre différentes motivations ou informations sensorielles, il permet la sélection du comportement le plus adapté à la situation (Jenni et al., 2017; Otis et al., 2017).

(2) Cortex préfrontal et prise de décision : le cas de Phineas Gage

L'émergence du rôle du cortex préfrontal dans les processus décisionnels date du 19^{ème} siècle. C'est en 1848 qu'un contremaitre chargé de la construction d'une voie de chemin de fer, nommé Phineas Gage, est victime d'une explosion pendant laquelle une barre à mine lui transperce l'avant du crâne, détériorant sur sa trajectoire une partie importante du cortex préfrontal (Figure 3). Malgré les outils médicaux rudimentaires de l'époque pour étudier une blessure de cette ampleur (absence de techniques d'imagerie cérébrale), les médecins ont tout de même laissé des traces de leur examen et de leur diagnostic : le comportement de leur patient a drastiquement changé.

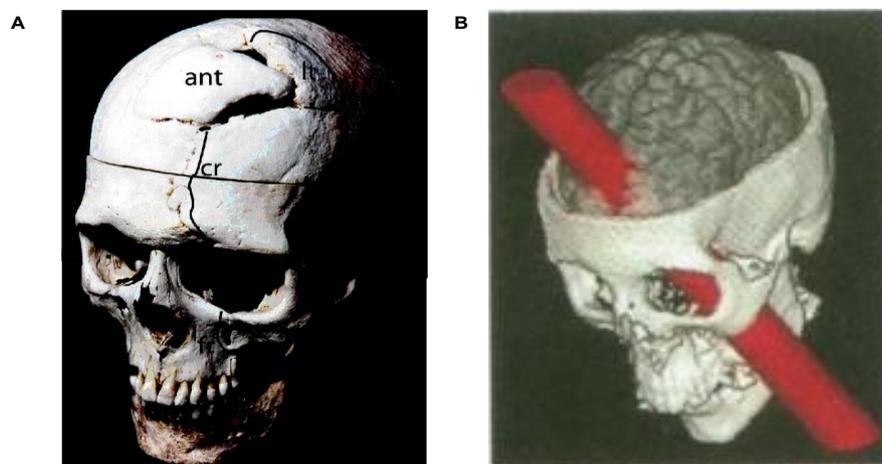


Figure 3. Photographie du crâne de Phineas Gage (A) et reconstruction en trois dimensions de la trajectoire de la barre à mine à partir du crâne (B)(Damasio et al., 1994 ; Ratiu et al., 2004).

D'une personne très respectée dans son milieu, il présentait, après son accident, des difficultés à prendre des décisions et effectuer des jugements adaptés. Damasio et al., (1994) et Ratiu et al., (2004) ont montré, après l'analyse du crane de Phineas Gage, que les lésions causées par la

trajectoire de la barre à mine étaient essentiellement localisées au niveau du cortex préfrontal ventro-médian.

Les observations effectuées sur le cas de Phineas Gage ont été largement réidentifiées chez d'autres patients cérébrolésés. Parallèlement à ces nouveaux cas, les progrès techniques ont permis l'utilisation de l'imagerie fonctionnelle qui, couplée avec des tâches comportementales visant à étudier la prise de décision, ont permis d'affiner le diagnostic. Ainsi, les patients atteints de lésions du cortex préfrontal présentent de bonnes capacités cognitives, mais se montrent incapables de prendre des décisions adaptées sur le long terme (Bechara et al., 2000; Damasio et al., 1994).

De nombreuses études ont ainsi approfondi l'implication du cortex préfrontal dans les fonctions cognitives et ont pu mettre en avant l'implication de cette structure dans de nombreux processus de récompense, de planification et de mémoire de travail. Ces études ont également montré qu'anatomiquement le cortex préfrontal peut être divisé en différentes sous-régions impliquées dans des sous-processus de la prise de décision et connectées indépendamment à d'autres aires cérébrales (Krawczyk, 2002).

Le cortex préfrontal peut ainsi être divisé en différentes sous-régions : **le cortex médian (CPFm)**, composé du cortex pré- et infra-limbique (PrL / IL) et du cortex orbitofrontal médian (COFm). **Le cortex préfrontal latéral (CPFI)** est composé du cortex orbitofrontal latéral et dorsolatéral (COFl et COFdl), ainsi que du cortex agrulaire insulaire dorsal et ventral (CIns). Enfin, **le cortex préfrontal ventral (CPFv)** est composé du cortex orbitofrontal ventral et ventrolatéral (COFv et COFvl).

Le cortex orbitofrontal (COF) est impliqué dans des situations d'incitation au gain, dans l'estimation des récompenses et dans les expériences émotionnelles associées à la perte ou au gain (Fiuzat et al., 2017; Sescousse et al., 2010). Le cortex préfrontal dorsolatéral (PFdl) est impliqué dans la mémoire de travail (Granon et al., 1994; Granon & Poucet, 1995; Murray et al., 2017). Enfin, si le cortex orbitofrontal est impliqué dans l'évaluation du stimulus associé à une récompense, le cortex cingulaire antérieur (CCA), lui, est impliqué dans celle de l'action associée à la récompense, ainsi que l'effort demandé par cette action (Quilodran et al., 2008; Rushworth et al., 2007). Cependant, ces subdivisions du cortex préfrontal n'impliquent pas que ces sous-régions soient autonomes et prennent en charge des fonctions de manière isolée, mais que ces différentes régions sont impliquées dans des composantes distinctes de processus cognitifs

(3) Rôle fondamental du cortex préfrontal et ses sous-régions

- Cortex orbitofrontal

Le cortex orbitofrontal est une région ventrale du cortex préfrontal située juste derrière le front au-dessus des orbites. Cette structure reçoit énormément d'informations sensorielles, concernant les besoins de l'individu, telles que la faim ou la soif, mais également des informations sociales ou concernant l'état émotionnel (Rudebeck & Rich, 2018). Ces informations proviennent de connexions du cortex orbitofrontal avec des structures impliquées dans le système limbique, telles que l'amygdale, le thalamus ou le cortex cingulaire (Fatahi et al., 2018; Fiuzat et al., 2017; Vertes, 2006) (Figure 4). Cette connectivité convergente des afférences limbiques et de nombreuses aires associatives semble permettre au cortex orbitofrontal d'intégrer et d'associer les différentes informations entre les stimuli sensoriels de l'environnement et l'état interne associés aux événements émotionnellement pertinents. L'intégration de ces informations lui permet de guider le comportement vers les stimuli et les récompenses les plus pertinents.

Une lésion du cortex orbitofrontal entraîne des déficits dans les processus décisionnels, notamment lors de l'apprentissage de la valeur motivationnelle et des caractéristiques sensorielles liées à la récompense. Des patients présentant des lésions continuent de présenter une réponse émotionnelle à la perte ou au gain lors d'une tâche de prise de décision. Cependant, ils échouent à anticiper cet état affectif avant d'effectuer une décision, bonne ou mauvaise (Bechara et al., 1997; Larquet et al., 2009). Ainsi, le cortex orbitofrontal aurait un rôle fondamental dans le codage de la valeur motivationnelle et émotionnelle de la récompense, de la conséquence du choix et participerait ainsi à l'inhibition des comportements inappropriés (Rich & Wallis, 2016; Rudebeck & Murray, 2014) (Figure 4).

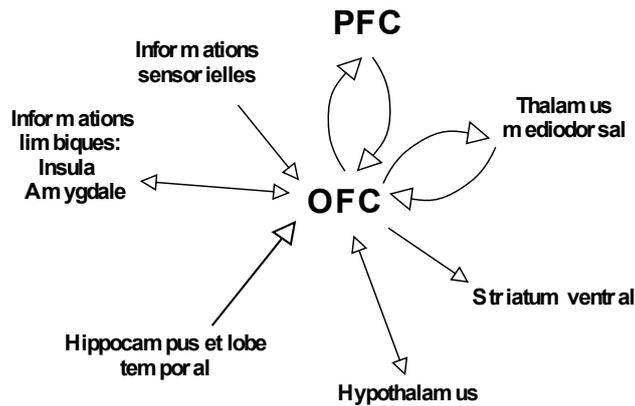


Figure 4. **Connectivité du cortex orbitofrontal (d'après Rolls, 2019).**

- Le cortex cingulaire antérieur (CCA)

Le cortex cingulaire est une structure du système limbique qui s'étend le long du corps calleux. Le cortex cingulaire antérieur se situe en avant du cortex moteur primaire et constitue une sous-partie du cortex préfrontal médian. Cette structure reçoit des afférences du cortex orbitofrontal, de l'amygdale et plus généralement des afférences du système limbique (Rolls, 2019).

Cette structure permet l'évaluation des coûts et bénéfices lors d'une action dirigée vers un but. Elle permet d'en peser le poids en terme d'avantages et d'inconvénients lorsque cette action est coûteuse en énergie et d'établir si les bénéfices valent la peine de l'effectuer (Porter et al., 2019; Schweimer & Hauber, 2005, 2006).

En effet, une lésion du cortex cingulaire antérieur chez des rats entraîne un comportement orienté vers de petites récompenses obtenues sans effort plutôt que de franchir une barrière pour obtenir une plus grande récompense (Holec et al., 2014; Walton et al., 2003). Cependant, ces lésions n'affectent pas le choix des rats lorsque la récompense la plus avantageuse est obtenue après un délai plus important que la plus petite (Rudebeck et al., 2006). Ces données posent la question sur la notion « d'effort ». En effet, plusieurs études ont proposé que l'attente d'un délai représente un effort (Rivalan et al., 2009). Si tel est le cas, il est fortement probable, d'après ces études lésionnelles, que la valeur de l'effort ne soit pas gérée par les mêmes structures cérébrales.

Le cortex cingulaire est ainsi responsable de la sélection de l'action à effectuer en fonction de la valeur de la récompense et des coûts et bénéfices des différentes options possibles. Des

lésions du cortex cingulaire entraînent, chez le primate non-humain, une dégradation de la capacité à sélectionner une action sur la base des conséquences auxquelles cette action est associée (Hadland et al., 2002). De plus, cette structure projette des efférences sur des régions motrices, ce qui permet l'exécution de la réponse appropriée et/ou de supprimer une réponse inappropriée (Akkal et al., 2002; Paus, 2001). Ainsi, le cortex cingulaire antérieur est activé lors de situations conflictuelles (Brown & Braver, 2005; Quilodran et al., 2008) ou lorsque la tâche est complexe (Cazalis et al., 2003). Il a d'ailleurs été montré chez le rat qu'une lésion du cortex cingulaire antérieur entraîne un retard de l'établissement des choix des animaux pour des options avantageuses sur le long terme dû à une difficulté à évaluer les différentes options et établir la balance entre les coûts et les bénéfices associés à chacune (Rivalan et al., 2011).

- Le cortex insulaire

Le cortex insulaire est également une structure du système limbique, située entre le cortex moteur et le cortex orbitofrontal (Figure 5).

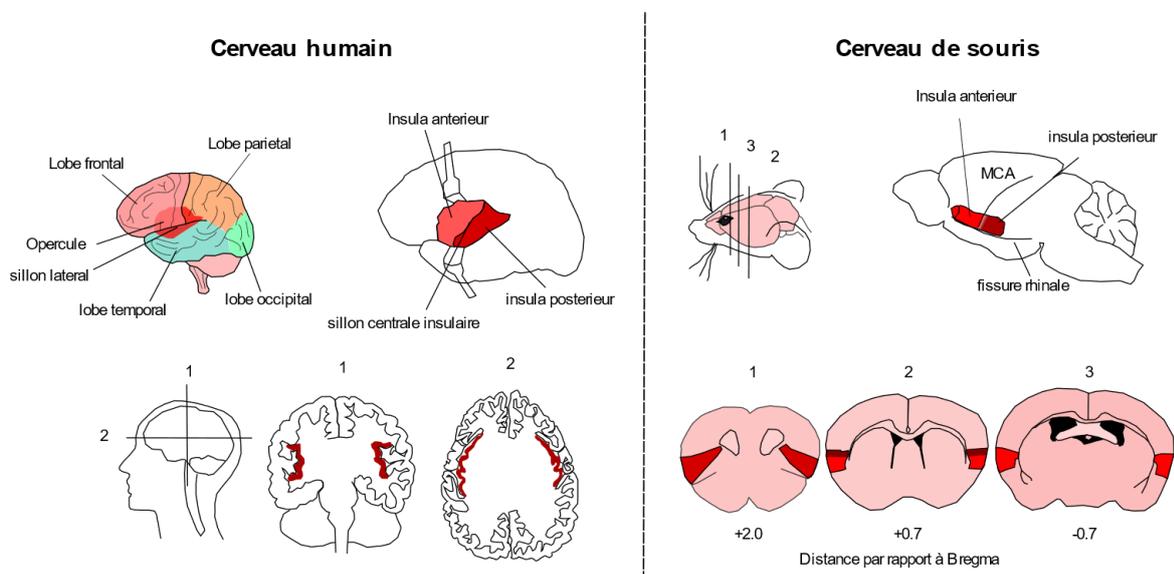


Figure 5. Représentation schématique de la localisation du cortex insulaire chez l'humain (gauche) et la souris (droite). A gauche, anatomie du cerveau humain : localisation de l'insula sous l'opercule et le sillon temporal. Lorsque les lobes temporaux et pariétaux sont repoussés, l'insula apparaît, séparée en deux régions, l'insula antérieure et l'insula postérieure. En dessous, localisation de l'insula sur coupe coronale (1) ou horizontale (2). A droite, localisation de l'insula sur le cerveau de souris et en dessous coupes coronales de cerveau de souris à +2.0, +0.7 et -0.7 par rapport au Bregma. (D'après Gogolla, 2017).

Les afférences que reçoit le cortex insulaire sont multiples, du système vestibulaire, somato-sensoriel, viscéro-sensoriel et gustatif, et également d'autres structures du système limbique, telles que l'amygdale. Du fait de cette large connectivité avec de nombreux réseaux, le cortex insulaire (insula) est un carrefour dans de nombreuses fonctions cognitives, motivationnelles, émotionnelles et sensorielles (Augustine, 1996; Gogolla, 2017; Kalani et al., 2009). Des afférences thalamiques et corticales apportent des informations environnementales (auditives, olfactives, somatosensorielles et visuelles) et internes (intéroceptives) à l'insula (Figure 6).

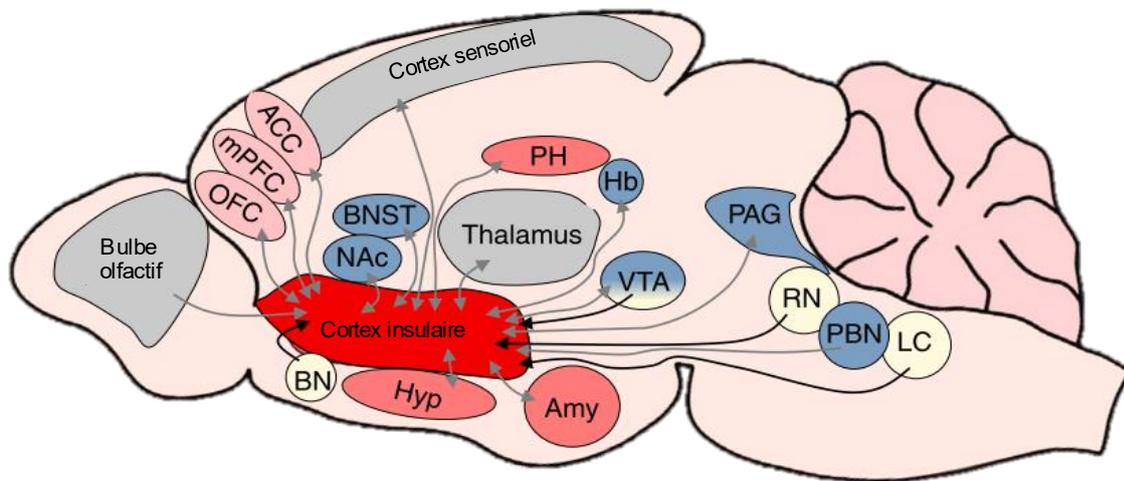


Figure 6. **Schéma de la connectivité de l'insula avec les structures corticales et sous-corticales.** L'insula reçoit des informations sensorielles (bleu clair), émotionnelles (rouge), motivationnelles (bleu), cognitives (rose) et des innervations neuro-modulatrices. (D'après Gogolla, 2017).

Des études cliniques sur des patients ayant subi un cancer causant des lésions du cortex insulaire ont permis de montrer le rôle important de cette structure dans les fonctions autonomes, ainsi que dans la perception de stimuli externes notamment du goût, de l'odeur ou du toucher (Ibañez et al., 2010). D'autres études cliniques sur des patients atteints d'anosognosie ont permis de mettre en relation l'absence de la reconnaissance de parties de leur corps avec des lésions du cortex insulaire postérieur. De plus, des études chez des sujets sains ont permis de montrer l'importance du cortex insulaire antérieur dans la reconnaissance de son propre visage et d'une description orale de soi (Kircher et al., 2000), ou encore dans la reconnaissance d'une action effectuée par le sujet lui-même (Farrer & Frith, 2002). Cette reconnaissance de son action peut être particulièrement importante pour l'évaluation de celle-ci.

Le cortex insulaire intègre des informations à la fois environnementales et somatosensorielles, ce qui contribue à générer une représentation complète de l'état intéroceptif (Craig, 2002; Wang et al., 2019). Cet ensemble de fonctions en fait un substrat neuronal important dans l'intégration des informations affectives, sensorielles et motivationnelles, notamment lors de l'obtention d'une récompense ou de la prévision de son obtention (Droutman et al., 2015; Lovero et al., 2009). L'insula intègre l'état interne de l'individu et facilite ainsi le processus de choix vers l'option la plus adaptée à ses besoins. Cette structure est en effet impliquée dans de nombreuses fonctions des différentes étapes de la prise de décision, telles que l'attention et les fonctions exécutives, (Nelson et al., 2010) impliquées dans l'évaluation des stimuli, première étape de la prise de décision (Droutman et al., 2015; Kusumoto-Yoshida et al., 2015). C'est également une structure clé dans les situations de décisions incertaines et ambiguës. Des patients présentant des lésions de l'insula montrent en effet une prise de décision altérée, dans une tâche de choix multiples dont les issues sont soumises à des probabilités, et effectuent plus de choix risqués et subissent des pertes importantes (Weller et al., 2007, 2009).

Enfin, les afférences émotionnelles qui arrivent à l'insula en font une structure d'importance dans les comportements sociaux, notamment dans l'empathie (Singer et al., 2009) et dans l'intégration des indices émotionnels pertinents qui guident une prise de décision adaptée dans un contexte social (Rogers-Carter & Christianson, 2019).

- Les cortex pré-limbique et infra-limbique

Les cortex pré-limbique et infra-limbique se situent dans le cortex préfrontal médian, (cette dénomination leur est d'ailleurs attribuée dans certaines publications). Ces deux structures possèdent de nombreuses projections corticales et sous-corticales. Le cortex pré-limbique reçoit notamment des afférences des structures adjacentes du cortex préfrontal comme l'orbitofrontal et des afférences, notamment, de l'hippocampe (Hoover & Vertes, 2007; Ye et al., 2017) et de structures du système limbique (Gabbott et al., 2003; Jasmin et al., 2004). De plus, les cortex pré- et infra-limbique projettent des efférences vers des structures clés du système limbique, telles que le noyau accumbens, l'amygdale, le thalamus et l'aire tegmentale ventrale (Gabbott et al., 2003; Shipman et al., 2019; Vertes, 2004).

Les interconnectivités des cortex pré- et infra-limbique en font des acteurs majeurs dans de nombreuses fonctions cognitives. En effet, des lésions de ces structures et particulièrement du cortex pré-limbique entraînent des déficits de mémoire de travail (Delatour & Gisquet-Verrier,

1996; Esmaeili & Diamond, 2019; Granon et al., 1994). L'activité du cortex pré-limbique est essentielle à l'apprentissage de l'association entre l'action et sa conséquence. En effet, une inactivation du cortex pré-limbique entraîne une altération de l'apprentissage de cette association (Corbit & Balleine, 2003; Coutureau et al., 2012), un délai dans l'acquisition de la réponse adaptée et une incapacité à traiter les informations concernant les erreurs passées ou les conséquences des choix plus anciens (Dalton et al., 2016). Ainsi, le cortex pré-limbique est un acteur majeur dans la flexibilité comportementale ; il permet une adaptation du comportement en fonction des erreurs et pénalités rencontrées pour diriger le comportement vers les actions les plus adaptées aux circonstances puisqu'il permet également l'association entre une action et son contexte (Trask et al., 2017; Woon et al., 2020). Il joue également un rôle dans la médiation entre des réponses conflictuelles et l'inhibition des stratégies compétitrices inadaptées (De Wit et al., 2006; Marquis et al., 2007). Une étude montre qu'un stress chronique entraîne chez des rats une réorganisation neuronale du cortex pré-limbique, affectant son fonctionnement, associée à une incapacité de ces animaux à adapter leur comportement de choix en fonction des précédentes conséquences de celui-ci et à sortir d'une stratégie basée uniquement sur l'habitude (Dias-Ferreira et al., 2009).

Enfin, des données montrent des rôles distincts mais complémentaires entre les cortex pré-limbique et infra-limbique (Mukherjee & Caroni, 2018) : alors que le cortex pré-limbique jouerait un rôle dans l'anticipation, la sélection, l'initiation et le maintien d'une nouvelle stratégie de choix, le cortex infra-limbique aurait un rôle lors de la nécessité de revenir à une stratégie plus ancienne puisqu'il est impliqué dans l'extinction de l'apprentissage (Barker et al., 2014; Shipman et al., 2018). Oualian & Gisquet-Verrier, (2010) ont permis de mettre en évidence des altérations comportementales différentes à la suite de lésions du cortex pré-limbique (PrL) ou infra-limbique (IL) de rats lors d'une tâche de changement de règle. Les auteurs ont permis de montrer que les rats lésés au niveau du PrL et de l'IL ont des difficultés à changer de stratégies, notamment lors d'un premier changement de règles, montrant ainsi des difficultés à s'adapter à un changement soudain et imprévu de l'environnement. Les rats lésés uniquement au niveau de l'IL, comme ceux lésés pour les deux régions, présentent des difficultés à établir une nouvelle stratégie à la suite d'un changement de règle, alors qu'une lésion du PrL induit un défaut dans la sélection et le maintien d'une stratégie : le maintien des choix correctes nécessitant plus d'essais chez ces animaux. Ainsi, ces deux structures

interviennent dans les processus décisionnels, le cortex pré-limbique lors de la mise en place de la stratégie de choix et la flexibilité comportementale (Granon & Changeux, 2011; Rivalan et al., 2011) et le cortex infra-limbique lors de la remise en place d'une stratégie habituelle adaptée à une situation ou au retour à une stratégie antérieure plus adaptée (Shipman et al., 2018) (Figure 7).

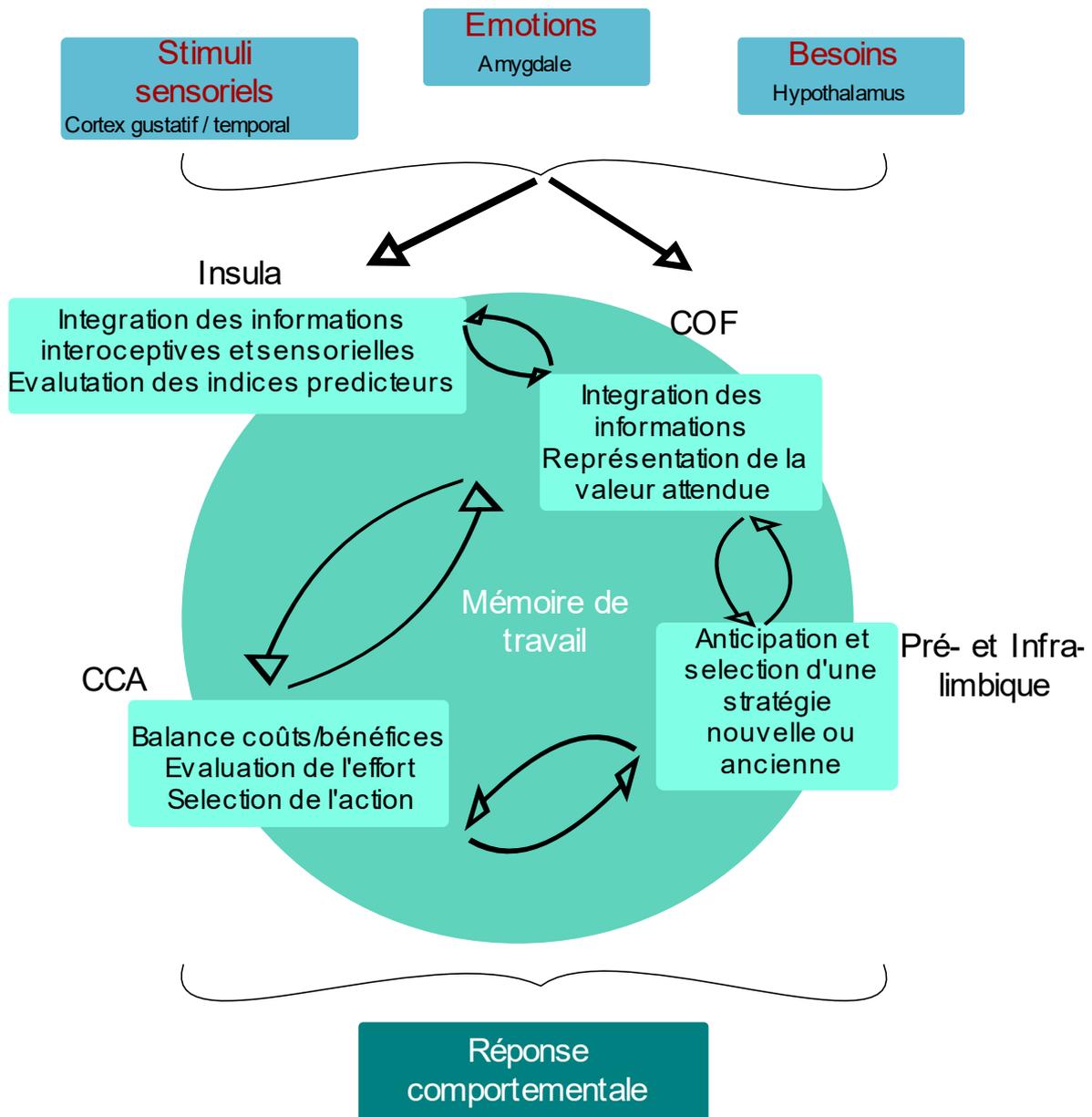


Figure 7. **Modèle de l'implication du cortex préfrontal dans la prise de décision.** (Adapté de Wallis, 2007). Le cortex préfrontal reçoit des informations sensorielles, émotionnelles et interoceptives de structures corticales et sous-corticales. Les différentes sous-régions du cortex préfrontal interviennent chacune un rôle distinct dans la prise de décision tout en étant fortement interconnectée. COF : cortex orbitofrontal, CCA : cortex cingulaire antérieur.

(4) Développement du cortex préfrontal

Nous venons de le voir, le cortex préfrontal, et plus précisément les sous-régions qui le composent, sont essentielles dans le processus décisionnel que ce soit dans l'intégration des informations nécessaires à une prise de décision éclairée, dans la construction de la stratégie adaptée pour l'obtention d'une conséquence positive ou dans l'évaluation de la conséquence et de l'effort nécessaire à la mise en place de la stratégie de choix. Cependant, il est important de noter que le cortex préfrontal est la dernière structure cérébrale à maturer au cours du développement.

En effet, la maturation du lobe frontal s'étend au-delà de 20 ans (Teffer & Semendeferi, 2012). En effet, Petanjek et al., (2011) a montré sur un large échantillon de cerveau humain (de nouveau-nés jusqu'à l'adulte de 91 ans) que la densité des épines dendritiques du cortex préfrontal restait très élevée jusqu'à la puberté, période pendant laquelle la densité commence à diminuer. Cette période de surproduction et d'élimination des épines dendritiques, signe d'une structure cérébrale encore non mature (Changeux & Danchin, 1976), persiste pour certains types neuronaux jusqu'à la troisième décennie. Nous verrons plus tard dans cette introduction l'importance de ce développement tardif dans le bon déroulement des processus décisionnels.

A. Autres structures impliquées dans la prise de décision

(1) L'hippocampe

L'une des sources d'informations permettant de connaître ou d'appréhender au mieux la valeur des différentes options est de s'appuyer sur l'expérience d'une situation similaire passée. Ainsi, la mémoire et l'apprentissage sont indispensables à la construction des processus de décision (Palombo et al., 2015). L'hippocampe est une structure indispensable au processus mnésique et permet l'encodage et le stockage d'une information à long terme ainsi que sa reconsolidation lors d'un rappel mnésique (Florian et al., 2006; Moscovitch et al., 2016; Sekeres et al., 2004). Une étude en IRM fonctionnelle a montré une activation de l'hippocampe lors d'un test de prise de décision dans un contexte ambigu et incertain (Li et al., 2010). Des études chez des patients Alzheimer ont montré que la prise de décision est impactée chez ces patients (Van Duinkerken et al., 2018). Notamment, l'étude de Sinz et al., (2008) met en évidence que de mauvaises performances dans un test de prise de décision en contexte ambigu sont

observées chez des patients atteints d'Alzheimer. De plus, des patients lésés montrent une incapacité à développer une stratégie basée sur l'apprentissage par essai-erreur lors de choix soumis à de l'incertitude : ils sont incapables de développer une préférence entre les choix avantageux ou désavantageux qui leur sont proposés et leurs choix ne dépendent que de la conséquence du choix précédent ; si la conséquence était positive, ils conservent le choix, si elle était négative, ils changent leur choix (Gupta et al., 2009; Rubin et al., 2014). Ainsi, l'hippocampe est nécessaire pour former, maintenir et adapter une association entre le choix et ses conséquences (Rubin et al., 2014). Cette implication de l'hippocampe dans l'adaptation de l'association entre choix et conséquences à long terme laisse à penser que cette structure joue également un rôle important dans la flexibilité comportementale (Palombo et al., 2015). En effet, des rats lésés au niveau de l'hippocampe montrent plus de facilité à apprendre une tâche de conditionnement instrumental et à passer d'un comportement dirigé vers un but à un comportement guidé par l'habitude. Cependant, ils sont incapables d'adapter leur comportement à un changement soudain dans leur environnement, par exemple un changement de la localisation de la récompense ou du temps d'attente pour l'obtenir (Busse et al., 2016). De ce fait, les animaux présentent plus de difficulté à inhiber l'action habituelle pour diriger à nouveau leur comportement vers un but et cela leur demande plus de temps. Ainsi, l'hippocampe permet la détection des modifications environnementales et est indispensable à une adaptation rapide aux changements d'un environnement dynamique.

(2) L'amygdale

L'amygdale, ou complexe amygdalien, est composée de plusieurs noyaux (cortico-médians, baso-latéraux, centraux et antérieurs). Cette structure se situe, chez l'homme comme chez le rongeur, dans la région antéro-interne du lobe temporal, en avant de l'hippocampe (J. LeDoux, 1992). L'amygdale fait partie du système limbique et joue un rôle majeur dans les processus liés à la perception des émotions, à la mémorisation ainsi qu'à l'apprentissage associatif (pour revue : Lalumière et al., 2014). Son rôle dans les émotions a été décrit pour la première fois en 1937, par Klüver et Bucy, chez des singes lésés au niveau de l'amygdale. Ces derniers ne présentaient plus de comportements émotionnels, notamment lorsque le contexte impliquait un sentiment de peur (Weiskrantz, 1956). Par la suite, cette fonction clé dans les processus émotionnels a été confirmée, montrant également un rôle dans la mémoire émotionnelle (Gallagher & Chiba, 1996).

Lors d'un test de prise de décision dans un contexte ambigu et incertain, il a été montré qu'une activation de l'amygdale était observable, notamment lorsque que le sujet s'attend à obtenir une récompense (Li et al., 2010). La composante émotionnelle d'un tel test est beaucoup discuté dans la littérature (Bechara et al., 1999). Ces études ont pu mettre en évidence que des individus présentant une lésion au niveau de l'amygdale préféraient les options désavantageuses sur le long terme (parce qu'elles ont l'air, a priori, plus intéressantes) et, en outre, il est important de noter qu'ils ne développaient pas de réponse électrodermale d'anticipation lors d'un choix risqué ou à la suite de la découverte de la conséquence du choix (Bechara et al., 1999). Ces études montrent ainsi que les individus lésés ne présentent aucune, ou peu de réponse sensorielle ou émotionnelle que ce soit en anticipant la conséquence d'un choix, ou en recevant une récompense ou une pénalité. Ainsi, l'amygdale est une structure essentielle à l'évaluation émotionnelle des stimuli environnementaux, ou de la conséquence d'un choix, participant à l'apprentissage de la valeur de la récompense et à son rappel lors de la détections des indices la prédisant (Lichtenberg et al., 2017; Malvaez et al., 2019).

(3) Le striatum

Le striatum fait partie des ganglions de la base. Il se divise en deux régions, le striatum ventral et le striatum dorsal.

Le striatum ventral, plus connu sous la dénomination de noyau accumbens, est une structure du système limbique et a été proposé dès la fin du vingtième siècle comme étant une interface entre le système limbique et le système moteur (Mogenson et al., 1980). En effet, le noyau accumbens reçoit des projections de régions du système limbique, comme le noyau basolatéral de l'amygdale et l'hippocampe, ainsi que corticale, du cortex préfrontal. Cette interaction entre noyau accumbens et cortex préfrontal apparait comme essentielle pour guider le comportement, notamment dans des situations de forte demande attentionnelle (Christakou et al., 2004) ou incluant une évaluation des coûts et bénéfices associés à différentes actions (Hauber & Sommer, 2009).

Des données de Burton et al., (2014) suggèrent que l'activité neuronale du noyau accumbens est plus importante lors de la présentation d'indices prédisant une grande récompense et un court délai, suggérant que cette activité représente la valeur motivationnelle associée à l'action choisie et peut être cruciale lors de l'association entre l'indice et le comportement motivé (Catanese & vanderMeer, 2013).

Le noyau accumbens est notamment impliqué dans la sélection de l'action pendant l'évaluation des coûts (ambiguïté, délai, effort) et des bénéfices associés à différentes récompenses (Floresco, 2015). Ainsi, des lésions du noyau accumbens entraînent des choix impulsifs (Cardinal et al., 2001).

Cependant, des dichotomies plus fines existe entre le « core » et le « shell » du noyau accumbens (Floresco, 2015). Le « core » permet de faciliter l'approche d'un stimulus ou d'un objet associé à la récompense, tandis que le « shell » permet de supprimer les comportements interférant avec le comportement diriger vers la récompense (Floresco, 2015).

Le striatum dorsal, quant à lui, est impliqué dans l'apprentissage des conséquences d'une action et de l'association stimulus-réponse (Belin et al., 2009), mais également dans le mouvement volontaire. Le striatum dorsal appartient également au circuit associé à la récompense comprenant les cortex préfrontal, prémoteur et sensorimoteur, dont dépendrait le contrôle des fonctions exécutives (Balleine et al., 2007; Chang et al., 2002; Tanaka et al., 2006). Ainsi, par l'intégration d'informations sensorimotrices, cognitives, motivationnelles et émotionnelles, grâce à sa connectivité avec des structures corticales et sous corticales, le striatum dorsal joue un rôle important dans la prise de décision, notamment dans l'encodage spécifique de l'association de l'action à sa conséquence lors de décisions dirigées vers un but et dans la sélection de l'action sur la base de la valeur attendue de la récompense (pour revue : Balleine et al., 2007). De plus, une inactivation du striatum dorso-médian chez des rats entraîne une incapacité à apprendre l'association entre la réponse et la conséquence, ou entre le stimulus et la conséquence de l'action, confirmant le rôle du striatum dans l'apprentissage (Corbit & Balleine, 2003). Cette même étude montre qu'une inactivation du striatum dorsolatéral n'impacte pas l'acquisition de l'association entre la réponse et la conséquence. Ce résultat indiquerait que le striatum dorso-médian, mais pas le striatum dorsolatéral, participe au contrôle des comportements dirigés vers un but (Burton et al., 2014). Au contraire, le striatum dorsolatéral participe à l'automatisation des comportements et au développement des habitudes. Lorsque l'occurrence d'une situation et d'un stimulus associé à une récompense est répétitive, un système d'automatisation se met en place, permettant ainsi d'effectuer une action à moindre coût énergétique et attentionnel. Ces actions automatiques sont indépendantes de la conséquence attendue, mais reposent uniquement sur l'association

stimulus-réponse. Ce processus d'automatisation consiste à passer d'un comportement dirigé vers un but à un comportement de routine ou d'habitude. Des lésions du striatum dorsolatéral entraînent une inhibition de la formation des habitudes (Balleine & O'doherty, 2010; Burton et al., 2014; Yin et al., 2008).

Ce processus d'automatisation serait impliqué dans le développement des comportements addictifs. En effet, l'addiction serait issue du changement d'acteur du contrôle de l'action. Le contrôle associé à la transmission dopaminergique dans le striatum dorso-médian et son interaction fonctionnelle avec le cortex préfrontal serait supplanté par celui associé à la transmission dopaminergique dans le striatum dorsolatéral (Belin-Rauscent et al., 2012).

B. Neurotransmetteurs de la prise de décision

Nous venons de le voir, de nombreuses structures sont impliquées dans les processus de prise de décision. Ces structures sont interconnectées et communiquent entre elles grâce à différents neurotransmetteurs, eux aussi essentiels à la mise en place de réponses adaptées aux situations de choix. La sérotonine, la noradrénaline, la dopamine et l'acétylcholine font partie des neurotransmetteurs essentiels lors de la prise de décision mais également le glutamate et le GABA (Chaua et al., 2018; Doya, 2008; Macoveanu et al., 2014; Pittaras et al., 2016). Lors de ces travaux nous avons restreint l'étude des neurotransmetteurs à la dopamine, la sérotonine et la noradrénaline, avec une attention plus poussée vers la dopamine qui sera le neurotransmetteur le plus détaillé ci-dessous.

(1) La dopamine

- Qu'est-ce que la dopamine

La dopamine est un neurotransmetteur de la famille des catécholamines caractérisée par un cycle aromatique et un groupement éthylamine. Chez l'homme ou chez le rongeur, les enzymes tyrosine hydroxylase puis dopamine décarboxylase permettent sa synthèse à partir de la tyrosine avec comme molécule intermédiaire la L-Dopa (Klein et al., 2019; Laatikainen et al., 2013) (Figure 8).

La dopamine est la première catécholamine de la voie de biosynthèse. Après sa synthèse, cette voie peut continuer et deux étapes peuvent s'ajouter. Dans les neurones adrénérgiques et noradrénérgiques, la dopamine peut être hydroxylée par la dopamine-hydroxylase pour synthétiser la noradrénaline, puis méthylée par une méthyltransférase pour permettre la

synthèse d'adrénaline (Figure 8).

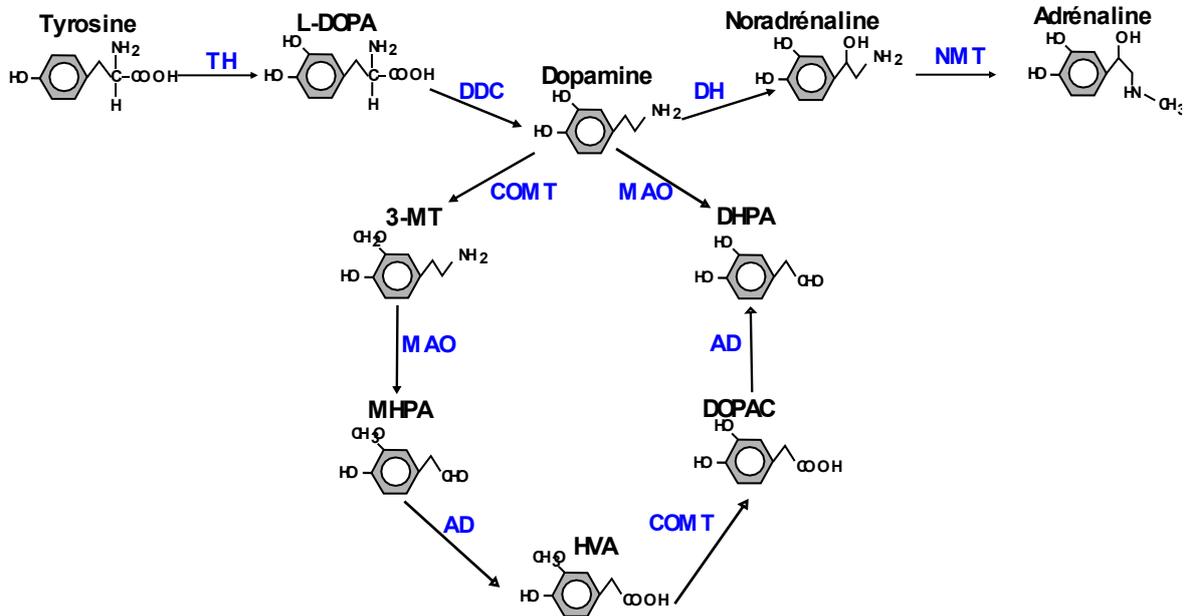


Figure 8. **Voie de biosynthèse et structure chimique de la dopamine.** La dopamine est composée de deux groupements : un cycle aromatique et un groupement amine, Ethylamine. TH : Tyrosine Hydroxylase, DDC : Dopamine Décarboxylase, COMT : Catécholamine-O-Méthyltransférase, MAO : Monoamine Oxydase, AH : Déshydrogénase Aldéhyde, 3-MT : 3-Méthyltransférase, DHPA : 3,4 Dihydrophénylacétaldéhyde, MHPA : 3-méthoxy-4-hydroxyphénylacétaldéhyde, DH : Dopamine Hydroxylase, NMT : N-Méthyltransférase. (Adapté de Laatikainen et al., 2013).

Après sa synthèse dans les neurones dopaminergiques, la dopamine est stockée dans le lumen acide des vésicules synaptiques grâce à un transporteur spécifique, VMAT2 (*vesicular monoamine transporter 2*) (Eiden & Weihe, 2011; Klein et al., 2019). L'environnement acide des vésicules stabilise la dopamine et prévient l'oxydation (pour revue : Klein et al., 2019). En milieu non acide, la dopamine est susceptible d'être oxydée ou métabolisée par la monoamine-oxydase B (MAO-B) ou par la catécholamine-O-méthyl-transférase (COMT). La première métabolise la dopamine en 3,4-dihydroxyphénylacétaldéhyde (DOPAL) qui est ensuite métabolisée en 3,4-dihydroxyphénylacetic (DOPAC). La seconde métabolise la dopamine en 3-méthoxytyramine (3-MT). Enfin, ces deux métabolites peuvent être de nouveau métabolisés respectivement par la COMT et la MAO en acide homovanillique (Figure 8 et Figure 9).

Après sa libération dans la fente synaptique, si la dopamine ne s'est pas fixée sur les récepteurs dopaminergiques, elle peut être recaptée par un transporteur, le *dopamine transporter* (DAT).

Ce transporteur contrôle ainsi la quantité de dopamine à la fente synaptique, ce qui lui donne un rôle crucial dans le contrôle de l'action de ce neurotransmetteur (Mulvihill, 2018).

- Les récepteurs de la dopamine

Les récepteurs dopaminergiques sont largement exprimés dans le système nerveux central, mais ils se retrouvent également en périphérie, dans les vaisseaux sanguins, les reins ou encore le cœur et la rétine (Missale et al., 1998). Cinq types de récepteurs dopaminergiques ont été décrits chez les mammifères : D1, D2, D3, D4 et D5 (Beaulieu et al., 2015; Keabian, 1978). Tous ces récepteurs sont de types métabotropiques couplés aux protéines G et entraînent la formation d'un second messager activant ou bloquant des voies cellulaires spécifiques. Les récepteurs D1 et D2 sont les plus abondamment exprimés dans le système nerveux central (Baik, 2013). Ils ont, tout d'abord, été décrits comme n'étant jamais exprimés ensemble dans la même cellule (Missale et al., 1998), puis, des études plus récentes ont mis en évidence leur colocalisation (Biezonski et al., 2015; Maltais et al., 2000; Zhou et al., 2020).

Les récepteurs dopaminergiques sont répartis en deux groupes majeurs, les récepteurs de type D1, incluant les récepteurs D1 et D5, exclusivement postsynaptiques (Figure 9A) et les récepteurs de type D2, incluant les D2, D3 et D4 (Baik, 2013), à la fois pré- et postsynaptiques (Figure 9A). Les récepteurs appartenant à ces deux groupes ont une répartition différente au sein du système nerveux central. Les récepteurs de type D1 sont plus exprimés dans le striatum dorsal (caudé-putamen) et ventral (noyau accumbens), la substance noire pars réticulata, le bulbe olfactif, l'amygdale et le cortex préfrontal (Mengod et al., 1992; Savasta et al., 1986). Les récepteurs de type D2 sont également trouvés dans le striatum, la partie latérale du globus pallidus, le corps du noyau accumbens, l'aire tegmentale ventrale, l'hypothalamus, l'amygdale, les aires corticales, l'hippocampe et la glande pituitaire (Ariano et al., 1993; Fox et al., 1993).

- Libération de la dopamine et voie de transmission

La libération et les niveaux de dopamine dans le milieu extracellulaire sont modulés par deux mécanismes distincts, la transmission phasique ou synaptique et la transmission tonique ou extra-synaptique (Floresco et al., 2003) (Figure 9B). La libération phasique de la dopamine est directement reliée à la réception du potentiel d'action, en résulte une augmentation importante, rapide et transitoire du niveau de dopamine à la synapse. A l'inverse, la libération tonique est indépendante du potentiel d'action pré-synaptique et est régulée par l'activité d'autres neurones et neurotransmetteurs, tels que le glutamate (Howland et al., 2002) (Figure

9B). Cette libération permet une diffusion spatiale de la dopamine plus importante permettant d'atteindre des cellules cibles plus distantes de la fente synaptique (Venton et al., 2003; Zoli et al., 1998), mais entraîne un niveau de dopamine plus faible. Cette concentration est néanmoins suffisante pour stimuler les récepteurs présynaptiques (Floresco et al., 2003; Grace et al., 2007). La forte libération de dopamine lors d'une libération phasique peut entraîner la saturation des récepteurs dopaminergiques. C'est lors de cette forte augmentation extracellulaire, que la DAT va permettre la régulation de la concentration en recapturant l'excès de dopamine qui ne se sera pas fixé aux récepteurs (Figure 9A).

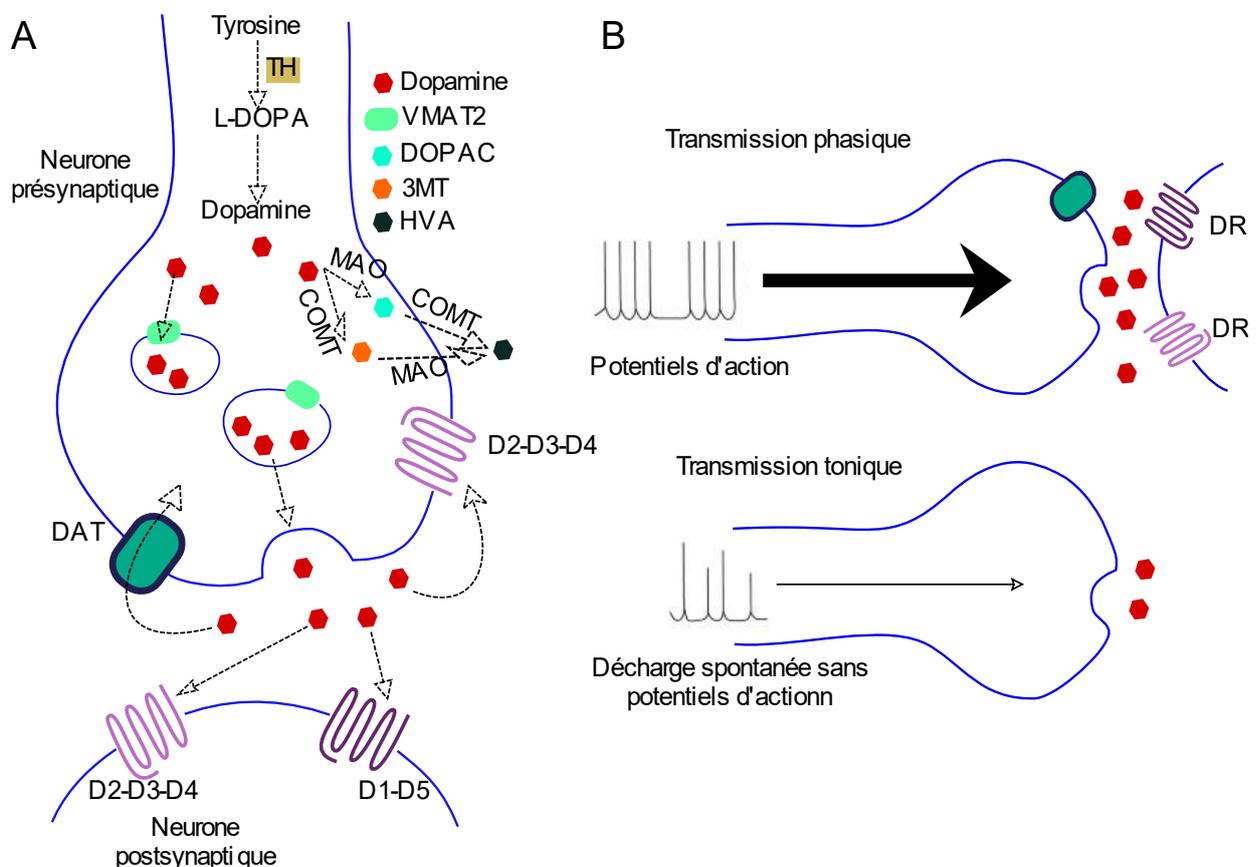


Figure 9. **Schéma résumé de la synthèse et de la libération de dopamine.** Voie de synthèse et de dégradation de la dopamine (A). Libération phasique (au-dessus) et tonique (au-dessous) de la dopamine (B), la libération phasique entraîne une forte augmentation de la concentration de dopamine extracellulaire et dépend d'un potentiel d'action. La libération tonique est spontanée et libère un faible volume de dopamine. (Adapté de Klein et al. 2018).

Après sa fixation sur un récepteur dopaminergique, la dopamine va entraîner une réponse intracellulaire dépendante du type de récepteur sur lequel la fixation s'est effectuée. Comme nous l'avons précédemment évoqué, les récepteurs dopaminergiques sont tous de type

métabotropique couplés à une protéine G. Les récepteurs de type D1 sont couplés avec une protéine de type G_s , la fixation de la dopamine sur ce type de récepteur entraîne l'activation de l'enzyme adénylate cyclase (AC) et la production d'adénosyl monophosphate cyclique (AMPC). Cette production permet une cascade de phosphorylation grâce à l'activation de la phosphokinase A (PKA). Ces récepteurs peuvent également être couplés à une protéine G_q dont l'activation permet une libération calcique dans la cellule via la voie inositol triphosphate (IP_3) et la voie MAP kinase (Mitogen-activated Protein).

Les récepteurs de type D2 sont couplés avec une protéine de type G_i dont l'activation par la fixation de la dopamine entraîne une inhibition de l'AC, de la production d'AMPC et de la cascade de phosphorylation sous-jacente (Beaulieu et al., 2015). De plus, cette protéine G possède une sous-unité $G\beta\gamma$ qui, une fois activée, bloque l'entrée de calcium dans la cellule. Ainsi, la fixation de la dopamine sur l'un ou l'autre des récepteurs entraîne ou non une libération de calcium dans la cellule et, donc, modifie son état d'activation ou d'inhibition.

- Les voies dopaminergiques

La dopamine joue un rôle important dans la neuromodulation de nombreuses fonctions cognitives, motivationnelles, motrices, émotionnelles et bien d'autres fonctions cérébrales majeures (pour revue : Klein et al., 2019). Chez l'homme ou le rongeur, il existe différents sites de production de la dopamine, les principaux étant l'aire tegmentale ventrale (ATV) et la substance noire (SN). Les neurones dopaminergiques de ces deux structures projettent des efférences vers différentes structures constituant ainsi différentes voies dopaminergiques (Ungerstedt, 1971).

Les projections des neurones dopaminergiques de l'ATV vers le cortex préfrontal forment la **voie mésocorticale** et celles vers le noyau accumbens forment la **voie mésolimbique** (Granon & Floresco, 2009).

Ces deux voies forment conjointement la **voie mésocorticolimbique** qui joue un rôle central dans le système de la récompense et la motivation (Kelley & Berridge, 2002; Wise, 2002).

Enfin, les neurones dopaminergiques de la SN projettent vers le striatum et forment la **voie nigro striée**. Cette voie est notamment impliquée dans les fonctions de contrôle moteur (Hikosaka et al., 2002) (Figure 10).

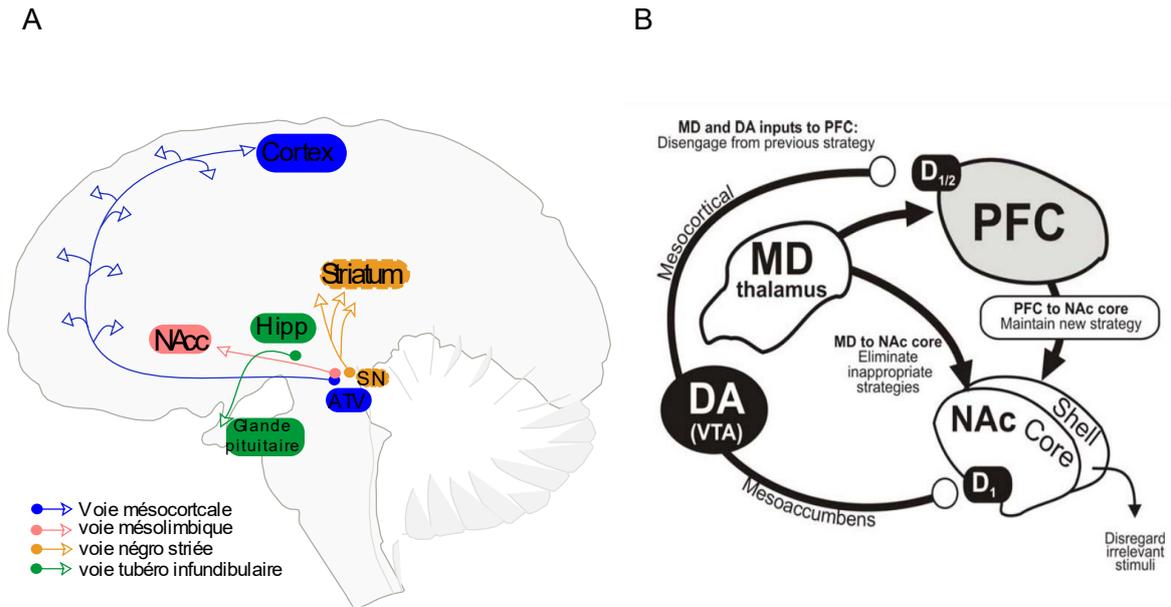


Figure 10. **Les voies dopaminergiques.** Localisation de l'aire tegmentale ventrale (ATV), de la substance noire (SN) et des voies dopaminergiques chez l'homme (A). Représentation schématisée des voies dopaminergiques mésocorticales et mésolimbique (B). (Adapté de Klein et al., 2018 et de Granon & Floresco 2009). NAcc : Noyau Accumbens, PFC : cortex préfrontal, DA : dopamine.

- La dopamine et la prise de décision

Le système dopaminergique est impliqué dans de nombreuses fonctions. Les différentes voies que nous venons de décrire succinctement permettent la neuromodulation de différentes structures, dont certaines impliquées dans les processus décisionnels tels que le cortex préfrontal, le noyau accumbens ou le striatum. En effet, chez le rat, l'interaction entre l'activité des récepteurs dopaminergiques D1 du cortex cingulaire et du noyau accumbens permet des décisions pendant lesquelles de plus grands efforts sont effectués pour obtenir de plus grandes récompenses (Hauber & Sommer, 2009; Schweimer & Hauber, 2006). Il a été montré chez le primate que l'obtention d'une récompense imprévue entraîne une augmentation de la libération phasique de dopamine dans le striatum. A l'inverse, l'absence d'une récompense attendue entraîne une diminution de cette activité permettant ainsi de détecter les erreurs de prédictions positives ou négatives, c'est-à-dire la différence entre la récompense attendue et celle obtenue (Hollerman & Schultz, 1998; Schultz, 2007). Au fur et à mesure de l'apprentissage des contingences (i.e. des relations entre perception d'un stimulus et obtention d'une récompense), la réponse phasique des neurones dopaminergiques n'intervient plus lors de

l'obtention de la récompense, mais lors de l'apparition du stimulus la prédisant, entraînant un décalage temporel de la réponse dopaminergique. En effet, de brèves périodes (environ 300ms) de décharge des neurones dopaminergiques chez le primate sont associées avec l'apparition d'un stimulus conditionné prédisant l'obtention d'une récompense (Schultz, 1998). A ce stade, la réponse des neurones dopaminergiques permet de prédire et d'anticiper l'obtention d'une récompense en déchargeant dès la perception des indices environnementaux prédisant cette récompense, même si cette dernière est absente (Rogers, 2011). Lesaint et al., (2014) ont par ailleurs, grâce à un modèle computationnel, mis en évidence que perturber la transmission dopaminergique, nécessaire à l'erreur de prédiction de la récompense, bloque l'acquisition de la réponse conditionnée dans une tâche de Pavlov chez les individus répondant à l'apparition du stimulus, mais pas chez ceux répondant à l'apparition de la récompense. Elle prédit, en outre, que manipuler l'intervalle de temps entre les essais entraînerait une modification de la proportion d'individu répondant au stimulus ou à la récompense ainsi que la libération de dopamine (Lee et al., 2018).

Ainsi, le système dopaminergique est essentiel à l'élaboration de la réponse comportementale adaptée à une situation de choix, ainsi qu'à l'apprentissage et à l'anticipation de la récompense.

(2) La noradrénaline

La noradrénaline, aussi connue sous le nom de norépinéphrine, est une molécule de la famille des catécholamines : elle possède un cycle aromatique et elle est synthétisée, comme nous l'avons vu précédemment, à partir de la dopamine grâce à l'enzyme dopamine- β -hydroxylase (Figure 8) (Laatikainen et al., 2013).

La noradrénaline joue un rôle d'hormone dans le système nerveux périphérique et de neurotransmetteur dans le système nerveux central. Elle est principalement libérée au niveau du tronc cérébral, majoritairement par le locus coeruleus et par les fibres du système sympathique (système nerveux excitateur).

La noradrénaline se fixe sur des récepteurs adrénergiques qui se déclinent en trois familles, $\alpha 1$, $\alpha 2$ et β , contenant des sous-types de récepteurs. La fixation de la noradrénaline sur ces récepteurs permet d'activer (sous-type $\alpha 1$, $\beta 1$, $\beta 2$, $\beta 3$) ou d'inhiber (sous-type $\alpha 2$) la cellule ciblée.

La source la plus importante de noradrénaline dans le système nerveux est le locus coeruleus. Les neurones noradrénergiques projettent largement au travers du système nerveux central et,

notamment, vers les sites relais des voies sensorielles, le thalamus, l'hypothalamus dorsal, l'hippocampe et le cortex (Berridge & Waterhouse, 2003; Terbeck et al., 2016; Waterhouse & Navarra, 2019), mais également l'amygdale (Mammarella et al., 2016). Ainsi, le locus coeruleus et ses projections noradrénergiques jouent un rôle primordial dans la gestion des émotions et l'apprentissage émotionnel (Mammarella et al., 2016; Pitman & Delahanty, 2005).

De nombreuses études ont également permis de montrer, chez le primate et le rat, que les neurones du locus coeruleus sont capables de décharger à hautes fréquences (3 à 6 décharges / 100 à 250 ms) en réponse à un stimulus sensoriel nouveau ou lors d'une tâche associée à des stimuli sensoriels (Berridge & Waterhouse, 2003; Foote et al., 1983; Waterhouse & Navarra, 2019). De plus, Clayton et al., (2004) ont montré, chez le singe, que la décharge des neurones noradrénergiques du locus coeruleus était plus étroitement couplée avec la réponse comportementale qu'avec la perception de l'indice sensoriel dans une tâche de choix forcé, proposant, ainsi, un rôle important dans la prise de décision et dans le déroulement de l'action dirigée vers une récompense, en plus du traitement des informations sensorielles.

Une étude plus récente a également mis en avant une implication conjointe de la dopamine et de la noradrénaline dans l'anticipation d'une action dirigée vers un but, les neurones dopaminergiques codant pour l'anticipation de la récompense, tandis que les neurones noradrénergiques du locus coeruleus codent l'anticipation de l'effort et de l'énergie à engager pour l'exécution de l'action (Varazzani et al., 2015; Waterhouse & Navarra, 2019).

Enfin, des études ont permis de montrer une implication de la transmission noradrénergique dans l'aversion à la perte. Elles ont montré que le blocage des récepteurs β -adrénergiques entraîne une diminution des capacités à discriminer les pertes fortes des pertes faibles lorsque la probabilité de gagner est relativement faible et celle de perdre est forte (Rogers et al., 2004). Enfin, selon Doya, (2008), la noradrénaline serait primordiale lors de la confrontation entre des options inconnues et des options connues, mais également lors de la réinitialisation des apprentissages passés lorsqu'un changement drastique de l'environnement est observé. Ainsi, la noradrénaline participe à l'anticipation du choix et permet de guider la réponse comportementale vers l'option la plus avantageuse, c'est-à-dire celle présentant le meilleur ratio entre la demande énergétique et la valeur de la récompense.

(3) La sérotonine

La sérotonine joue un rôle dans de nombreuses fonctions aussi bien au niveau du système nerveux central qu'en périphérie. En effet, elle agit comme une hormone sur le système périphérique et comme un neurotransmetteur au niveau du système nerveux central (Moses, 2008). La sérotonine appartient à la famille des monoamines, comme la dopamine, la noradrénaline, l'adrénaline ou encore l'histamine (Tian et al., 2013) (Figure 11).

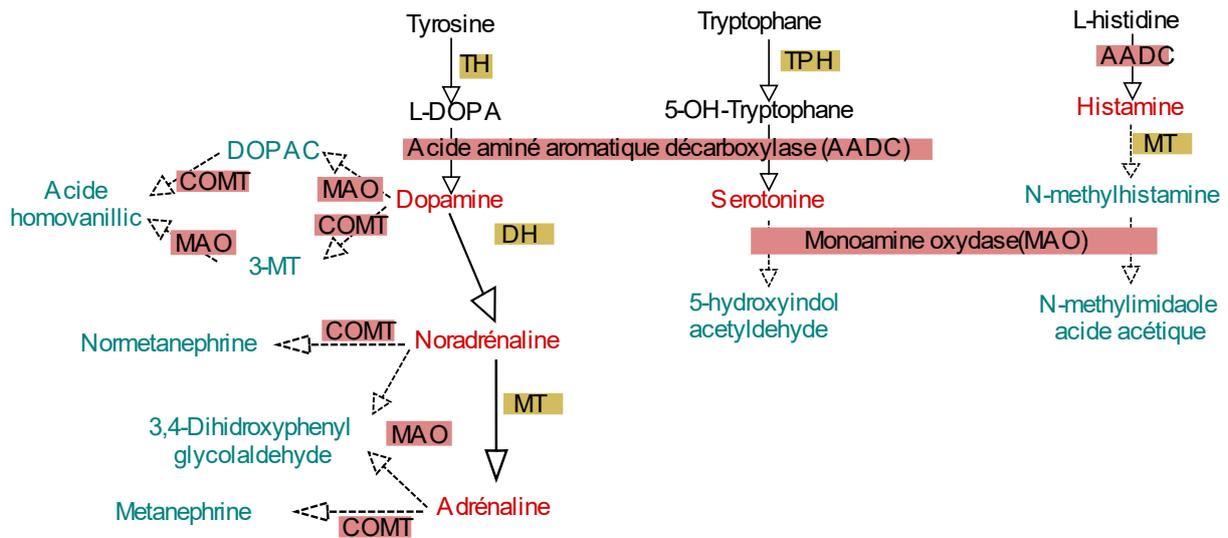


Figure 11. **Schéma de la synthèse des différentes monoamines : dopamine, noradrénaline, adrénaline, sérotonine et histamine (en rouge).** Certaines enzymes (sur fond rose) sont redondantes dans les voies de synthèse et de dégradation des différentes monoamines : l'acide aminé aromatique décarboxylase (AADC) et la monoamine oxydase (MAO). La catécholamine O-méthyltransférase permet la dégradation des monoamines de la famille des catécholamines, la dopamine, la noradrénaline et l'adrénaline. TH : Tyrosine Hydroxylase, DH : Dopamine Hydroxylase, MT : Méthyltransférase, TPH : Tryptophane Hydroxylase. (Adapté de Tian et al., 2013).

Sa synthèse s'effectue en deux étapes à partir de l'acide aminé tryptophane (Figure 11, Figure 12). L'action de l'enzyme tryptophane hydroxylase entraîne la formation de 5-hydroxytryptophane (5HTP) à partir de laquelle sera synthétisée la sérotonine ou 5-hydroxytryptamine (5HT) après décarboxylation par l'acide aminé aromatique décarboxylase (AADC). Après sa synthèse, la sérotonine est stockée dans des vésicules synaptiques à l'aide des vésicules de transport spécifiques, VMAT (Moses, 2008)

Une fois sécrétée à la fente synaptique, la sérotonine se fixe sur les récepteurs sérotoninergiques répartis en sept sous-groupes (5-HT₁ à 5-HT₇), dont trois sous-types

La principale source de sérotonine est le raphé dorsal dont les projections vers le cortex et les aires limbiques sont impliquées dans la régulation des fonctions cognitives et émotionnelles (Charnay & Léger, 2010). La sérotonine a été montrée comme impliquée dans la régulation des fonctions physiologiques, telles que le sommeil, l'alimentation, la régulation de la température, la douleur (Stiedl et al., 2015) et l'hydratation (Boukersi et al., 2018). Une des fonctions la plus décrite (Rogers, 2011) de la sérotonine est son implication dans les comportements anxieux et dans les psychopathologies de l'humeur, telles que la dépression. En effet, les récepteurs de la sérotonine, notamment les récepteurs 5-HT1A et 5-HT4, sont des cibles majeurs des traitements antidépresseurs (Samuels et al., 2016; Tritschler et al., 2014).

Il existe un polymorphisme du promoteur du transporteur de la sérotonine SERT entraînant une forme longue et une forme courte. L'homozygotie pour la forme courte a été montrée comme augmentant la susceptibilité de développer une dépression majeure (Artigas, 2015) une résistance accrue aux traitements de la dépression via les inhibiteurs sélectifs de recapture de la sérotonine (ISRS). La sérotonine joue, ainsi, un rôle important dans la gestion des émotions et de l'anxiété acteurs importants dans les processus cognitifs complexes, notamment, dans les processus décisionnels. Elle est impliquée dans le contrôle des comportements impulsifs, jouant un rôle central dans la sélection de l'action (Rogers, 2011). De plus, une déplétion de la sérotonine entraîne une incapacité à tolérer un long délai avant une grande récompense, et une restriction alimentaire du tryptophane, nécessaire à la synthèse de sérotonine, entraîne des déficits dans des tâches de prise de décision (Rogers et al., 1999). En effet, cette déplétion, chez le singe, entraîne une prise de décision orientée vers les choix les plus risqués, mais a priori plus attractifs, en délaissant les choix les plus avantageux. Enfin, au laboratoire, Pittaras et al., (2013, 2016) ont montré chez la souris, dans une tâche de prise de décision dans laquelle l'issue des choix est ambiguë et incertaine, qu'un faible niveau de sérotonine dans le cortex préfrontal est associé à une prise de risque plus importante. Ces différentes données mettent en avant un rôle essentiel de la sérotonine dans les processus décisionnel et notamment dans la sélection de l'action à effectuer en adéquation avec l'impatience vis-à-vis de l'absence du renforcement.

3. Facteurs modulant la prise de décision

La prise de décision est sous-tendue par de nombreuses structures et réseaux neuronaux permettant d'intégrer les apprentissages et expériences passés des individus et de les exploiter pour orienter leurs choix. Ainsi, la prise de décision est soumise aux caractéristiques individuelles aussi bien innées qu'acquises. Lors du développement cérébral, il existe des périodes critiques pendant lesquelles les expériences vécues forgent les fonctions cognitives, émotionnelles et motivationnelles. Une de ces périodes critiques, notamment pour la maturation du cortex préfrontal, est l'adolescence (Fuhrmann et al., 2015).

A. Adolescence

(1) Qu'est-ce que l'adolescence

L'adolescence, du latin « *adolescere* », grandir, est une période critique pendant laquelle un enfant, dépendant de ses parents, effectue une transition vers l'âge adulte et l'indépendance. D'après l'OMS, cette période s'étend de 10 à 20 ans chez l'homme (OMS, 1965). Si l'adolescence est définie dans un bon nombre de publications, à commencer par l'OMS (OMS, 1965), comme débutant à la puberté (Blakemore & Robbins, 2012; Sawyer et al., 2018; Spear, 2000), la fin de l'adolescence est très discutée (Sawyer et al., 2018). Roenneberg et al., (2004) ont proposé le changement de chrono-type chez l'adulte comme marqueur de fin de l'adolescence. Chez le rongeur, la période de l'adolescence s'étend du sevrage (PN28 chez le rat, PN21 chez la souris) à l'acquisition du poids adulte (PN60 à 70, en fonction du sexe) (Schneider, 2013; Spear, 2000). La puberté, du latin « *pubertas* », maturité, correspond à la période d'acquisition de la maturité sexuelle caractérisée par l'activation de l'axe hypothalamo-hypophyso-surrénales (HPA, de l'anglais *Hypothalamic-pituitary-adrenal*), puis hypothalamo-hypophyso-gonadique (HPG, de l'anglais *Hypothalamic-pituitary-gonadic*) (Sawyer et al., 2018; Sisk & Foster, 2004; Vijayakumar et al., 2018). L'acquisition de la maturité cognitive et sociale caractérise l'adolescence (Blaustein & Ismail, 2013; Sisk & Foster, 2004). Ces deux périodes impliquent des processus cérébraux et des mécanismes neurobiologiques distincts. Cependant, elles sont étroitement liées par l'interaction entre les hormones libérées au cours de la puberté et le système nerveux. L'activation de l'axe HPA joue un rôle important dans la gestion du stress grâce à la libération d'hormones, telles que l'hormone adrénocorticotrope (ACTH, de l'anglais

Adrenocorticotropic hormone), par l'hypophyse qui accroît la synthèse et la libération des glucocorticoïdes par les glandes surrénales (McCormick et al., 2010; Linda Patia Spear, 2009). Cette activation signale le début de la puberté et entraîne de nombreuses modifications physiques, telles qu'un pic de croissance, une prise de poids et l'apparition des caractéristiques sexuelles secondaires dues à la libération d'androgènes (Havelock et al., 2004; Vijayakumar et al., 2018). La libération de la *gonadotropin releasing hormone (GnRH)* par l'hypothalamus active l'axe HPG et permet la synthèse, par l'hypophyse, des hormones stimulantes des follicules et lutéinisantes (FSH, *Follicle stimulating hormone* et LH, *Luteinizing hormone*) permettant la maturation des organes sexuels (Vijayakumar et al., 2018).

Ces périodes chez les rongeurs sont caractérisées par un pic de croissance, l'ouverture du vagin chez les femelles et la maturation des spermatozoïdes chez les mâles (Schneider, 2013; Spear, 2000).

Le remaniement de la libération hormonale participe au modelage du comportement des futurs adultes, ainsi qu'au développement des structures cérébrales sous-jacentes. Goddings et al., (2014) ont ainsi montré qu'au cours de cette période une diminution du volume de structures sous-corticales, notamment du noyau accumbens, est observable en IRM structurale, tandis que celui de l'hippocampe et de l'amygdale augmente. De plus, Bramen et al., (2011) ont montré que les volumes de ces deux structures sont directement liés au niveau de testostérone et sont différents en fonction du sexe. Dans une autre étude, (Bramen et al., 2012), ils ont pu montrer un lien similaire avec l'épaisseur d'aires préfrontales, notamment, le COF et le CCA. Ces différences induites par les hormones sont également observables chez le rongeur (Juraska et al., 2013)

Ces remaniements marquent les périodes de puberté et d'adolescence par des changements cognitifs et comportementaux drastiques (Hoops & Flores, 2018), particulièrement dans l'augmentation de la sociabilité, de la recherche de nouveauté et de la prise de risque (Hoops & Flores, 2018; Spear, 2000), ainsi qu'une augmentation des comportements de jeux, de l'activité exploratoire et de l'impulsivité chez les rongeurs (Caballero et al., 2016).

Ces changements caractéristiques de l'adolescence sont ainsi observables chez tous les mammifères.

L'adolescence est souvent subdivisée en trois périodes égales, l'adolescence « précoce », « moyenne » et « tardive ». La standardisation de la période de l'adolescence, malgré

l'incertitude sur son bornage, permet une comparaison quantifiable et reproductible entre les espèces et, en particulier, avec les modèles expérimentaux comme la souris.

(2) Cortex préfrontal et développement

Le cortex préfrontal est la structure cérébrale dont la maturation au cours de l'adolescence est la plus importante et la plus tardive. En effet, chez l'homme, il n'est mature qu'à l'issue des deux premières décennies de la vie (Agoglia et al., 2017; Giedd et al., 1969; Gogtay et al., 2004; Teffer & Semendeferi, 2012) et pourrait marquer la fin de l'adolescence.

Des études d'imagerie ont permis de montrer un changement de volume important du cortex préfrontal dorso-ventrolatéral et du lobe temporal médian entre la fin de l'enfance et le début de l'âge adulte. C'est au cours des deux premières décennies de la vie que la matière grise du cortex préfrontal diminue de volume, alors que le lobe temporal augmente de volume. La diminution du volume du cortex préfrontal est imputable à un tri synaptique, probablement glutamatergique, alors que l'augmentation du volume du lobe temporal serait imputable à l'augmentation de myélinisation débutant lors de l'adolescence dans l'hippocampe (Caballero et al., 2016). Les changements anatomiques du cortex préfrontal sont montrés comme étant associés à la maturation de fonctions cognitives et émotionnelles, notamment la maturation de la mémoire de travail et l'augmentation de la régulation des émotions, au cours de l'adolescence (Caballero et al., 2016).

(3) Conséquences d'un développement tardif

Ce développement lent et tardif fait du cortex préfrontal une structure sensible aux influences de l'environnement et aux modifications épigénétiques. En effet, cette période de développement est marquée par une forte plasticité synaptique pendant laquelle les expériences vécues par l'individu impactent fortement le tri synaptique et la fonctionnalité future de la structure cérébrale (Kolb & Teskey, 2012). Ainsi, Anda et al., (2006) ont pu montrer que des expériences aversives pendant l'enfance (ou ACE, *aversive childhood experience*), comme la violence verbale ou physique, la dépendance d'un membre de la famille ou la perte d'un parent, sont prédictives de la santé mentale et physique à l'âge adulte. Par exemple, les personnes présentant un nombre d'ACE égal ou supérieur à deux sont cinquante fois plus susceptibles de développer une dépendance ou tenter de se suicider. Kolb & Whishaw, (2019) émettent l'hypothèse que des ACE, telles que les agressions sexuelles chez les femmes,

favorisent la susceptibilité d'occurrence de nouvelles agressions à l'âge adulte en compromettant le bon développement du lobe frontal. Nous avons vu précédemment que le cortex préfrontal est impliqué dans de nombreuses fonctions cognitives et, notamment, le traitement et l'évaluation des stimuli environnementaux permettant de juger si une situation peut être dangereuse ou non. Ainsi, les ACE entraînant un défaut développemental du cortex préfrontal biaiserait la capacité de l'individu à juger une situation comme étant dangereuse et à l'éviter.

De plus, Shaw et al., (2006) ont montré, grâce à une étude longitudinale en IRM structurale, que l'évolution spatiale de l'épaisseur corticale frontale au cours de l'enfance et de l'adolescence (de 7 à 16 ans) prédit le score de quotient intellectuel de l'adulte mieux que l'épaisseur corticale du cerveau mature. Plus les changements plastiques, susceptibles de refléter les influences épigénétiques fortes, sont importants, plus le score de quotient intellectuel de l'enfant sera élevé (Figure 13).

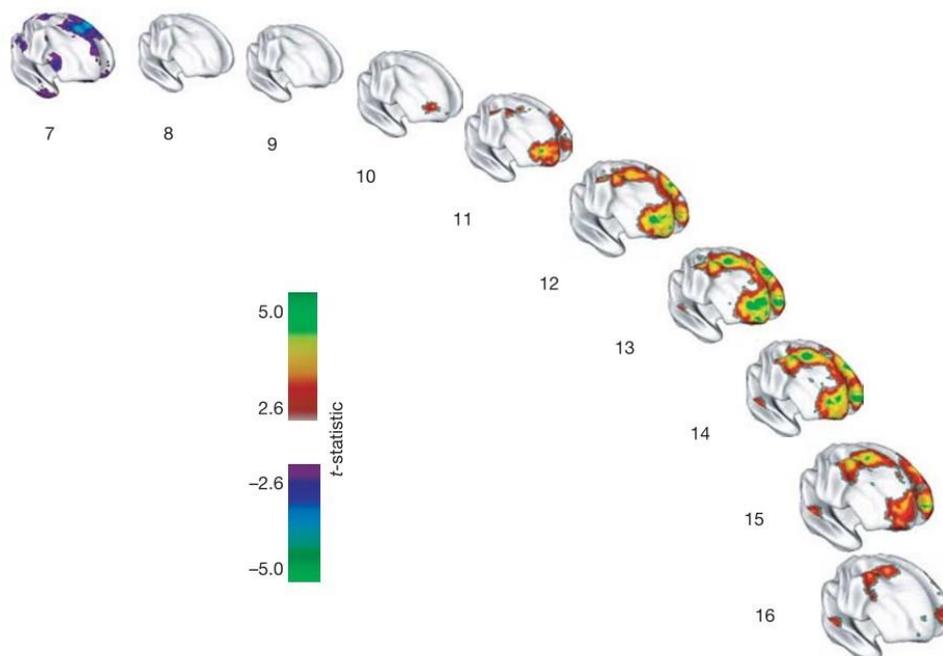


Figure 13. Corrélation entre le développement du lobe frontal et le quotient intellectuel. Les couleurs indiquent l'importance des différences de l'épaisseur corticale entre les enfants ayant développé un quotient intellectuel plus ou moins élevé. A l'âge de 7 ans, la couleur violette représente une épaisseur corticale plus fine chez les individus qui vont développer un quotient intellectuel moyen à supérieur. Le rouge, l'orange, le jaune et le vert montrent une augmentation progressive de l'épaisseur corticale chez ces individus, qui culmine à 13 ans puis diminue progressivement à l'adolescence. (D'après Shaw et al., 2006).

La maturation du cortex préfrontal est donc très sensible aux événements vécus au cours de cette période. Il a également été montré que l'innervation dopaminergique joue un rôle important dans la maturation du cortex préfrontal (Caballero et al., 2016)

(4) Neuromodulateurs et adolescence

Le cortex préfrontal reçoit, en effet, un grand nombre de projections provenant des structures corticales et sous-corticales. Parmi ces afférences, celles dopaminergiques jouent un rôle important dans les processus de prise de décision, notamment, lors de l'anticipation d'une situation de choix et de la réponse à effectuer. Ainsi, la maturation drastique du cortex préfrontal, qui s'effectue au cours de l'adolescence, concerne également cette innervation dopaminergique.

Cette dernière est observable chez les rongeurs très tôt après la naissance dans les couches profondes du cortex. La quantité et la qualité (la densité et le diamètre des fibres) de cette innervation dopaminergique préfrontale se développent jusqu'au jour post-natal 60 dans le cortex pré-limbique ainsi que dans le cortex orbitofrontal (Caballero et al., 2016; Hoops et al., 2018). Ainsi, le nombre de fibres dopaminergiques dans le cortex préfrontal ne cesse d'augmenter au cours de l'adolescence (Hoops & Flores, 2018) et la densité axonale finale n'est atteinte qu'au début de l'âge adulte (5-7 ans chez le singe, Rosenberg & Lewis, 1994, P70 -85 chez le rat, Naneix et al., 2012)

Cette maturation fait de l'adolescence une période de vulnérabilité aux influences environnementales. Par exemple, une exposition aux amphétamines au cours de l'adolescence entraîne une diminution du nombre de connexions dopaminergiques dans le cortex préfrontal, mais pas dans le cortex piriforme (Hoops et al., 2018). Une telle consommation entraîne également, une fois l'animal adulte, une sensibilisation des récepteurs dopaminergique D1 et D2 et une activité basale moins importante des neurones du cortex pré-limbique (Sherrill & Gulley, 2018).

De plus, il a été proposé que la dopamine facilite la maturation des fonctions cognitives dépendantes du cortex préfrontal par l'amélioration de l'activation de la transmission glutamatergique dépendante du récepteur dopaminergique D1, l'activation simultanée des récepteurs D1 et NMDA étant nécessaire à l'acquisition de l'apprentissage instrumental chez le rat adulte (Caballero et al., 2016). Ainsi, l'établissement du niveau de récepteurs D1 nécessaire à l'âge adulte est une étape cruciale dans le développement du cortex préfrontal au

cours de l'adolescence (Flores-Barrera et al., 2013; Tarazi & Baldessarini, 2000) et la transmission dopaminergique est nécessaire au bon développement du cortex préfrontal.

Cependant, ce n'est pas le seul neurotransmetteur essentiel à la plasticité préfrontale, les innervations glutamatergiques provenant de l'hippocampe et de l'amygdale, nécessaire à la transmission d'informations contextuelles et émotionnelles, sont également indispensables à sa maturation. Une modification des sous-unités constituant le récepteur glutamatergique NMDA altère directement la plasticité corticale (Caballero et al., 2016)

Enfin, une fois mise en place, l'innervation dopaminergique permet la régulation de l'inhibition du cortex préfrontal : par l'action des récepteurs inhibiteurs D2 d'une part (Tseng & O'Donnell, 2004) et par l'activation des interneurons GABAergiques qui expriment les récepteurs dopaminergiques D1 et D2 (Chris et al., 1998; Gaspar et al., 1995). La fixation de la dopamine sur les récepteurs D2 va permettre l'inhibition des neurones du cortex préfrontal, tandis que la fixation de la dopamine sur les récepteurs D1 ou D2 des interneurons Gabaergiques va permettre la modulation de leur activité et la libération de GABA qui va inhiber l'activité des neurones du cortex préfrontal. Ainsi, lors du développement de ces innervations, leur action est également soumise à des régulations liées au développement (Caballero et al., 2016). L'enregistrement de l'activité d'interneurones GABAergiques dans le cortex préfrontal chez des juvéniles montre que seul les récepteurs D1, et non D2, augmentent l'excitabilité des interneurons. Ce n'est que pendant l'adolescence tardive qu'une forte action excitatrice des récepteurs D2 sur l'activité GABAergique émerge dans le préfrontal (Caballero et al., 2016) (Figure 14).

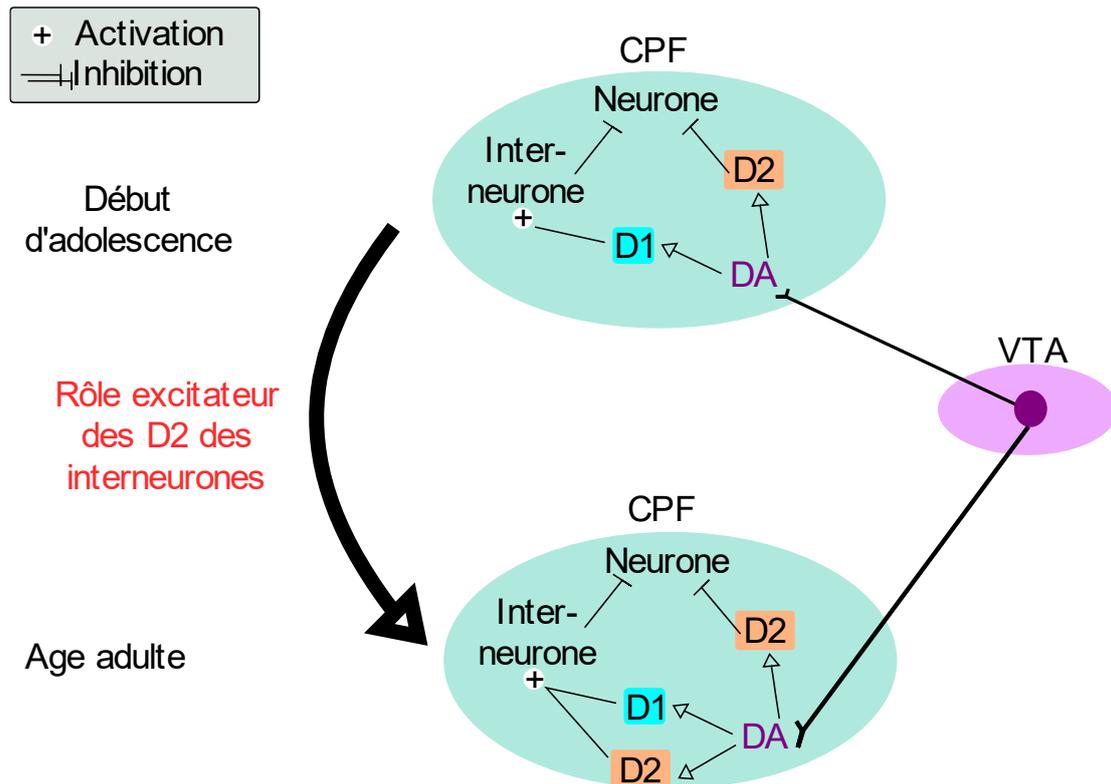


Figure 14. **Schéma de l'inhibition dopaminergique du cortex préfrontal.** Deux voies d'inhibition sont observables. Une voie par les récepteurs D2 dont l'activation permet l'inhibition du neurone ciblé. Une autre voie par les interneurons inhibiteurs Gabaergiques exprimant les récepteurs D1 et D2. Chez l'adolescent, uniquement la fixation de la dopamine sur les récepteurs D1 permet l'activation des interneurons, puis chez l'adulte leur activation est permise par la fixation de la dopamine sur les récepteurs D1 et D2.

Ainsi, le control dopaminergique de la transmission excitatrice et inhibitrice qui émerge au cours de l'adolescence peut être une étape neurobiologique critique dans la sélection des afférences dans le cortex préfrontal responsable de la maturation des processus cognitifs.

(5) Adolescence et prise de décision

L'adolescence est également définie par l'apparition de changements comportementaux directement en lien avec la maturation dopaminergique préfrontale (Caballero et al., 2016; Casey et al., 2008). En effet, cette période permet l'acquisition des comportements adaptés qui permettront la transition entre l'enfant, dépendant de ses parents, à un adulte capable de survivre seul et de se reproduire. Cette période de transition est marquée par des comportements encore non adaptés, liés à une augmentation de la prise de risque, comme la consommation excessive d'alcool ou une conduite imprudente (Blankenstein et al., 2018). C'est également une période très sensible des événements traumatisants au cours de l'enfance ou de

l'adolescence pouvant modifier la trajectoire du développement du cortex préfrontal et, ainsi, affecter la mise en place et l'expression des fonctions exécutives (Jadhav & Boutrel, 2019). De plus, un retard dans le développement cérébral peut entraîner une augmentation du risque de développer une consommation d'alcool abusive. En effet, une étude d'imagerie par résonance magnétique de sujets naïfs vis-à-vis de l'alcool a permis de montrer qu'un cortex préfrontal dorsolatéral fin au début de l'adolescence (12-14 ans) prédit une consommation excessive d'alcool pendant la période tardive de l'adolescence (Brumback et al., 2016; Jadhav & Boutrel, 2019). Naneix et al., (2012) ont montré que des rats adolescents sont incapables de modifier leur comportement de choix en fonction des changements de contingences entre une action et une conséquence et que ce comportement est directement lié à la maturation en cours du système dopaminergique dans le cortex préfrontal.

Selon Steinberg, (2007) la prise de risque chez les adolescents est contrôlée par l'interaction entre deux réseaux cérébraux. Le premier est un réseau socio-émotionnel, sensible aux stimuli sociaux et émotionnels impliquant les aires limbiques et le cortex insulaire (Drevets & Raichle, 1998; Spagna et al., 2018), et le second est un réseau de contrôle cognitif qui supervise les fonctions exécutives recrutant, notamment, le cortex préfrontal. La prise de risque est un produit de la compétition entre ces deux réseaux. A l'adolescence, le second réseau n'est pas encore mature, alors que le premier l'est. Ainsi, lors de stimuli socio-émotionnels forts, la balance entre ces deux réseaux est déséquilibrée et le réseau socio-émotionnel l'emporte entraînant un comportement de prise de risque (Steinberg, 2007).

De plus, l'adolescence est une période de modifications comportementales vis-à-vis de ses pairs. Que ce soit chez l'homme ou chez les autres mammifères, le nombre de contacts sociaux augmente au cours de l'adolescence permettant la reconnaissance des congénères ainsi que la capacité à prévoir leurs actions, ce qui en fait une période clé dans le développement des comportements sociaux adaptés (Blakemore, 2008; Spear, 2000).

Ainsi, l'adolescence est une période phare pour la mise en place des comportements de prise de décision adaptée à la survie de l'individu adulte, ainsi que les processus cérébraux les sous-tendant. L'immaturation des structures et réseaux impliqués dans la prise de décision entraîne chez les individus adolescents une prise de risque accrue.

B. Existence de différences interindividuelles des stratégies de prise de décision

(1) Les caractéristiques individuelles

Nous venons de le voir, l'âge de l'individu impacte ses prises de décision. Un individu à l'adolescence aura tendance à prendre plus de risques, notamment, en contexte social. Au même titre qu'un adolescent présente une prise de décision différente de celle d'un adulte, une personne âgée va également présenter des prises de décision différentes. En effet, Fernandes et al., (2018) ont montré que des adultes âgés (60-75 ans) présentent de meilleures stratégies économiques dans le test du l' *Ultimatum Game*. Ce test implique deux sujets, une personne qui va proposer des offres et une personne qui doit les accepter ou les rejeter. Si la seconde personne accepte l'offre, la somme d'argent disponible est partagée entre les deux sujets selon la proposition ; si l'offre est rejetée, en revanche, aucune des deux personnes n'obtient d'argent. Selon Fernandes et al., (2018), les personnes âgées seraient moins sensibles aux propositions injustes et développeraient une meilleure stratégie lors de ce test, et in fine, gagneraient plus d'argent. Enfin, la perception des événements positifs et négatifs change chez les personnes âgées : la stimulation liée à l'anticipation d'événements positifs, comme un gain d'argent, augmente, alors que celle des événements négatifs, comme une perte d'argent, diminue (Samanez-Larkin & Knutson, 2015). Ainsi, les personnes âgées sont plus sensibles aux événements positifs et moins aux événements négatifs.

Nous avons également évoqué que l'expression dans le génome d'un polymorphisme du transporteur de la sérotonine entraîne des modifications décisionnelles, mettant en évidence que les capacités de prise de décision sont influencées par le génome (Artigas, 2015).

Le sexe de l'individu peut avoir une influence. Des études ont montré que les hommes réussiraient mieux que les femmes la tâche de « Iowa Gambling Task » (IGT) et que plus d'hommes que de femmes sont capables d'identifier explicitement la meilleure stratégie de choix (Reber & Tranel, 2017). Plusieurs chercheurs ont émis l'hypothèse que le développement plus précoce du cortex préfrontal ventro-médian, dû aux hormones gonadiques, serait le mécanisme majeur sous-tendant cette différence liée au sexe de l'individu. Une autre hypothèse propose une stratégie différente entre les hommes et les femmes : les femmes intégreraient à la fois les fréquences de pertes et de gains au travers de leurs choix, alors que les hommes se réfèreraient uniquement aux gains pour effectuer leurs choix. Ces différences

sont sous-tendues par une activité du cortex préfrontal différente entre homme et femme : l'activité du cortex orbitofrontal gauche et droit augmente chez les hommes au cours de la tâche, alors qu'une partie réduite du cortex orbitofrontal médian s'active chez la femme. Ces différences d'activité pourraient être le reflet de l'intervention de circuits différents lors de la tâche : un circuit limbique engageant le COFm, l'amygdale et le noyau accumbens serait plus impliqué chez les femmes, alors que, chez l'homme, un circuit cognitif serait recruté faisant intervenir le COFI, le cortex cingulaire antérieur et le striatum dorsal (Bolla et al., 2004; van den Bos et al., 2013; Van den Bos et al., 2012).

Enfin, l'apprentissage et la mémoire joue un rôle majeur dans les choix des individus (Fellows, 2016). Les connaissances de l'individu par rapport à une situation donnée lui permettent de mieux l'évaluer et l'anticiper. Ainsi, le vécu des individus va moduler leur prise de décision et, en fonction de ce vécu propre à chaque individu, les choix lors d'une situation complexe ou ambiguë vont varier en faisant intervenir des souvenirs différents (Wimmer & Büchel, 2016).

(2) Modulation de la prise de décision et différences interindividuelles

La prise de décision peut, ainsi, être modulée par différents facteurs intrinsèques, qu'ils soient déterminés, tels que le sexe ou le génome, ou bien issus de la plasticité cérébrales, tels que les connaissances acquises au fur et à mesure des expériences, immuables ou bien évolutifs au cours de la vie, tels que l'âge et les connaissances. L'ensemble de ces facteurs et leur impact sur la prise de décision mettent en évidence l'intérêt d'étudier les prises de décision, non plus de manière globale, mais individuelles. Face à une même situation, tous les individus ne vont pas adopter le même comportement ou la même stratégie, notamment, en fonction des facteurs que nous venons de décrire.

Face à une situation simple à deux choix, l'ensemble d'une population saine dirigera, normalement, son choix vers l'option la plus avantageuse et seule la rapidité avec laquelle le choix sera effectué pourra varier en fonction des individus. Cependant, lorsque l'effort cognitif augmente, si la situation de choix se complexifie et devient plus ambiguë avec une issue moins certaine (délais d'obtention de la récompense, incertitude), les stratégies des individus seront plus variables.

De plus en plus d'études se penchent sur l'intérêt d'explorer les différences interindividuelles dans les fonctions cognitives (Cazalis et al., 2003; Connors et al., 2016; S. Granon et al., 1994; Parasuraman & Jiang, 2012). Parasuraman & Jiang, (2012) ont mis en évidence que l'étude d'un

groupe dans son ensemble apporte des informations, mais que cette analyse montre des limites et peut masquer des traits comportementaux accessibles uniquement par l'étude de la variabilité individuelle. En effet, de nombreuses études des processus décisionnels portent sur la comparaison entre un groupe d'individus sains, choisissant les options les plus avantageuses, et un groupe en situation pathologique (Bechara et al., 2000; Weller et al., 2009). Ces études permettent de mettre en évidence des déficits de prise de décision liés à une pathologie ou à des lésions. En outre, le moyennage de données allant dans des sens opposés peut masquer des effets. Ainsi, les études portant sur les performances globales d'un groupe de sujets ne permettent pas de mettre en avant les différentes stratégies individuelles mises en place lors de la prise de décision par des individus sains, alors que des études d'imagerie, dès les années 1990, mettent en évidence une variabilité de l'anatomie et de l'activité cérébrale entre les individus (pour revue : Darrell et al., 2008). Une étude de Kirchhoff & Buckner, (2006) a permis de mettre en lien des différences individuelles anatomiques et fonctionnelles cérébrales avec différentes stratégies de mémorisation. Cazalis et al., 2003 ont également montré que des sujets sains avec des performances cognitives distinctes activent des réseaux neuronaux différents (préfrontaux versus cingulaires) lors de la réalisation d'une tâche de mémoire de travail et de planification. Des études chez l'homme, mais également chez le modèle animal, ont permis de montrer qu'au sein d'une population d'individus sains les différentes performances suivent une loi normale (Bechara et al., 2001, 2002; Pittaras et al., 2016) (Figure 15) et que 30% des individus sont incapables de développer une préférence pour les options les plus avantageuses à la fin de la tâche (Bechara et al., 2002).

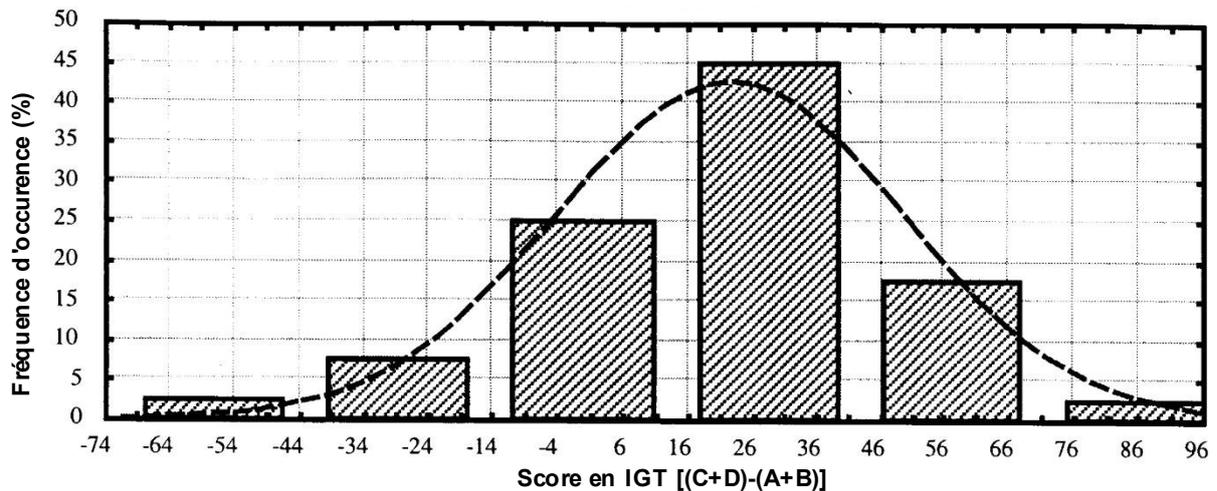


Figure 15. **Répartition normale des stratégies mises en place par les individus lors d'une tâche de prise de décision complexe et ambiguë.** La tâche de IGT place les individus dans un contexte de choix complexe dont la règle est soumise à des probabilités. Les performances des individus suivent une répartition de nature Gaussienne : la majorité des individus orientent leur choix vers les options les plus avantageuses et une minorité favorise drastiquement les options soit les plus avantageuses sur le long terme soit, à l'inverse, les options les plus désavantageuses. (Adapté de Bechara et al., 2001).

Cette observation montre qu'une majorité d'individus met en place une stratégie similaire, adaptée et efficace mais qu'un certain nombre d'autres individus, moins nombreux, mettent en place des stratégies « extrêmes », soit dirigées vers une prise de risque importante soit vers un évitement du risque (Pittaras et al., 2013, 2016). Cela pose aussi la question de la motivation des sujets : les performances des sujets sont-elles le reflet de la motivation évaluée ou celui de la variabilité des mesures expérimentales ?

(3) Facteurs de variabilité déterminants dans la mise en place des différentes stratégies.

Nous avons déjà évoqué précédemment l'implication de caractéristiques individuelles dans la modulation des processus de la prise de décision chez des sujets sains. D'autres facteurs peuvent également expliquer cette variabilité.

- Les capacités cognitives

Nous l'avons évoqué précédemment, la variabilité individuelle a été largement observée par le biais de l'imagerie cérébrale anatomique, mais également fonctionnelle (Darrell et al., 2008). Il a été ainsi montré que des différences d'activités neuronales s'accompagnent de différences dans les capacités mnésiques (Kirchhoff & Buckner, 2006). Des travaux de Bagnoux et al., (2013) ont également permis de montrer qu'une meilleure capacité de mémoire de travail est associée

à plus de choix des options avantageuses dans une version modifiée de l'IGT. Ces travaux ont confirmé que l'IGT requiert une charge mnésique importante et que la variabilité observée dans cette tâche peut être due à des capacités de mémorisation différentes. De plus, une étude de Missier et al., (2013) met en évidence une relation étroite entre différentes capacités mnésiques, que ce soit en mémoire de travail ou en mémoire épisodique, avec les capacités décisionnelles. Ainsi, les sujets qui présentent les meilleures performances dans différentes tâches mnésiques effectuent de meilleurs choix lors des tâches de prises de décisions.

Les individus évoluent et effectuent des choix dans un environnement particulièrement changeant. Les conditions internes aux individus, l'état émotionnel ou les besoins, sont également variables ; une flexibilité comportementale est alors nécessaire afin d'adapter les comportements à ces changements (pour revue : Granon & Floresco, 2009). Fitoussi et al., (2018) ont montré que de mauvaises prises de décision sont liées avec un manque de flexibilité comportementale et Pittaras et al., (2016) ont mis en évidence que les souris qui présentent les meilleures stratégies de prise de décision montrent plus de flexibilité comportementale.

Enfin, effectuer un choix, lors de situations complexes et dans un environnement dynamique, nécessite une capacité de planification. Des différences entre les individus de ces capacités peuvent engendrer également une variabilité dans les stratégies de prise de décision

En effet, Cazalis et al., (2003) ont mis en évidence des différences interindividuelles lors de la réalisation de tâches de planification, comme celle de la tour de Londres, permettant de mesurer les fonctions exécutives, notamment, de planification et d'organisation temporelle des actions. Lors de cette étude, les auteurs ont montré que certains individus présentaient un taux de bonnes réponses supérieurs à 70%, c'est-à-dire supérieur aux performances dites « normales », et que les performances de ces individus sont associées à une activité du cortex préfrontal dorsolatéral plus importante ; les individus qui présentent des performances « normales » (autour de 70%) ayant une activation significativement plus marquée du cortex cingulaire antérieur. Ainsi, certains individus plus performants recrutent lors d'une tâche de planification les mêmes aires cérébrales, mais avec des niveaux d'activation différents. Chez ces individus, la mémoire de travail, l'attention et le contrôle des interférences sont prépondérantes, plutôt que l'évaluation de l'effort nécessaire à l'action sous-tendu par le cortex cingulaire antérieur dont l'activité est prépondérante chez les sujets moins performants. Ces résultats permettent de mettre en lumière que la variabilité comportementale de planification

temporelle des actions est sous-tendue par une variabilité de l'activité neuronale de structures jouant également un rôle dans les processus décisionnels.

- Influence des traits comportementaux propres aux individus

Un trait comportemental correspond à un phénotype comportemental stable, pouvant être lié à l'hérédité ou non. Par exemple, l'anxiété ou l'impulsivité sont des traits comportementaux (Homberg et al., 2014). En opposition, un état reflète un niveau temporaire susceptible de varier pour un même individu au cours du temps (par exemple : le niveau de stress ou d'attention). Certaines situations de choix peuvent survenir lors d'événements stressants. L'anxiété de certains individus, dont la sensibilité au stress est plus importante, peut être un trait comportemental influençant la prise de décision. Uy & Galván, (2020) ont montré que, à l'adolescence ou à l'âge adulte, un événement stressant entraîne une plus grande sensibilité à la valeur attendue de la récompense chez tous les individus. Ainsi, un léger stress peut permettre de mieux s'adapter à la situation et aider à sélectionner la meilleure option. Les auteurs ont également montré que cette sensibilité à la récompense à la suite d'un stress est négativement corrélée à la connectivité accumbo-frontale. Cependant, chez des personnes plus anxieuses, un événement stressant entraîne une prise de risque plus importante, alors qu'il permet un évitement de la pénalité chez des personnes moins anxieuses (Robinson et al., 2015). Ainsi, plus un individu est de nature anxieuse plus ses prises de décision seront altérées dans un environnement stressant (Figure 16).

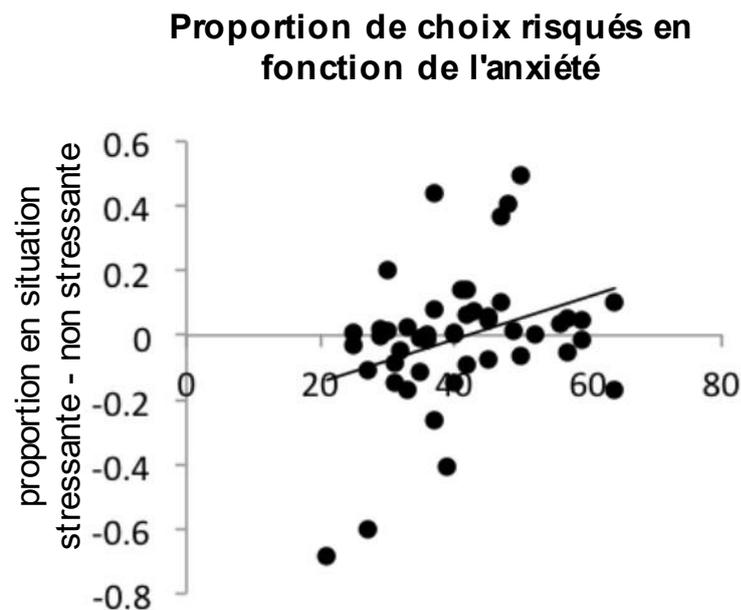


Figure 16. Effet du stress sur la proportion de choix risqués en fonction du niveau d'anxiété des individus. Résultats obtenus par Robinson et al., (2015). Plus les individus sont de nature anxieuse, plus leurs choix seront risqués lorsqu'ils seront soumis à un stress. (Adapté de Robinson et al., 2015).

L'impulsivité des individus peut également jouer un rôle dans la mise en place des stratégies de prise de décision. Elle se décline en trois catégories, l'impulsivité motrice qui peut être subdivisée et l'impulsivité cognitive. L'impulsivité motrice relève directement du contrôle moteur de l'action ; elle correspond à l'incapacité d'un individu à inhiber une action et de l'effectuer sans avoir toutes les informations nécessaires, et dans un second cas l'incapacité d'arrêter un comportement non adapté à la situation lors d'un changement dans l'environnement (Bari & Robbins, 2013).

L'impulsivité cognitive correspond à l'incapacité d'un individu à attendre un délai afin d'obtenir une forte récompense lorsqu'une faible récompense est disponible immédiatement.

Une étude de Barry et al., (2020) a montré chez des patients schizophrènes une incapacité à attendre un délai pour obtenir une récompense plus grande et que ces patients préfèrent les plus faibles récompenses immédiates.

D'autres études chez l'homme ont permis de mettre en évidence, dans une tâche d'IGT, que des sujets sains présentant plus de traits d'impulsivité effectuent plus de choix risqués, dus à une persévérance dans les choix, et des difficultés à s'auto-corriger (Reynolds et al., 2019; Upton et al., 2011). De plus, les rats qui choisissent le plus souvent les options les plus

désavantageuses sur le long terme sont caractérisés par une impulsivité motrice importante (Fitoussi et al., 2018; Rivalan et al., 2013).

Enfin, une caractéristique pouvant impacter la mise en place des stratégies de prise de décision est la sensibilité aux récompenses ou aux pénalités. En effet, des patients lésés au niveau du cortex préfrontal ventro-médian montrent une préférence pour les choix les plus désavantageux, et les plus risqués, lors de l'IGT (Bechara et al., 2000). Selon les auteurs, ce comportement serait dû à une hypersensibilité à la récompense ou une hyposensibilité à la pénalité. De plus, chez des individus adolescents, dont le cortex préfrontal et les voies dopaminergique en maturation déséquilibre l'évaluation de la récompense (Geier et al., 2010; Van Leijenhorst et al., 2010), le comportement décisionnel est caractérisé par une augmentation de la prise de risque due à une sensibilité plus importante à la récompense (Kahn et al., 2015).

Conclusion

Au cours de cette partie, nous avons défini la prise de décision. Ainsi, ce processus serait composé de plusieurs étapes. Une première étape serait nécessaire à l'identification d'une situation de choix. Une seconde permettrait l'évaluation des différentes options afin de leur attribuer une valeur attendue qui permettrait la sélection de l'option et de l'action et, enfin, une dernière étape permettrait l'évaluation des conséquences du choix permettant ainsi l'apprentissage et l'amélioration des choix futurs.

Différents réseaux de structures cérébrales et de neurotransmission sous-tendent ce processus et les différentes étapes qui le composent (Figure 17).

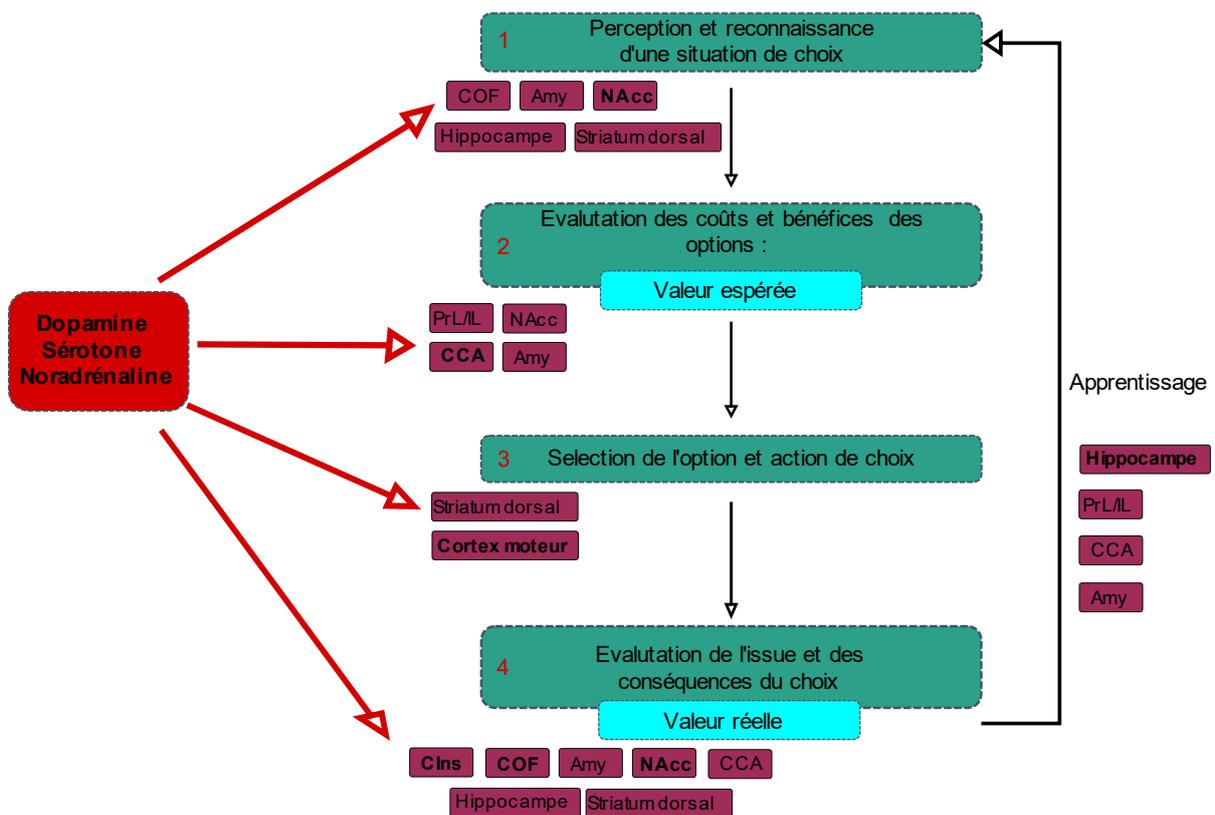


Figure 17. **Implication des structures cérébrales et des neurotransmetteurs dans les différentes étapes de la prise de décision.** COF : Cortex orbitofrontal, Amy : amygdale, NAcc : Noyau Accumbens, PrL / IL : cortex Pré-limbique et Infra-limbique, CIns : Cortex insulaire, CCA : Cortex cingulaire antérieur.

Cette figure illustre la nécessité de l'implication de différentes structures pour une même étape de la prise de décision et la redondance de leur intervention dans ces différentes étapes. Cependant, une structure particulière joue un rôle majeur dans ce processus, le cortex préfrontal, notamment le cortex pré-limbique et infra-limbique (chez le rongeur) permettant de coder les contingences associées à l'obtention d'une récompense, de l'anticiper, mais, aussi, de s'adapter aux différents changements de l'environnement. Le cortex orbitofrontal permet de coder les conséquences d'une action et d'évaluer la valeur des différentes options, tandis que, le cortex cingulaire évalue celle de l'action ainsi que l'effort demandé par celle-ci. Enfin, le cortex cingulaire intègre l'ensemble des informations sensorielles et somatiques permettant l'apprentissage des conséquences d'une action. Enfin, le cortex insulaire permet d'intégrer les informations somatosensorielle et de fournir une représentation de l'état interne. Il joue également un rôle dans l'anticipation de la récompense et de sa valeur hédonique. L'hippocampe est recruté dans la mémorisation d'un choix et, notamment, du contexte dans lequel il a été effectué et de la récompense obtenue (Busse et al., 2016; Daumas et al., 2004; Rubin et al., 2014). L'amygdale, elle, permet la mémorisation des informations émotionnelles lors des processus de flexibilité comportementale. Enfin, le striatum code les caractéristiques de la récompense et permet l'apprentissage et l'automatisation d'un comportement dirigé vers l'obtention d'une récompense. La connectivité de ces structures est assurée par les neurotransmetteurs qui sont également indispensables au bon déroulement du processus décisionnel. La dopamine permet de coder des informations liées à la récompense et à l'environnement et la sérotonine joue un rôle essentiel dans le contrôle des comportements impulsifs. Enfin, la noradrénaline est impliquée dans les réponses à un stress, la flexibilité comportementale et l'exploration.

Nous avons, de plus, abordé l'importance du bon développement de ce réseau et notamment, le bon développement du lobe frontal. En effet, la maturation tardive de cette structure fait de l'adolescence une période critique particulièrement sensible aux événements traumatisants, susceptibles de modifier la maturation du cortex préfrontal et, ainsi, d'entraîner des perturbations comportementales à long terme. L'adolescence est, en effet, une période de transition entre l'enfance et l'âge adulte au cours de laquelle des modifications physiques, physiologiques et comportementales émergent.

Enfin, nous avons abordé différents facteurs pouvant moduler la prise de décision et mis en

avant l'importance de l'étude de la variabilité individuelle existante au sein d'une population saine. Cette variabilité trouve ses origines dans les capacités cognitives, mnésiques, de flexibilité comportementale ou de planification, ou dans les traits comportementaux des individus, tels que la sensibilité au stress, l'impulsivité ou la sensibilité à la récompense.

La récompense tient une place centrale dans les processus de prise de décision puisque c'est sur la base de cette récompense, et de sa valeur espérée, que certains choix vont être favorisés et d'autres non. C'est donc vers la récompense et les réseaux cérébraux impliqués dans son codage que va s'orienter la partie suivante de cette introduction.

Préambule à la seconde partie

Pour faire suite à cette introduction sur la prise de décision, cette seconde partie a comme objectif de placer mon travail de thèse dans le contexte de la compréhension de l'implication du système de la récompense dans les processus décisionnels. Pour cela, nous évoquerons le concept de récompense et nous nous intéresserons aux réseaux cérébraux permettant son encodage, ainsi qu'à leurs perturbations lors de cas pathologiques. Nous nous attarderons ensuite sur la consommation du sucre et des édulcorants, ainsi que sur la perception du goût sucré. Cependant, il ne sera pas détaillé dans cette introduction l'historique des théories de la récompense qui ne constitue pas le point central de ce travail.

II. Décision et système de la récompense

Nous l'avons évoqué, la récompense à l'issue d'un choix, d'une action dirigée vers un but, est au cœur des processus décisionnels. Mais qu'est-ce qu'une récompense ? Comment ce concept de récompense est-il intégré et codé au niveau cérébral ? Quelles sont les structures et neurotransmetteurs mis en jeu au cours de ces traitements neuronaux ? Quelles sont les conséquences d'une perturbation de ces processus ? Autant de questions auxquelles cette deuxième partie d'introduction se propose d'apporter des éléments de réponse.

1. Le système de la récompense

A. Qu'est-ce qu'une récompense ?

(1) Définition

Le Larousse donne comme définition « ce qui est accordé à quelqu'un en remerciement d'un service rendu ou en reconnaissance d'un mérite particulier », exemple : « une récompense scolaire », ou encore « somme d'argent en échange d'un service particulier ». Dans cette définition, la récompense semble être donnée pour renforcer une action, un comportement adapté, ou prendre le sens de conséquence d'une action et, ainsi, englober le sens de récompense positive ou négative, c'est-à-dire d'une pénalité qui entraîne l'inhibition du comportement.

Pour la plupart des individus, la récompense prend le sens d'un bonus exceptionnel, d'un chocolat donné à un enfant pour sa bonne conduite ou quelque chose qui rend heureux. Selon Berridge et al., (2008), le sens commun de la récompense est quelque chose qui est désiré car cela produit un sentiment conscient de plaisir et donc un plaisir subjectif.

Cependant, cette définition de la récompense n'est pas complète. Berridge et al., (2008) décrit le plaisir comme une composante de la récompense, mais cette dernière peut influencer le comportement même en l'absence de la conscience de cette récompense.

Selon Schultz, (2015) la récompense est l'objet le plus crucial de la vie : c'est ce qui permet aux individus de boire, manger et se reproduire, « *Species with brains that allow them to get better reward will win in evolution* », « les espèces avec un cerveau leur permettant d'obtenir la meilleure récompense gagneront dans l'évolution » (Schultz, 2015). Les récompenses ne sont pas définies par leurs propriétés physiques, mais par les réactions comportementales qu'elles

suscitent. Les individus perçoivent les récompenses grâce à la perception de différents stimuli, qu'ils soient visuels, auditifs, odorants ou tactiles, leur intégration par le système nerveux est permise par les différents systèmes sensoriels. Cependant, il n'y a pas de récepteurs spécifiques de la récompense. Son étude ne peut pas se faire par le biais de ses propriétés physiques, ni par l'étude de ses récepteurs puisqu'il n'y en a pas. Ainsi, pour comprendre les récompenses, il est nécessaire d'en comprendre la fonction et leurs répercussions sur le comportement (Schultz, 2015).

(2) Les composantes de la récompense

La récompense permet de renforcer un comportement et de le favoriser parmi d'autres possibles. Ainsi, elle permet l'apprentissage de comportements adaptés. Lorsque Pavlov fait sonner la cloche pour donner une saucisse à son chien, à la première occurrence, il n'y a pas de comportement particulier de la part de celui-ci associé au son de la cloche et il salive lorsqu'apparaît la saucisse, soit la récompense. Après plusieurs répétitions, la salivation advient lorsqu'il entend la cloche, le stimulus, et non plus lorsqu'apparaît la saucisse, la récompense. Ainsi, un processus d'apprentissage associatif, de conditionnement, s'est mis en place (Pavlov, 1927). Le chien a associé le stimulus : le son de la cloche, à l'obtention d'une saucisse : la récompense. Ainsi, lors d'un conditionnement pavlovien, l'individu apprend de manière implicite, sans action volontaire de sa part, qu'un stimulus prédit la récompense ; c'est l'obtention de celle-ci après chaque stimulus qui renforce le comportement adapté en associant la valeur hédonique de la récompense au stimulus le prédisant (Figure 18).

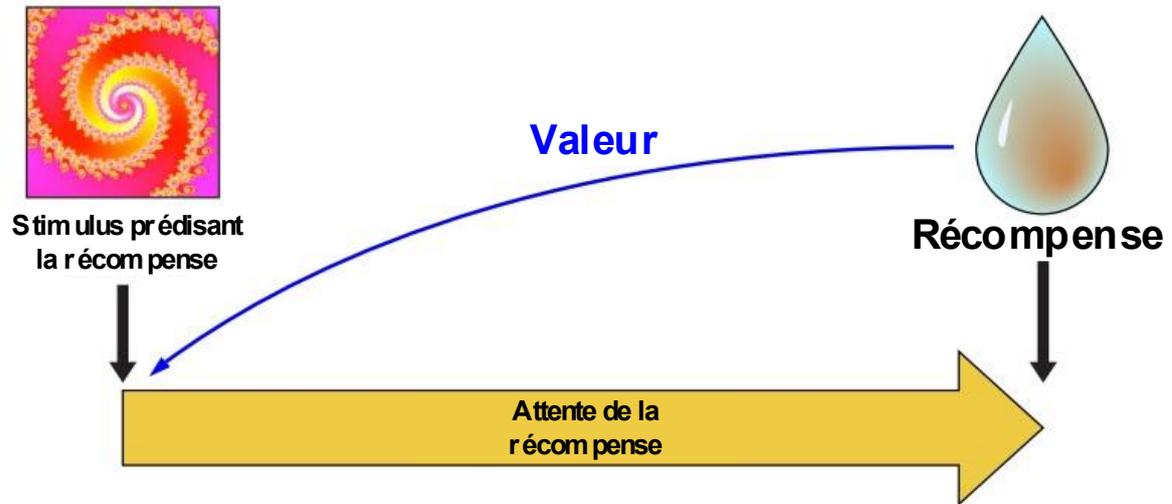


Figure 18. **Représentation schématique du conditionnement pavlovien.** Lors du conditionnement un stimulus arbitraire devient un prédicteur de la récompense et entraîne une modification du comportement illustrant l'attente de la récompense, par exemple la salivation ou un comportement d'approche de la source de la récompense, indiquant que le stimulus a été associé à la valeur hédonique de la récompense. (D'après Wultz, 2015).

Le conditionnement pavlovien entraîne un apprentissage inconscient qui ne nécessite pas d'action de l'individu, mais qui va modifier son comportement, qu'il dépende du système nerveux végétatif (la salivation), ou du système nerveux somatique (le mouvement vers la récompense). A l'opposé, lors d'un conditionnement opérant, le chat de Thorndike, (1911) apprend qu'en appuyant sur un levier, la réponse comportementale, il obtient de la nourriture. La première fois qu'il appuie advient par hasard, le chat découvre alors la nourriture, récompense de son action qui va la renforcer. Cet apprentissage est, selon Berridge & Robinson, (2003), une composante de la récompense qu'il dénomme « learning ».

Cet apprentissage peut être associatif, comme nous venons de le voir, mais peut, également, prendre des formes plus complexes : c'est l'apprentissage cognitif, qui permet d'encoder de multiples relations entre des stimuli et des actions en prenant en compte la représentation déclarative des relations temporelles, spatiales, prédictives et causales qui guident le plan d'action dirigé vers un but (Berridge & Robinson, 2003).

Une autre composante de la récompense, selon Berridge & Robinson, (2003), est la motivation ou « wanting ». Pour favoriser un apprentissage, la récompense est attractive et provoque chez l'individu un comportement d'approche, et le « motive » à avoir un comportement donné. Elle possède une valeur motivationnelle, ou une saillance incitatrice. L'individu se représente,

consciemment ou non, la valeur qu'il donne à la récompense et cette valeur permet de faire pencher la balance lors de situation de choix et d'effectuer l'action pour l'obtenir (Schultz, 2015). Ainsi, tout stimulus, activité, objet, événement ou situation qui a le potentiel d'entraîner chez un individu un comportement d'approche et de consommation est, par définition une récompense (Schultz, 2015).

Enfin, la récompense possède une troisième composante, le « liking » ou la réaction objective émotionnelle. Une récompense entraîne le renforcement d'un comportement donné, aussi, parce qu'elle déclenche une réaction affective, émotionnelle. Les réactions faciales en sont un exemple (Berridge & Robinson, 2003). La capacité qu'a une récompense d'entraîner une réponse émotionnelle, la fonction hédonique de la récompense, est représentée par le plaisir ressenti lors de l'obtention de cette récompense, et permet de lui attribuer une valeur réelle, ou subjective, qui servira à l'individu pour effectuer et améliorer ses choix lors de situations similaires (Figure 19).

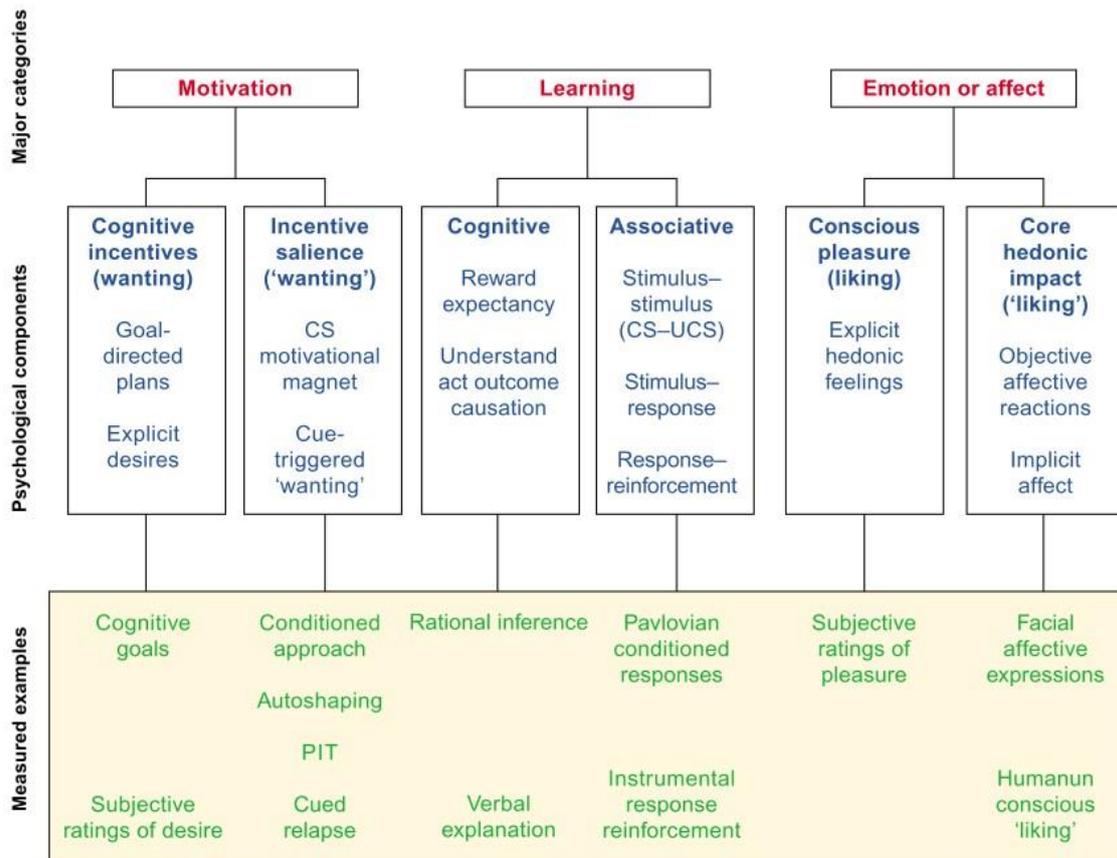


Figure 19. **Schéma des composantes de la récompense : l'apprentissage (« Learning »), la motivation (« Wanting ») et l'émotion (« Licking »).** Ces processus agissent à la fois à un niveau implicite (ou inconscient) et explicite (ou conscient). CS : conditionned stimulus, UCS : unconditionned stimulus. En vert : divers exemples de mesures comportementales de ces processus (d'après Berridge & Robinson, 2003).

(3) En quoi la récompense est-elle récompensante ?

Pourquoi certains stimuli, événements, ou actions sont-ils des récompenses et sont-ils caractérisés par les trois composantes d'apprentissage, de motivation et d'émotion, ou plaisir, que nous venons d'évoquer ?

Une des premières fonctions de la récompense dérive des besoins des individus en certains apports pour construire et maintenir les fonctions du corps (Berthoud & Morrison, 2008). La régulation de ces apports résulte de la balance homéostasique. L'individu trouve ces apports dans son alimentation, sa nourriture ou ses boissons. Le besoin en apports se fait ressentir par la faim ou la soif, ces ressentis sont donc associés à la recherche de nourritures ou d'eau. Ainsi, lorsque l'individu à faim ou soif, la nourriture ou l'eau devient récompensante et renforce ses comportements de recherche.

Le besoin de maintenir la balance homéostasique explique, ainsi, la fonction de la récompense

et la sélection au cours de l'évolution d'un système cérébral valorisant les stimuli comme des récompenses, permettant l'apprentissage, les comportements d'approche, le choix et les émotions positives (Schultz, 2015)

La sélection de la capacité des individus à discriminer les récompenses s'est faite grâce au maintien et à la propagation de gènes par le biais de la reproduction sexuée. Une des fonctions de la récompense est également d'assurer la propagation des gènes en permettant les comportements de recherche et d'approche du partenaire.

Enfin, la fin d'une souffrance peut être considérée comme un plaisir. L'évitement d'une douleur ou d'une punition peut être considéré comme récompensant et suffisant pour motiver ce comportement d'évitement et permettre l'apprentissage et la détection de situations dangereuses (Porreca & Navratilova, 2017).

B. Le système de la récompense et la prise de décision : base neuronale

La récompense permet l'apprentissage, le maintien ou l'évitement de nombreux comportements au quotidien. Elle peut prendre de nombreuses formes comme des stimuli sensoriels, des situations, des événements, des congénères, ou encore des objets. Toutes ces formes nécessitent d'être perçues par les individus et traitées par le cerveau, impliquant ainsi de nombreuses fonctions cérébrales.

(1) Découverte du système limbique

La découverte du système de la récompense repose sur une erreur scientifique. En effet, dans les années 50, James Olds et Peter Milner tentent d'implanter une électrode dans le cerveau d'un rat afin de stimuler une région sous-corticale, stimulation à l'issue de laquelle ils s'attendaient à observer une réponse physiologique.

Le résultat de la stimulation n'a pas eu l'effet escompté, mais le comportement des rats implantés a entraîné Olds et Milner sur une autre piste. Les rats retournaient systématiquement à l'endroit de la cage où ils avaient reçu la stimulation. Ce n'est qu'après vérification anatomique sur les coupes des cerveaux que les deux scientifiques se sont rendu compte que la région visée n'avait pas été atteinte et que l'électrode avait été implantée dans l'hypothalamus latéral, à proximité de l'aire septale.

James Olds a ensuite imaginé un dispositif permettant aux rats de s'auto-administrer des

stimulations électriques par simple pression sur un levier (Olds & Milner, 1954). Ces travaux ont permis de montrer que l'autostimulation de certaines structures agit comme l'obtention d'une récompense réelle, mais sans aucune stimulation sensorielle, ni réponse à un besoin ; c'est ainsi que la notion de « centre du plaisir » a vu le jour, ainsi que le concept de « *Brain stimulation reward* » ou BSR.

Depuis cette découverte, des milliers d'études ont été menées sur l'origine du « plaisir » dans le cerveau et de nombreux chercheurs ont ainsi pu mettre en évidence l'implication, non pas d'un « centre du plaisir », mais d'un réseau de structures et de neurotransmissions. Ainsi, l'utilisation de la technique mise au point par Olds & Milner a permis de mettre en évidence les structures actrices du traitement des informations hédoniques et motivationnelles.

(2) Système de la récompense et prise de décision : bases neuronales

Certaines de ces structures très impliquées dans les processus de traitement de la récompense sont également impliquées dans la prise de décision, en effet, comme précédemment décrit, le codage de la récompense est une composante importante de la prise de décision. Ainsi, de nombreuses études ont montré l'implication dans ce circuit de régions spécifiques du cortex ainsi que des aires sous-corticales (Ikemoto, 2010).

- Aire tegmentale ventrale

Des études d'auto-administrations intracrâniennes ont permis de montrer l'implication de l'aire tegmentale ventrale dans le traitement de la récompense (Ikemoto, 2010). L'aire tegmentale ventrale a été évoquée dans cette introduction comme un site majeur de synthèse de la dopamine et donc comme origine des voies dopaminergique méso corticale et mésolimbique (Höflich et al., 2019). Par exemple il a été montré que l'administration de nicotine provoque l'activation des neurones dopaminergiques de la VTA, ainsi que la libération de dopamine dans le circuit mésocorticolimbique (Maskos et al., 2005).

- Voie dopaminergique mésolimbique

La voie dopaminergique mésolimbique est décrite comme un réseau majeur du système de la récompense (Höflich et al., 2019; Ikemoto, 2010). Des études ont permis de montrer par optogénétique, technique permettant l'activation ou l'inhibition de neurones ciblés à l'aide d'une fibre optique grâce à l'expression d'une protéine photosensible, que l'activation de l'aire tegmentale ventrale entraîne une libération de dopamine dans le striatum ventral, le noyau accumbens (pour revue : Lenz & Lobo, 2013). Des études d'autostimulation ont montré que

des rats s'auto-administrent des drogues agonistes des récepteurs dopaminergiques D1 et D2 dans le « *shell* » du noyau accumbens (Ikemoto, 2010). De plus, le noyau accumbens reçoit de nombreuses afférences du thalamus, du cortex préfrontal, de l'hippocampe et de l'amygdale. Il projette en retour vers l'aire tegmentale ventrale. Les informations envoyées par le noyau accumbens sont, ensuite, relayées par le noyau thalamique médiodorsal vers le cortex, ce qui participe à la modulation de la réponse comportementale associée à la récompense attendue (Höflich et al., 2019). Ces nombreuses interconnexions font du noyau accumbens un carrefour dans le traitement de la récompense permettant, notamment, l'évaluation de sa valeur hédonique (Heshmati & Russo, 2015) (Figure 20).

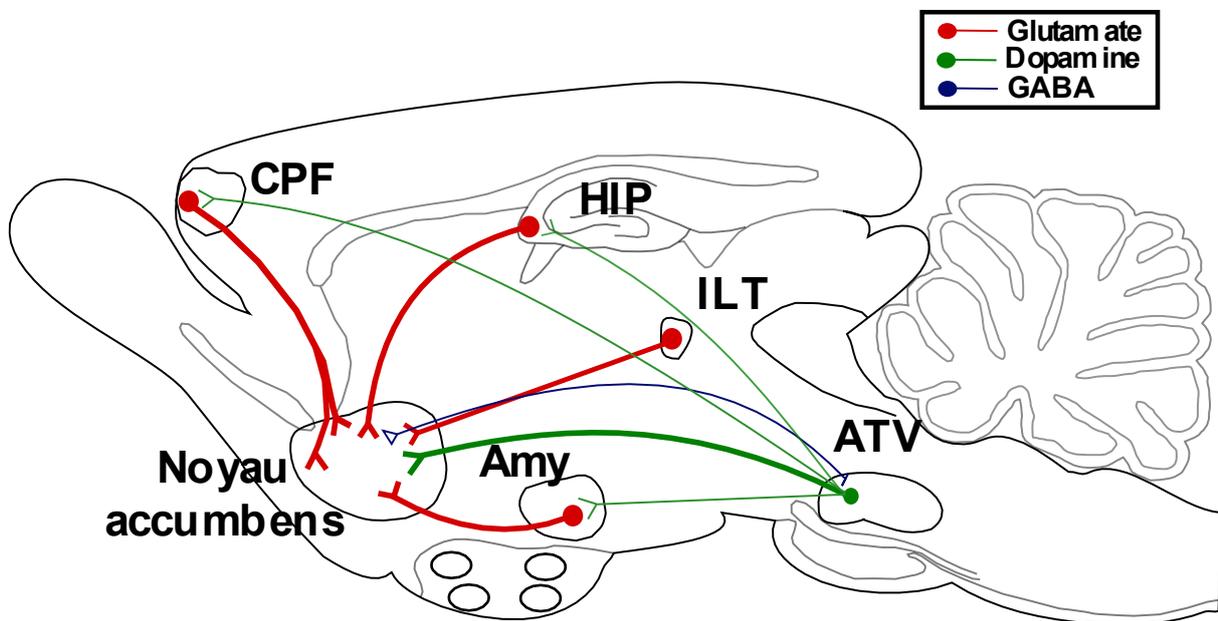


Figure 20. Représentation schématique de l'implication du noyau accumbens dans le système de la récompense. Le noyau accumbens reçoit des afférences dopaminergiques de l'aire tegmentale ventrale (ATV)(vert), tout comme le cortex préfrontal (CPF) et l'hippocampe (HIP). Le noyau accumbens reçoit également des afférences glutamatergiques (rouge) du cortex préfrontal, de l'hippocampe, du thalamus intra-laminaire (ILT) et de l'amygdale (Amy). (Adapté de Heshmati et Russo, 2015).

- La voie dopaminergique mésocorticolimbique

Précédemment, nous avons décrit plusieurs voies dopaminergiques dont la voie mésocorticale composée des projections de l'aire tegmentale ventrale vers le cortex préfrontal. Ce réseau, couplé à la voie mésolimbique, forme la voie mesocorticolimbique qui participe à la transmission dopaminergique dans le système de la récompense. Le cortex préfrontal médian

est considéré comme une structure majeure du traitement des récompenses. Une étude, couplant des techniques d'optogénétique et d'imagerie fonctionnelle par résonance magnétique, a permis de montrer que la stimulation de neurones dopaminergiques de l'ATV entraîne une augmentation de l'activité dans le striatum dorsal et ventral. De plus, cette même étude a montré que des rats s'autostimulaient par optogénétique les neurones dopaminergiques de l'ATV, indiquant un effet récompensant de cette stimulation. Enfin, il a été mis en évidence qu'une augmentation de l'excitabilité du cortex préfrontal médian, induite par la stimulation des neurones dopaminergiques de l'ATV, entraîne une réduction de l'activité neuronale dans le striatum, similaire à ce qui est observé lors de la dépression (Ferenczi et al., 2016). Ainsi, cette étude montre l'importance de la relation entre le cortex préfrontal et le striatum dans les comportements associés à une récompense. Les auteurs montrent en outre qu'une perturbation de l'activité du cortex préfrontal, comme une augmentation de son excitabilité, peut être corrélée à des dysfonctionnements des processus liés à la récompense (Höflich et al., 2019).

- Le cortex orbitofrontal

Une sous-partie du cortex préfrontal, le COF, a été évoquée précédemment comme recevant des informations sensorielles et émotionnelles de structures sous-corticales permettant d'évaluer la valeur motivationnelle de la récompense. Le COF joue un rôle important dans l'évaluation de la valeur attendue de la récompense, mais aussi favorise le codage de nombreux indices permettant de déterminer cette valeur (Wallis, 2019). Le cortex orbitofrontal reçoit également des innervations sérotoninergiques du raphé dorsal qui permettent de moduler le traitement de la récompense et son anticipation (J. Zhou et al., 2015). Cette modulation par une activation sérotoninergique plus importante a été montrée chez des rats comme permettant l'attente plus longue avant l'obtention d'une récompense plus avantageuse (Miyazaki et al., 2011).

Enfin, le cortex orbitofrontal ainsi que l'insula, notamment le cortex gustatif, sont impliqués dans les processus d'apprentissage de la récompense et des indices la prédisant (Berridge & Robinson, 2003; Kusumoto-Yoshida et al., 2015).

- L'amygdale

Enfin, l'amygdale, structure majeure du traitement émotionnel, présente également des projections vers le noyau accumbens. Ces projections promeuvent les comportements motivés

et permettent de faciliter la réponse lors de la perception d'un indice émotionnel prédisant une récompense. De plus, l'activité des projections glutamatergiques de l'amygdale et, plus précisément, de son noyau basolatéral (BLA) est facilitée par l'activation dans le noyau accumbens des récepteurs dopaminergiques D1 (Cooper et al., 2017; Stuber et al., 2013). Balleine et al., (2003) ont permis de montrer que des lésions de la BLA entraînent un déficit de la sensibilité au changement de la valeur incitative de la récompense lors d'un conditionnement instrumental. Ces données suggèrent un rôle de la BLA dans l'encodage de la récompense et particulièrement en relayant ses caractéristiques sensorielles et les conséquences émotionnelles de leur consommation.

Ainsi, de nombreuses structures sont impliquées dans le système de la récompense dont certaines sont également impliquées dans les processus décisionnels mettant en lumière le lien étroit entre récompense et prise de décision.

C. Les différents types de récompense

Nous l'avons déjà évoqué, la récompense peut prendre de nombreuses formes. Les récompenses peuvent cependant être classées en deux catégories ; les récompenses primaires et les récompenses secondaires (Rademacher et al., 2017).

(1) Les récompenses primaires

Les récompenses primaires ont pour fonction d'assurer la survie de l'individu afin d'assurer la propagation des gènes et la survie de l'espèce. Ces récompenses primaires sont principalement représentées par l'alimentation et la boisson qui assurent aux individus les apports nécessaires au maintien de la balance homéostatique et au bon fonctionnement de leur corps (Schultz, 2015). De nombreuses études portant sur le système de la récompense utilisent des récompenses alimentaires, à commencer par celles menées sur le conditionnement classique par Pavlov (Pavlov, 1927) ou opérant par Thorndike (Thorndike, 1911). Ainsi, acquérir de l'alimentation est une récompense (Rolls, 2015)

La transmission du patrimoine génétique est essentielle à la survie d'une espèce et est favorisée par la reproduction sexuée. Cette dernière est donc une récompense primaire et, comme l'alimentation, elle est régulée par la balance hormonale, mais renforcée par le sentiment de plaisir (Schultz, 2015).

(2) Les récompenses secondaires

Les autres récompenses permettent de renforcer la fonction des récompenses primaires et augmentent ainsi les chances de survie et de sélection naturelle de l'espèce (Schultz, 2015). Ces récompenses secondaires peuvent être physiques, des objets tangibles comme l'argent, de beaux habits, des bijoux. Elles peuvent avoir des propriétés sensorielles plaisantes, comme de jolies décorations ou du parfum. Pavlov, (1927) a montré qu'un stimulus visuel qui n'a jamais été associé à la nourriture, devient une récompense secondaire s'il est présenté au son de la cloche, le stimulus primaire, associé directement à la nourriture. Ainsi, des stimuli indirectement associés à une récompense nécessaire à la survie peuvent tout de même être considérés comme des récompenses et favoriser l'obtention de récompenses primaires. Par exemple, développer un fin palais pour des mets appétissants et gustativement très récompensants, permet de discriminer plus facilement des aliments et boissons riches en apports nutritifs nécessaires à la balance homéostatique.

De même, la recherche de la nouveauté ou du jeu sont des récompenses non physiques attractives mais moins tangibles que les récompenses primaires. Ces récompenses ne sont pas directement en lien avec l'homéostasie ou une valeur nutritive. Cependant la recherche de nouveauté permet de trouver de nouvelles sources de nourritures ou de nouveaux partenaires sexuels pour la reproduction (Schultz, 2015).

Parmi les récompenses secondaires, l'interaction sociale, notamment entre deux individus de sexes opposés, facilite la transmission des gènes et l'attachement des deux individus permet la survie de la progéniture. Mais qu'en est-il des autres interactions sociales ?

(3) L'interaction sociale est-elle une récompense ?

L'humain, les souris, les rats et bien d'autres mammifères effectuent des interactions sociales indépendamment de la reproduction. Cette vie en société implique des contraintes, mais apporte également des avantages : le rassemblement des individus permet de se protéger des prédateurs et de trouver un partenaire sexuel plus facilement, sans avoir à parcourir de grandes distances. Nous l'avons évoqué précédemment, la reproduction, et donc les rapports sexuels, sont des sources de plaisir qui favorisent la transmission des gènes.

Cependant, ce ne sont pas les seules interactions sociales observables, que ce soit chez l'humain, la souris, le rat ou les autres mammifères. Des comportements maternels ou des comportements de jeux le sont aussi (Trezza et al., 2011). Il a également été mis en évidence

que les comportements d'approche d'un nouveau congénère de même sexe représentent une récompense chez la souris jeune (Panksepp et al., 2007), mais également chez la souris adulte (Granon et al., 2003).

De plus, de nombreuses études ont permis de mettre en évidence une implication des structures et neurotransmetteurs impliqués dans le traitement motivationnel et émotionnel dans les comportements sociaux, notamment du système dopaminergique et de la voie mésocorticolimbique (Gunaydin & Deisseroth, 2014). Une étude a d'ailleurs permis de montrer qu'une augmentation de l'activité des neurones dopaminergiques de l'aire tegmentale ventrale (ATV) projetant vers le noyau accumbens (NAcc) prédit, chez la souris, une interaction sociale (Gunaydin et al., 2014). D'autres études proposent une hypothèse dopaminergique à certaines pathologies pour lesquelles les patients montrent des troubles sociaux, tels que la schizophrénie (Faure et al., 2019) ou les troubles du spectre autistique (Pavál, 2017; Xu et al., 2019). La connectivité de la voie dopaminergique mésocorticolimbique est négativement associée à un manque de motivation sociale, les patients schizophrènes montrant le moins de motivation sociale présentent une faible connectivité de cette voie (Xu et al., 2019). En outre, il a été montré que des enfants atteints du trouble du spectre autistique présentent un déficit d'apprentissage lors d'une tâche associée à une récompense monétaire ou sociale qui est accompagné d'un défaut d'activation du striatum ventral, et plus précisément des circuits fronto-striataux, lors de l'apprentissage social (Scott-Van Zeeland et al., 2010).

Ainsi, ces différentes études montrent l'implication du système de la récompense dans les interactions sociales renforçant ainsi leur statut de récompenses.

D. Perturbations du système de la récompense et répercussions sur la prise de décision

Une perturbation du système de la récompense peut avoir de lourdes conséquences sur la survie de l'individu. Comme discuté précédemment dans cette introduction, le rôle majeur de la récompense dans les processus décisionnels, peut être perturbé lors d'une perturbation de l'évaluation et du codage de la récompense. En effet, dans de nombreuses pathologies, des atteintes du système de la récompense s'accompagnent de troubles de la prise de décision

(1) Cas pathologiques

Dans de nombreuses pathologies psychiatriques ou neurodégénératives des altérations de

structures, connectivités ou neurotransmissions impliquées dans le système de la récompense et dans les processus décisionnels sont observables. Des perturbations de la connectivité du cortex préfrontal ont été décrites chez les patients atteints de schizophrénie, mais, également, de dépression. En effet, Yang et al., (2014) ont montré chez une cohorte de patients vivant un premier épisode dépressif une corrélation entre l'altération de la motivation, dans une tâche de prise de décision basée sur l'effort, et la sévérité des symptômes dépressifs. Must et al., (2006) ont mis en évidence que des patients dépressifs montrent de mauvaises performances lors du test d'IGT, conséquence d'une sensibilité à la pénalité amoindrie par rapport à des sujets sains. Une autre étude utilisant l'IGT met en évidence que des patients atteints de schizophrénie montrent une altération dans leur choix, notamment dans la conservation d'un choix avantageux lorsque celui-ci aboutit à un faible gain : les individus schizophrènes le répliquent moins à l'essai suivant que les sujets sains. Cependant, ils montrent une capacité intacte à changer de choix après une pénalité (Saperia et al., 2019). Ces résultats tendent à montrer que ces patients sont capables d'évaluer la valence positive ou négative de la récompense, mais présentent un déficit du maintien de la motivation pour des récompenses de faibles valeurs immédiates mais plus avantageuses à long terme.

De plus, les voies de signalisations dopaminergiques et sérotoninergiques, dont les rôles respectifs dans l'évaluation de la récompense et la sélection de l'action la plus adaptée ont été décrits précédemment, sont également impliquées dans de nombreuses pathologies. Des altérations des voies dopaminergiques sont observées dans des pathologies neurodégénératives, telles que la maladie de Parkinson et de Huntington. Le Heron et al., (2018) ont montré que la déplétion en dopamine induite par l'arrêt de la médication dopaminergique chez des patients parkinsoniens entraîne une altération des choix lors d'une tâche de prise de décision basée sur l'effort : les patients rejettent plus souvent les offres demandant plus d'effort mais associées à une plus grande récompense. Cyr et al., (2006) ont, quant à eux, mis en évidence que la forte innervation dopaminergique dans le striatum en fait une région particulièrement vulnérable dans la pathologie de Huntington, dû à la propension d'un fort niveau de dopamine à déclencher la formation d'agrégat d'huntingtines mutées. Ce neurotransmetteur est également impliqué dans des psychopathologies telles que la schizophrénie, les troubles attentionnels et l'hyperactivité (Klein et al., 2019). Esslinger et al., (2012) ont également montré une perturbation de l'activation du striatum ventral lors de

l'anticipation d'une récompense chez des patients schizophrènes qui ne sont pas encore sous traitement.

Enfin, une étude couplant l'injection d'un agoniste de récepteur sérotoninergique de type 4 et l'optogénétique a permis de montrer que l'activité sérotoninergique dans le cortex préfrontal médian permet des effets anxiolytiques rapides chez un modèle murin anxieux (Faye et al., 2020).

Ces différentes pathologies trouvent leur origine dans l'exposition des individus à certains facteurs environnementaux et dans l'expression de prédispositions génétiques. Nous avons déjà évoqué, en effet, que l'exposition à des événements traumatisants pendant l'enfance ou l'adolescence entraînent des prédispositions à développer des pathologies psychiatriques telles que la dépression ou la dépendance (Anda et al., 2006; Kolb & Teskey, 2012). Cependant, l'addiction découle, de surcroît, d'une prise de décision inadaptée, celle de consommer la substance addictive pour la première fois (Ahmed, 2017; Vohs et al., 2009).

(2) L'addiction

L'addiction est décrite comme une maladie psychiatrique caractérisée par un usage compulsif de drogue (licite ou non) amenant à une perte de contrôle et une incapacité à réduire ou arrêter le comportement en dépit des conséquences négatives physiques, émotionnelles, sociales ou financières (WHO, 2004). De nombreux auteurs défendent l'hypothèse qu'elle constitue un trouble de la prise de décision induite par la consommation de substances addictives (Ahmed, 2017). Grant et al., (2000) ont mis en évidence des altérations des capacités décisionnels chez des patients dépendants lors d'une tâche d'IGT, ces derniers ne développant pas de préférence pour les choix avantageux.

De plus, deux théories neurobiologiques défendent l'hypothèse que cette pathologie est sous-tendue par une altération des processus décisionnels. D'une part, l'addiction serait caractérisée par un dysfonctionnement du cortex préfrontal, notamment du cortex orbitofrontal entraînant une altération du contrôle cognitif et de la flexibilité comportementale (Lucantonio et al., 2013). Bechara et al., (2001) ont montré que des sujets dépendants présentent des performances dans la tâche d'IGT semblables à celles observées chez des patients dont le cortex préfrontal ventromédian est lésé. Ces résultats permettent de se poser la question d'une activité altérée de cette structure chez les sujets dépendants. Chen et al., (2013) ont par ailleurs montré, chez les rats dépendants à la cocaïne, une hypoexcitabilité ex-vivo du cortex préfrontal et que le

comportement compulsif des rats pour la consommation de cocaïne est empêché par la compensation de cette hypoactivité par optogénétique in-vivo.

D'autre part, l'addiction serait induite par un changement du contrôle du comportement dirigé vers un but, basé sur l'association d'un stimulus et d'une conséquence, vers une automatisation de ce comportement, basée sur l'association d'un stimulus et de la réponse. Ainsi, lorsqu'un certain stimulus est présenté la réponse devient habituelle (Robbins & Everitt, 1999). Ce changement de contrôle est sous-tendu par des altérations de l'activité neuronale, notamment du cortex préfrontal qui échoue à appliquer un contrôle sur le comportement (Jentsch & Taylor, 1999). Belin-Rauscent et al., (2012) ont ainsi proposé que l'acquisition de la recherche de drogue comme récompense se met en place par un circuit impliquant le cortex orbitofrontal, le noyau basolatéral de l'amygdale et le noyau accumbens qui permettent l'évaluation des stimuli émotionnels et la réponse motivationnelle, la transmission dopaminergique dans le striatum dorso-médian médiant l'action dirigée vers un but : l'obtention de la drogue. Ensuite, le comportement de recherche de drogue glisse vers l'habitude et le recrutement d'un circuit évinçant le contrôle cortical et faisant principalement intervenir la transmission dopaminergique dans le striatum dorsolatéral aboutissant à une automatisation de la réponse lors de la présentation d'un stimulus. De ce fait, l'association qui guide le choix d'une action est celle entre le stimulus et la réponse, et non plus celle entre le stimulus et la récompense. Ces deux théories ne sont pas mutuellement exclusives, puisque l'hypoactivité du cortex préfrontal induite par l'addiction peut en partie expliquer la prédominance du contrôle de l'action par le striatum dorso-latéral et l'automatisation de l'action (Lucantonio et al., 2013).

(3) Les troubles alimentaires

Si l'addiction peut s'expliquer comme un trouble de la prise de décision amenant à consommer de façon inadaptée des substances telles que les drogues ou l'alcool, des substances plus communes dans notre quotidien peuvent également induire des comportements inadaptés, même si la classification dans les addictions dans ce cas est très discutée (Lee & Dixon, 2017). Nous avons déjà évoqué, plus tôt dans cette introduction, que la nourriture faisait partie des récompenses primaires permettant le maintien de la balance homéostasique. Cependant, certaines pathologies comme l'obésité ou la boulimie montrent qu'un comportement dirigé vers une récompense nécessaire au fonctionnement du corps peut devenir inadapté et induire des conséquences néfastes pour l'individu (Berthoud, 2011; Bray et al., 2017).

En effet, des altérations dans le système de la récompense sont observables chez des patients boulimiques : Schienle et al., (2009) ont mis en évidence que l'exposition de sujets à des images de nourritures appétentes entraîne une augmentation de l'activation du COF, du CCA et de l'insula et que les mêmes images présentées à des patients boulimiques entraînent une hyperactivation de ces mêmes structures liée à une sensibilité accrue au renforcement alimentaire. De plus, une libération accrue de dopamine dans le noyau accumbens de patients boulimiques après la présentation de stimuli alimentaires a été montrée (Wang et al., 2011). Deux hypothèses dopaminergiques distinctes ont d'ailleurs été proposées pour les troubles alimentaires de suralimentation : 1) l'hypothèse « glouton » proposant une corrélation positive entre le niveau de signalisation dopaminergique et le plaisir issu de l'expérience sensorielle d'ingestion qui entraîne un comportement de surconsommation de nourriture à forte valeur hédonique, ou 2) l'hypothèse du défaut de récompense qui propose à l'inverse qu'un défaut de signalisation dopaminergique entrainerait la suralimentation dans le but d'obtenir le plaisir absent, attendu à la suite de la consommation (Yu et al., 2015).

Enfin, de nos jours, le comportement alimentaire survient de plus en plus sans signal de faim, uniquement pour la propriété hédonique des aliments, en étant contrôlé pas les aires cortico- limbiques permettant l'évaluation et l'attribution d'une valeur hédonique aux aliments (Lee & Dixon, 2017) ; ce qui est largement exploité par le « marketing » alimentaire en ajoutant des produits additifs tels que le sel, le gras et le sucre, pour rendre les aliments plus récompensants.

2. Le sucre et les édulcorants comme perturbateurs du système de la récompense

A. Le sucre et le goût

(1) Qu'est-ce que le sucre ?

Le Larousse donne comme définition « produit alimentaire cristallisé, blanc ou roux, de saveur douce, qu'on extrait de la canne à sucre et de la betterave sucrière ». Le sucre est un diholoside constitué de glucose et de fructose (α -D-glucopyranosyl-(1 \leftrightarrow 2)- β -D-fructofuranoside, Glc-Fru) également appelé saccharose, et en anglais *sucrose* (Figure 21).

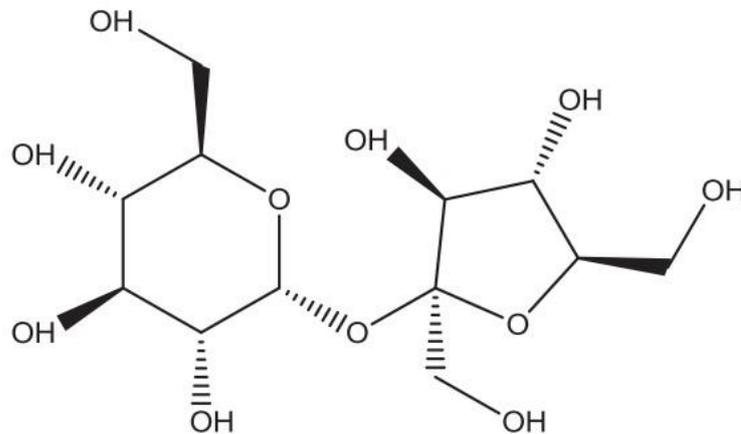


Figure 21. **Structure chimique du sucre.** Sa formule chimique est $C_{12}H_{22}O_{11}$. (D'après Carocho et al., 2017).

Il est utilisé en Inde dès 260 avant notre ère et les anglais le découvrent en Palestine au XI^{ème} siècle. Il sera ensuite grandement commercialisé et utilisé en France, symbole de puissance et de richesse, jusqu'au roi Louis XIV qui en perdit toutes ses dents : les effets délétères d'une trop grande consommation de sucre sur la dentition n'ont pas attendu les temps modernes. Mais, malgré ses effets déjà manifestement néfastes pour la santé, notamment la dentition et le surpoids, au XVII^{ème} siècle, sa consommation augmente pour atteindre son apogée au XX^{ème} et XXI^{ème} siècles où les rayons des magasins regorgent de gâteaux, boissons et bonbons (Walvin, 2020) et sa consommation dépassent largement les recommandations de l'OMS, soit 5% des apports énergétiques journaliers (6 cuillères à cafés soit 25g) (OMS, 2018). Ainsi, le sucre constitue une substance d'intérêt de nos jours, sa consommation ayant drastiquement augmentée ces dernières décennies (Lustig et al., 2012).

(2) Métabolisme du sucre

Dans la nature, l'obtention du sucre se fait par le biais des plantes qui le synthétisent via la photosynthèse (Ruan, 2014). Une fois ingéré, le sucre est métabolisé dans l'organisme en fructose et en glucose grâce notamment aux enzymes amylases présentes dans la salive et le tractus gastro-intestinal (Holesh & Martin, 2020). Le glucose est une des premières sources d'énergie ou d'ATP grâce à la glycolyse. 20% de cette énergie est utilisée par le cerveau, environ 5.6 mg de glucose/100g de cerveau/min chez l'homme (Mergenthaler et al., 2013). Dans l'organisme, deux hormones majeures permettent la régulation du glucose dans le sang, la glycémie, et donc sa libération ou son absorption dans les cellules grâce à une famille de transporteurs spécifiques nommés GLUT (GLUT1, GLUT2, GLUT3, GLUT4) : ce sont respectivement l'insuline et le glucagon, synthétisés dans le pancréas (Hantzidiamantis & Lappin, 2020). Les différents récepteurs sont présents dans différents tissus. Ce sont principalement les récepteurs GLUT1 et GLUT3 qui permettent l'apport de glucose au cerveau. GLUT1 est présent sur les astrocytes, les oligodendrocytes et la microglie et permet son transport du sang vers le cerveau et le passage de la barrière hématoencéphalique. GLUT3 est exprimé par les neurones et permet une absorption du glucose par les cellules plus efficace que GLUT1 (Mergenthaler et al., 2013)

L'apport en sucre est ainsi capital pour le bon fonctionnement du cerveau. Il est donc important pour les individus de pouvoir discriminer les aliments permettant son obtention.

(3) Le goût sucré

Il existe cinq goûts primaires que les humains, l'ensemble des mammifères et même les insectes sont capables de détecter : salé, amer, acide, umami et sucré (Yarmolinsky et al., 2009).

La préférence pour le goût sucré est largement retrouvée au travers des espèces, notamment chez l'homme et le rongeur (Lemon, 2015; Podzimek et al., 2018) et elle est innée tout comme sa reconnaissance (Murray, 2017; Ventura & Mennella, 2011). L'hypothèse la plus retrouvée dans la littérature pour expliquer cette préférence innée est que le goût sucré permet de reconnaître des aliments riches en sucre et en carbohydrate (Howarth et al., 2012; Mergenthaler et al., 2013). En effet, cette préférence, malgré la faible valeur nutritive du sucre en lui-même, permet de reconnaître des aliments forts en apports nutritifs, nécessaires à l'équilibre homéostatique (Ramirez, 1990). De plus, nous avons évoqué que le sucre est métabolisé en glucose qui est la première source d'énergie sous forme d'ATP. Le goût permet de discriminer

les aliments mangeables des aliments toxiques, souvent associés à un goût amer (Bachmanov & Beauchamp, 2007).

Enfin, il a également été montré que le goût sucré avait des effets analgésiques chez l'homme et le rat (Blass & Watt, 1999; Harrison et al., 2010; K. Ren et al., 1997). Ainsi, la perception du goût sucré a pu être conservée chez les espèces en favorisant l'obtention de nourriture nécessaire à la survie.

(4) La perception du goût

La perception du goût est permise par les cellules réceptrices du goût situées dans la bouche, en forte concentration sur la langue et le palais (Yarmolinsky et al., 2009). Ces cellules sont regroupées par 50 à 100 et forment les bourgeons gustatifs (Lindemann, 2001; Lindemann, 1996; Yarmolinsky et al., 2009) (Figure 22).

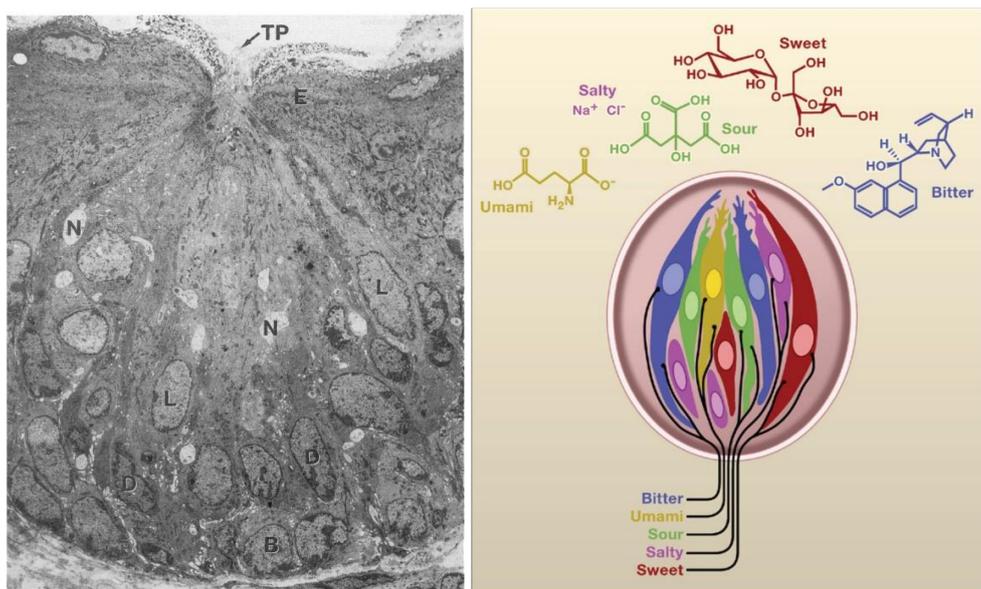


Figure 22. **Illustration des bourgeons gustatifs.** A gauche est présentée une photographie en microscopie électronique d'un bourgeon gustatif de hamster, TP indique le pore gustatif, B les cellules basales proche de la membrane basale du bourgeon. E représente l'épithélium non gustatif de la langue. N représente les prolongements neuronaux permettant la transmission de l'information gustative. (D'après Lindemann, 1996). A droite, une représentation schématique d'un bourgeon gustatif montre sa composition avec les différentes cellules réceptrices du goût sucré (rouge), salé (rose), acide (vert), amer (bleu) et umami (jaune) et les structures chimiques des molécules associées à ces goûts. (D'après Yarmolinsky et al., 2009).

Ces derniers sont disposés en structures épithéliales à la surface de la langue appelées papilles. En fonction du nombre et de la disposition des bourgeons gustatifs, différents types de papilles sont décrits : 1) fongiformes constitués d'une douzaine de bourgeons distribués sur la surface antérieure de la langue, 2) caliciformes constitués de centaines de bourgeons sur la partie postérieure de la langue et 3) des douzaines de bourgeons constituent les papilles foliées disposées de chaque côté de la langue (Chandrashekar et al., 2006; Singer et al., 2009) (Figure 23). De nombreux bourgeons isolés sont également observables sur le palais. Enfin, cette disposition des cellules gustatives et des bourgeons gustatifs ne permet pas, contrairement à ce que la croyance populaire laisse penser, une cartographie des goûts sur la langue (Chandrashekar et al., 2006) (Figure 23).

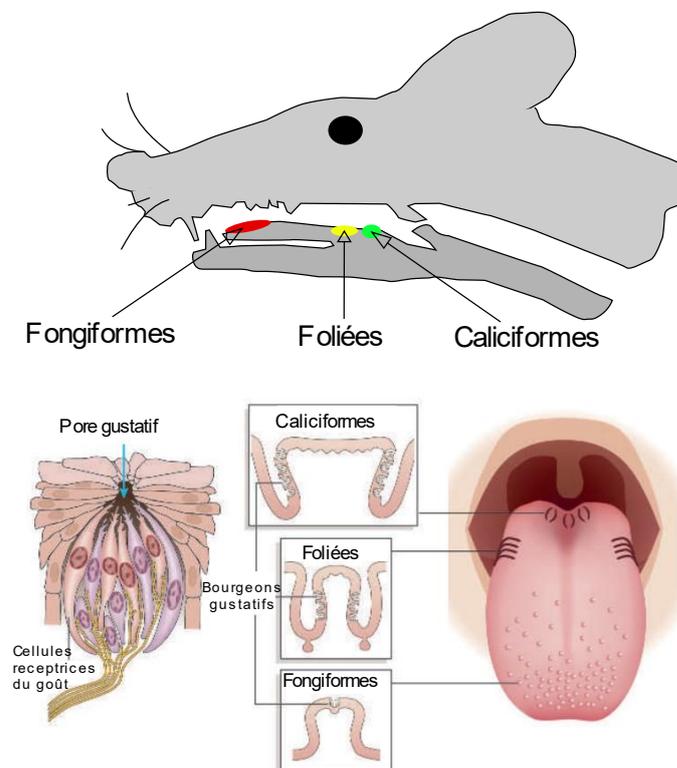


Figure 23. **Représentation schématique des différents types de papilles gustatives et de leur localisation.** Chez le rongeur (au-dessus)(d'après Yarmolinsky et al., 2009) et chez l'homme (en-dessous)(d'après Chandrashekar et al., 2006).

Les cellules réceptrices du goût sont équipées de récepteurs particuliers, commun à l'ensemble des mammifères, permettant la fixation des différentes molécules évocatrices des goûts sucrés, umami et amer (Yarmolinsky et al., 2009). Ces récepteurs sont métabotropiques couplés aux protéines G et constituent une famille de récepteur appelé TR pour l'anglais *Taste Receptors*

(Figure 24). Les goûts acide et salé font intervenir d'autres mécanismes : le goût acide est perçu grâce à un récepteur de type canal ionique à potentiel de réception transitoire PKD2L1 (TPR de l'anglais *Transient Receptor Potential*) et le goût salé par différents mécanismes dont un lié au canal sodique ENaC (Chandrashekar et al., 2006; Yarmolinsky et al., 2009). Ces derniers ne seront pas plus décrits ici ; seule la perception du goût sucré sera détaillée dans cette introduction (Figure 24), car ce travail porte sur la consommation de sucre et la valeur hédonique du goût sucré.

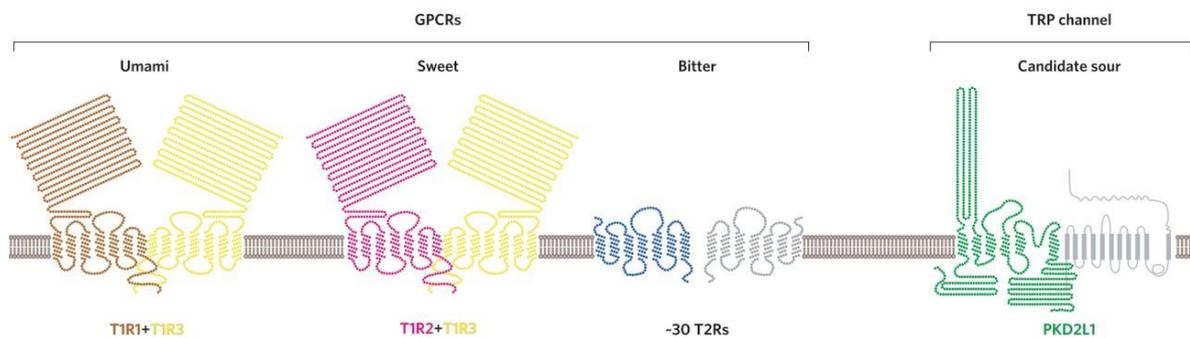


Figure 24. **Schéma des différents récepteurs du goût.** Les goûts amers, umami et sucré impliquent des récepteurs couplés aux protéines G. Le goût acide fait intervenir un récepteur couplé à un canal ionique (D'après Chandrashekar et al., 2006).

Comme la Figure 24 le montre, deux types de récepteurs TR sont observables : les récepteurs de type 1 T1R et les récepteurs de type 2 T2R.

B. Récepteurs au goût sucré et perception

(1) Les récepteurs au goût sucré

Le récepteur au goût sucré est un hétérodimère formé des T1R2 et T1R3 (Beauchamp, 2016; Laffitte et al., 2014) (Figure 25). Ce récepteur est très conservé au travers des espèces et présente 70% d'homologies entre les humains et les rongeurs (Laffitte et al., 2014).

Il présente différents sites de fixation amenant à son activation et où peuvent se fixer les sucres naturels, dont le sucre nommé saccharose communément utilisé dans l'alimentation humaine, mais également un grand nombre de substances sucrées n'appartenant pas à la famille des sucres, les édulcorants (Behrens & Meyerhof, 2011; Laffitte et al., 2014) (Figure 25). Cependant, malgré l'homologie existante entre le récepteur humain et celui de la souris, certaines substances, telles que l'aspartame, n'activent pas le récepteur murin (Behrens & Meyerhof,

2011). Ces différences de perception du goût sont observables chez différentes espèces de mammifères dont le rat, qui ne perçoit pas non plus l'aspartame, et le chat pour lequel la différence est la plus marquée puisqu'il ne perçoit pas du tout le goût sucré et dont le récepteur a perdu sa fonction (Behrens & Meyerhof, 2011).

La fixation d'une molécule sur le récepteur d'une cellule du bourgeon gustatif entraîne une cascade de réactions intracellulaires qui aboutissent à la dépolarisation de la cellule et à la libération d'adénosine triphosphate (ATP), qui joue le rôle de transmetteur et in fine active les afférences gustatives (Figure 26).

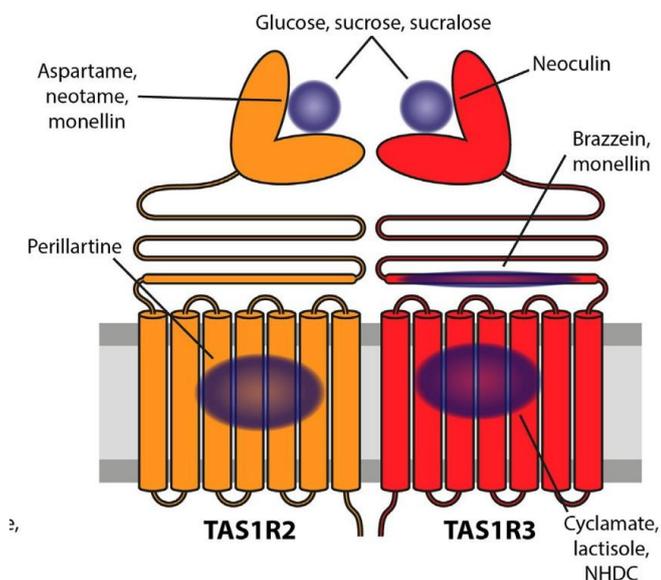


Figure 25. **Représentation schématique du récepteur au goût sucré.** L'hétérodimère T1R2-T1R3 permet la fixation, sur différents sites, de nombreuses molécules aux propriétés sucrantes. (D'après Töle et al., 2019)

Cependant, l'expression des récepteurs au goût sucré n'est pas uniquement observée au niveau de ces cellules.

En effet, ils sont également exprimés dans de nombreux autres organes, tels que les organes de la digestion, l'estomac, le pancréas, l'intestin et jouent un rôle dans le métabolisme, notamment dans la libération d'hormones impliquées dans le métabolisme du glucose, telles que la ghréline, le glucagon ou encore dans la libération d'insuline (Figure 26 et Figure 27) (Laffitte et al., 2014).

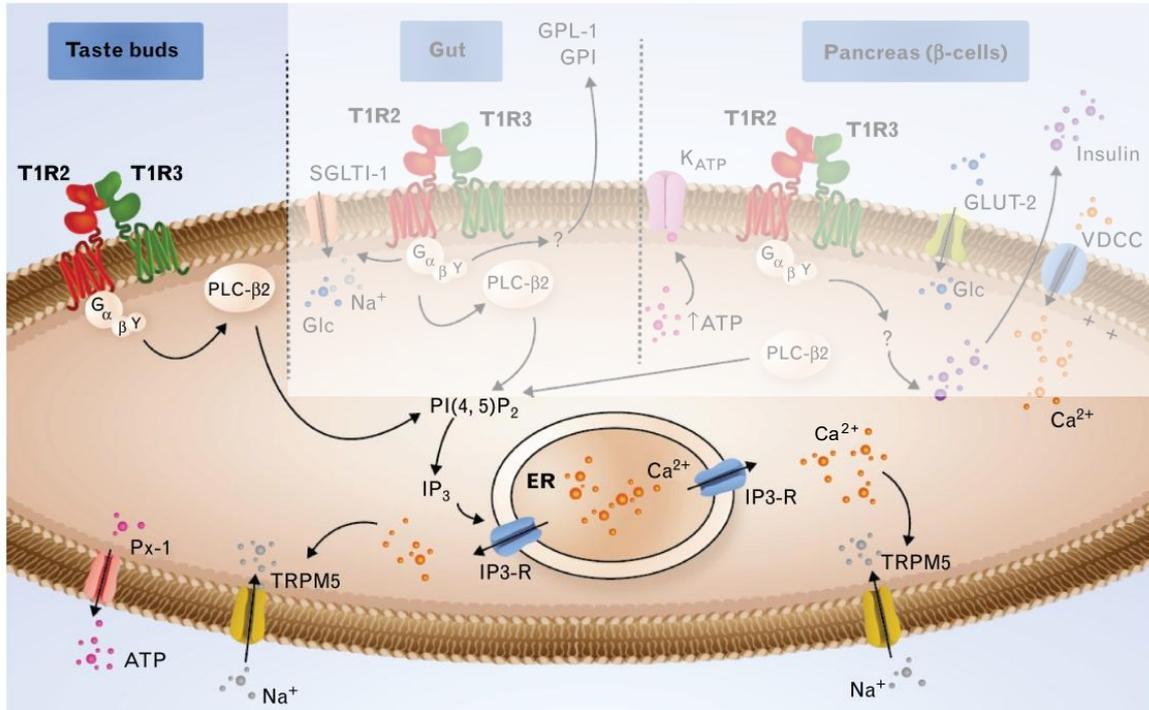


Figure 26. **Cascade de signalisation cellulaire de l'activation du récepteur T1R2-T1R3.** L'activation du récepteur dans les bourgeons gustatifs permet l'activation de protéines G_α, G_{β3} et G_{βγ}. L'activation de la sous-unité G_{βγ} entraîne son interaction avec une phospholipase C-β2 (PLC-β2) qui permet la coupure du phosphatidylinositol 4,5-bisphosphate (PIP2) en inositol 1,4,5-triphosphate (IP3). IP3 stimule la libération de calcium (Ca²⁺) par le réticulum endoplasmique (ER) via les récepteurs spécifiques. L'augmentation de Ca²⁺ intracellulaire permet l'activation de canaux ionique et l'entrée dans la cellule de sodium (Na⁺) induisant la dépolarisation de la membrane. Enfin, la dépolarisation membranaire permet l'ouverture du canal à ATP Pannexin -1 (PX1) de s'ouvrir et de libérer l'ATP pour stimuler les fibres efférentes. (D'après Laffite et al., 2017)

Il a également été montré qu'ils étaient exprimés dans le cerveau humain et murin, notamment, dans le cortex, l'hippocampe et l'hypothalamus (Laffite et al., 2014; Ren et al., 2009) et joueraient un rôle de capteur de glucose notamment dans l'hypothalamus (Figure 27).

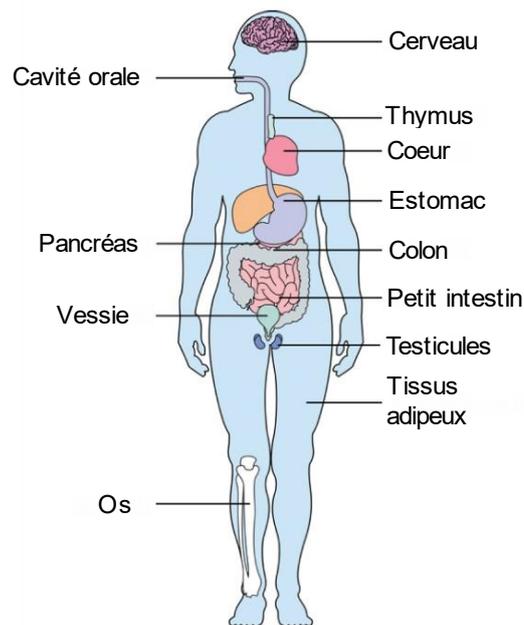


Figure 27. **Représentation schématique des différents organes exprimant le récepteur au goût sucré.** (D'après Yarmolinsky et al., 2009)

(2) Transmission du signal du goût sucré

Nous l'avons évoqué plus tôt, l'activation de récepteurs au goût sucré entraîne la libération d'ATP qui va permettre la transduction du signal gustatif par les nerfs crâniens jusqu'au noyau du tractus solitaire (Hamilton & Norgren, 1984; Lee & Owyang, 2017). L'information est ensuite relayée jusqu'au noyau ventro-postero-médian du thalamus, ou noyau thalamique du goût, à l'amygdale et à l'hypothalamus par le noyau para brachial chez le rongeur (Lee & Owyang, 2017; Norgren & Leonard, 1971). Chez le primate et l'homme, l'information passe directement du noyau du tractus solitaire au noyau thalamique du goût (Scott & Small, 2009). Cette différence permettrait un pré-traitement de l'information gustative et des apports nutritifs associés, entraînant un contrôle du comportement alimentaire chez le rat, alors que chez le primate et l'homme, ce traitement serait effectué a posteriori, grâce à la connexion entre le cortex gustatif primaire et le cortex orbitofrontal (Scott & Small, 2009). Enfin, le thalamus envoie l'information gustative au cortex gustatif primaire situé dans le cortex insulaire (Fernstrom et al., 2012; Fletcher et al., 2017; Small, 2010)(Figure 28).

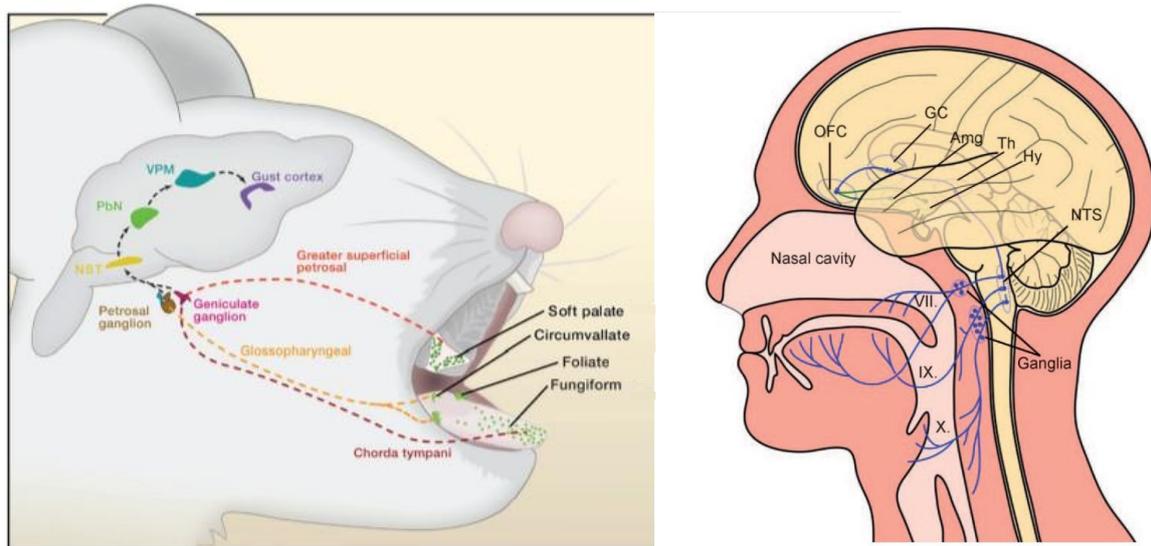


Figure 28. **Schéma de la transmission de l'information gustative chez la souris (à gauche) et chez l'humain (à droite).** NST : Noyau du tractus solitaire, PbN : Noyau para brachial, VPM : noyau thalamique ventro postero median, GC : Cortex gustatif, Amg : Amygdale, Th : Thalamus, Hy : Hypothalamus, OFC : Cortex orbitofrontal. (Adapté de Yarmolinsky et al., 2009 et Behrens et al., 2011).

Enfin, Chen et al., (2011) ont mis en évidence en imagerie calcique l'existence d'une cartographie du goût au niveau du cortex gustatif primaire. Chaque goût primaire est représenté par l'activation de zones séparées dans le cortex gustatif.

De plus, une étude de Peng et al., (2015) montre que l'activation par optogénétique de ces aires du cortex gustatif dédiées aux goûts primaires sucré et amer entraîne des modifications du comportement de souris. En effet, l'activation de ces aires permet d'initier chez l'animal une perception et une représentation du goût. Ainsi, lorsque l'aire associée à l'amer est stimulée, les souris privées de boisson montrent une attirance diminuée pour de l'eau normale, sans goût amer ajouté.

Cependant, le cortex gustatif ne répond pas uniquement à l'information gustative mais également aux indices prédisant l'obtention d'une telle réponse (Gardner & Fontanini, 2014). Le cortex gustatif est donc capable de coder les stimuli prédisant différentes récompenses ou pénalités, et l'activation induite par le stimulus est une représentation de l'anticipation de la récompense à venir (Gardner & Fontanini, 2014; Stapleton et al., 2007). Le goût d'une récompense alimentaire peut ainsi avoir un impact sur l'expression du comportement et, ce, de façon flexible et plastique, modelé par les expériences antérieures.

La question se pose donc de l'impact d'une consommation de substances sucrées à forte valeur

hédonique sur la physiologie mais également sur le cerveau.

C. Sucre et édulcorants : un empoisonnement en douceur ?

(1) Le sucre

La consommation importante de sucre de notre siècle est en partie responsable de l'augmentation du nombre de cas d'obésité ou de diabètes de type II, deux pathologies aux comorbidités cardiovasculaires désastreuses (Lustig et al., 2012; OMS, 2018; Pradhan, 2007), observables que ce soit sur des cohortes de patients adultes (Martin-Rodriguez et al., 2015), ou enfants (Pulgarón, 2013), ou bien chez des modèles animaux, comme Leopoldo et al., (2010). Cette dernière étude met en évidence chez des rats obèses des altérations de la morphologie cardiaque.

Une étude de Goodman et al., (2018) a, de plus, décelé de premiers éléments indiquant qu'au sein d'une cohorte de patients boulimiques, les patients préférant des boissons fortement sucrées ont une fréquence de crise boulimique plus importante que ceux préférant des boissons moins sucrées ainsi que des surconsommations d'aliments plus fréquentes. Cette étude permet de mettre en lumière l'hypothèse hédonique de la surconsommation alimentaire chez ces patients. Des études sur l'obésité mettent également l'accent sur une obésité issue de mécanismes hédoniques liés à la nourriture et non plus seulement des mécanismes métaboliques (Yu et al., 2015).

Ainsi, les désordres métaboliques et leurs conséquences cardio-vasculaires ne sont plus les seules craintes soulevées par cette consommation de sucre. Les craintes d'un impact sur la santé mentale sont tout aussi réelles, puisque des études ont montré que des conséquences psychiatriques, telles que la dépression, sont associées à l'obésité chez l'adulte, mais également chez l'enfants (Martin-Rodriguez et al., 2015; Pulgarón, 2013).

De nombreuses publications posent aussi la question d'une « addiction » au sucre (Ahmed et al., 2013; DiNicolantonio et al., 2018) et mettent en évidence un impact du sucre sur l'émergence de pathologies psychiatriques chez les individus consommateurs, et, notamment, chez les enfants et adolescents. Peet, (2004) a montré, dans une méta-analyse de cohortes de patients schizophrènes, ou présentant une dépression majeure, que la prévalence de ces pathologies est influencée par les facteurs alimentaires, et notamment la consommation de sucre. Westover & Marangell (2002) ont également observé une corrélation entre la survenue

de dépression majeure et la consommation de sucre. Enfin, des troubles mentaux chez l'adolescent, tels que l'hyperactivité, ont été associés à la forte consommation de boissons sucrées (Lien et al., 2006).

D'autres part, des études chez le modèle animal, notamment chez le rongeur, ont mis en évidence une préférence des animaux pour le sucre par rapport à une drogue d'abus, la cocaïne (Lenoir et al., 2007). De même, une injection de sucre dans la veine porte entraîne une modification de l'activation cérébrale, notamment une augmentation de l'activité du cortex orbitofrontal et du noyau accumbens, et une diminution de celle du noyau basolatéral de l'amygdale (Delaere et al., 2013). Une auto-administration de sucre dans une tâche de conditionnement a également été rapportée comme induisant une augmentation de l'activité du noyau accumbens (Figlewicz et al., 2011), résultats qui ont également été observés chez des rats adultes ayant été exposés au sucre au cours de l'adolescence (Naneix et al., 2016). Les rats testés dans cette étude présentent également une modification de leur préférence pour les substances sucrées, que ce soit le sucre, auquel ils ont été exposés, ou bien d'autres édulcorants pour lesquels ils sont naïfs, montrant un impact à long terme d'une consommation précoce sur les préférences alimentaires. De plus, Smolders et al., (2007) ont montré, grâce à la microdialyse, une augmentation de la libération de sérotonine dans l'hippocampe chez des rats consommateurs chroniques de sucre, indiquant un impact d'une alimentation riche en sucre sur la neurotransmission jouant un rôle important dans le système de la récompense et les processus décisionnels. Enfin, une étude chez la souris a permis de mettre en évidence qu'une consommation précoce de sucre entraîne non seulement une augmentation du poids à l'âge adulte mais également une diminution de la motivation à effectuer une tâche pour obtenir de la nourriture (Frazier et al., 2008).

Ces différentes études mettent en lumière l'impact majeur de la consommation du sucre sur le fonctionnement cérébral et notamment sur des structures et neurotransmetteurs impliqués dans l'évaluation de la récompense, son apprentissage et sa mémorisation, ainsi qu'un impact sur la motivation et les préférences des individus.

(2) Les édulcorants

L'augmentation de la consommation de sucre et la recherche de solutions pour diminuer l'incidence des pathologies évoquées précédemment ont permis l'émergence et l'utilisation croissante de substituts sucrants : les édulcorants.

La définition des édulcorants d'après le Larousse est « une substance d'origine naturelle ou artificielle donnant une saveur sucrée ». Le premier synthétisé et commercialisé est la saccharine. Découverte en 1879 par Constantin Fahlberg, lors de ses études sur l'oxydation du toluenesulphonamide, grâce, ou à cause, d'une erreur de manipulation. Lors de son expérimentation, du liquide aurait coulé sur ses doigts et ne se lavant pas assez consciencieusement les mains, il aurait noté lors de son souper le goût sucré du composé chimique, identifié sous le nom de o-sulfobenzamide (2,3-dihydro-3-oxobenzisulfonazole)(Arnold et al., 1983). La saccharine est très utilisée dans l'alimentation et en tant que contrôle du sucre dans la littérature encore aujourd'hui (Carocho et al., 2017; Shankar et al., 2013, Figure 29).

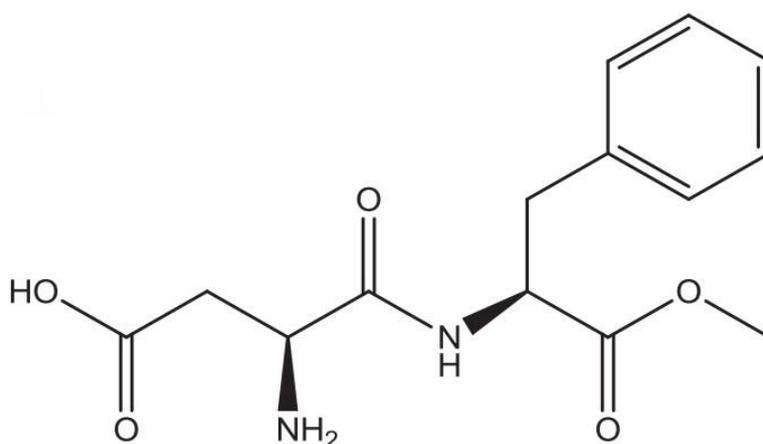


Figure 29. **Structure chimique de la saccharine.**

De nombreux autres édulcorants ont été commercialisés par la suite, d'origine naturelle, ou bien artificielle (Carocho et al., 2017)(Figure 31).

Le pouvoir sucrant de ces édulcorants varie et est obtenu en prenant comme référence le sucre dont le pouvoir sucrant est fixé à 1. Ainsi, pour une même concentration, la saccharine posséderait un pouvoir sucrant 240 à 300 fois plus important que celui du sucre selon Carocho et al., (2017)(Figure 31) induisant un goût sucré plus important que celui du sucre. Tous les édulcorants ne seront pas abordés ici et nous nous concentrerons sur l'utilisation de la saccharine et d'un autre édulcorant largement utilisé dans l'alimentation humaine, le sucralose dont le pouvoir sucrant serait 400 à 800 fois plus important que celui du sucre (Carocho et al., 2017)(Figure 31). Cette molécule est obtenue à partir du sucre, c'est une forme chlorée du

saccharose (AlDeeb et al., 2013)(Figure 30).

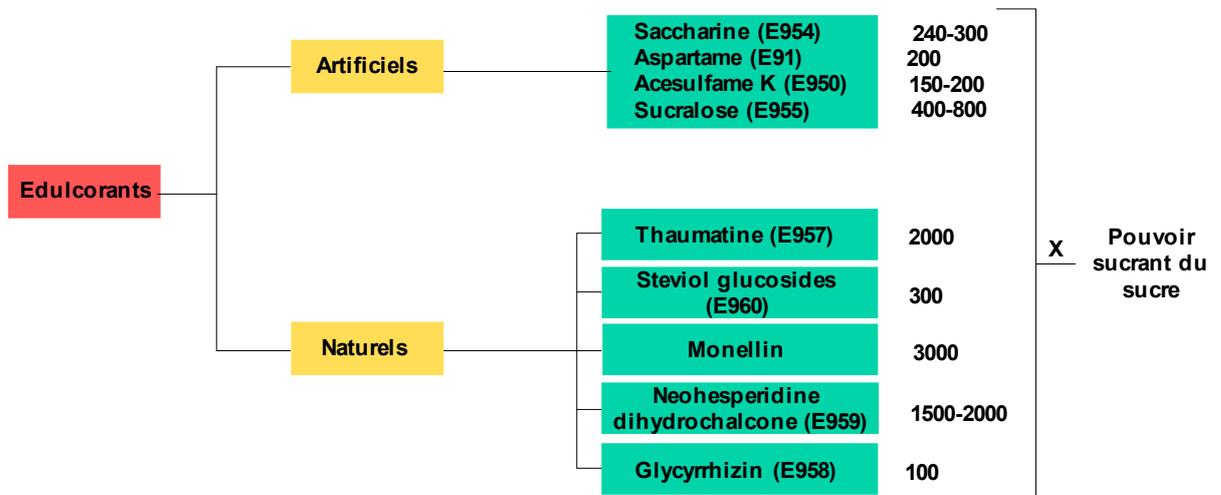


Figure 31. **Exemple d'édulcorants naturels ou artificiels, numéro d'identification dans l'alimentation et pouvoir sucrant par rapport au sucre.** La saccharine est retrouvée dans l'alimentation avec le numéro d'additifs E954 et est 240 à 300 fois plus sucrante que le sucre. (D'après Carocho et al., 2017 et Behrens et al., 2011).

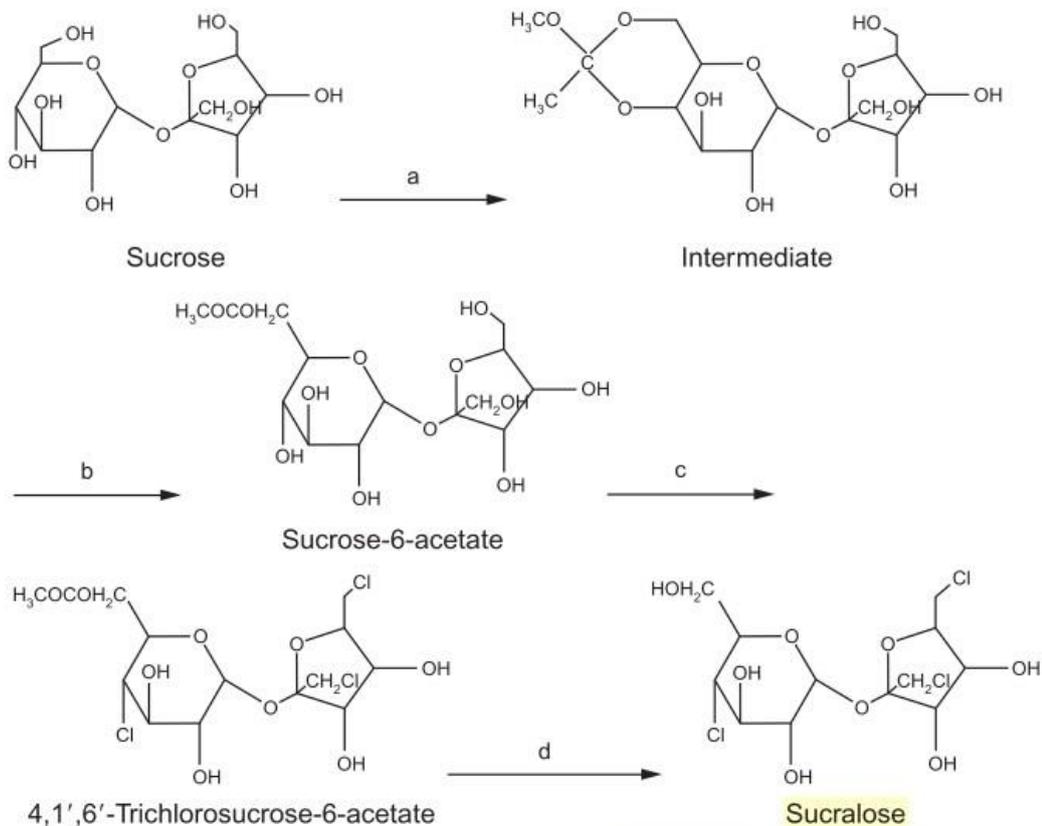


Figure 30. **Schéma de la synthèse du sucralose à partir du sucre.** (D'après AlDeeb et al., 2013).

Le goût sucré des édulcorants est permis par leur fixation sur le même site de fixation du récepteur au goût sucré T1R2-T1R3 que le sucre. La saccharine se fixe, en outre, également sur le récepteur au goût amer T2Rs, entraînant un goût à la fois sucré et amer, selon les doses (Yarmolinsky et al., 2009).

Le devenir de ces édulcorants après leur ingestion a beaucoup été étudié et reste un sujet de controverses au sein de la communauté scientifique. Tous les édulcorants ne sont pas éliminés de la même manière. Par exemple, la saccharine est majoritairement éliminée par les urines, alors que le sucralose n'est que très peu absorbé et majoritairement éliminé dans les fèces (Magnuson et al., 2016)(Figure 32).

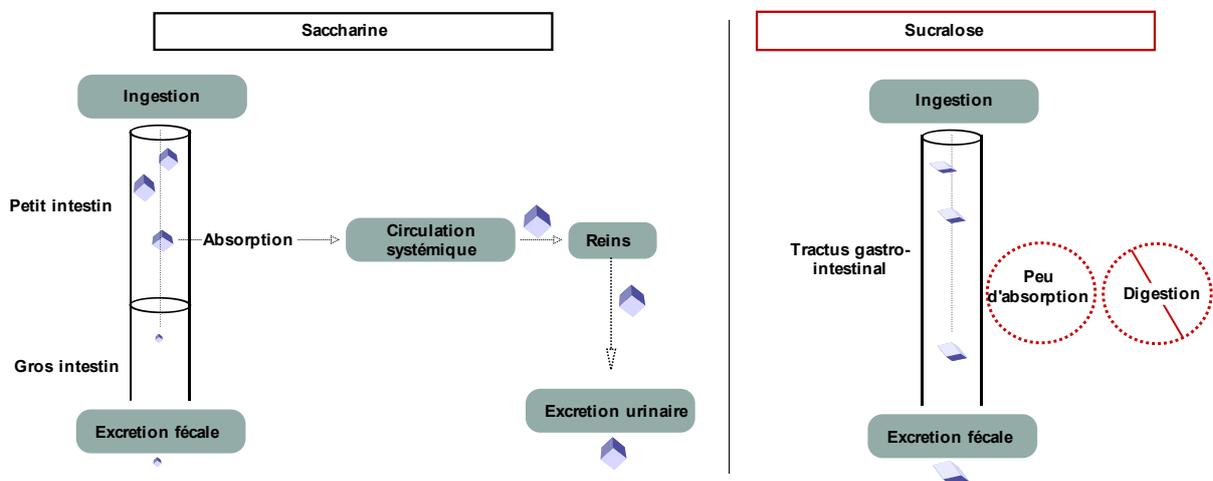


Figure 32. **Schéma de l'excrétion de la saccharine et du sucralose.** (D'après Magnuson et al., 2016). La saccharine est majoritairement éliminée par les urines et le sucralose par les fèces.

Ainsi, certaines études confirment l'absence d'impact métabolique des édulcorants. Ford et al., (2011) ont montré que l'ingestion de sucralose à la dose de 0.083% n'entraîne aucun effet sur le niveau d'insuline plasmatique ou des peptides *glucagon-like* et YY ainsi que sur l'appétit des sujets. Fujita et al., (2009) ont obtenu des résultats similaires chez le rat : différents édulcorants dont la saccharine n'induisent pas de modification de la libération des hormones intestinales responsables de la synthèse et de la libération de l'insuline.

Cependant, d'autres études prêtent à ces édulcorants un impact sur le métabolisme. Une méta-analyse de cohortes de sujets consommateurs de boissons sucrées a soulevé que la consommation de boissons contenant des édulcorants plutôt que du sucre semble entraîner un gain plutôt qu'une perte de poids (Fowler, 2016) échouant ainsi à diminuer l'incidence de

l'obésité. Feijó et al., (2013) ont également mis en exergue chez des rats une prise de poids induite par la consommation d'édulcorants, saccharine ou aspartame, par rapport au sucrose pour un même apport calorique. Des résultats similaires ont également été obtenus chez le modèle murin (Polyák et al., 2010). Ces résultats amènent à penser à un mécanisme de compensation. Les animaux consommant des édulcorants sans apport calorique pourraient consommer plus de nourriture pour compenser le signal hédonique erroné prédicteur d'apports nutritifs absents.

En effet, Awad et al., (2020) ont mis en évidence que la consommation de saccharine entraîne une augmentation de la prise alimentaire chez un modèle murin de la boulimie, l'hypothèse proposée étant que cette surconsommation serait l'expression de la compensation de l'apport calorique attendu à la suite du goût sucré ressenti mais absent après l'ingestion d'un édulcorant non calorique. Enfin, une étude a révélé, après ingestion d'un isotope radioactif de saccharine par des rats, la présence de cette dernière dans de nombreux tissus tels que le plasma, le foie et les muscles allant à l'encontre du modèle d'excrétion de la saccharine par l'urine sans passage dans les organes (Sweatman & Renwick, 1980). Les auteurs ont également montré la présence de la saccharine radiomarquée chez les foetus lorsqu'elle a été consommée par les rattes gestantes (Renwick, 1982). Une étude plus récente a confirmé chez le modèle murin que la consommation d'édulcorant, sucralose ou acésulfame K, chez la femelle gestante ou allaitante, entraîne des perturbations du poids, du métabolisme et du microbiote intestinal des petits (Olivier-Van Stichelen et al., 2019).

Ainsi, ces différentes études semblent montrer que les édulcorants ne sont pas si discrets au regard des effets métaboliques et ne semblent pas être une solution vis-à-vis des problèmes sanitaires liés à l'obésité ou encore à la boulimie. Leur utilisation peut même avoir des conséquences importantes également sur les risques d'accidents vasculaires : Pase et al., (2017) ont en effet montré, grâce à une grande cohorte de patients, une incidence de la consommation d'édulcorants sur l'augmentation du risque d'accidents vasculaires cérébraux de type ischémique causant par la suite des démences.

De plus, d'un point de vue hédonique, ces substances semblent également avoir des effets délétères, la consommation de saccharine par des rats augmentant la motivation pour obtenir des récompenses alimentaires sucrées, sans tenir compte du signal de satiété observé chez les animaux contrôles, qui, eux, diminuent leur consommation (Aoyama & Nagano, 2020). Ainsi,

l'augmentation de la prise alimentaire par les animaux boulimiques consommateurs de saccharine observée par Awad et al., (2020) peut également s'expliquer par l'augmentation de la motivation pour la récompense chez ces animaux, présentant déjà une vulnérabilité alimentaire.

Lenoir et al., (2007) ont montré que le sucre est préféré à la cocaïne par les rats, naïfs ou ayant déjà consommé cette drogue. Les auteurs ont également obtenu les mêmes résultats avec la saccharine. De plus, la consommation de longue durée d'édulcorants, aspartame, sucralose ou saccharine chez des rats entraîne une altération de l'apprentissage et de la mémorisation dans une tâche d'évitement passif (Erbaş et al., 2018). Cette étude a également montré un stress oxydatif important dans les tissus cérébraux des rats ainsi qu'une perte de neurones dans l'hippocampe.

Tout comme pour la consommation de sucre, la consommation d'édulcorants semble avoir des effets non seulement sur la physiologie des individus consommateurs, avec l'augmentation du risque d'obésité ou de diabète induit par la surconsommation de nourriture en réponse à un signal calorique erroné des édulcorants, mais également sur la santé mentale. En effet, les études mentionnées précédemment montrent une altération du traitement hédonique de la nourriture induit par les édulcorants dont la consommation favorise la motivation pour les récompenses alimentaires, mais également un impact direct sur le fonctionnement du cerveau. Cependant, encore plus marqué que pour le sucre, le manque d'études sur ces altérations du fonctionnement cérébral et sur la santé mentale laisse en suspens un questionnement majeur des neurosciences ainsi que sociétal, puisque la consommation de telles substances est devenue banale dans notre société.

Conclusion

Au cours de cette partie, nous avons exploré les étapes et fonctions de la récompense, définie comme tout stimulus, objet ou événement entraînant le renforcement ou l'inhibition d'un comportement. Cette récompense se caractérise par différentes étapes, l'apprentissage ou « learning », la motivation ou « wanting » ainsi que le plaisir, « liking ». Les récompenses permettent directement le maintien de comportements favorisant l'obtention des apports nécessaires au maintien de l'homéostasie, ainsi que ceux permettant la transmission des gènes. Indirectement, les récompenses vont favoriser la recherche de la nouveauté, l'exploration de nouvelles sources d'alimentation ou bien la rencontre de congénères et la vie en société.

Nous avons ainsi défini la nourriture comme étant une récompense primaire et apporté des éléments en faveur du statut de récompense des interactions sociales.

Nous avons ensuite défini et décrit le système de la récompense, circuit neuronal nécessaire au traitement de la récompense, à sa perception, son évaluation ainsi qu'à son anticipation.

Ce réseau fait intervenir, notamment, le striatum ventral et dorsal qui jouent un rôle majeur respectivement dans l'évaluation de la récompense et dans le contrôle de l'action dirigée vers un but. Le striatum ventral, ou noyau accumbens, joue également le rôle de carrefour du système de la récompense, recevant des projections de l'aire tegmentale ventrale et d'aires corticales et sous corticales et principalement du cortex préfrontal qui permet l'évaluation de la récompense attendue en réponse aux indices contextuels, et de l'amygdale qui code la valeur émotionnelle de la récompense. La connectivité des structures du système limbique implique la transmission dopaminergique de la voie mesocorticolimbique, également impliquée dans les processus décisionnels.

L'altération de l'activité ou de la connectivité de ces structures qui sous-tendent le traitement de la récompense et la réponse comportementale dirigée vers son obtention survient dans de nombreuses pathologies psychiatriques. L'addiction, notamment, résulte du glissement de l'action dirigée vers un but vers son automatisation induite par une hypoactivité préfrontale couplée au contrôle par les voies dopaminergiques du striatum dorso-médian supplanté par celui du striatum dorso-latéral.

Enfin, nous avons abordé dans une dernière partie la consommation de sucre et d'édulcorants et la perception de leur goût sucré comme possibles leviers d'action, en tant qu'acteurs

hédoniques, sur le système de la récompense. Nous avons d'ailleurs abordé différentes études montrant leur impact sur l'activité du noyau accumbens.

Une interrogation sociétale majeure questionne la place grandissante de ces substances dans l'alimentation et soulève le manque de connaissances de l'impact de cette surconsommation du sucre et des édulcorants sur le comportement et les substrats neuronaux. Les études abordées montrent notamment une crainte particulière concernant la consommation croissante d'édulcorants chez les enfants et adolescents, pointant notamment le développement possible de troubles psychiatriques.

. Objectifs de thèse

Objectifs de thèse :

Dans l'introduction de ce travail, nous avons établis les liens entre la prise de décision et le rôle du système de la récompense.

Un résultat précédemment obtenu au sein du laboratoire chez des souris saines montre que les individus qui présentent les moins bonnes performances de prise de décision lors de la tâche de MGT ne montrent pas de préférence pour le sucre comme les autres individus de la population et comme c'est généralement le cas pour tous les mammifères. Ces animaux montrent en outre un niveau de sérotonine dans le cortex orbitofrontal plus faible que les autres (Pittaras et al., 2016)(Figure 33). En outre, des perturbations de la sérotonine dans le COF, provoquées par la privation aigue de sommeil conduisent aux mêmes prise de risques dans le MGT (Pittaras et al., 2018)

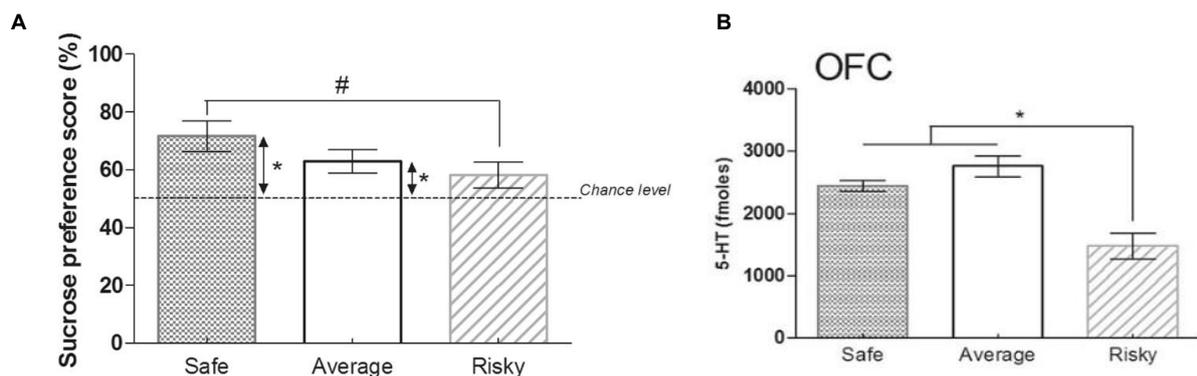


Figure 33. Résultats de préférence au sucre (A) et niveau de sérotonine dans le cortex orbitofrontal (B) en fonction des performances de choix des souris.

Nous avons évoqué dans l'introduction l'impact de la sérotonine sur le traitement de la récompense par le cortex orbitofrontal. Ainsi, ces deux résultats tendent à montrer un lien étroit entre les processus décisionnels, le système de la récompense et l'innervation sérotoninergique du cortex préfrontal. En outre, découvrir des leviers d'actions endogènes du fonctionnement du cortex préfrontal est un enjeu sociétal majeur, eut égard à son développement lent et long.

Cependant, peu d'études ont adressé la question de l'effet d'une perturbation discrète du système de la récompense dans un cadre non pathologique. En effet, si l'étude des processus par le biais de pathologies permet de comprendre certains mécanismes, elles ne permettant

pas d'observer finement les interactions entre les différents circuits cérébraux ni d'en suivre l'évolution et la plasticité « normale ». Une perturbation moins drastique permettrait de distinguer plus aisément et plus précisément l'implication du système de la récompense dans les processus décisionnels et d'en apprécier l'adaptabilité naturelle.

Ainsi, un de mes premiers objectifs de thèse est d'explorer, chez le modèle murin adulte et adolescent, si une perturbation du système de la récompense par une consommation continue et à faible dose (1%) de sucre est suffisante pour entraîner une altération des performances de prise de décision. Nous avons également utilisé la saccharine, tout d'abord comme un contrôle, puis, en raison des résultats surprenant obtenus à la suite de sa consommation, nous avons étendu nos travaux à l'étude des effets de la consommation de sucre ou d'édulcorants sur la prise de décision dans deux contextes décisionnels différents :

- 1) dans un contexte de jeux de hasard s'inspirant d'une tâche existante chez l'homme : *Iowa Gambling Task*, développée par Damasio et Bechara (Bechara et al., 1997), le *Mouse Gambling Task* (Pittaras et al., 2013, 2016) au cours desquelles l'individu est placé dans une situation de choix ambiguë dont les conséquences sont incertaines. Il doit apprendre par essai-erreur les différentes contingences et développer une stratégie dans le but d'obtenir le plus de récompenses et éviter les pénalités, sous forme de gain ou de perte d'argent, dans la version humaine, et sous forme d'aliments appétant ou immangeables chez la souris. Lors du MGT, qui se déroule dans un labyrinthe à quatre bras, la souris doit apprendre et mémoriser grâce à des indices spatiaux la localisation des options les plus probablement avantageuses et, ainsi, obtenir le plus de récompenses à long terme.
- 2) dans un contexte d'interaction sociale, le *Social Interaction Task* (SIT), (Granon et al., 2003), qui place l'individu dans une situation de rencontre avec un congénère de même sexe avec lequel il peut interagir. Dans ce test, les décisions de la souris ne prennent plus seulement en compte des indices spatiaux et ne dépendent plus de l'apprentissage et la mémorisation de contingences, mais doivent prendre en considération les actions imprévues du congénère et s'y adapter.

Ces deux tests permettent ainsi de distinguer les altérations décisionnelles lors d'une recherche de récompense primaire, la nourriture, et lors de l'obtention d'une récompense secondaire, l'interaction avec un congénère.

Objectifs de thèse

Chez la souris adulte, cette étude nous permet de poser la question d'un impact suffisant ou non de faibles doses de substance sucrées sur le cerveau mature pour entraîner une plasticité cérébrale. Chez la souris adolescente, cela nous permettra d'investiguer ces effets sur un cerveau dont le cortex préfrontal n'est pas encore mature. Ces deux approches font intervenir des mécanismes différents : des processus mnésiques et d'apprentissage importants pour le MGT qui se déroule sur plusieurs jours et nécessitant l'intégration des contingences et des indices spatiaux afin de sélectionner les options les plus avantageuses sur le long terme. Le SIT demande la prise en compte de nombreux stimuli provenant de l'environnement, mais également du congénère et nécessite une adaptation rapide du répertoire social en réponse aux actions du congénère.

Une étude de ces consommations au cours de la gestation a été esquissée lors de cette thèse, mais différents événements perturbateurs ont empêché l'obtention de données suffisantes pour permettre leur exploitation.

Cette étude permet également de répondre à un questionnement sociétal d'une consommation abusive de substances sucrées, sucre ou édulcorants.

Un deuxième objectif a été de caractériser les modifications de l'activité cérébrale et neurochimiques, notamment monoaminergiques, induites par la consommation à faible dose de sucre et contrôler son impact sur le métabolisme. Dans ce but, différentes collaborations ont permis le dosage des monoamines cérébrales chez l'adultes et l'adolescents (des données à la suite de la consommation prénatale sont en cours de dosage) en HPLC avec le Pr. Jacques Callebert (hôpital de la Riboisière), le dosage de l'expression des récepteurs dopaminergiques D1 et D2 avec le Dr. Cédric Florian (CBI, Toulouse) et l'étude de marqueurs de l'altération du métabolisme avec Ghislaine Poizat et le Pr. Mohammed Taouis.

Ce deuxième objectif permet de répondre à l'hypothèse d'une perturbation du système de la récompense par les substances sucrées ou édulcorées en testant l'activité de structures phares de ce circuit et des processus décisionnels, mais également le niveau des monoamines cérébrales qui permettent la connectivité de ces différentes structures et dont les niveaux semblent être de bons marqueurs du développement de stratégies décisionnelles risquées (Pittaras et al., 2016).

Enfin, le troisième objectif de cette thèse a été d'étudier la variabilité individuelle des réponses comportementales lors du test de MGT et d'en rechercher chez les animaux consommateurs

Objectifs de thèse

d'eau et de substances sucrées ou édulcorées lors du test de SIT. Cette démarche s'effectue dans le but de déterminer l'existence de vulnérabilité individuelle à la consommation de sucre et d'édulcorants, qui constitue une piste dans l'émergence de marqueurs de vulnérabilité à développer des troubles comportementaux.

Matériels et méthodes

Matériels et méthodes communs

La partie ci-dessous détaille les matériels et méthodes communs à l'ensemble des expérimentations. De nombreux autres protocoles ont été utilisés pour ce travail de thèse, ces derniers seront donc explicités au fur et à mesure des résultats pour permettre une lecture plus aisée.

I. Les animaux

Des souris mâles C57Bl/6J âgé de 4 ou 10 semaines (respectivement adolescentes ou adultes) ont été utilisées pour les tests comportementaux, l'étude de l'expression de la protéine c-Fos en immunohistochimie, l'étude du métabolisme ainsi que pour les dosages des niveaux de monoamines cérébraux et les niveaux d'expression des récepteurs. Les animaux ont été assignés à un groupe de consommation de manière aléatoire, l'eau, (contrôle), sucre 1%, saccharine 0.1% ou 0.012%, ou sucralose 0.008%.

Tous les animaux ont été hébergés en cage standard collective de trois ou quatre animaux par cage. Le lieu d'hébergement a été maintenu à 22 ± 2 °C avec un cycle jour/nuit fixe de 12 heures (phase de jour entre 7h et 19h). Toutes les expérimentations ont été effectuées pendant la phase de jour entre 9h et 18h. Pour la nécessité de certaines expériences, les animaux, uniquement adultes, ont été restreints alimentaires afin de les maintenir à 85% de leur poids initial et, ainsi, augmenter leur motivation pour une récompense alimentaire. Les animaux ont eu en permanence accès libre à leur consommation hydrique respective.

II. Déclaration Ethique

Le soin des animaux ainsi que l'hébergement et les expérimentations ont été établis selon les normes éthiques définies par le Centre National de la Recherche Scientifique pour le bien-être animal. Les animaux ont été traités dans le strict respect des recommandations pour l'expérimentation animale édictée par les Directives européennes 2010/63, décret N20136118 du 1 Février 2013 et du comité National Français (87/848). Le protocole éthique a été déposé et accepté par le comité d'éthique local sous le numéro 2015-14. Les études de la variabilité interindividuelle nécessitant un grand nombre d'animaux, ce nombre a été réduit au minimum

permettant une cohérence statistique.

III. Concentration et consommation des boissons sucrées

1. Choix des doses de sucre, de saccharine et de sucralose

La dose de 1% de sucre a été choisie comme étant proche de la consommation actuelle en France, chez l'homme, soit environ quatre à cinq fois (voir III.2) la dose recommandée par l'organisation de la santé mondiale (OMS)(OMS, 2018). La dose de 0.1% de saccharine a été choisie car c'est la dose la plus communément utilisée dans la littérature comme contrôle du sucre (Collier & Novell, 1967; Smith & Sclafani, 2002).

2. Apports journaliers des différentes consommations

Les animaux ont eu un libre accès à leur boisson à partir de l'âge de 4 semaines (adolescents) ou 8 semaines (adultes). Le groupe contrôle n'a reçu que de l'eau. Le groupe sucrose a reçu une solution de sucrose à 1% (10g pour 1L d'eau), c'est-à-dire environ 25% en plus des apports journaliers en sucre présent dans la nourriture. Le groupe saccharine 0.1% a reçu une solution de saccharine à 0.1% (1g pour 1L d'eau) et celui consommant de la saccharine 0.012%, une solution de saccharine à 0.012% (0.12g pour 1L d'eau). Enfin le groupe sucralose a reçu une solution de sucralose à 0.008% (8g de sucralose à 1% dans 1L d'eau, marque d'utilité quotidienne Regain©).

Pour chaque boisson, la moyenne de la prise journalière de sucre, saccharine ou sucralose a été calculée sur la base d'une consommation hydrique des animaux de 4mL par jour. En conséquence, l'apport journalier en sucre pour la consommation de sucrose à 1% est de 40mg par jour en supplément des 168mg de sucres totaux consommés par jour, présents dans la nourriture standard (2.8% de sucre totaux dans la nourriture, sur la base d'une consommation alimentaire de 6g par jour). Pour la consommation de saccharine, l'apport journalier en saccharine est de 4mg et 0.48mg par jour respectivement pour les concentrations de 0.1% et 0.012%. Enfin, l'apport en sucralose est de 0.032mg par jour.

IV. Analyses statistiques

1. Expériences de comportement

A. Formation des sous-groupes en Mouse Gambling Task

Afin de répartir les animaux en sous-groupes en fonction* de leurs préférences lors de la tâche de *Mouse Gambling Task*, nous avons calculé pour chaque animal la moyenne de leur performance (le pourcentage de choix avantageux) sur les trente derniers essais, c'est à dire lorsque les préférences sont stables. Nous avons ensuite utilisé un test de clustering, *k-mean* à l'aide du logiciel Statistica® (version 12) (Pittaras et al., 2016). Ce test forme chaque sous-groupe en calculant une moyenne de laquelle tous les animaux sont le plus proches possible (voir Chap3.I). Trois sous-groupes sont ainsi déterminés, des animaux qui préfèrent majoritairement les choix avantageux à la fin de l'expérience, appelés « safe », des animaux qui préfèrent l'exploration des différentes options, voire les choix les plus risqués, jusqu'à la fin de l'expérience, appelés « risky » et enfin, des animaux qui développent une préférence pour les choix avantageux tout en conservent une exploration des autres options, appelés « average » (Pittaras et al., 2016).

B. Analyses entre les groupes de consommations

Pour chaque groupe, un test de la distribution normale a été effectué grâce au test de normalité de Shapiro-Wilk à l'aide du logiciel StatView®. La répartition des groupes suivant une loi normale, des Anova à mesures répétées ont pu être utilisées pour tester les différences entre les groupes, l'évolution dans le temps et l'interaction entre l'effet groupe et l'effet temps.

Des analyses non-paramétriques ont ensuite été conduites, car les effectifs des sous-groupes sont plus faibles que les groupes entiers, afin de tester la différence entre les groupes et sous-groupes pour chaque session grâce aux tests de Kruskal-Wallis (KW)(plus de 2 groupes) et de Mann-Whitney (MW)(2 groupes).

Afin de tester les différences intra-groupes entre les différentes sessions ou encore pour tester la différence entre les performances des animaux en MGT et le hasard (50%) un test de rang de Wilcoxon (W) a été utilisé.

Ce même test a été utilisé pour comparer les scores de rigidité des individus à 50%, valeur choisie arbitrairement pour montrer la rigidité dans les choix des individus. Cette valeur a été

choisie car lorsque le score de rigidité est de 50% cela signifie que les individus choisissent un unique bras 10 essais sur 20 pour une session particulière (Figure 34).

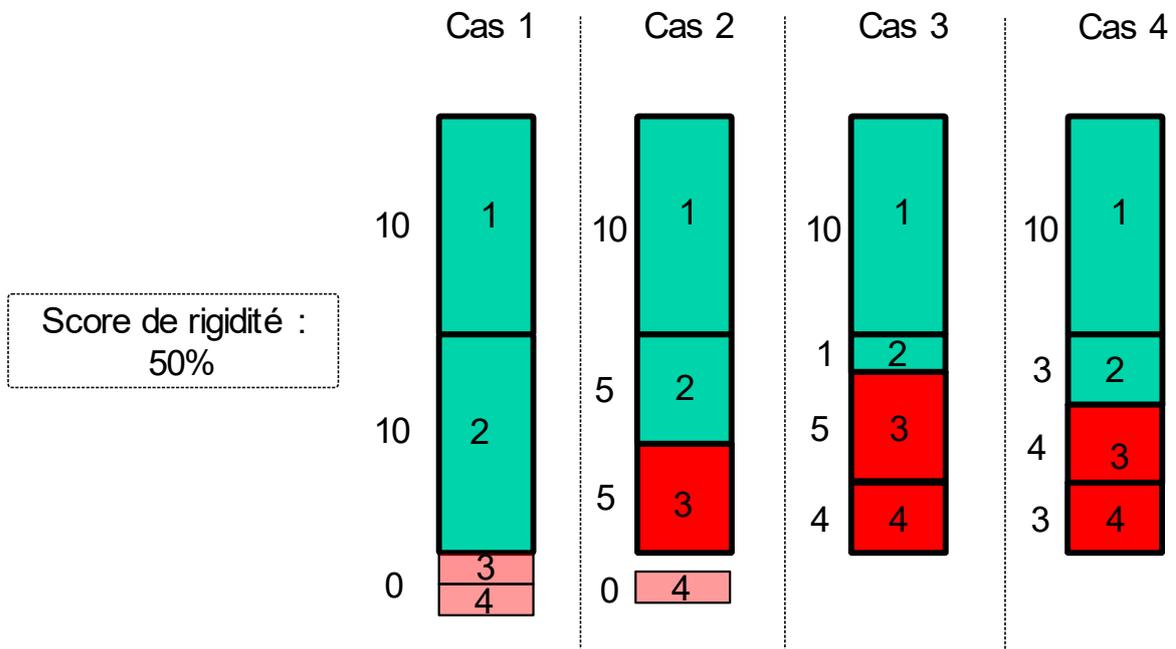


Figure 34. Exemples de configuration (non exhaustifs) de choix possibles lorsque le score de rigidité est de 50% avec une préférence pour l'option 1. Les rectangles représentent les différentes options avantageuses (vert) et désavantageuses (rouge). Les chiffres dans les rectangles discriminent les deux choix avantageux (1 et 2) et les deux désavantageux (3 et 4). Les nombres sur les coté des rectangles représentent le nombre de fois que l'options a été choisi.

Lorsqu'un animal présente un score de rigidité de 50%, il favorise une option ou deux options (cas particulier 1, Figure 34) au détriment des autres. Ainsi, si le score de rigidité d'un individu est supérieur à 50%, alors il favorisera encore plus une option particulière et la possibilité de choix des autres options seront d'autant plus faible par rapport à celle présenté dans la Figure 34 reflétant une rigidité de choix pour cette option particulière.

Ces tests non-paramétriques ont été utilisés pour toutes les autres expérimentations comportementales ainsi que pour les analyses de l'immunohistochimie c-fos et des dosages monoaminergiques, en raison d'effectifs inférieurs à 30.

Les corrélations ont été effectuées à l'aide du test de corrélation de Pearson (P) en appliquant une correction de Bonferroni pour comparaisons multiples.

2. Données du métabolisme

Un test non-paramétrique de Kruskal-Wallis à l'aide du logiciel R a été utilisé pour l'analyse des qRT-PCR effectuées pour tester l'expression d'IL6, d'IR, de Tas1R2 et Tas1R3 et d'obRB. Ce test a également été utilisé pour l'analyse des expériences de tolérance au glucose et de résistance à l'insuline (GTT et ITT). Une Anova non paramétrique incluant les données longitudinales a été utilisé grâce au logiciel R et à la librairie nparLD pour l'analyse des données d'insuline plasmatique. Le nombre d'animaux utilisés pour chaque expérience a été déterminé en utilisant le logiciel R et le « power test » (RcmdrPlugin IPSUR) basé sur les précédentes expérimentations et avec un α -risk de 5% et une force de 90%.

3. Données de qRT-PCR Drd1, Drd2 et DAT

Un test non-paramétrique de rang de Wilcoxon a été utilisé pour comparer les données normalisées avec le groupe contrôle et une One-way Anova a été utilisée pour chaque gène d'intérêt.

4. Pour toutes les données

Pour toutes les analyses le seuil de significativité statistique est de $p < 0.05$.

Pour faciliter la lecture des différences statistiques dans les figures un code de symboles a été établi :

- * : effet temps
- # : différence significative avec une valeur fixe, hasard ou 50%,
- § : effet groupe.

Un seul symbole signifie $p < 0.05$, deux $p < 0.01$, trois $p < 0.001$.

Partie Résultats

Chapitre premier : Les comportements de prise de décision, modulation par la consommation continue de substances sucrées ou édulcorées.

Objectif : Cette partie vise à répondre à la première hypothèse de ce travail qui est qu'une consommation de substances sucrées ou édulcorées est suffisante pour induire, chez l'adulte, une plasticité comportementale, et modifier, chez l'adolescent, le développement de ces comportements et leur expression à l'âge adulte, les performances dans la tâche de MGT des animaux consommateurs à partir de l'adolescence n'étant mesurées qu'à l'âge adulte (10 semaines postnatale).

I. La prise de décision dans un contexte de gambling : perturbations des performances lors du Mouse Gambling Task par la consommation continue de substances sucrées ou édulcorées. .

1. Matériels et Méthodes

Animaux : 378 souris mâles C57Bl6/J ont été utilisées :

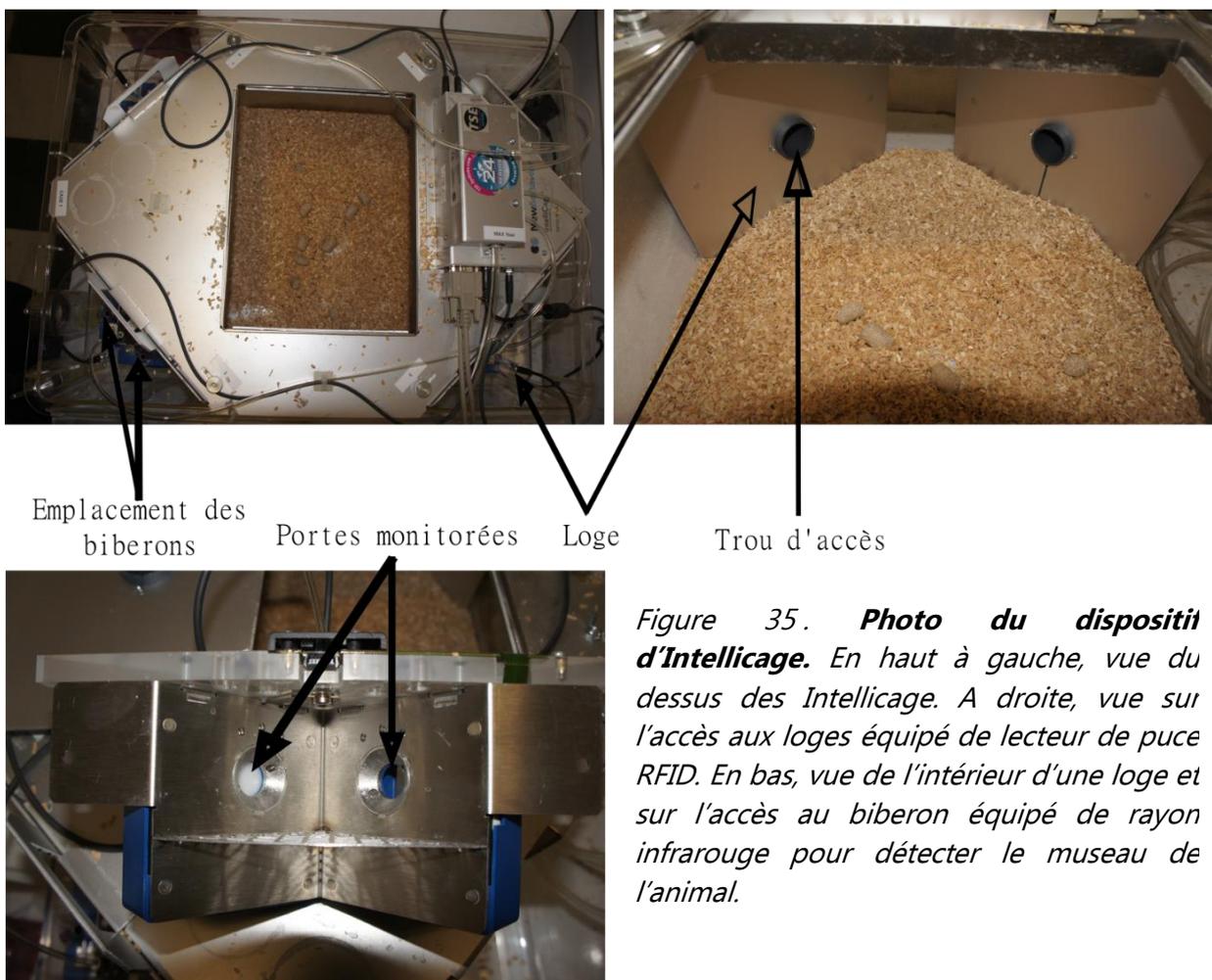
- 36 adultes (10 semaines) afin de déterminer les préférences des animaux.
- 342 pour le Mouse Gambling Task
 - o 143 adultes : 42 contrôles, 29 consommateurs de sucre 1%, 26 de saccharine 0.1%, 23 de saccharine 0.012% et de sucralose 0.008%,
 - o 122 adolescents (PN28) : 70 contrôles (dont les données des 42 adultes), 40 consommateurs de sucre 1% et 23 de saccharine 0.1%
 - o 77 adultes consommant sur une longue durée : les mêmes 42 animaux contrôles que pour la consommation sur une courte période ont été utilisés dans un souci de réduction du nombre d'animaux utilisés, 18 consommateurs de sucre 1% et 17 de saccharine 0.1%.

A. Préférence de choix et doses d'édulcorants

(1) Dispositif

Le teste se déroule au sein des cages Intellicages (TSE-System®, Bad Homburg, Allemagne)(Figure 35). Ce dispositif d'hébergement des animaux permet de faire accomplir aux animaux des tâches comportementales dans leur environnement de vie grâce à un système de détection de puce RFID dont les animaux sont équipés.

Les Intellicages sont des cages rectangulaires. Chaque coin de la cage est équipé d'une loge à laquelle les animaux accèdent à l'aide d'une puce RFID (Figure 35). La loge contient deux portes qui donnent chacune accès à un biberon. Leur ouverture est monitorée par un ordinateur et un logiciel (Intellicage Plus, TSE-System®) permettant la programmation de nombreuses tâches comportementales.



(2) Déroulement du test

Pour les tests de préférences, les animaux ont le choix entre deux boissons différentes dans chaque loge. Les portes sont par défaut fermées et s'ouvrent lorsque la présence du museau de l'animal est détectée par les rayons infrarouges.

Afin de s'assurer que toutes les loges sont visitées et qu'un choix a été fait entre toutes les boissons mises à disposition, l'accès aux boissons d'une loge est fermé immédiatement après sa visite jusqu'à ce qu'une autre loge soit visitée.

Le choix des boissons s'effectue pendant 3 jours et les biberons sont intervertis au sein d'une même loge pour éviter le biais de préférence de place. Le nombre de licks (lorsque l'animal lèche la tétine du biberon pour boire) effectués sur chaque biberon est comptabilisé.

(3) Recherche d'une dose de saccharine sans préférence avec le sucre 1%

À la suite de ces résultats, nous avons recherché une dose pour laquelle il n'y aurait plus de préférence entre la saccharine et le sucre 1% afin d'observer si cette plus forte valeur hédonique de la saccharine à 0.1% pouvait être responsable de modifications comportementales différentes de celles provoquées par la consommation de sucre.

Doses de saccharine	Sucre 1%	
0,1%	15% +/-1 *** p=0,0007	Préférence pour le sucre
0,08%	26% +/-2 *** p=0,0007	Pas de préférence
0,04%	18% +/-2 *** p=0,0007	
0,03%	31% +/-2 *** p=0,0007	
0,025%	41% +/-2 ** p=0,0012	
0,02%	41% +/-3 * p=0.0125	
0,018%	31% +/-2 *** p=0,0007	
0,015%	44% +/-3 NS p=0,0783	
0,012%	53% +/-3 NS p=0,3635	Préférence pour la saccharine
0,01%	67% +/-2 *** p=0,0007	
0,005%	67% +/-2 *** p=0,0008	
0,001%	76% +/-2 *** p=0,0007	

Tableau 1 Récapitulatif des différentes doses de saccharine testées par rapport au sucre

Grâce au précédent test, différentes doses de saccharine ont été présentées à 15 animaux adultes n'ayant consommés que de l'eau. Le Tableau 1 présente les différentes doses testées. Ce test a permis de discriminer la dose de 0.012% de saccharine comme étant non préférée statistiquement au sucre 1% par le modèle murin C57Bl/6J (Figure 36) mais préférée à l'eau ($W - Z = -3,351, p = 0.0008$).

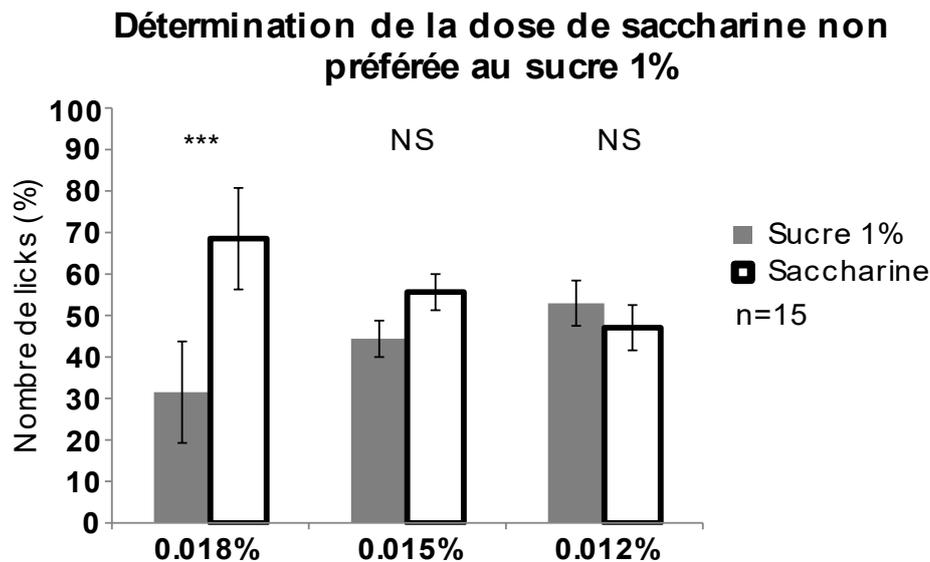


Figure 36 **Détermination de la dose de saccharine 0.012% n'induisant pas de préférence avec le sucre 1%.** Moyenne \pm SEM. Test non paramétrique de rang de Wilcoxon, *** $p < 0.001$.

(4) Sucralose, effet de la molécule ou effet du goût sucré ?

Enfin, nous avons également choisi d'inclure dans nos travaux un deuxième édulcorant, le sucralose. En effet, la structure de la molécule de saccharine est très différente de celle du sucre bien qu'elle se fixe sur les mêmes récepteurs au goût sucré TAS1R2 et TAS1R3. Tester un deuxième édulcorant avec une structure moléculaire différente nous permet de mettre en évidence que les effets observés sont bien dûs au goût sucré des édulcorants et non à la structure différente de la molécule.

En raison d'un problème de gestion de la température dans la pièce d'hébergement des Intellicages et afin de préserver le bien-être des animaux, et d'un effectif restreint, la dose de sucralose n'a pas pu être déterminée à l'aide du même protocole de préférence que précédemment. La dose utilisée de 0.008% a été déterminée en cage standard. Deux biberons, un de sucre et un de sucralose à différentes concentrations ont été présentés à quatre animaux en cages collectives. Les doses de 0.0016% puis de 0.008% ont été testées sur la base d'un

pouvoir sucrant du sucralose énoncé comme 600 fois plus sucrant sur le sucre (AlDeeb et al., 2013; Grice & Goldsmith, 2000). Le sucre 1% et a été préféré par les animaux par rapport à la dose de 0.0016% de sucralose (Figure 37).

Nous avons donc choisi une dose deux fois moins concentrée, 0.008%, dont nous avons pu tester la préférence, de façon plus précise en Intellicages, par rapport à l'eau, le sucre 1% et les deux doses de saccharines 0.012% et 0.1% (Figure 42 voir I.2.1).

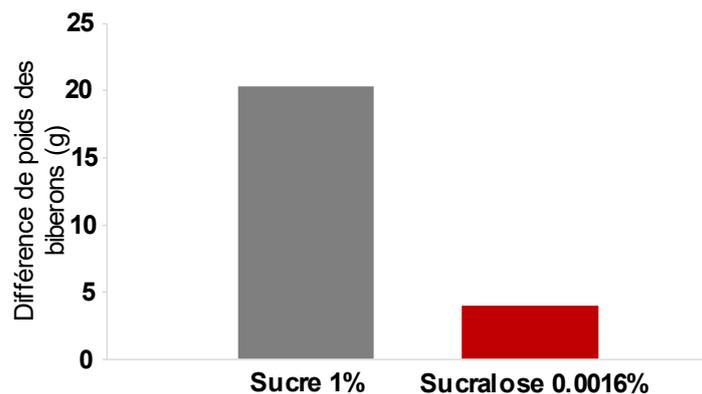


Figure 37. Test de la préférence entre la dose de 0.0016% de sucralose et le sucre 1% chez des souris naïves. Une seule cage d'animaux a été testé pour cette expérience exploratoire de la dose de sucralose.

En raison des problèmes rencontrés avec l'hébergement en Intellicages et l'annonce du déménagement imminent de l'animalerie du laboratoire dans le nouveau bâtiment que nous devons intégrer, nous n'avons pas pu prendre le temps de déterminer une dose pour laquelle il n'y aurait pas de préférence par rapport au sucre 1%. C'est donc cette dose de 0.008% de sucralose qui a été utilisée pour toutes les expérimentations.

B. Le Mouse Gambling Task

Pour toutes ces expérimentations, la consommation de substance sucrées est continue et se prolonge jusqu'à la fin des expérimentations (Figure 38).

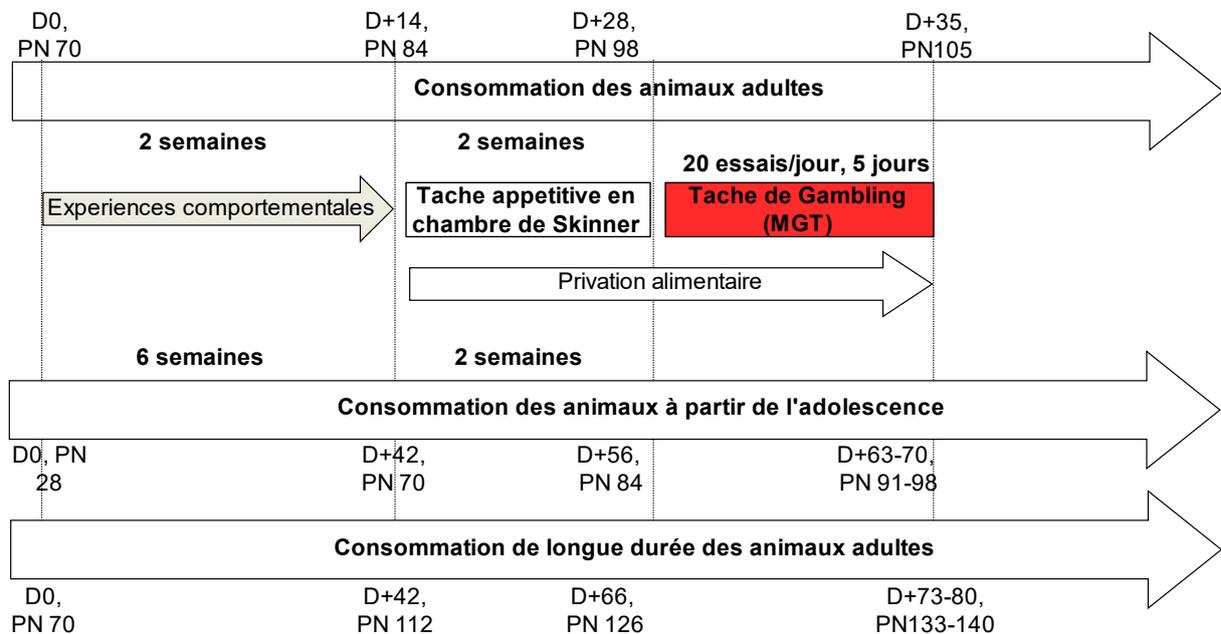


Figure 38 **Schéma du déroulement de la consommation et des expérimentations de Mouse Gambling Task.**

La tâche de Mouse Gambling Task (MGT) est effectuée après un entraînement à travailler pour obtenir une récompense alimentaire lors d'une tâche appétitive en chambre de Skinner FR1 (présenter ci-après, II.1.B). Cette tâche permet également de tester la motivation des animaux pour la récompense alimentaire.

(1) Contexte

Le MGT place les animaux dans un contexte de choix dont les récompenses sont alimentaires. Cette tâche met en conflit deux types de comportement naturel de la souris, l'exploration d'un environnement nouveau et la recherche de nourriture. C'est pourquoi le protocole nécessite une légère privation alimentaire (une diminution d'environ 15% de leur poids adulte) afin d'orienter la motivation des souris vers la récompense alimentaire plutôt que vers l'exploration.

(2) Dispositif

La tâche se déroule dans un labyrinthe à quatre bras (40cm de long x 10cm de large) contenant une boîte de départ (20cm x 20cm) et une aire de choix située entre la boîte de départ et les

bras, comme décrit dans l'article de Pittaras et al., 2016 (Figure 39). Les récompenses distribuées sont sous forme de pellets de nourriture standard (TestDiet®, Missouri) et les pénalités sous la forme des mêmes pellets de nourriture trempés dans une solution de 80mM de quinine, une substance amère mangeable mais non consommée par les animaux. La lumière dans chaque bras est ajustée entre 90 et 110 lux.

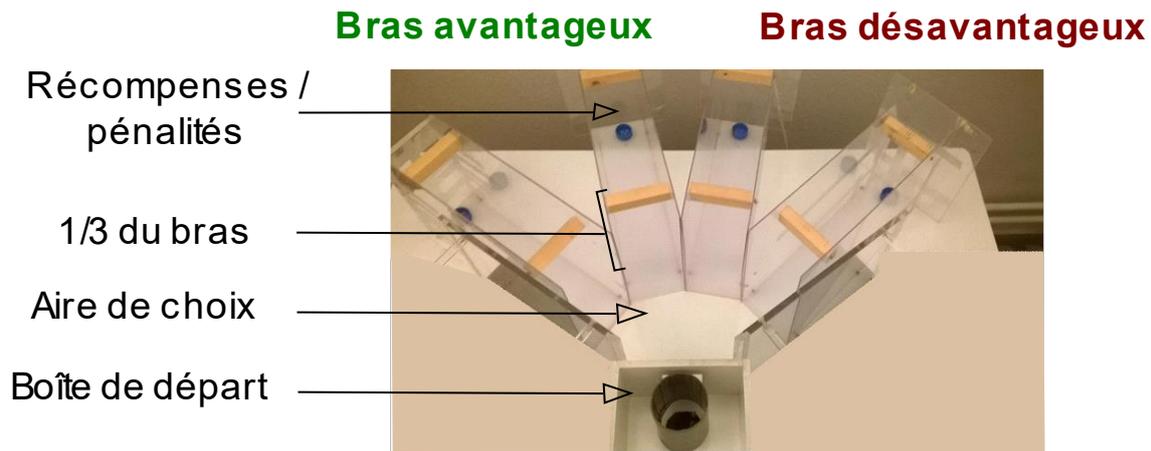


Figure 39. **Photo du labyrinthe de Mouse Gambling Task.**

Chacun des quatre bras apportent des récompenses ou des pénalités différentes (Figure 40) : deux d'entre eux donnent accès à des choix « avantageux » au long terme et les deux autres donnent accès à des choix « désavantageux » au long terme. Avec les choix avantageux, les animaux trouvent une pellet de nourriture comme récompense immédiate et certaine. Ensuite, ils trouvent dans un bouchon de bouteille une récompense incertaine et plus tardive, contenant trois à quatre pellets, dix-huit fois sur vingt et le même nombre de pellets de quinine les deux fois restantes. Avec les choix désavantageux, ils trouvent comme récompense immédiate et certaine deux pellets de nourriture. Ensuite, ils trouvent dans un bouchon de bouteille la récompense incertaine et tardive, quatre à cinq pellets de nourriture, une fois sur vingt, et le même nombre de pellet de quinine toutes les autres fois. Dans un premier temps, les choix avantageux sont considérés comme moins attractif à court terme par rapport aux choix désavantageux à causes des récompenses immédiates moins importantes, une pellet comparée aux deux pellets dans les bras désavantageux. Cependant, les souris doivent apprendre à choisir la plus petite récompense immédiate pour gagner le plus grand nombre possible de pellet à la fin de la tâche (Pittaras et al., 2016).

(3) Déroulement de la tâche

La tâche se déroule sur 5 jours avec 2 sessions de 10 essais par jour séparées d'au moins 4 heures, soit 20 essais par jour. A la fin des cinq jours, les animaux ont effectué 100 essais. A chaque essai, la souris est placée dans un tube dans la boîte de départ pour l'empêcher de partir, puis elle est libérée en même temps que le déclenchement d'un chronomètre permettant de mesurer le temps de choix. Ce dernier est arrêté lorsque le choix est fait, c'est-à-dire que le premier tiers du bras choisi est franchi sans auto-correction (Figure 40). Entre chaque essai, le labyrinthe a été nettoyé avec de l'eau distillée et entre chaque animal avec une solution d'alcool dilué à 10%. La localisation des bras avantageux et désavantageux a été randomisée entre chaque souris.

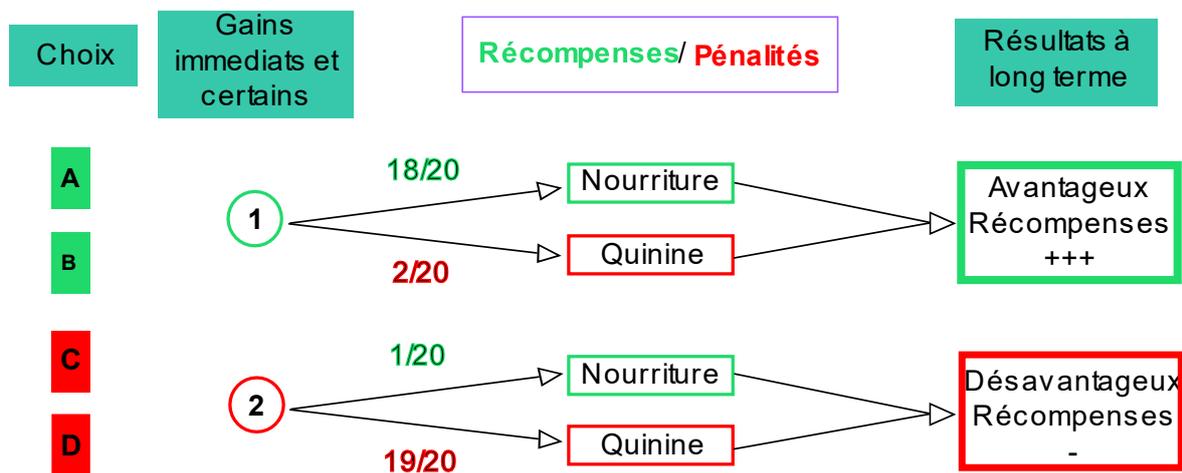


Figure 40. **Schéma du déroulement d'un essai dans la tâche de Mouse Gambling Task.** Quatre options sont disponibles. Deux (A et B, en vert) sont avantageuses au long terme et rapportent le plus de récompense à long terme, les deux autres (C et D, en rouge) sont désavantageuses au long terme, elles rapportent le moins de récompenses à long terme.

(4) Données mesurées et analyses

Les choix et les temps de choix ont été mesurés, ainsi que le nombre de pellets gagnées, le nombre de pellets consommées et le nombre de pellets de quinine obtenues mais non mangées. Un score de rigidité a été calculé : le nombre de fois où l'animal choisit le même bras pendant la tâche. Par exemple, un score de rigidité de 25% correspond au choix au hasard. Un animal qui choisit deux fois plus un bras que les autres aurait un score de rigidité de 50%, et si un animal choisit trois fois plus un bras que les autres, son score serait de 75%.

2. Sucre et édulcorant, préférences et choix des doses.

Dans un premier temps les expérimentations se sont déroulées autour de deux substances sucrées ou édulcorées, le sucre 1% et la saccharine 0.1%. Nous avons tout d’abord testé si nous retrouvions la préférence pour le sucre communément observé chez les mammifères et si cette préférence se vérifiait également pour la saccharine, mais également, s’il existait une préférence entre le sucre 1% et la saccharine 0.1%.

Ainsi, 30 animaux adultes n’ayant consommé que de l’eau ont effectué le test de préférence entre du sucre 1% et de l’eau, de la saccharine 0.1% et de l’eau et enfin entre le sucre 1% et la saccharine 0.1%. Nous avons ainsi montré (Figure 41), une préférence pour le sucre 1% et la saccharine 0.1% en comparaison avec l’eau (test statistique de rang de Wilcoxon (W), sucre vs eau : $Z = -4,782$ $p < 0.0001$; saccharine vs eau : $Z = -4,762$, $p < 0.0001$), mais également que la saccharine 0.1% était préférée par rapport au sucre (W, sucre vs. saccharine : $Z = -3,408$, $p = 0.0007$).

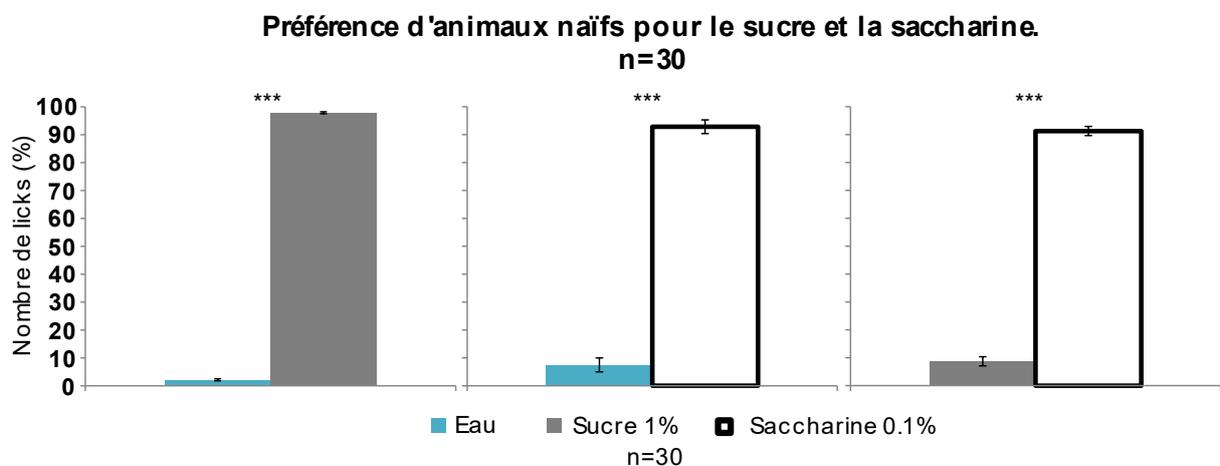


Figure 41. **Préférence d’animaux naïfs aux substances sucrées ou édulcorées pour le sucre ou la saccharines 0.1%.** L’histogramme de gauche montre une forte préférence des animaux pour le sucre par rapport à l’eau, l’histogramme une forte préférence pour la saccharine par rapport à l’eau et enfin l’histogramme de droite pour la saccharine 0.1% par rapport au sucre 1%. Moyenne \pm SEM. Test non-paramétrique de rang de Wilcoxon, *** $p < 0.001$.

La préférence avec la dose de 0.008% de sucralose a également été testée chez 7 animaux. Elle a été préférée à l'eau, le sucre 1% et la saccharine 0.012% (W – eau : $Z=-2,844$, $p=0.0045$, sucre 1% : $Z=-3.464$, $p=0.0005$, saccharine 0.012% : $Z=-2.223$, $p=0.0262$). La saccharine 0.1% reste préférée par rapport à la dose de 0.008% de sucralose (W – $Z-2.844$, $p=0.0045$)(Figure 42).

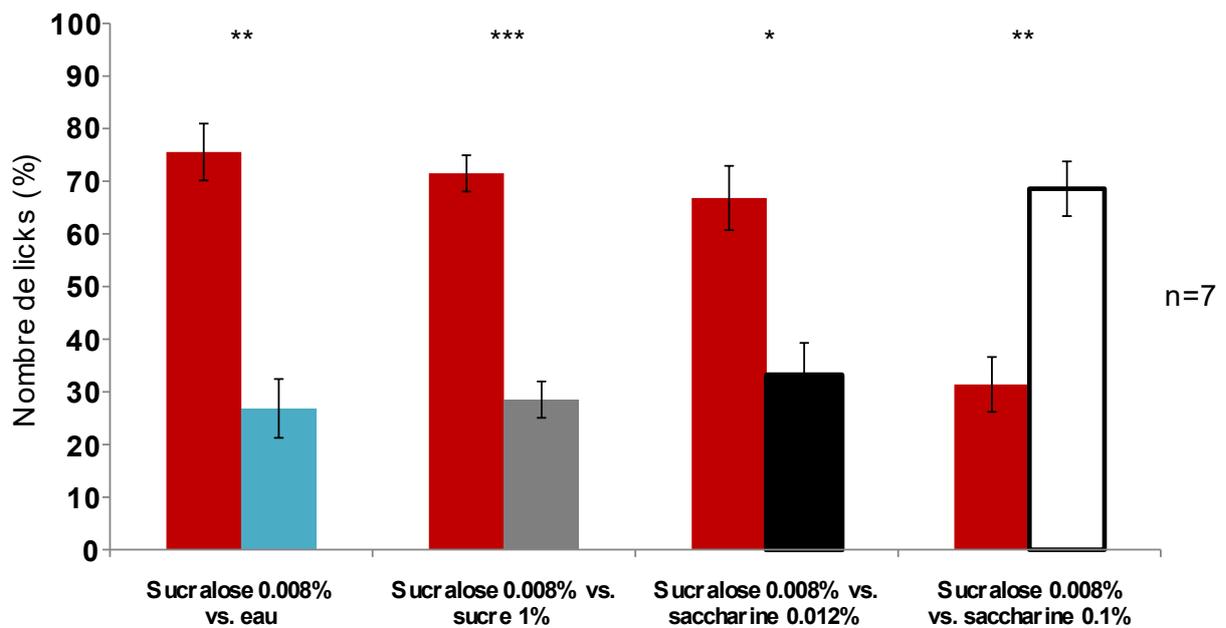


Figure 42. **Préférence des animaux pour l'eau, le sucre 1% ou la saccharine 0.012% et 0.1% en comparaison du sucralose 0.008%.** Les animaux préfèrent le sucralose 0.008% à toutes les autres boissons excepté la saccharine 0.1%. Moyenne \pm SEM. Test non paramétrique de rang de Wilcoxon, * $p<0.05$, ** $p<0.01$, *** $p<0.001$.

3. La prise de décision dans un contexte de Gambling : le Mouse Gambling Task

A. Effet de la consommation du sucre 1%

(1) Performances

Nous avons répliqué chez les animaux contrôles les résultats précédemment obtenus au laboratoire (Pittaras et al., 2013a, 2016a, 2016b, 2018) (Figure 43).

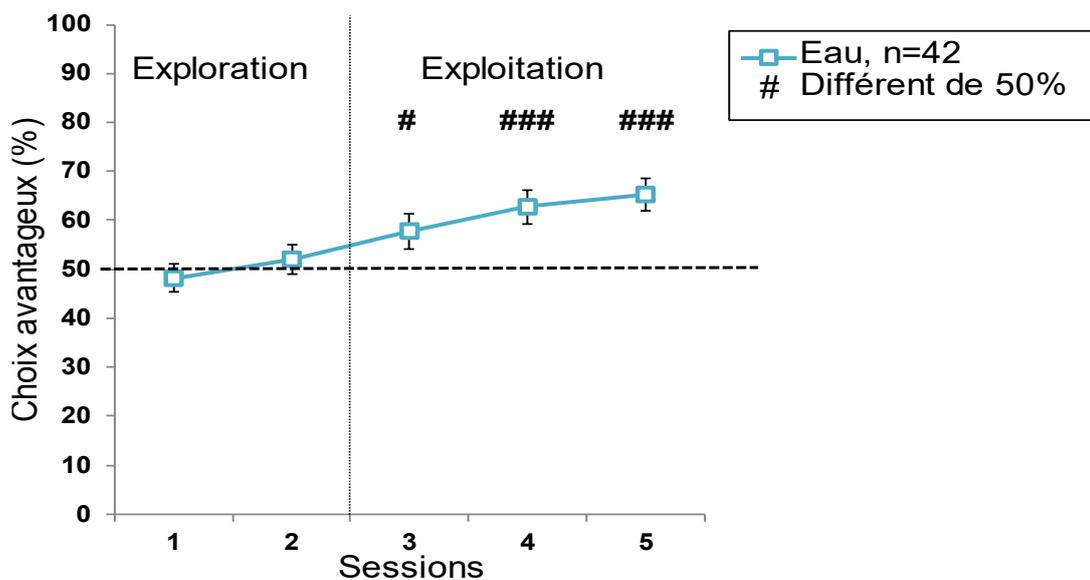


Figure 43. **Performances en Mouse Gambling Task des animaux n'ayant consommés que de l'eau.** Les animaux contrôle explorent la phase d'exploration puis exploitent les différentes options. Moyenne \pm SEM. Test non-paramétrique de rang de Wilcoxon, # $p < 0.5$, ### $p < 0.001$.

Au début de la tâche, les animaux choisissent au hasard les différentes options et ne diffèrent pas des 50% pendant 40 essais, soit deux jours de test, ils (W - session 1 : $48 \pm 2\%$; session 2 : $52 \pm 3\%$). Le troisième jour, ils développent une préférence significative pour les choix les plus avantageux, ceux qui apportent le plus de récompense au long terme, et leurs choix deviennent significativement différents du hasard (50%)(session 3 : $58 \pm 4\%$, session 4 : $63 \pm 3\%$, session 5 : $65 \pm 3\%$)(W - différence à 50%, session 3 : $Z = -2.458$, $p = 0.014$, session 4 : $Z = -3.538$, $p = 0.0004$, session 5 : $Z = -3.873$, $p < 0.0001$). De plus, les performances à partir de la troisième session sont significativement plus élevées que les premières sessions (W - session 1 vs. 3 : $Z = -2.117$, $p = 0.0343$, session 1 vs. 4 : $Z = -3.213$, $p = 0.0013$, session 1 vs. 5 : $Z = -3.379$, $p = 0.0007$) et la dernière session est significativement plus élevée que la troisième (W- session 3 vs. 5 : $Z = -2.006$, $p = 0.0448$).

Les animaux consommateurs de sucre 1% ne développent pas de préférence pour les choix avantageux. Ils continuent d'explorer indifféremment les options avantageuses et désavantageuses (Figure 44). De plus, il n'y a aucune augmentation du pourcentage de choix avantageux chez ces animaux. Il n'y a cependant pas de différence significative entre les performances des animaux contrôles et des animaux consommateurs de sucre 1% (Anova à mesures répétées : $F_{(1, 69)} = 0.089$, $p = 0.7663$).

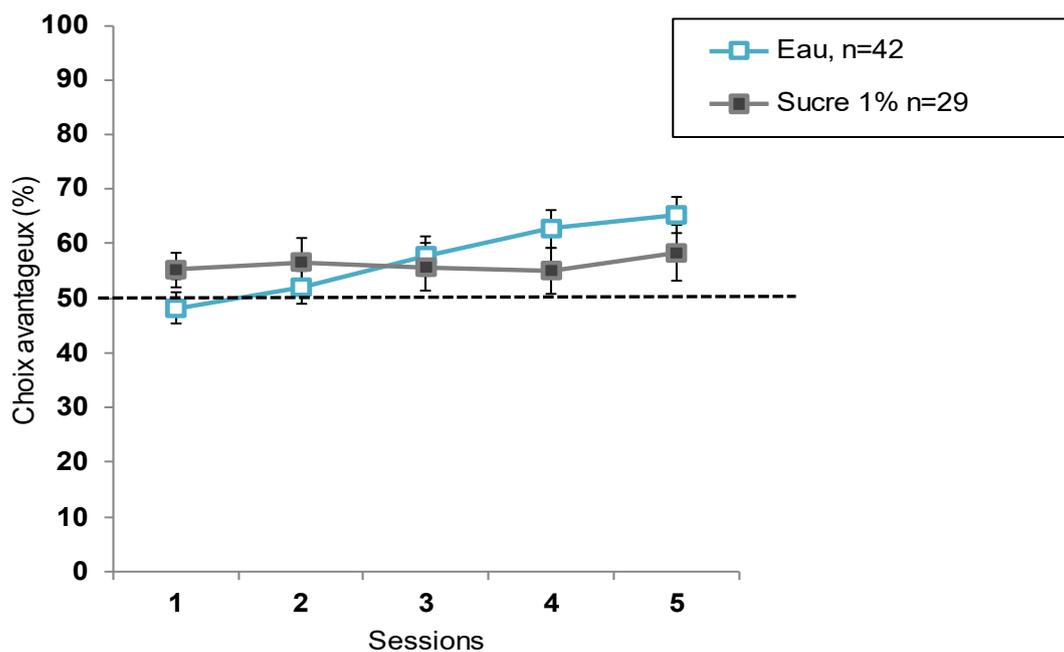


Figure 44. **Performance en Mouse Gambling Task des animaux consommateurs de sucre 1% à l'âge adulte.** Les performances ne diffèrent pas de 50%. Moyenne \pm SEM.

(2) Score de rigidité et latence de choix

Le score de rigidité des animaux consommateurs de sucre 1% reflète l'indécision face au choix avantageux ou désavantageux (Figure 45), à la différence des animaux contrôles dont le score de rigidité augmente au fur et à mesure qu'ils développent une préférence pour les choix avantageux et favorisent en conséquence certaines options (session 1 : $44 \pm 2\%$, session 2 : $49 \pm 2\%$, session 3 : $56 \pm 3\%$, session 4 : $58 \pm 3\%$, session 5 : $60 \pm 2\%$) (W – contrôle, session 1 vs. 2 : $Z = -2.192$, $p = 0.0284$, session 2 vs. 3 : $Z = -2.385$, $p = 0.0171$) puis se stabilisent à partir de la troisième session. Ceux consommant du sucre 1% conservent un score de rigidité faible au cours de la tâche (session 1 : $44 \pm 2\%$, session 2 : $53 \pm 3\%$, session 4 : $56 \pm 3\%$, session 4 : 53

± 3%, session 5 : 55 ± 4%).

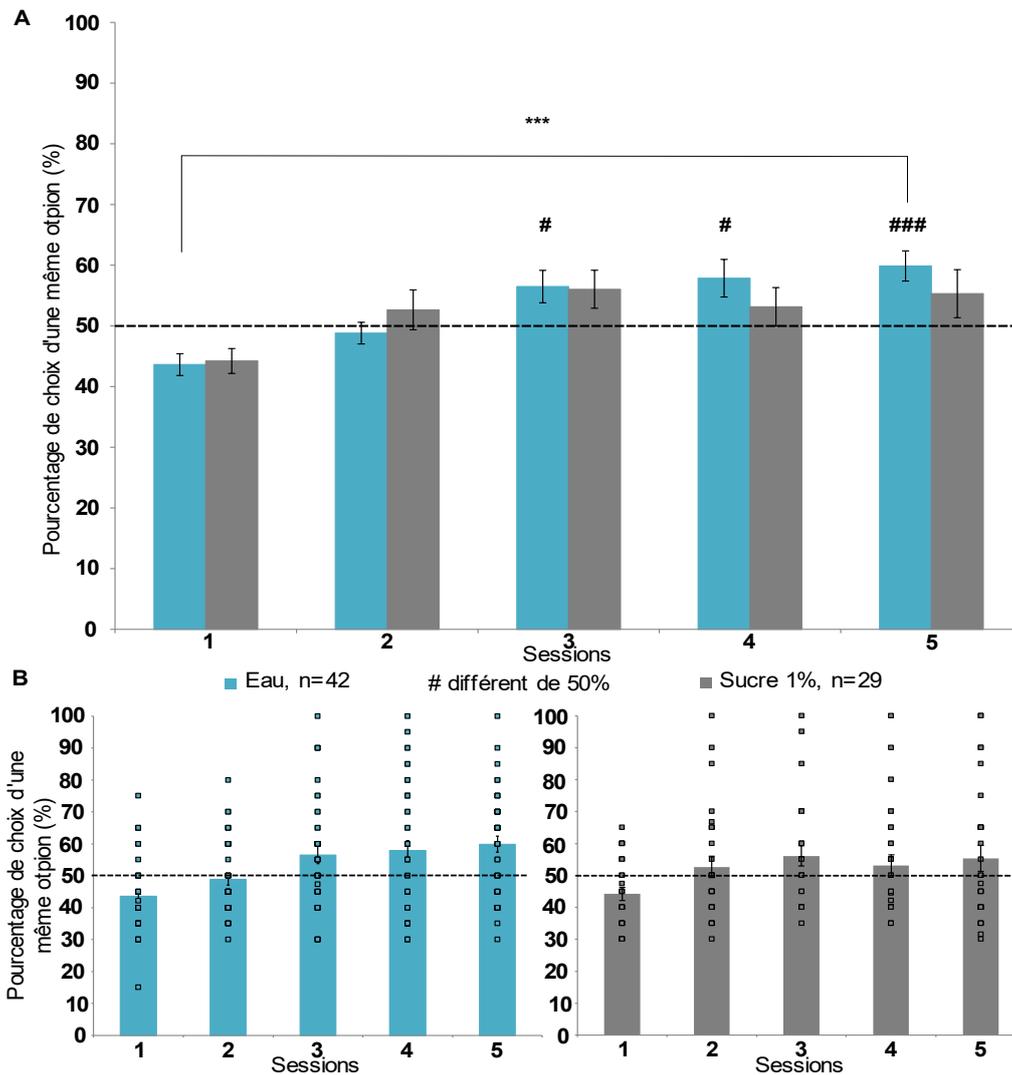


Figure 45. **Impact de la consommation continue de sucre 1% sur le score de rigidité.** Moyenne des scores de rigidité (A). Représentation en nuage de point des scores de rigidité individuels des contrôle (bleu, gauche) et consommateurs de sucre 1% (gris, droite)(B). Moyenne ± SEM. Test non paramétrique de Friedman, *** $p < 0.001$, test non paramétrique de rang de Wilcoxon, # $p < 0.05$, ### $p < 0.001$.

Cependant, ce score est significativement inférieur à 50% pour la première séance ($44 \pm 2\%$) ($W - Z = -2.583$, $p = 0.0098$), c'est-à-dire que les animaux ne choisissent pas une option particulière deux fois plus que les autres ($44 \pm 2\%$) ($W - \text{différence à } 50\%, Z = -3.010$, $p = 0.0026$). Pour les autres sessions, le score de rigidité des animaux consommateurs de sucre 1% ne diffère pas de 50%, à la différence des contrôles dont le score de rigidité est supérieur à 50% pour les trois dernières sessions, plus de la moitié de leur choix pour ces essais sont dirigés vers une seule option ($W - \text{différence à } 50\%$, session 3 : $Z = -2.180$, $p = 0.0293$, session 4 : $Z = -2.130$, $p = 0.0331$,

session 5 : $Z=-3.575$, $p=0.0004$).

En outre, les animaux n'augmentent significativement leur vitesse de choix qu'à la dernière session (eau : $10 \pm 1s$, sucre 1% : $9 \pm 2s$)(W – session 1 vs. 5 : $Z=-3.092$, $p=0.0020$), contrairement aux contrôles qui choisissent plus rapidement à la troisième session ($12 \pm 1s$)(W – session 1 vs. 3 : $Z=-4.132$, $p<0.0001$) puis à la quatrième (W – session 3 vs. 4 : $Z=-2.419$, $p=0.0155$) lorsqu'ils cessent d'explorer les différentes options et rentrent dans la phase d'exploitation de la récompense (Figure 46).

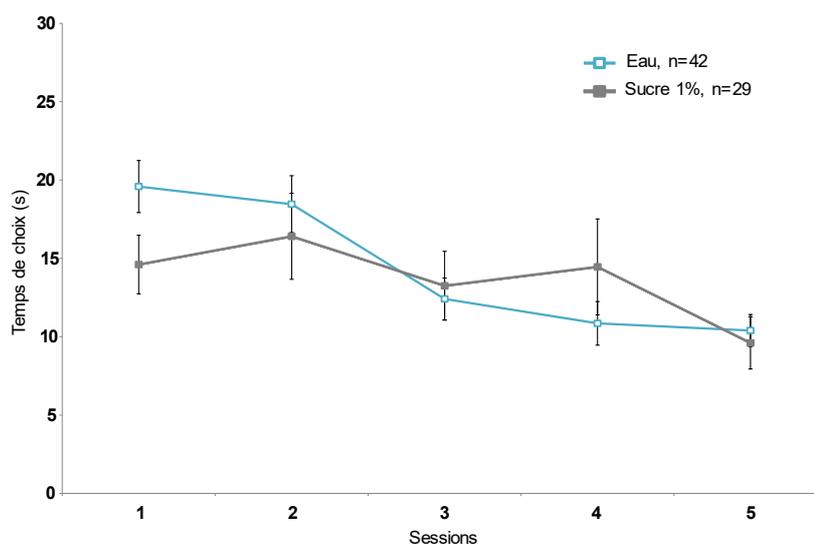


Figure 46. **Impact de la consommation continue de sucre 1% le temps de choix.** La consommation de sucre n'entraîne pas de différences significatives de vitesse de choix par rapport aux animaux contrôles. Moyenne \pm SEM.

B. Effet de la consommation d'édulcorants

(1) Performances

Les modifications entraînées par la consommation de saccharine 0.012% ou 0.1% présentent des différences. En effet, les animaux consommateurs de saccharine 0.012% ne développent pas de préférence pour les choix avantageux et continuent de choisir au hasard (50%) les différentes options tout au long de la tâche comme le font ceux consommateurs de sucre 1% (Figure 47).

En revanche, la consommation saccharine 0.1% entraînent une préférence pour les choix les plus avantageux dès la deuxième session ($62,5 \pm 5\%$)(W –différence à 50%, session 2 : $Z=-2.543$, $p=0.0110$; session 3 : $Z=-2.973$, $p=0.0029$; session 4 : $Z=-2.957$, $p=0.0031$, session 5 :

Z=-3.226, p=0.0013)(Figure 47), les animaux n'explorent les différentes options que 20 essais avant de développer leurs préférences et leur pourcentage de choix avantageux augmentant significativement à partir de la troisième session, qui n'augmente plus au cours des quatrième et cinquième sessions (W – session 1 vs. 3 : Z=-2.247, p=0.0247)(Figure 47).

Ces animaux présentent également des performances significativement supérieures pour la quatrième session à celles des animaux consommateurs de sucre 1% (Anova à mesures répétées $F_{(3,116)} = 3.153$, p=0.0276 ; KW – session 4 : H=10.609, p=0.0140 ; MW- U=224, p=0.0099).

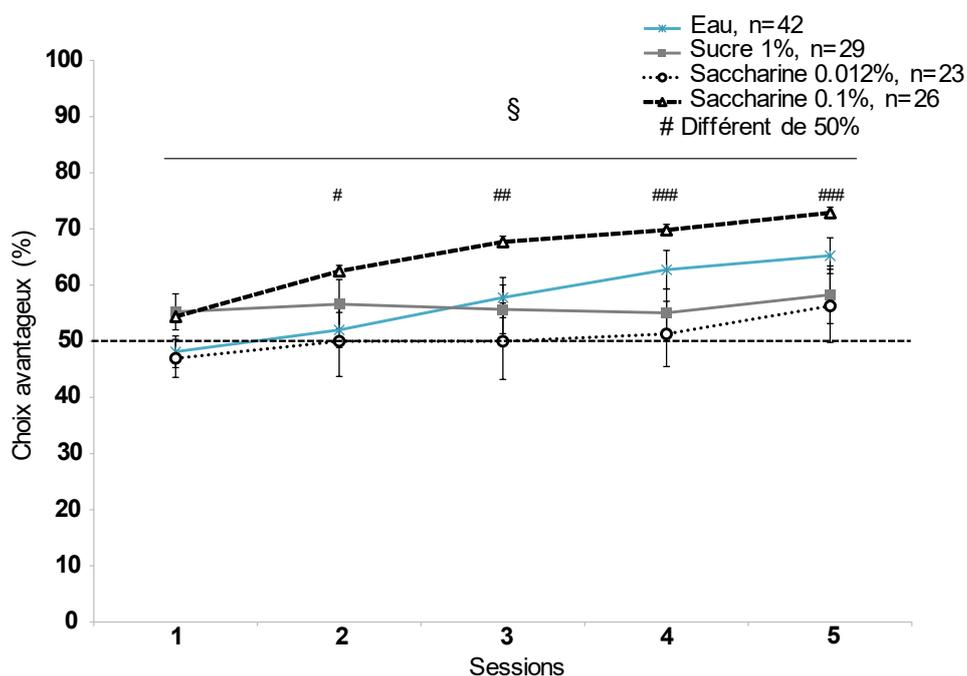


Figure 47. **Impact d'une consommation de saccharine (0.012% et 0.1%) sur les performances de choix.** La consommation de saccharine 0.012% entraîne des performances semblables à celles du sucre 1%. La saccharine 0.1% entraîne une préférence précoce pour les choix les plus avantageux. Moyenne \pm SEM. Anova à mesures répétées, § p<0.05. Test non-paramétrique de rang de Wilcoxon, # p<0.05, ### p<0.001.

Enfin, les performances qu'entraînent la consommation de ces deux doses de saccharine sont significativement différentes pour la quatrième session (MW – U=170, p=0.0098).

Il n'y a cependant pas de différence avec les performances des animaux contrôles pour aucunes des deux doses.

(2) Score de rigidité et latence de choix

Les animaux consommateurs de saccharine 0.012% et 0.1% ont un score de rigidité qui augmente dès la deuxième session ($60 \pm 3\%$ et $57 \pm 3\%$ respectivement)(W – session 1 vs. 2 : saccharine 0.012%, $Z=-2.819$, $p=0.0048$, saccharine 0.1% $Z=-2.914$, $p=0.0036$)(Figure 48). Les scores de rigidité de ces animaux significativement supérieurs à celui des animaux contrôles pour la deuxième session (Anova à mesures répétées - $F_{(3, 116)}=4.165$, $p=0.0077$; KW – $H=9.632$, $p=0.0229$; MW - saccharine 0.012% : $U= 271$, $p=0.0036$, saccharine 0.1% : $U= 387$, $p=0.0448$) et la cinquième session uniquement pour la dose à 0.1% (eau : $60 \pm 2\%$, saccharine 0.1 \pm % : $74 \pm 4\%$), (KW – $H=14.458$, $p=0.0023$; MW - saccharine 0.1% : $U=327$, $p=0.0057$).

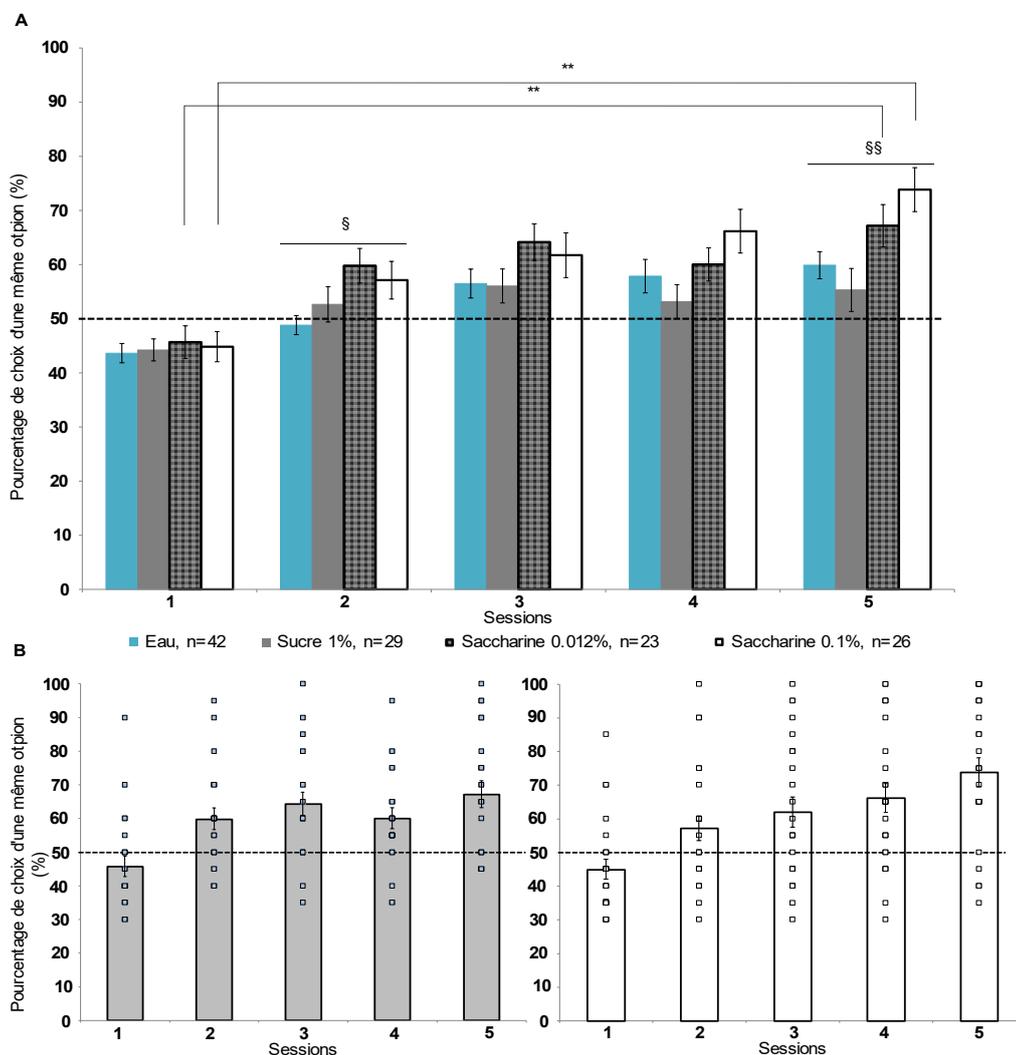


Figure 48. Impact de la consommation de saccharine (0.012% et 0.1%) sur le score de rigidité. Augmentation du score de rigidité par la consommation de saccharine (A). Représentation graphique des scores de rigidité individuels des animaux consommateurs de saccharine 0.012% (gauche) et 0.1% (droite)(B). Moyenne \pm SEM. Test non-paramétrique de rang de Wilcoxon, ** $p<0.01$. Test de non-paramétrique de Kruskal-Wallis, § $p<0.05$, §§ $p<0.01$.

Les consommations de saccharine entraînent une prise de décision significativement plus rapide que les animaux contrôles pendant toute la tâche (Figure 49)(session 1 – saccharine 0.012% : $10 \pm 1s$, saccharine 0.1% : $12 \pm 3s$; session 5 - saccharine 0.012% : $3 \pm 0.2s$, saccharine 0.1% : $7 \pm 2s$), (Anova à mesures répétées – $F_{(3,116)} = 7.077, p < 0,0002$, KW – session 1 : $H=19.931, p=0.0002$, session 2 : $H=27.910, p < 0.0001$, session 3 : $H=35.973, p < 0.0001$, session 4 : $H=43.093, p < 0.0001$, session 5 : $H=32.269, p < 0.0001$; MW – Saccharine 0.012%, session 1 : $U=187.500, p < 0.0001$, session 2 : $U=118.500, p < 0.0001$, session 3 : $U=71.500, p < 0.0001$, session 4 : $U=85.500, p < 0.0001$, session 5 : $U=56, p < 0.0001$; Saccharine 0.1%, session 1 : $U=311, p=0.0030$, session 2 : $U=319, p=0.0042$, session 3 : $U=297, p=0.0017$, session 4 : $U=194, p < 0.0001$, session 5 : $U=271, p < 0.0001$).

De plus la dose de 0.012% entraîne des choix plus rapides que le sucre 1% à partir de la deuxième session (MW – session 2 : $U=134, p=0.0002$, session 3 : $U=95, p < 0.0001$, session 4 : $U=91, p < 0.0001$, session 5 : $U=168.500, p=0.0024$).

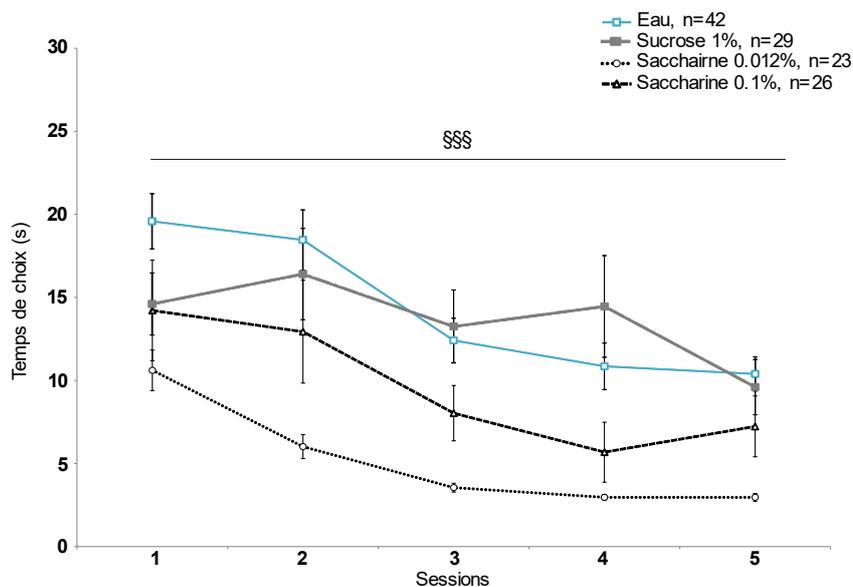


Figure 49. Impact de la consommation continue de saccharine (0.012% et 0.1%) sur le temps de choix en Mouse Gambling Task. La consommation de saccharine entraîne des choix significativement plus rapides par rapport aux contrôles. Moyenne \pm SEM. Anova à mesures répétées, §§§ $p < 0.001$.

La dose de 0.1% de saccharine entraîne également des choix plus rapides que le sucre 1% pour les troisième et quatrième sessions (MW - session 3 : $U=253.500, p=0.0373$, session 4 : $U=139.500, p < 0.0001$).

Les deux doses de saccharine n'entraînent des vitesses de choix significativement différentes entre elles que pour la troisième session (MW – U=177.500, p=0.0149).

Performance, score de rigidité et latence de choix après une consommation de sucralose 0.008%

Les performances après une consommation de sucralose 0.008% sont similaires à celles après une consommation de sucre 1% ou de saccharine 0.012% (Figure 50). Les animaux ne développent aucune préférence pour les choix avantageux et restent à 50% tout au long de la tâche.

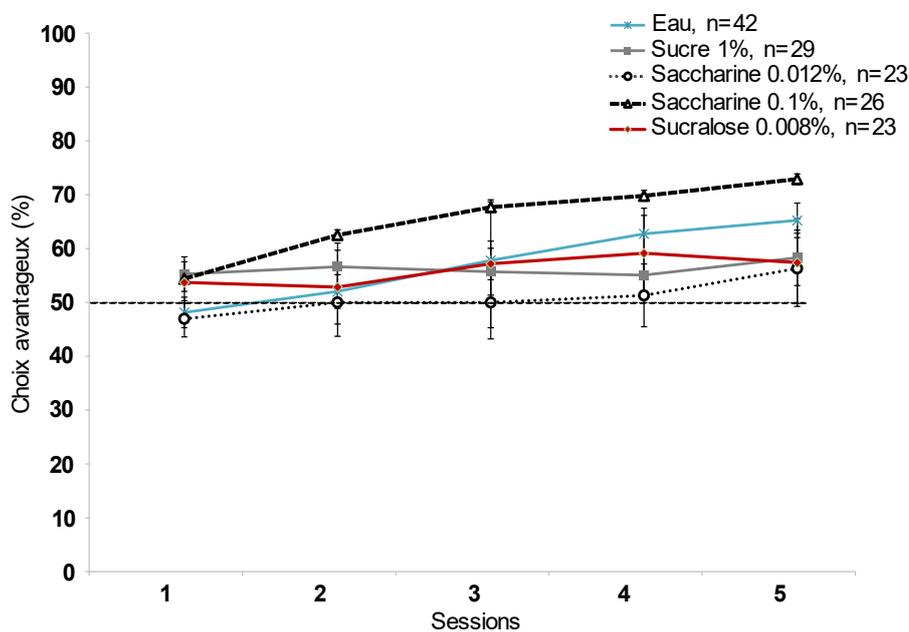


Figure 50. **Impact d'une consommation de sucralose 0.008% sur les performances de MGT.** Le sucralose 0.008% entraîne des performances semblables à celles du sucre, les animaux ne développent pas de préférence pour les choix avantageux. Moyenne ± SEM.

Le score de rigidité de ces animaux augmente au cours de la tâche (session 1 : 50 ± 2%, session 5 : 79 ± 5%)(W - session 1 vs. 2 : Z=-2.110, p=0.00348, session 2 vs. 3 : Z=-2.722, p=0.0065). Il est significativement supérieur à 50% à partir de la seconde session, pour chaque session, les animaux favorisent une option parmi les quatre possibilités et la choisissent pour plus de la moitié des essais (W- différence à 50%, session 2 : Z=-2.329, p=0.0199, session 3 : Z=-3.295, p=0.0010, session 4 : Z=-3.823, p=0.0001, session 5 : Z=-3.736, p=0.0002)(Figure 51).

De plus, ce score est significativement supérieur à celui des contrôles à partir de la seconde session (Anova à mesures répétées – F (4, 138) =8.334, p<0.0001 - KW- session 2 : H=12.409,

$p=0.0146$, session 3 : $H=10.267$, $p=0.0362$, session 4 : $H=22.273$, 0.0002 , session 5 : $H=23.521$, $p<0.0001$; MW – session 2 : $U=669$, $p=0.0107$, session 3 : $U=299.500$, $p=0.0118$, session 4 : $U=221.500$, $p=0.0003$, session 5 : $U=234$, $p=0.0006$)(Figure 51).

Malgré des performances similaires, la consommation de sucralose 0.008% entraîne une rigidité comportementale plus importante que la consommation de saccharine 0.012% pour les deux dernières sessions, ainsi que de sucre 1% pour les trois dernières sessions (MW – saccharine 0.012%, session 4 : $U=127$, $p=0.0025$, session 5 : $U=172$, $p=0.0421$; sucre, session 3 : $U=207.500$, $p=0.0203$, session 4 : $U=116.500$, $p<0.0001$, session 5 : $U=143.500$, $p=0.0005$)(Figure 51).

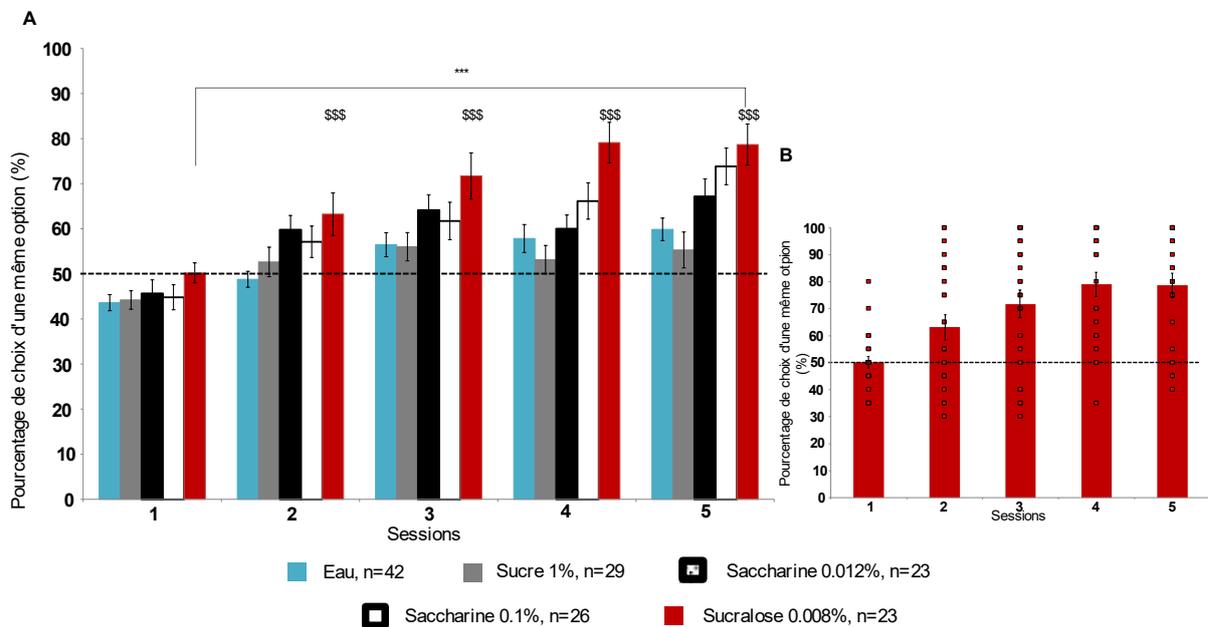


Figure 51. Impact de la consommation de sucralose 0.008% sur le score de rigidité. Augmentation de la rigidité des choix pas la consommation de sucralose 0.008% (A). Représentation graphique en nuage de point des scores de rigidité individuels (B). Moyenne \pm SEM. Test non-paramétrique de rang de Wilcoxon, *** $p<0.001$. Test de non-paramétrique de Mann-Whitney, \$\$\$ $p<0.001$.

Enfin, ces animaux sont plus rapides à partir de la deuxième session que les animaux contrôles (session 2 : $8 \pm 1s$, session 3 : $5 \pm 0.5s$, session 4 : $4 \pm 0.5s$, session 5 : $3 \pm 0.3s$)(Anova à mesures répétées : $F_{(3,138)}=7.752$, $p<0.0001$; KW – session 1 : $H=20.974$, $p=0.0003$, session 2 : $H=32.788$, $p<0.0001$, session 3 : 44.363 , $p<0.0001$, session 4 : $H=50.006$, $p<0.0001$, session 5 : $H=45.427$, $p<0.0001$; MW – session 2 : $U=199.500$, $p=0.0001$, session 3 : $U=156$, $p<0.0001$, session 4 : $U=172$, $p<0.0001$, session 5 : $U=78$, $p<0.0001$)(Figure 52).

De même, ils sont significativement plus rapides que les animaux consommateurs de sucre 1% à partir de la deuxième session (session 2 : $8 \pm 1s$, session 3 : $5 \pm 0.5s$, session 4 : $4 \pm 0.5s$, session 5 : $3 \pm 0.3s$)(session 2 : $U=215.500$, $p=0.0297$, session 3 : $U=172$, $p=0.0029$, session 4 : $U=163$, $p=0.0017$, session 5 : $U=164.500$, $p=0.0018$).

Les temps de choix diminuent dès la deuxième session jusqu'à la quatrième session (W – session 1 vs. 2 : $Z=-3.954$, $p<0.0001$, session 2 vs. 3 : $Z=-2.798$, $p=0.0051$, session 3 vs. 4 : $Z=-2.127$, $p=0.0335$).

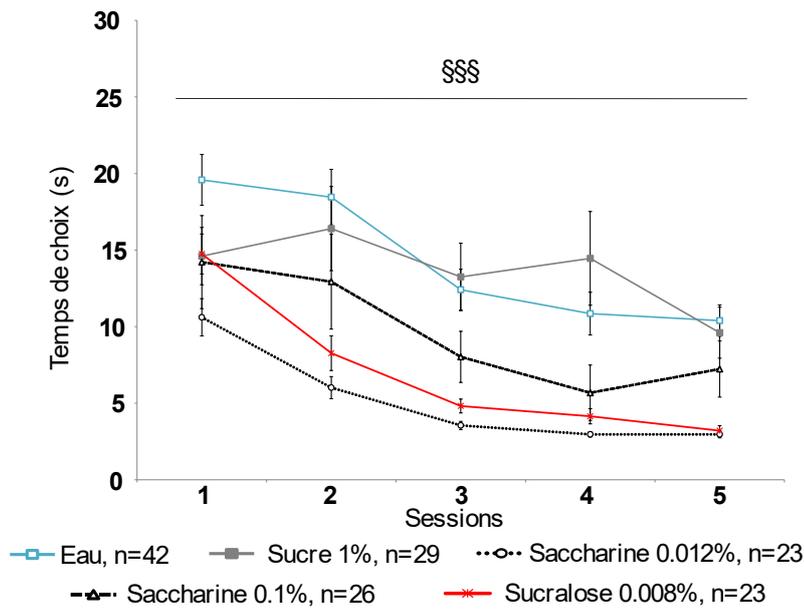


Figure 52. **Impact d'une consommation de sucralose 0.008% sur les temps de choix.** Le sucralose 0.008% entraîne des choix significativement plus rapides que ceux des animaux contrôles. Moyenne \pm SEM. Anova à mesures répétées, §§§ $p<0.001$.

4. Perturbation du système de la récompense au cours du développement

A. Performances

Les performances des animaux contrôles restent identiques à celles observées chez les adultes. Ils explorent les différentes options pendant les deux premières sessions du test (session 1 : $50 \pm 2\%$, session 2 : $55 \pm 3\%$)(W – différence à 50%, session 1 : $Z = -0.164$, $p = 0.8698$, session 2 : $Z = -1.577$, $p = 0.1149$), puis, à partir de la troisième session, ils favorisent les choix les plus avantageux (session 3 : $57 \pm 4\%$, session 4 : $62 \pm 3\%$, session 5 : $66 \pm 3\%$)(W- session 3 : $Z = -2.825$, $p = 0.0047$, session 4 : $Z = -3.810$, $p = 0.0001$, session 5 : $Z = -4.010$, $p < 0.0001$)(Figure 53).

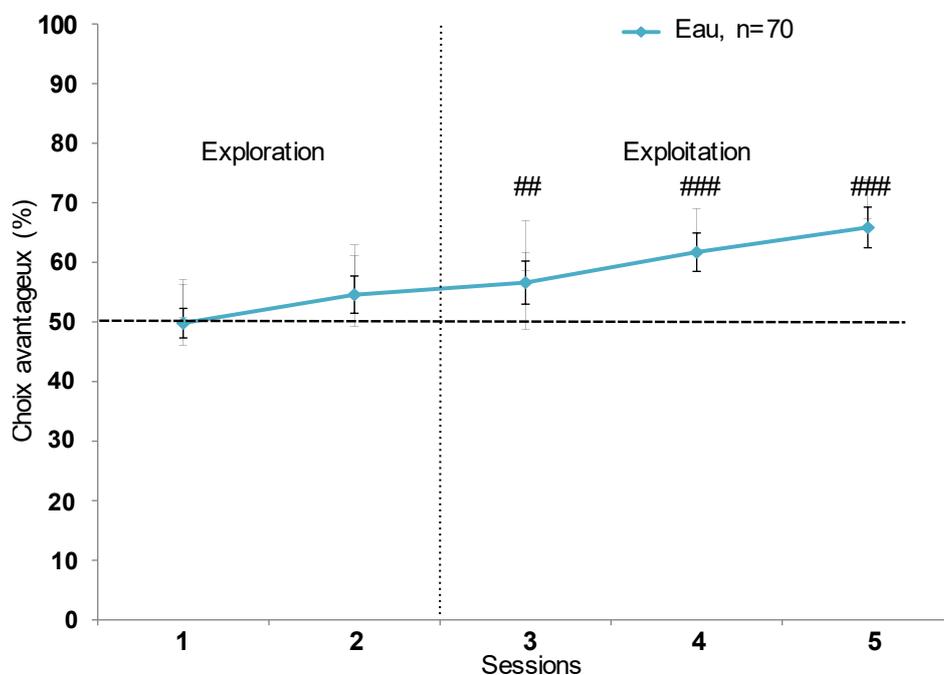


Figure 53. Performance des animaux contrôles adolescents. Les contrôles des animaux consommant à partir de l'adolescence présente les mêmes performances que les adultes. C'est pourquoi ces animaux ont été regroupé dans un souci d'éthique et de statistique. Moyenne \pm SEM. Test non paramétrique de Wilcoxon, ### $p < 0.001$.

Les animaux qui ont consommé du sucre 1% présentent les mêmes performances que les contrôles : ils explorent les options pendant les deux premières sessions (session 1 : $54 \pm 3\%$, session 2 : $58 \pm 4\%$ (W – différence à 50%, session 1 : $Z = -0.422$, $p = 0.4644$, session 2 : $Z = -1.848$, $p = 0.0655$), puis développent une préférence significative pour les choix avantageux (session 3 : $63 \pm 4\%$, session 4 : $65 \pm 4\%$; session 5 : $71 \pm 3\%$)(W – différence à 50% : session 3 : $Z = -$

1.755, $p=0.0069$, session 4 : $Z=-2.711$, $p=0.0002$, session 5 : $Z=-3.182$, $p<0.0001$)(Figure 54).

Enfin, la consommation précoce de saccharine 0.1% entraîne une absence de préférence pour les choix les plus avantageux (session 1 : $51 \pm 5\%$, session 2 : $55 \pm 6\%$, session 3 : $55 \pm 6\%$, session 4 : $61 \pm 7\%$, session 5 : $64 \pm 7\%$)(Figure 54).

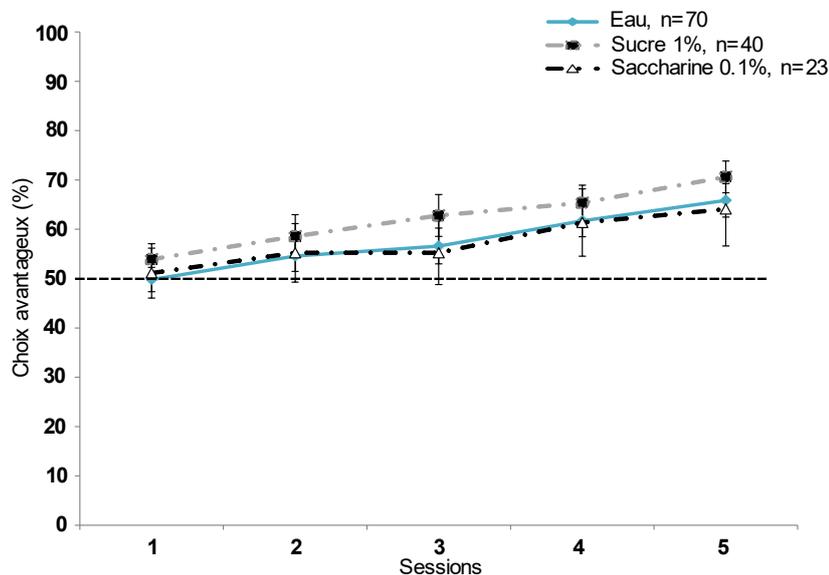


Figure 54. **Impact de la consommation précoce de sucre 1% et de saccharine 0.1% sur les performances.** Les animaux ayant consommés du sucre 1% ou de la saccharine 0.1% à partir de l'adolescence présente les mêmes performances que les animaux contrôles. Moyenne \pm SEM.

Cependant, il n'y a aucune différence significative entre les performances des différents groupes de consommations (Anova à mesures répétées : $F_{(2,93)}=0.339$, $p=0.7133$).

B. Score de rigidité et latence de choix

Les animaux contrôles présentent un score de rigidité significativement inférieur à 50% lors de la première session ($45 \pm 2\%$)(W – différence à 50%, $Z=-3.550$, $p=0.0004$). Au fur et à mesure des sessions, leurs scores de rigidité augmentent significativement, ils apprennent et commencent à favoriser certains choix (session 2 : $51 \pm 2\%$, session 3 : $58 \pm 2\%$, session 4 : $58 \pm 2\%$, session 5 : $64 \pm 3\%$)(W – session 1 vs. 2 : $Z=-2.694$, $p=0.0071$, session 2 vs. 3 : $Z=-3.015$, $p=0.0026$, session 3 vs. 5 : $Z=-2.306$, $p<0.0211$)(Figure 55).

La consommation précoce de sucre 1% entraîne un score de rigidité plus élevé que celui des animaux contrôles pour la deuxième session (session 2 : $62 \pm 3\%$)(Anova à mesure répétées – $F_{(2,93)} = 5.892$, $p=0.0036$; KW – session 2 : $H=11.023$, $p=0.0040$; MW – session 2 : $U=63.247$,

$p=0.0012$)(Figure 55). Ce score de rigidité est significativement supérieur à 50% de la deuxième session jusqu'à la fin de la tâche, plus de la moitié de leur choix étant dirigée vers une seule option (session 3 : $63 \pm 3\%$, session 4 : $63 \pm 3\%$, session 5 : $66 \pm 3\%$)(W – différence à 50%, session 2 : $Z=-3.456$, $p=0.0005$, session 3 : $Z=-3.350$, $p=0.0008$, session 4 : $Z=-3.5000$, $p=0.0005$, session 5 : $Z=-3.922$, $p<0.001$).

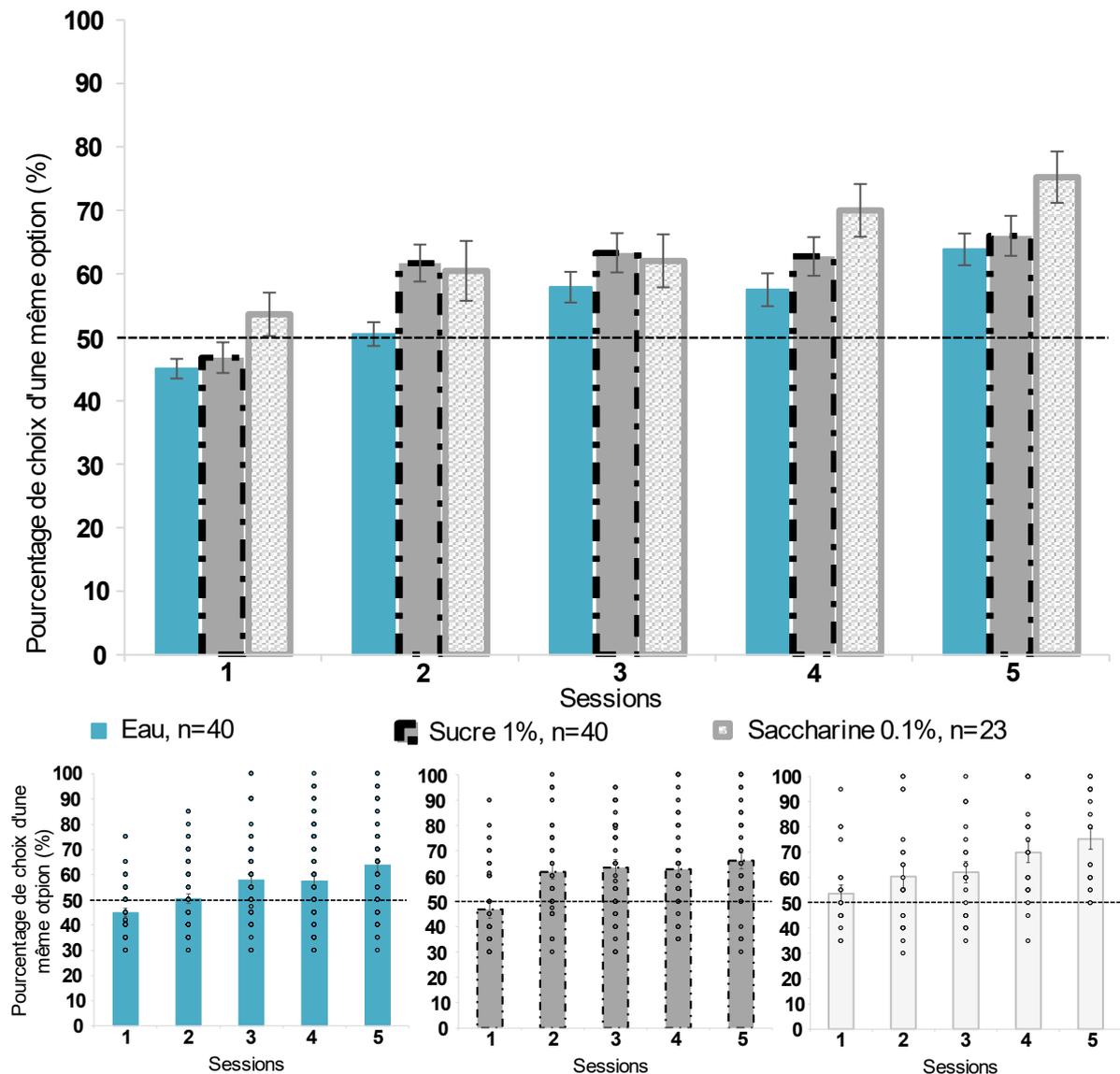


Figure 55. **Impact de la consommation précoce de sucre 1% et de saccharine 0.1% sur le score de rigidité.** Les animaux ayant consommés du sucre 1% ou de la saccharine 0.1% développent une rigidité plus importante par rapport au animaux contrôles (A). Représentation en nuage de point des données individuelles (B). Moyenne \pm SEM.

Enfin, le score de rigidité des consommateurs de saccharine 0.1% est supérieur à celui des contrôles pour la première session ($54 \pm 3\%$)(MW – session 1 : $U=477$, $p=0.0073$) ainsi que pour les deux dernières sessions (session 4 : $70 \pm 4\%$, session 5 : $75 \pm 4\%$)(MW – session 4 : $U=487$,

$p=0.0096$, session 5 : $U=531$, $p=0.0287$) et est supérieur à 50% pour les trois dernières sessions (W- différence à 50%, session 3 : $Z=-2.485$, $p=0.0129$, session 4 : $Z=-3.597$, $p=0.0003$, session 5 : $Z=-3.920$, $p<0.0001$).

La consommation de sucre 1% ou de saccharine 0.1% entraîne une augmentation du score de rigidité par rapport aux animaux contrôles sans pour autant en modifier l'évolution : il n'y a aucun effet croisé entre les groupes de consommation et les sessions (Anova à mesures répétées – $F_{(8, 516)} = 1.533$, $p=0.1430$).

Comme les adultes, la latence de choix des animaux contrôles diminue au fur et à mesure des sessions. Lors de la première session, la latence de choix est de $16 \pm 1s$. Dès la troisième session, les choix sont significativement plus rapides (session 3 : $10 \pm 1s$)(W – session 1 vs. 3 : $Z=-5.522$, $p<0.0001$) et accélèrent à la quatrième session (session 4 : $8 \pm 1s$, session 5 : $8 \pm 1s$)(W – session 3 vs. 4 : $Z=-4.307$, $p<0.0001$)(Figure 56).

Les consommateurs de sucre 1% effectuent des choix plus rapides que les contrôles pour la dernière session (Anova à mesures répétées : $F_{(2, 129)} = 6.193$, $p=0.0227$, KW – session 5 : $H=14,177$, $p=0.0008$; MW – session 5 : $p=0.0438$)(Figure 56).

Les choix des animaux consommateurs de saccharine 0.1% sont significativement plus rapides que les contrôles dès la première session ($10 \pm 1s$)(KW – $H=8.037$, $p=0.0180$; session 2 :

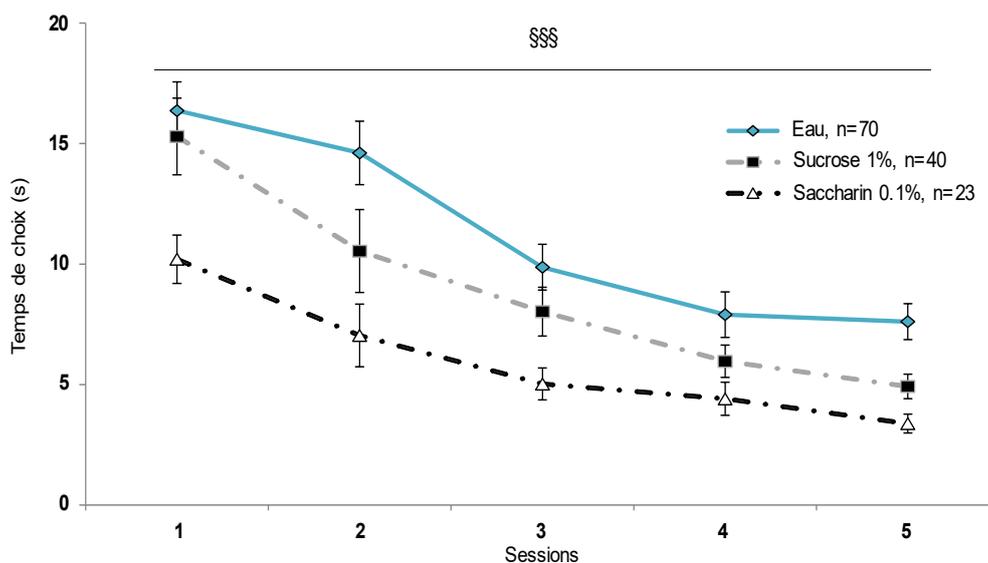


Figure 56. **Impact de la consommation précoce de sucre 1% et de saccharine 0.1% sur le temps de choix.** Les animaux ayant consommé du sucre 1% ou de la saccharine 0.1% effectuent des choix significativement plus rapides que les animaux contrôles. Moyenne \pm SEM. Anova à mesures répétées, $§§§ p<0.001$.

Résultats Chapitre 1 – I. Prise de décision dans le Mouse Gambling Task – 4. Consommation à partir de l'adolescence

H=391.500, $p=0.005$, session 3 : H=442.500, $p=0.0027$, session 4 : H=533.500, $p=0.0304$, session 5 : H=384.500, $p=0.0004$; MW – session 1 : U= 442.500, $p=0.0027$, session 2 : U=391.500, $p=0.0005$, session 3 : $p=0.0003$, session 4 : $p=0.0016$, session 5 : $p<0.0001$).

Comme pour le score de rigidité, il n'y a pas d'effet croisé entre les groupes de consommation et les sessions, l'évolution de la latence de choix n'est pas différente (Anova à mesures répétées- $F_{(8, 516)} = 1.699$, $p=0.0960$).

5. Impact d'une consommation de plus longue durée sur la prise de décision en mouse gambling task

Afin de savoir si les modifications comportementales observées chez les animaux qui ont commencé les consommations de boissons sucrées à l'adolescence sont dues à une consommation de plus longue durée que celle des adultes (9 semaines au lieu de 5 semaines), nous avons testé l'effet d'une consommation pendant une plus longue période de ces mêmes boissons sucrées chez l'adulte.

A. Performance

Les performances des animaux qui ont consommé de manière prolongée du sucre 1% sont semblables à celles obtenues chez les animaux qui ont consommé à l'âge adulte sur une plus courte période. (Figure 44) Ces animaux ne présentent pas de différences significatives avec le hasard pendant les quatre premières sessions (session 1 : $58 \pm 4\%$, session 2 : $53 \pm 6\%$, session 3 : $58 \pm 8\%$, session 4 : $60 \pm 8\%$) et ne développent une préférence pour les choix avantageux qu'à la dernière session ($66 \pm 6\%$) ($W - \text{session 5} : p=0.0222$) (Figure 57).

Les performances des animaux qui ont consommé de façon prolongée de la saccharine 0.1% sont différentes de celles obtenues chez les animaux qui ont consommé la même dose à l'âge adulte sur une plus courte période, mais similaires à celles des animaux qui ont consommé une dose plus faible de saccharine. En effet, ces animaux ne présentent pour aucune session de différences significatives dans leur choix par rapport au hasard (session 1 : $48 \pm 5\%$, session 2 : $46 \pm 5\%$, session 3 : $49 \pm 6\%$, session 4 : $54 \pm 8\%$, session 5 : $58 \pm 8\%$) (Figure 47, Figure 57). Ces résultats sont également différents de ceux obtenus chez les animaux qui ont commencé la consommation à l'adolescence (Figure 54).

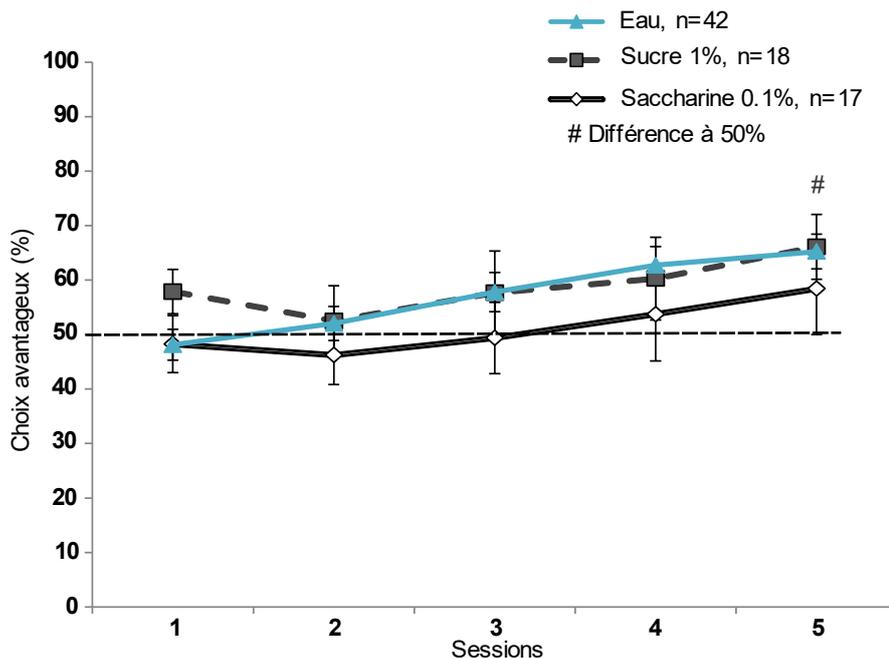


Figure 57. **Impact de la consommation prolongée de sucre 1% et de saccharine 0.1% sur les performances.** Moyenne \pm SEM. Test non paramétrique de rang de Wilcoxon, # $p < 0.05$.

B. Score de rigidité et latence de choix

A la différence des animaux consommant du sucre 1% à l'âge adulte pendant 5 semaines, le score de rigidité de ceux consommant pendant une longue période (9 semaines) augmente à la deuxième session (session 1 : $45 \pm 2\%$, session 2 : $57 \pm 4\%$) (W – session 1 vs. 2 : $p=0.0008$) et à la quatrième session (session 4 : $69 \pm 4\%$) (W – session 2 vs. 4 : $p=0.0245$) (Figure 58). De plus, ce score de rigidité est significativement inférieur à 50% lors de la première session (W – $p=0.0418$), la préférence pour une option particulière se développe pour les troisième ($50 \pm 3\%$), quatrième ($64 \pm 4\%$) et cinquième ($60 \pm 5\%$) sessions (W – session 3 : $p=0.0214$, session 4 : $p=0.0009$, session 5 : $p=0.0799$) (Figure 58).

Après une consommation prolongée de saccharine 0.1%, les animaux présentent un score de rigidité qui augmente significativement à partir de la quatrième session (session 1 : $47 \pm 3\%$, session 2 : $52 \pm 4\%$, session 3 : $50 \pm 3\%$, session 4 : $65 \pm 4\%$, session 5 : $63 \pm 4\%$) (W – session 1 vs. 4 : $p=0.0052$, session 1 vs. 5 : $p=0.0140$) (Figure 58), à la différence des animaux ayant consommé pendant une plus courte période (Figure 48), et comme les animaux ayant consommés à l'adolescence (Figure 55).

Cependant, il n'y pas de différence significative du score de rigidité entre les groupes de consommation.

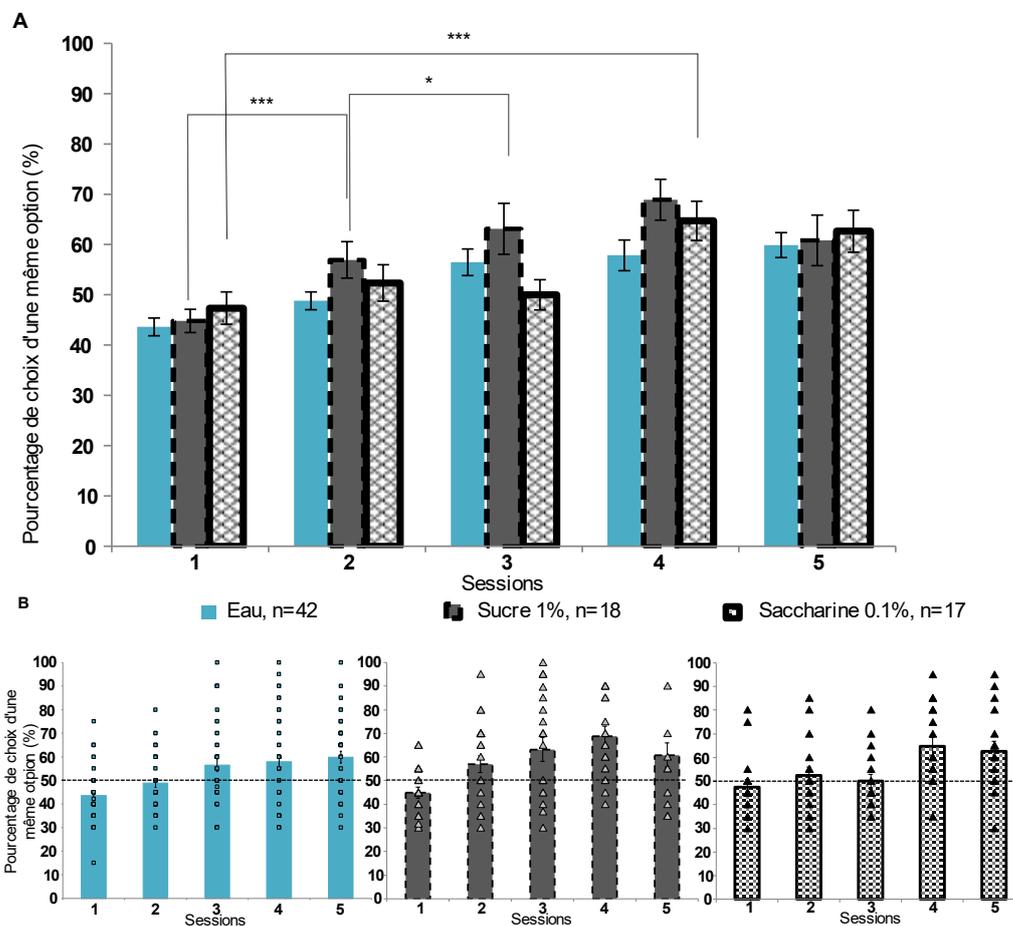


Figure 58. Impact de la consommation prolongée de sucre 1% et de saccharine 0.1% sur le score de rigidité. Augmentation du score de rigidité par une consommation prolongées de sucre ou de saccharine (A). Représentation en nuage de point des scores de rigidité individuels (B). Moyenne \pm SEM. Test non paramétrique de rang de Wilcoxon, * $p < 0.05$, ** $p < 0.01$, *** $p < 0.001$.

Les animaux consommateurs de sucre ou de saccharine présentent des choix significativement plus rapides que les contrôles dès la première session pour la saccharine 0.1% (eau : $20 \pm 2s$, saccharine 0.1% : $13 \pm 1s$) (Anova à mesures répétées – $F_{(2, 74)} = 7.553$, $p = 0.001$; KW – session 1 : $H = 6.877$, $p = 0.0321$; MW – eau vs. saccharine 0.1% : $p = 0.0159$) et deuxième session pour le sucre 1% (eau : $18 \pm 2s$, sucre 1% : $9 \pm 1s$) (KW – session 2 : $H = 12.065$, $p = 0.0024$; MW – $U = 247.500$, $p = 0.0353$). De plus, les consommateurs accélèrent leur choix dès la deuxième session (session 1, sucre 1% : $14 \pm 1s$; session 2, saccharine 0.1% : $9 \pm 1s$) (W – session 1 vs. 2, sucre 1% : $Z = -2.373$, $p = 0.0176$, saccharine 0.1% : $Z = -2.343$, $p = 0.0191$) (Figure 59).

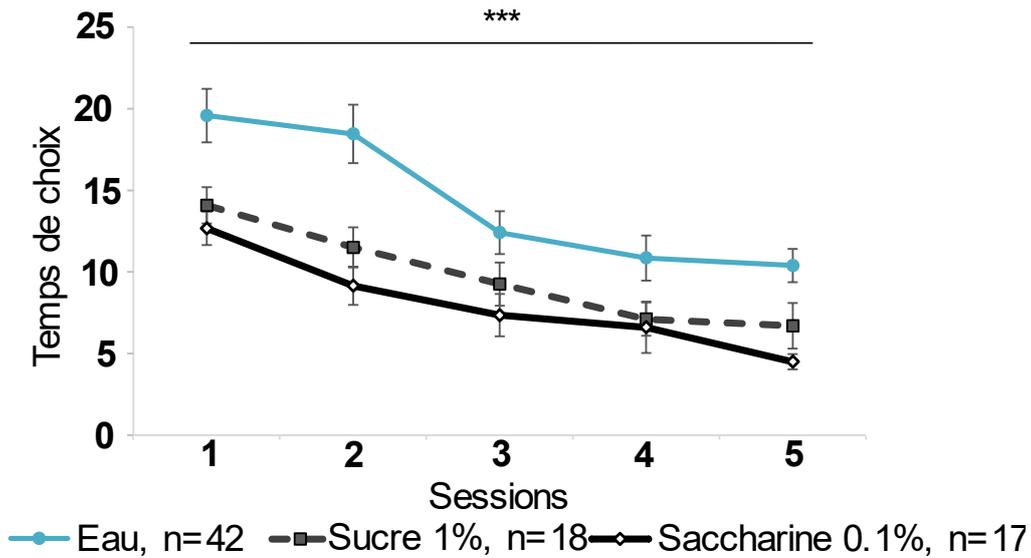


Figure 59. **Impact de la consommation prolongée de sucre 1% et de saccharine 0.1% sur le temps de choix.** Les animaux ayant consommés du sucre 1% ou de la saccharine 0.1% pendant une longue période effectuent des choix significativement plus rapides que les animaux contrôles. Moyenne \pm SEM. Anova à mesure répétée, \$\$\$ $p < 0.001$.

6. Impact du temps de consommation ou de la période à laquelle la consommation débute, comparaison des différents groupes.

A. Comparaison de la consommation courte à l'âge adulte et de la consommation précoce commençant à l'adolescence

(1) Performances

Il n'y a pas de différences significatives entre les performances des animaux consommateurs de sucre 1% adultes et à partir de l'adolescence (Anova à mesures répétées – $F_{(1, 67)} = 2.166$, $p = 0.1457$) (Figure 61). Cependant, les animaux qui ont consommé à partir de l'adolescence développent une préférence pour les choix avantageux, leurs performances étant significativement différentes de 50% (I.3.B) alors que les animaux consommateurs à l'âge adulte n'en développent aucune (pas de différence à 50%) (I.2.B).

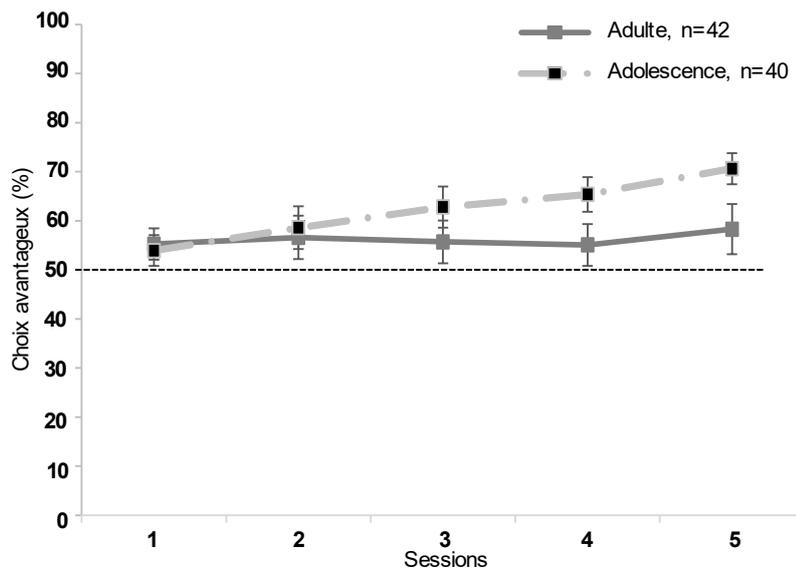


Figure 61. **Impact de la période de début de la consommation de sucre 1% sur les performances.** Quelle que soit la période de début de consommation il n’y a pas de différences significatives des performances. Moyenne \pm SEM.

Il n’existe pas non plus de différences significatives des performances entre les animaux consommateurs de saccharine à partir de l’adolescence et ceux n’ayant consommé qu’à l’âge adulte (Anova à mesures répétées – $F_{(1,46)} = 1.620, p=0.2095$)(Figure 60).

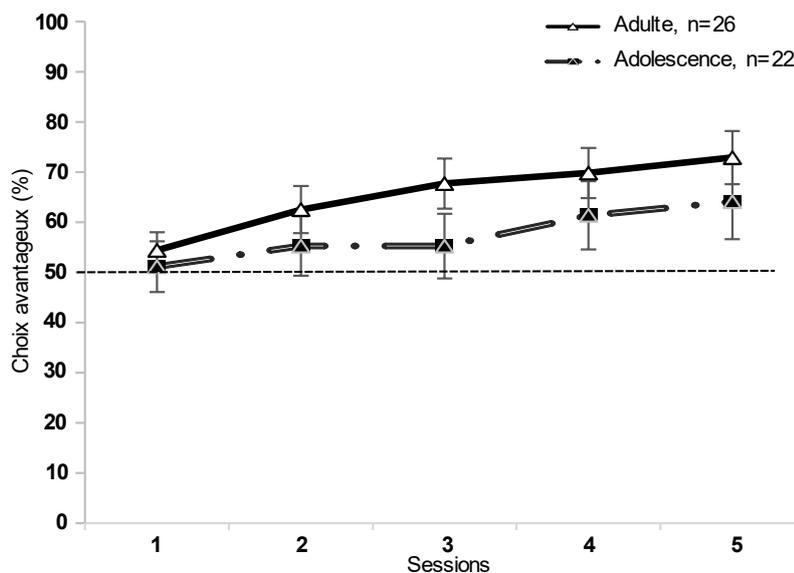


Figure 60. **Impact de la période de début de la consommation de saccharine 0.1% sur les performances.** Quelle que soit la période de début de consommation il n’y a pas de différences significatives des performances. Moyenne \pm SEM.

(2) Comparaison des scores de rigidité et des temps de choix des animaux consommateurs de sucre 1%

Les animaux consommateurs de sucre 1% à partir de l'adolescence sont significativement plus rigides dans leurs choix par rapport aux consommateurs adultes pour les deuxième, quatrième et cinquième sessions (session 2 – adulte : $53 \pm 3\%$, adolescence : $62 \pm 3\%$; session 4 – adulte : $53 \pm 3\%$, adolescence : $63 \pm 3\%$; session 5 – adulte : $55 \pm 4\%$, adolescence : $66 \pm 3\%$)(Anova à mesures répétées - $F_{(1,67)} = 6.940$, $p = 0.0105$; MW – session 2 : $p = 0.0219$, session 4 : $p = 0.0287$, session 5 : $p = 0.0278$)(Figure 62).

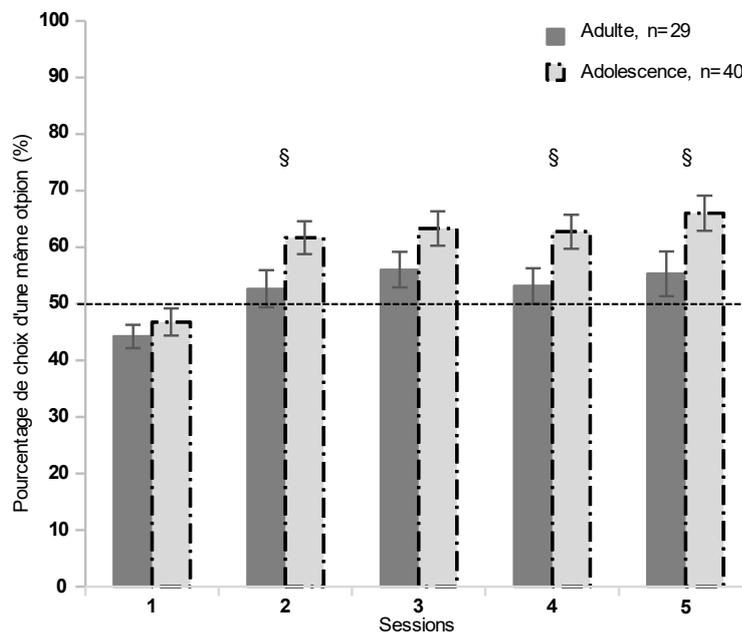


Figure 62. **Impact de la période de début de la consommation de sucre 1% sur le score de rigidité.** Les animaux consommateurs de sucre 1% à partir de l'adolescence développent des scores de rigidité significativement plus importants que les animaux consommateurs à l'âge adultes. Moyenne \pm SEM. Test non-paramétrique de Mann-Whitney, § $p < 0.05$.

A la différence du sucre 1%, la période à laquelle débute la consommation de saccharine 0.1%, n'entraîne pas de différence significative dans les scores de rigidité des animaux (Anova à mesures répétées – $F_{(1,46)} = 0.725$, $p = 0.4022$)(Figure 63).

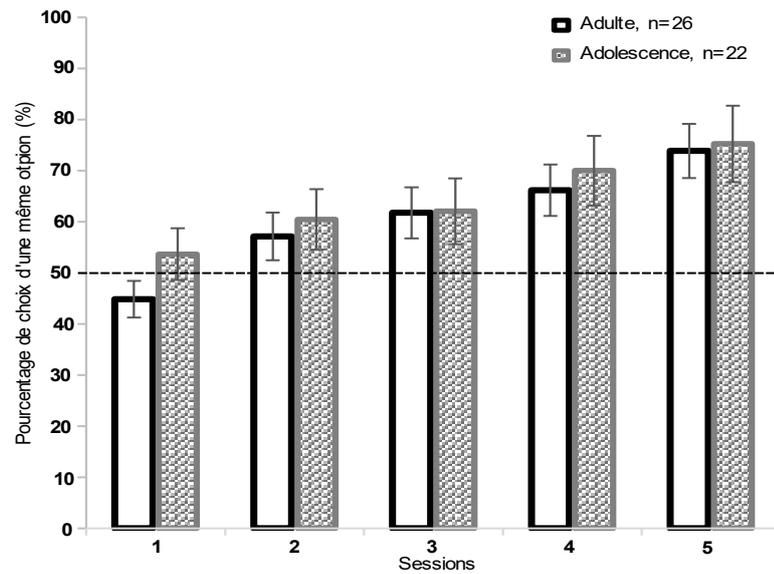


Figure 63 Impact de la période de début de la consommation de saccharine 0.1% sur le score de rigidité. La consommation précoce de saccharine n'entraîne pas de différence significative du score de rigidité par rapport au animaux consommateurs à l'âge adulte. Moyenne \pm SEM.

De plus, les animaux qui ont consommé du sucre 1% à partir de l'adolescence effectuent des choix significativement plus rapides que ceux qui n'ont consommé qu'à l'âge adulte pour les deux dernières sessions de la tâche (session 4 – adulte : $14 \pm 3s$, adolescence : $6 \pm 1s$; session 5 – adulte : $10 \pm 2s$, adolescence : $5 \pm 0.5s$)(Anova à mesures répétées – $F_{(1, 67)} = 5.561$, $p=0.0213$; MW – session 4 : $p=0.0082$, session 5 : $p=0.0393$)(Figure 64).

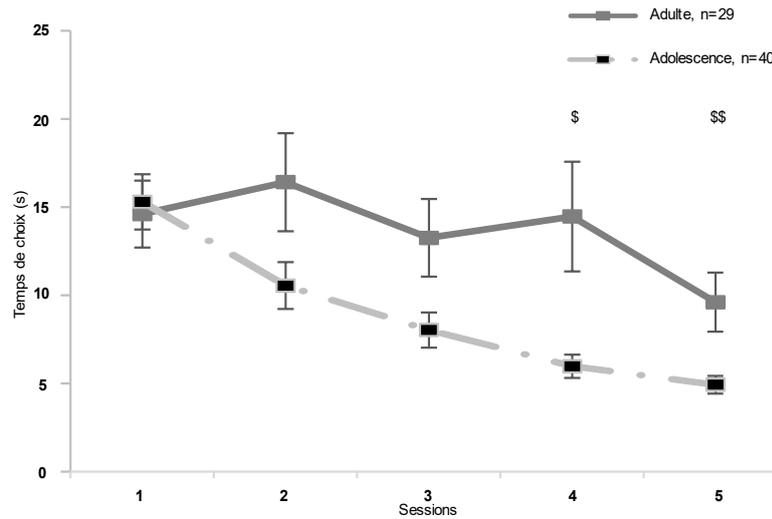


Figure 64. **Impact de la période de début de la consommation de sucre 1% sur le temps de choix.** Les animaux consommateurs de sucre 1% à partir de l'adolescence sont significativement plus rapides dans leur choix que les animaux consommateurs à l'âge adulte. Moyenne \pm SEM. Test non-paramétrique de Mann-Whitney, \$ $p < 0.05$, \$\$ $p < 0.01$.

La consommation de saccharine précoce n'entraîne pas de modification de la vitesse de choix par rapport à sa consommation à l'âge adulte (Anova à mesuré répétée, $F_{(1, 45)} = 2.223$, $p = 0.0923$)(Figure 65).

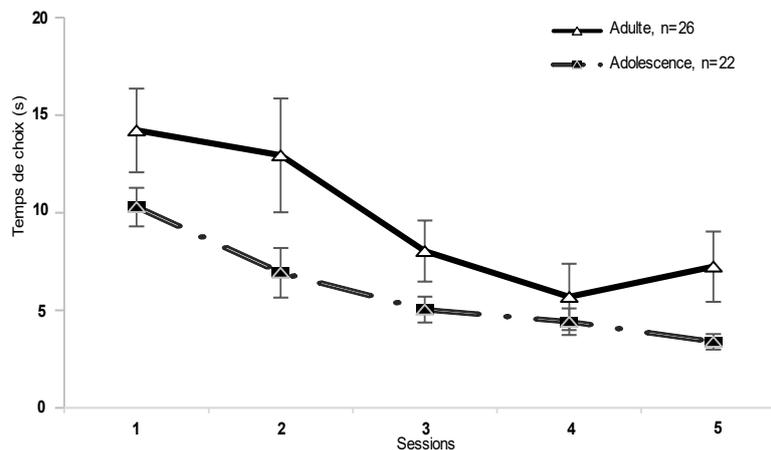


Figure 65. **Impact de la période de début de la consommation de saccharine 0.1% sur le temps de choix.** Il n'y a aucune différence significative entre les animaux ayant commencé à consommer à l'adolescence et ceux à l'âge adulte. Moyenne \pm SEM.

7. Effet de la durée ou de la période de début de consommation

A. Performances

Que ce soit du sucre 1% ou de la saccharine 0.1%, il n'y a pas de différences significatives entre les performances des animaux consommateurs à l'âge adulte pendant une courte durée (5 semaines), celles des animaux consommateurs pendant une longue durée (9 semaines) et celles des animaux consommateurs à partir de l'adolescence (PN27)(Anova à mesure répétée - sucre : $F_{(2, 84)} = 1.038, p=0.3587$, saccharine 0.1% : $F_{(2, 62)} = 2.150, p=0.1251$)(Figure 66).

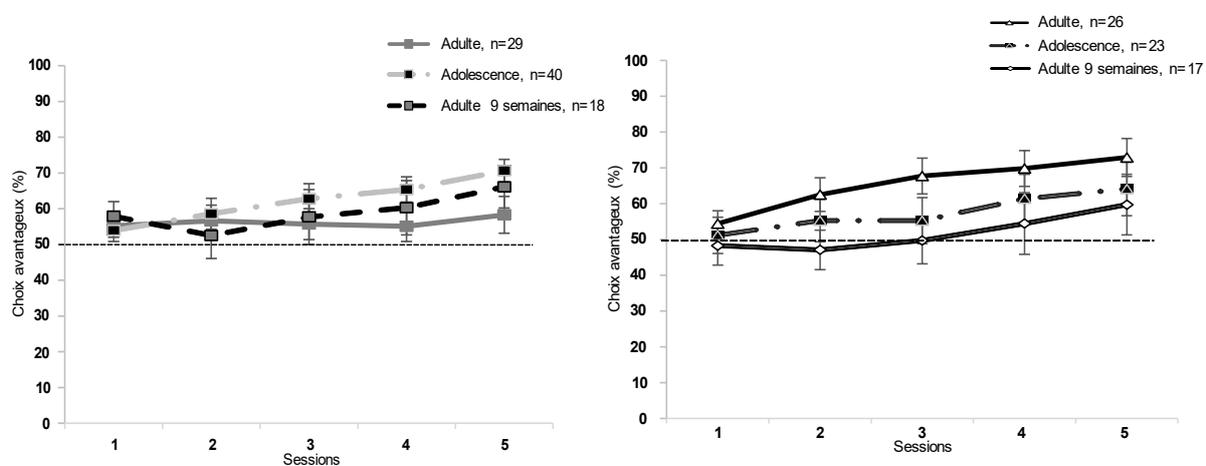


Figure 66. **Impact de la période de début de la consommation et du temps de consommation de sucre 1% (gauche) ou de saccharine 0.1% (droite) sur les performances de choix.** Il n'y a aucune différence significative entre les groupes que ce soit après la consommation de sucre 1% ou de saccharine 0.1%. Moyenne \pm SEM.

Cependant, nous avons pu observer dans les paragraphes précédent (I.2.B et I.4.B) que pour les animaux consommateurs de sucre 1%, les animaux adultes (consommant 5 ou 9 semaines) ne présentent pas de différences significatives par rapport au hasard (50%), alors que les animaux ayant consommé à partir de l'adolescence développent une préférence pour les choix avantageux (I.3.B). De même pour les animaux consommateurs de saccharine 0.1%, les performances ne sont pas différentes en fonction de la durée ou de la période de début de consommation. Cependant, que la consommation débute à l'adolescence ou se prolonge sur 9 semaines, les performances ne diffèrent pas de 50%, alors que les performances observées après 5 semaines de consommation montrent une préférence drastique pour les choix avantageux.

Ainsi, la période de début de consommation de sucre modifie les performances des animaux,

mais pas la durée, tandis que la durée de consommation de la saccharine semble être à l'origine des modifications des performances des animaux.

B. Score de rigidité et latence de choix

Les scores de rigidité des animaux consommateurs de sucre 1% (adultes ou adolescents) pendant 9 semaines est supérieur pour la quatrième session à celui des individus consommant que 5 semaines (Anova à mesures répétées : $F_{(2, 84)} = 3.817$, $p=0.259$; KW – H=9.869, $p=0.0072$; MW – adulte vs. adolescence : $U=400$, $p=0.0287$, adulte vs. longue durée : $U=121.500$, $p=0.0023$)(Figure 67 Figure 68).

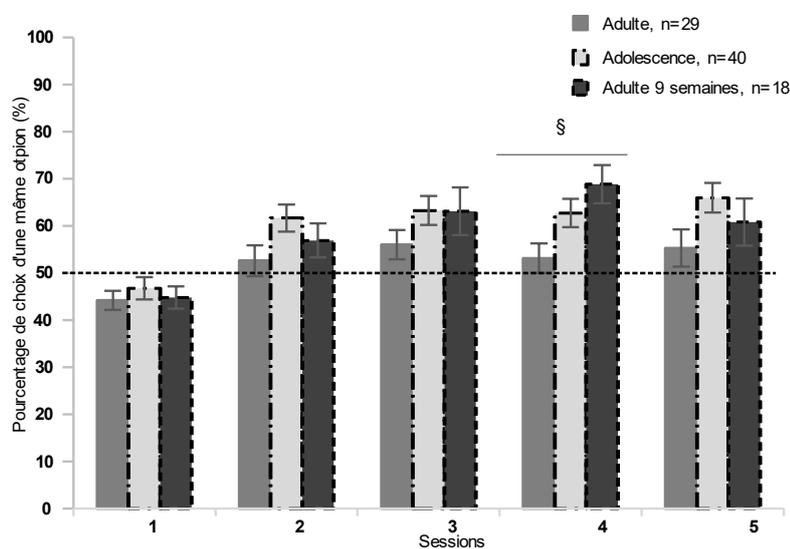


Figure 67. **Impact de la période de début de la consommation et du temps de consommation de sucre 1% sur les scores de rigidité.** Les adultes consommateurs de sucre 1% pendant 9 semaines ont un score de rigidité plus important que ceux consommant pendant 5 semaines à la quatrième session. Moyenne \pm SEM. Test non-paramétrique de Kruskal- Wallis, § $p<0.05$.

Après une consommation de saccharine 0.1%, il n'y a pas de différence significative entre les scores de rigidité que cette consommation ait commencé à l'adolescence ou duré 5 ou 9 semaines chez l'adulte (Anova à mesures répétées – $F_{(2, 62)} = 2.150$, $p=0.1251$).

Enfin, uniquement la consommation de sucre 1% à l'adolescence entraîne des différences significatives de la latence de choix par rapport à une consommation de plus courte durée (Anova à mesures répétées – $F_{(2, 84)} = 3.504$, $p=0.0345$)(Figure 68) : les animaux consommateurs à partir de l'adolescence effectuent des choix significativement plus rapides à la quatrième

Résultats Chapitre 1 – I. Prise de décision dans le Mouse Gambling Task – 7. Le MGT et début de consommation

session (KW – $H=7.811$, $p=0.0201$; MW – adulte vs. adolescence : $U= 362.500$, $p=0.0082$). Il n'y a pas de différences significatives de la latence de choix entre les animaux consommateurs à partir de l'adolescence et ceux consommateurs pendant 9 semaines à partir de l'âge adulte. Il n'y a pas de différence significative de la latence de choix entre les différents groupes d'animaux consommateurs de saccharine.

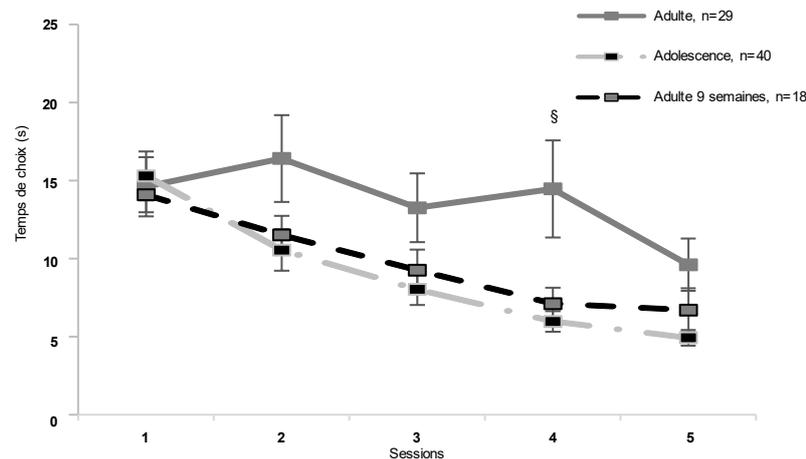


Figure 68. **Impact de la période de début de la consommation et du temps de consommation de sucre 1% sur la latence de choix.** Les consommateurs de sucre 1% à partir de l'adolescence sont plus rapide que les adultes consommant pendant 5 semaines à la quatrième session. Moyenne \pm SEM. Test non-paramétrique de Kruskal Wallis, § $p<0.05$.

Ainsi, le score de rigidité et la latence des choix semblent être impacté par la durée de la consommation de sucre plus que par la période de début de consommation. Ces deux paramètres ne semblent pas être affectés par la durée ou la période de début de consommation de saccharine.

Résumé

Cette première partie présente les **différentes doses utilisées** pour les différentes substances sucrées ou édulcorées.

Nous avons **répliqué les précédents résultats** du laboratoire dans la tâche de MGT avec les animaux contrôles, ainsi que **mis en évidence l'impact des consommations des substances sucrées ou édulcorées** sur la prise de décision chez des animaux adulte mais également lorsque ces consommations commencent chez l'adolescent dont le cortex préfrontal n'est pas encore mature. Ces résultats permettent de **confirmer notre première hypothèse** pour le MGT : la consommation de substances sucrées ou édulcorées **suffit à induire une plasticité comportementale chez l'adulte** et à **modeler au cours de l'adolescence** le comportement de l'adulte.

La consommation de **sucres 1%** entraîne une **indécision et une persistance de l'exploration des différentes options**.

La consommation **d'édulcorants non métabolisables** entraîne des **altérations** de la prise de décision laissant penser à un effet du goût sucré et non du métabolisme (voir Chap.2.III).

De plus, l'utilisation du sucralose 0.008% permet **d'écarter l'hypothèse d'un effet propre à la molécule**. Cependant, ces consommations entraînent une augmentation du score de rigidité, plus de la 50% des choix sont dirigés vers la même option, montrant **une rigidité comportementale importante** dans ces choix.

Ces résultats montrent également **un effet dose** des substances édulcorées, la saccharine 0.1% entraînent une forte préférence pour les choix avantageux contrairement à la dose plus faible de 0.012% de saccharine.

Lorsque la consommation de sucres 1% **début à l'adolescence**, les animaux développent une **préférence pour les choix avantageux et une rigidité dans les choix**. Une consommation prolongée à l'âge adulte de sucres réplique les performances d'une consommation plus courte mais entraîne plus de rigidité. Ces résultats semblent indiquer **que la période de début de consommation de sucres modifie les préférences** pour les choix avantageux, mais **que la durée de la consommation entraîne la rigidité** des choix. Tandis que la consommation à partir de l'adolescence ou sur une longue période à partir de l'âge adulte de saccharine 0.1% entraîne **les mêmes performances, une indécision**, et ne modifie pas la rigidité ou la latence de choix, montrant ainsi **un effet de la durée de la consommation de la saccharine**.

II. La prise de décision dans un contexte social : perturbation de l'interaction sociale chez le modèle murin par une consommation continue de substances sucrées ou édulcorées.

Objectif : L'objectif de cette partie est de tester l'impact d'une perturbation subtile du système de la récompense par la consommation de substances sucrées sur la prise de décision dans contexte social.

Ainsi, nous testons si les perturbations du système de la récompense par la consommation de substances sucrées ou édulcorées entraînent des modifications comportementales dans un contexte de choix n'impliquant plus une récompense d'ordre primaire, la nourriture, mais une récompense secondaire, l'interaction avec un congénère à l'aide du Social Interaction Task ou SIT développé au laboratoire (Granon et al., 2003).

1. Matériels et méthodes

Animaux : 84 animaux C57Bl6/J ont été utilisés :

- 54 adultes (10 semaines) : 13 n'ont consommé que de l'eau, 13 du sucre 1%, 12 de la saccharine 0.1%, 7 de la saccharine 0.012% et 9 du sucralose 0.008%.
- 30 adolescents (PN28) ont été utilisés 10 n'ont consommé que de l'eau, 10 du sucre 1% à partir de l'adolescence (PN27) et 10 de la saccharine 0.1%.

La consommation a duré 4 semaines avant le début des expérimentations (Figure 69).

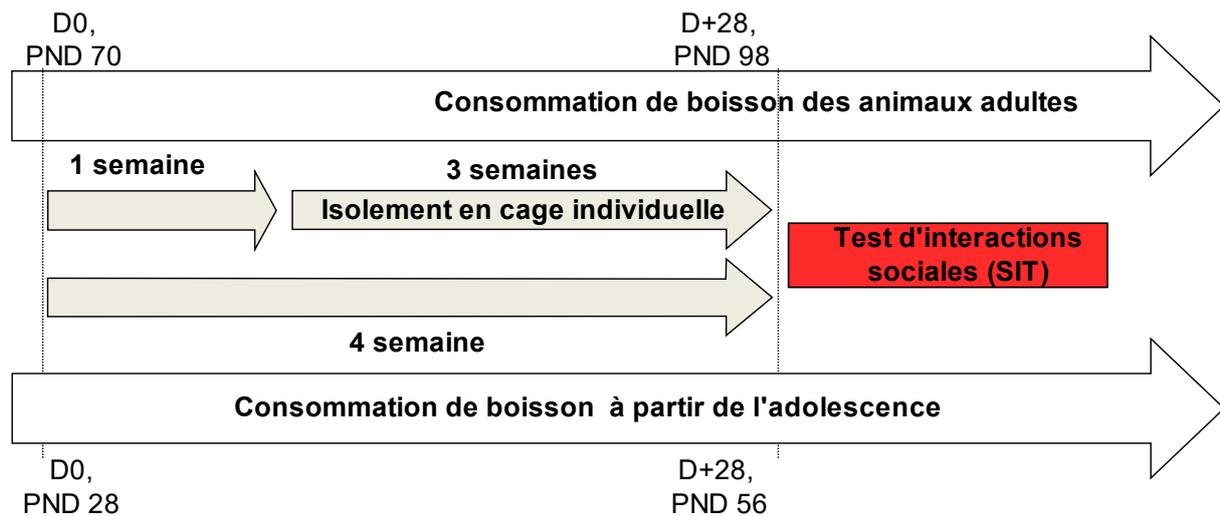


Figure 69. Schéma du déroulement des consommations de boissons et des expérimentations de SIT.

(1) Contexte

Cette tâche place la souris dans un contexte de conflit entre deux comportements naturels, l'interaction avec un congénère inconnu, de même sexe et de même âge, et l'exploration d'un nouvel environnement (Granon et al., 2003).

Afin d'orienter les comportements des animaux vers l'interaction avec le congénère plutôt que vers l'exploration de l'environnement, les animaux adultes sont isolés pendant trois semaines dans des cages d'hébergement standard avant le début de la tâche (Figure 69).

Les animaux adolescents ont effectué le test SIT à l'âge de 6 à 7 semaines, l'isolement social à l'adolescence étant un modèle de schizophrénie (Li et al., 2017), ces derniers n'ont pas été isolés (Figure 69).

(2) Dispositif

La tâche se déroule dans une cage rectangulaire en plexiglas transparent de dimension 50 x 20 cm placée dans une pièce d'expérimentation calme et inconnue des animaux. L'intensité lumineuse dans la cage est contrôlée et réglée à une intensité de 100-110 lux. De la sciure propre est répandue sur le fond de la cage pour chaque souris.

La tâche de SIT met en contact deux animaux, l'animal testé (rouge) est appelé « hôte », l'animal mis en contact avec l'animal testé (vert) est appelé « visiteur » (Figure 70).

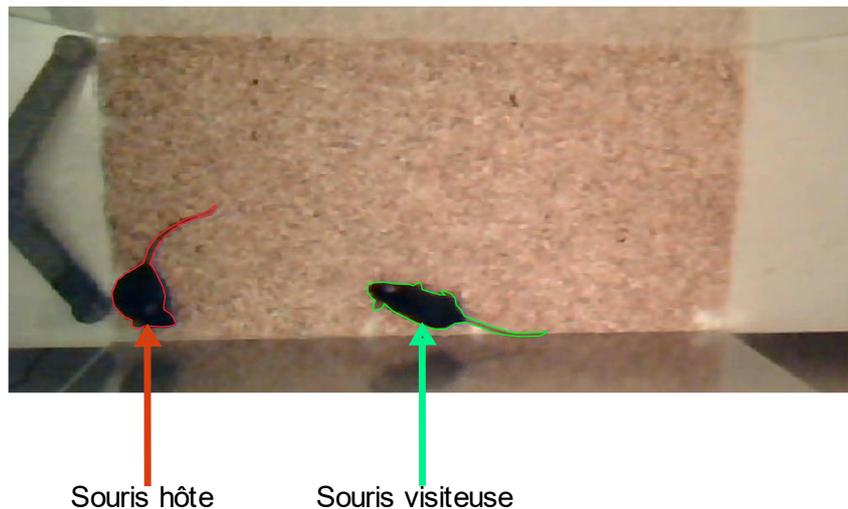


Figure 70. **Photo du dispositif du test d'interaction sociale (SIT).** La souris entourée de rouge est la souris testée, soit la souris dite « hôte », consommatrice d'eau (contrôle), de sucre 1% ou d'édulcorant. La souris en vert est la souris dite « visiteur » : chez l'adulte, cette souris n'a consommé que de l'eau, chez les adolescents, elle a le même régime hydrique que l'hôte.

(3) Déroulement de la tâche

L'animal hôte est placé dans la cage d'expérimentation pendant trente minutes « d'habituation » avant l'arrivée du visiteur. Ce délai permet l'exploration du nouvel environnement. Ainsi lorsque le visiteur sera introduit dans la cage, la motivation de l'hôte sera déplacée vers l'interaction avec son congénère plutôt que vers l'exploration de son environnement puisque ce dernier est à présent relativement familier. De plus, le fait d'avoir exploré seul l'environnement place l'hôte dans la position de dominant par rapport à l'animal visiteur.

Au bout des trente minutes d'habituation, le visiteur est placé dans l'environnement avec l'hôte. Les animaux sont laissés à interagir pendant huit minutes, qui sont filmées à l'aide d'une webcam (Hercules®) positionnée au-dessus de la cage, et les vocalisations ultrasonores (USV) des animaux sont enregistrées grâce à un microphone polaroid/CMPA condensé spécifique pour les ultrasons, placé à proximité de la cage d'expérimentation. Le micro doit être placé suffisamment haut pour que le cône de détection couvre toute la surface de la cage d'expérimentation, mais suffisamment près car les USVs sont très vite absorbés du fait de leur propriété physique. Le microphone est connecté à une interface d'enregistrement Ultrasound gate 416H, elle-même reliée à un ordinateur avec le logiciel d'enregistrement Avisoft® Recorder USGH (fréquence d'échantillonnage : 250 kHz ; FFT-length : 1024 points ; 16 bits). Tous

les matériels et logiciels proviennent d'Avisoft Bioacoustic® (Berlin, Allemagne).

(4) Analyses des vidéos et des USVs chez l'adultes

Les contacts sociaux des animaux adultes sont analysés *a posteriori* grâce au logiciel Solomon qui permet l'analyse manuelle des comportements grâce à un pavé éthologique. Différents comportements identifiés dans le répertoire social (De Chaumont et al., 2012) sont mesurés (Tableau 2) et regroupés par type de comportement.

Comportements	Description	Types
Contact	L'hôte initie un contact avec le visiteur	Contact
Poursuite	L'hôte suit rapidement le visiteur	Dominance
Toilettage agressif	L'hôte toilette frénétiquement le visiteur	Dominance
« <i>Paw control</i> »	L'hôte place sa patte sur le visiteur	Dominance
Encerclement	L'hôte effectue rapidement un cercle autour du visiteur	Dominance
Stop	L'hôte marque un arrêt : les « stop » sont considérés comme des temps de pose permettant d'analyser les indices environnementaux et anticiper les prochaines actions du congénère et s'y adapter.	Stop
Exploration	L'hôte explore l'environnement sans s'occuper du visiteur	Exploration
Saut	L'hôte effectue des sauts contre la paroi du dispositif	Anxiété
Fouissage	L'hôte gratte la sciure	Anxiété
Contact du visiteur	Le visiteur initie un contact avec l'hôte	Contact visiteur

Tableau 2. **Comportements observés lors du test d'interaction sociale (SIT).**

L'analyse des vocalisations ultrasonores des animaux est également effectuée *a posteriori* avec le logiciel d'analyse SASLab Pro (Avisoft Bioacoustic®, Berlin, Allemagne).

Les spectrogrammes ont été générés selon les paramètres suivants : fréquence d'échantillonnage : 250 kHz ; FFT-length : 1024 points ; 16 bits ; Fenêtre : Blackman ; overlap : 87,5% ; résolution temporelle : 0.512 ms ; fréquence de résolution : 244 Hz.

Le nombre total de vocalisations émises par chaque couple de souris a été comptabilisé. Pour chacune des vocalisations la fréquence minimale et maximale ainsi que la durée ont été mesurées manuellement. La classification des vocalisations en 10 types différents (Figure 71) a été effectuée selon Chabout et al., (2012). Notons que certaines vocalisations n'ont pas pu être relevées du fait de leur profil incertain (fréquence inférieure à 20 kHz, donc audibles, bruit de fond trop important, etc...).

Que ce soit pour les comportements ou pour les vocalisations ultrasonores, les analyses sont découpées sur deux temps, une première analyse sur le temps total de la tâche d'interaction sociale (8 minutes, noté temps total). Une seconde analyse en découpant la tâche en deux, une analyse sur les quatre premières minutes (noté 0-4 min) puis sur les quatre dernières (noté 4-8 min).

Les analyses des USVs ne concernent que les consommations de sucre et de saccharine (0.012% et 0.1%), les données de vocalisation du groupe sucralose 0.008% ayant été perdues à la suite d'un problème avec le dispositif expérimental.

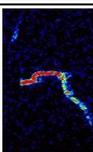
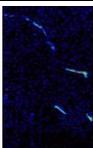
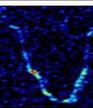
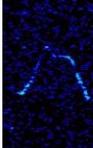
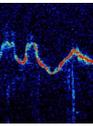
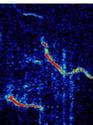
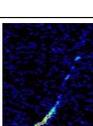
Vocalisations	Spectrogramme	Durée	Modulation de Fq (entre min et max)	Description particulière
Short "S"		$2 \leq \Delta d \leq 50 \text{ms}$	$\leq 10 \text{ kHz}$	unité courte de vocalisations
Flat "F"		$\geq 50 \text{ms}$	$\leq 10 \text{ kHz}$	unité longue de vocalisations non modulée
One frequency jump		écart de temps entre les unités $\leq 10 \text{ms}$	Saut de Fq	présence d'un seul et unique saut de fq
Multiple frequency jump		écart de temps entre les unités $\leq 10 \text{ms}$	Saut de Fq	multiple (≥ 2) sauts de fq
U-shape "U"		/	$\geq 10 \text{ kHz}$	symétrie ou peu d'écart entre les deux branches ($\leq 5 \text{kHz}$)
Chevron "C"			$\geq 10 \text{ kHz}$	
Modulated "M"		/	$\geq 10 \text{ kHz}$	unité modulée au moins 2 fois la même Fq
Composite "W"			N.D.	composée au moins de 2 éléments émis simultanément
Upward "H"		/	$\geq 10 \text{ kHz}$	augmentation continue de Fq
Downward "D"			$\geq 10 \text{ kHz}$	diminution continue de Fq

Figure 71. *Classification des vocalisations (Adapté de Chabout et al., 2012).*

(5) Analyses des vidéos d'interaction chez les adolescents

Nous avons également choisi pour ces expérimentations d'étudier l'effet de la consommation de sucre ou d'édulcorant sur le comportement de l'hôte et du visiteur qui ont le même régime hydrique.

L'étude du comportement à la fois de l'hôte et du visiteur nécessite une méthode d'analyse des résultats différente de celle utilisée pour les adultes. Le logiciel de traque automatique *Mice Profiler*® a été utilisé, il permet de traquer plus facilement les comportements de l'hôte et du visiteur en simultanément.

Les comportements de contact, oraux-oraux, oraux-génitaux, côte à côte décrit dans (De Chaumont et al., 2012a) sont mesurés, ainsi que les comportements de poursuite, de stop et d'échappement de l'hôte ou du visiteur.

Cependant, ces expérimentations ont eu lieu tardivement à cause du confinement sanitaire du Covid-19 et le manque de temps ne permet pas une analyse approfondie. Ainsi, l'analyse des comportements de seulement 6 animaux de chaque groupe de consommation a pu être commencée et devra être finalisée et approfondie. Les résultats comportementaux des animaux restants et l'analyse des vocalisations de ces animaux ne figureront pas dans ce travail de thèse.

2. Résultats

A. Modification des comportements par la consommation de sucre 1%

Les résultats obtenus chez les animaux contrôles sont cohérents avec les résultats précédemment obtenus au laboratoire. Les animaux effectuent des contacts sociaux pendant toute la tâche et y consacrent environ 30% du temps total du test (Avale et al., 2011). Pendant les quatre premières minutes, ils effectuent plus de contacts sociaux que d'exploration de l'environnement ($78 \pm 0.78\%$ contre $6 \pm 1.48\%$), puis pour les quatre dernières minutes de la tâche, les contacts sociaux diminuent significativement en nombre et également en durée ($W - 0-4\text{min vs. } 4-8\text{min}$, nombre de contacts : $Z=-3.180$, $p=0.0015$, temps de contact : $Z=-3.180$, $p=0.0015$) au profit du nombre et du temps d'exploration de l'environnement ($W - 0-4\text{min vs. } 4-8\text{min}$, nombre d'exploration : $Z=-3.180$, $p=0.0015$, temps d'exploration : $Z=-2.830$, $p=0.0046$)(Figure 72), pendant les quatre dernières minutes les animaux explorent $46 \pm 3\%$ du

temps et effectuent des contacts pendant seulement $11 \pm 2\%$ du temps(De Chaumont et al., 2012a). Ainsi les animaux contrôles montrent une plasticité comportementale au cours de la tâche.

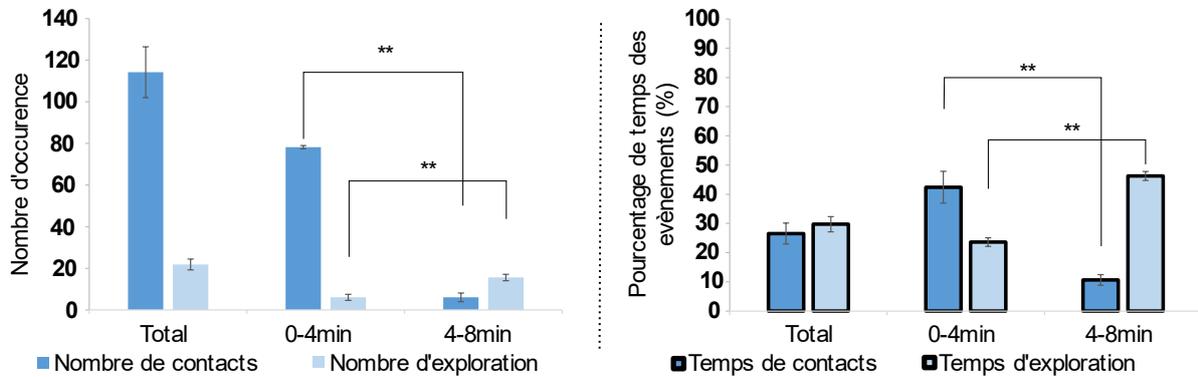


Figure 72. Contacts et exploration effectuée par les animaux contrôles. n=13 Le nombre de contacts ainsi que le temps de contact diminuent entre les quatre premières minutes et les quatre dernières. A l'inverse le nombre et le temps d'exploration de l'environnement augmentent. Moyenne \pm SEM. Test non-paramétrique de rang de Wilcoxon, ** p < 0.01.

Les résultats de contacts et d'exploration des animaux consommateurs de sucre 1% suivent la même évolution (Figure 73). Cependant, si le nombre de contact sociaux effectués par ces animaux n'est pas différent de celui des animaux contrôles, le temps de contacts sur les quatre dernières minutes de test est significativement supérieur ($26 \pm 4\%$)(MW – U=33, p=0.0083). De plus, les animaux consommateurs de sucre 1% effectuent significativement moins de « stop » que les contrôles sur l'ensemble des huit minutes du test (MW – U=36, p=0.0129)(Figure 74). Les « stop » sont des temps de pause dans le comportement qui permet à l'animal de prendre des informations dans l'environnement (De Chaumont et al., 2012).

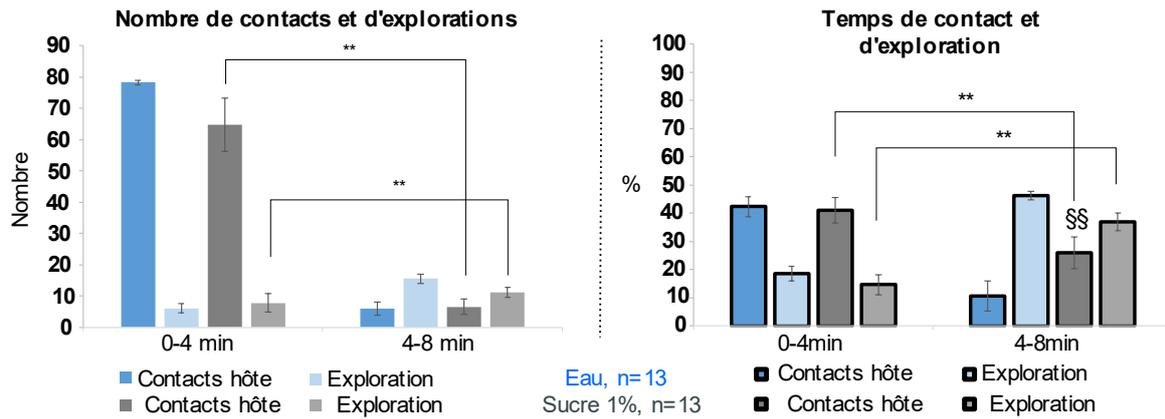


Figure 73. **Effet de la consommation de sucre 1% sur les contacts initiés par l'hôte et l'exploration.** Les contacts sociaux diminuent entre les quatre premières et dernières minutes au profil de l'exploration. Moyenne \pm SEM. Test non-paramétrique de rang de Wilcoxon, ** $p < 0.01$. Test non-paramétrique de Mann-Whitney, §§ $p < 0.01$.

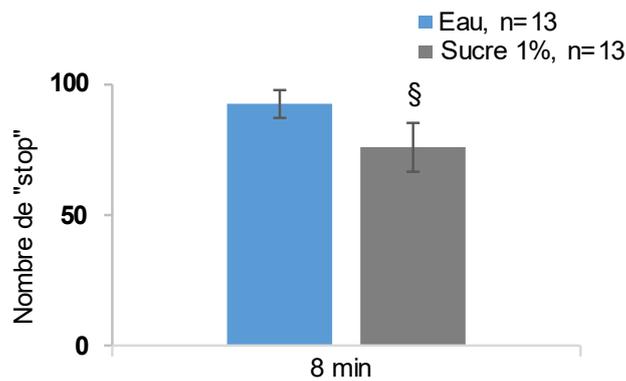


Figure 74. **Effet de la consommation de sucre sur le nombre de stop pendant les 8 minutes.** Les animaux consommateurs de sucre 1% effectuent moins de stop. Moyenne \pm SEM. Test non-paramétrique de Mann-Whitney, § $p < 0.05$.

De plus, si la consommation de sucre 1% ne modifie pas les comportements sociaux d'intérêt pendant les quatre premières minutes du test, des modifications sont observables pendant les quatre dernières minutes. Une diminution du nombre de « stop » (MW – U=22, $p=0.0014$) ainsi que du nombre et du temps de contacts initiés par le visiteur sont observables (MW – nombre de contact visiteur : U=33.500, $p=0.0089$, temps de contact visiteur : U=29, $p=0.0077$). Ces résultats sont cohérents avec une augmentation du temps de comportements dominants des animaux consommateurs de sucre 1% (MW – temps de dominance : U=39, $p=0.0196$)(Figure 75).

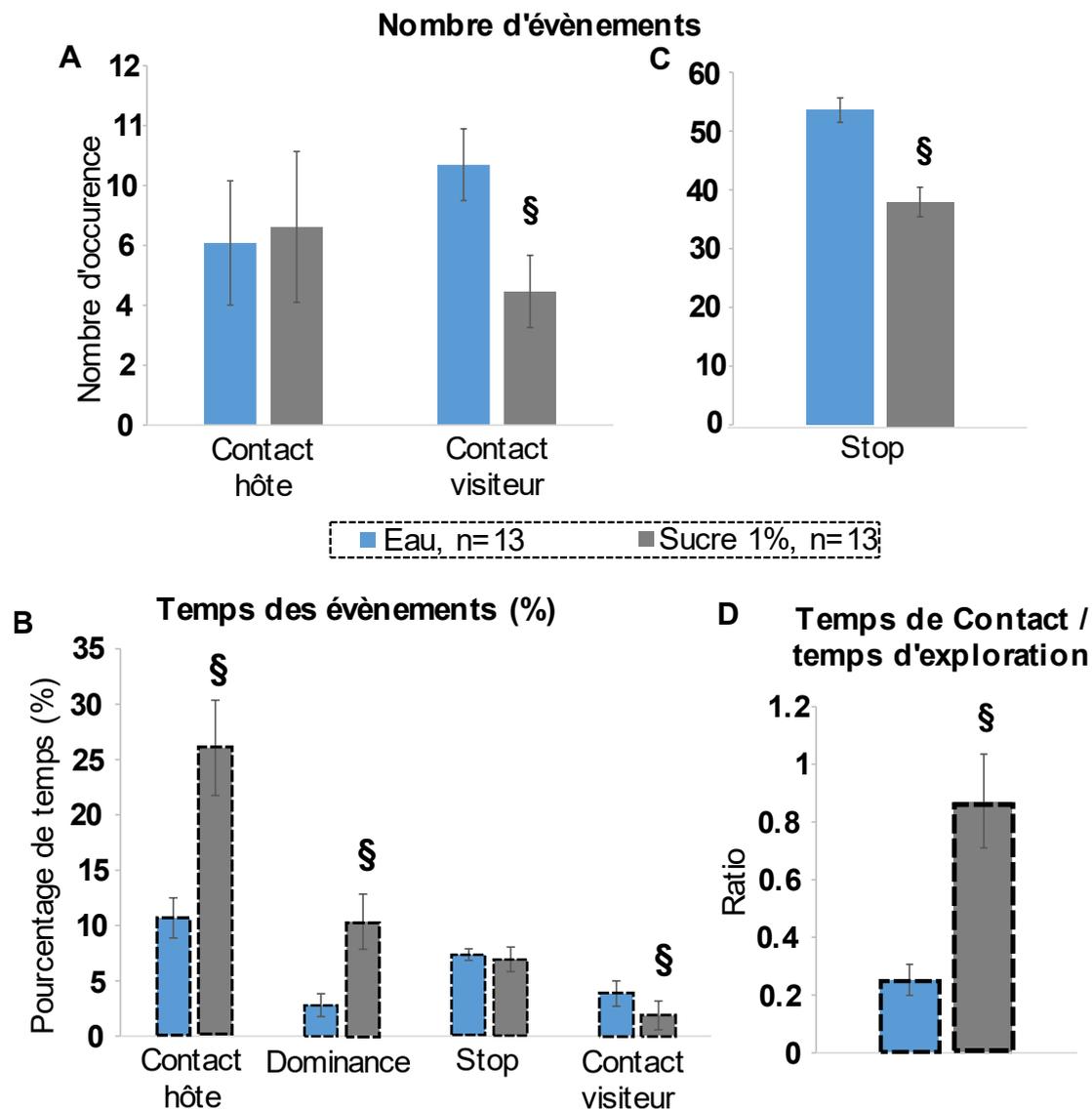


Figure 75. **Effet de la consommation de sucre sur les contacts sociaux cours des quatre dernières minutes.** Les visiteurs effectuent moins de contact (A) et passent moins de temps à chercher le contact (B), les hôtes passent plus de temps à être dominant et à rechercher le contacts (B) et effectuent moins de stop (C). Enfin le ratio du temps de contact/temps d'exploration est supérieur à celui des contrôles (D). Moyenne \pm SEM. Test non-paramétrique de Mann-Whitney, § $p < 0.05$.

Enfin, le ratio entre le temps de contact et le temps d'exploration pour les quatre dernières minutes du test, calculé pour les animaux consommateurs de sucre 1%, est significativement supérieur à celui des animaux contrôles (MW – U=31.500, $p=0.0066$)(Figure 75.C). Ce ratio permet de rendre compte du partage du temps pendant les quatre dernières minutes entre les contacts sociaux et l'exploration. Ainsi, les animaux consommateurs de sucre 1% diminuent leurs comportements sociaux, mais en conservant un ratio entre les temps de contacts et d'exploration de 0.87 ± 0.16 , soit presque autant de contact que d'exploration contre $0.25 \pm$

0.05 pour les animaux contrôles, soit 4 fois moins de contact que d'exploration. Ils ne présentent donc pas la plasticité comportementale observée chez les animaux contrôles dont le comportement bascule du contact social vers l'exploration de l'environnement entre les quatre premières et les quatre dernières minutes.

B. Modification des comportements par la consommation d'édulcorants (saccharine 0.012% et 0.1% et sucralose 0.008%)

L'évolution du nombre et du temps de contacts et d'exploration reste inchangée après une consommation d'édulcorants (saccharine 0.012%, 0.1% et sucralose 0.008%) : les contacts sociaux initiés par l'hôte diminuent au profit de l'exploration entre les quatre premières et les quatre dernières minutes (W – Saccharine 0.012%, nombre de contact : $Z=-2.366$, $p=0.0180$, temps de contact : $Z=-2.197$, $p=0.0280$, nombre d'exploration : $Z=-2.197$, $p=0.0280$, temps d'exploration : $Z=-2.366$, $p=0.0180$; Saccharine 0.1%, nombre de contact : $Z=-3.059$, $p=0.0022$, temps de contact : $Z=-3.059$, $p=0.0022$, nombre d'exploration : $Z=-2.903$, $p=0.0037$, temps d'exploration : $Z=-2.824$, $p=0.0047$; Sucralose 0.008%, nombre de contact : $Z=-2.666$, $p=0.0077$, temps de contact : $Z=-2.666$, $p=0.0077$, nombre d'exploration : $Z=-2.521$, $p=0.0117$, temps d'exploration : $Z=-2.666$, $p=0.0077$)(Figure 76).

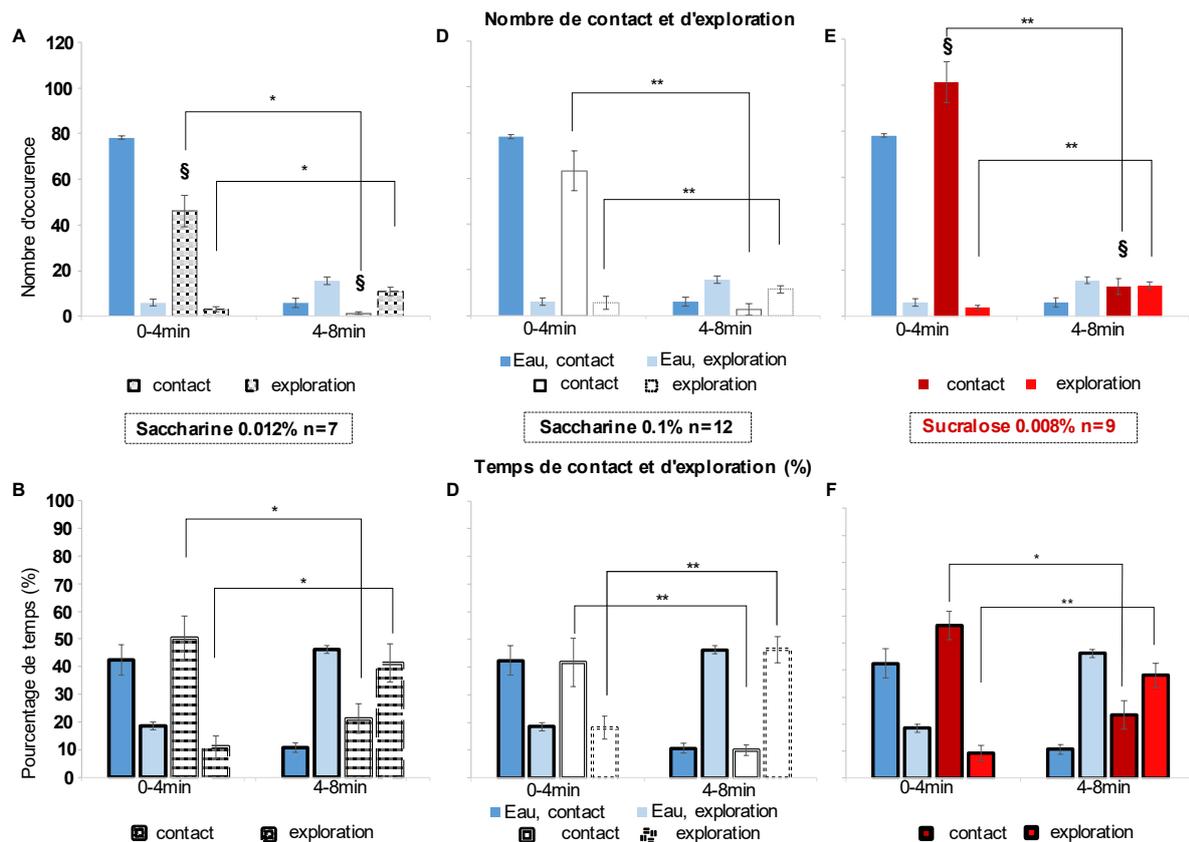


Figure 76. Effet de la consommation d'édulcorants sur les contacts sociaux et l'exploration. L'évolution des contacts et de l'exploration n'est pas modifiée. Les consommateurs de saccharine 0.012% (A) effectuent moins de contact, alors que les consommateurs de sucralose (E) effectuent plus de contact au cours des quatre premières et des quatre dernières minutes. Moyenne \pm SEM. Test non-paramétrique de rang de Wilcoxon, * $p < 0.05$, ** $p < 0.01$. Test non-paramétrique de Mann Whitney, \$ $p < 0.05$, \$\$ $p < 0.01$.

La consommation de saccharine 0.012% entraîne une diminution du nombre des contacts initiés par l'hôte, que ce soit sur le temps total du test ou sur les quatre premières ou dernières minutes, alors que le sucralose 0.008% entraîne son augmentation (KW – temps total : $H=12.755$, $p=0.0125$, 0-4min : $H=13.161$, $p=0.0105$, 4-8min : $H=13.136$, $p=0.0106$; MW – saccharine 0.012%, temps total : $U=19.500$, $p=0.0394$, 0-4min : $U=19$, $p=0.0357$, 4-8min : $U=17$, $p=0.0239$; sucralose 0.008%, temps total : $U=28$, $p=0.0417$, 0-4min : $U=26$, $p=0.0300$, 4-8min : $U=29$, $p=0.0488$)(Figure 76 et Figure 77.A).

La consommation de saccharine 0.012% entraîne également une diminution du nombre de « stop » sur l'ensemble du test de SIT (KW – $H=12.446$, $p=0.0143$; MW – $U=10$, $p=0.0049$)(Figure 77.A). La consommation de sucralose 0.008% entraîne à l'inverse une augmentation du temps de « stop » (KW – $H=20.676$, $p=0.0004$; MW – $U=2$, $p=0.0002$)(Figure

77.B). La consommation de saccharine 0.1% n'entraîne pas de modification sur le temps total du test.

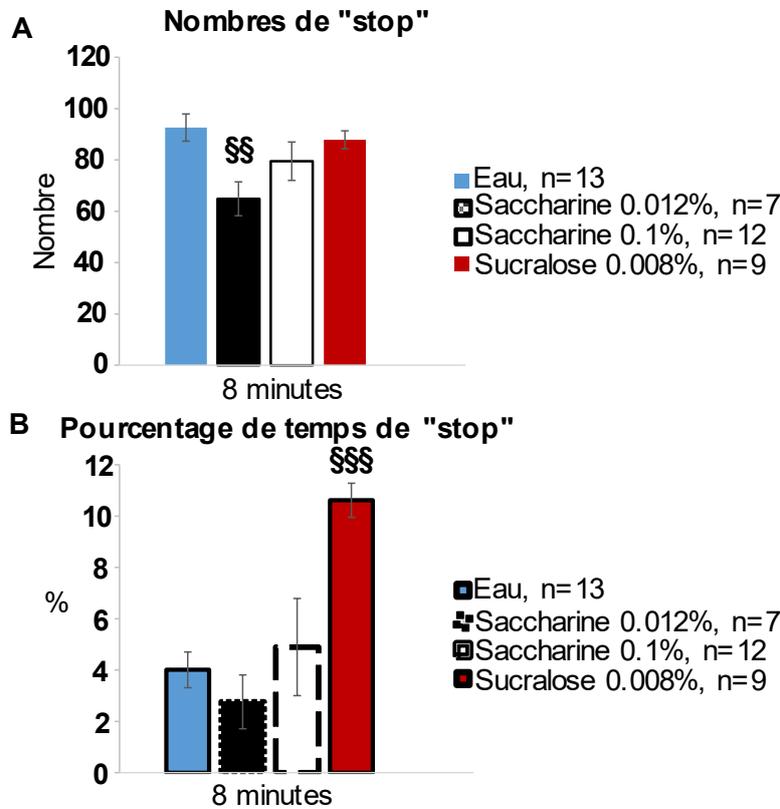


Figure 77. **Effet de la consommation d'édulcorants sur les « stop »**. La consommation de saccharine 0.012% entraîne une diminution du nombre de « stop » (A), alors que la consommation de sucralose 0.008% entraîne plus de temps de « stop ». Moyenne ± SEM. Test non-paramétrique de Mann Whitney, \$\$ $p < 0.01$, \$\$\$ $p < 0.001$.

La consommation de saccharine 0.012% entraîne une diminution du nombre et du temps de contacts initié par le visiteur lors des quatre dernières minutes (Nombre : KW – $H=9.441$, $p=0.0496$; MW - $U=19.500$, $p=0.0394$; Temps : KW – $H=12.196$, $p=0.0160$; MW – $U=18$, $p=0.0425$)(Figure 78.A et C). La consommation de saccharine 0.012% ou 0.1% entraîne une diminution du nombre de « stop » (KW – $H=20.713$, $p=0.0004$; MW – saccharine 0.012% : $U=1.500$, $p=0.0005$; saccharine 0.1% : $U=42$, $p=0.0499$)(Figure 78.B).

La consommation de sucralose 0.008%, quant à elle, entraîne une augmentation du temps de « stop » (MW – $U=1.500$, $p=0.0001$)(Figure 78.B) ainsi que du ratio entre le temps de contact initié par l'hôte et l'exploration de l'environnement (KW – $H=13.809$, $p=0.0079$; MW – $U=27.500$, $p=0.0384$)(Figure 78.D).

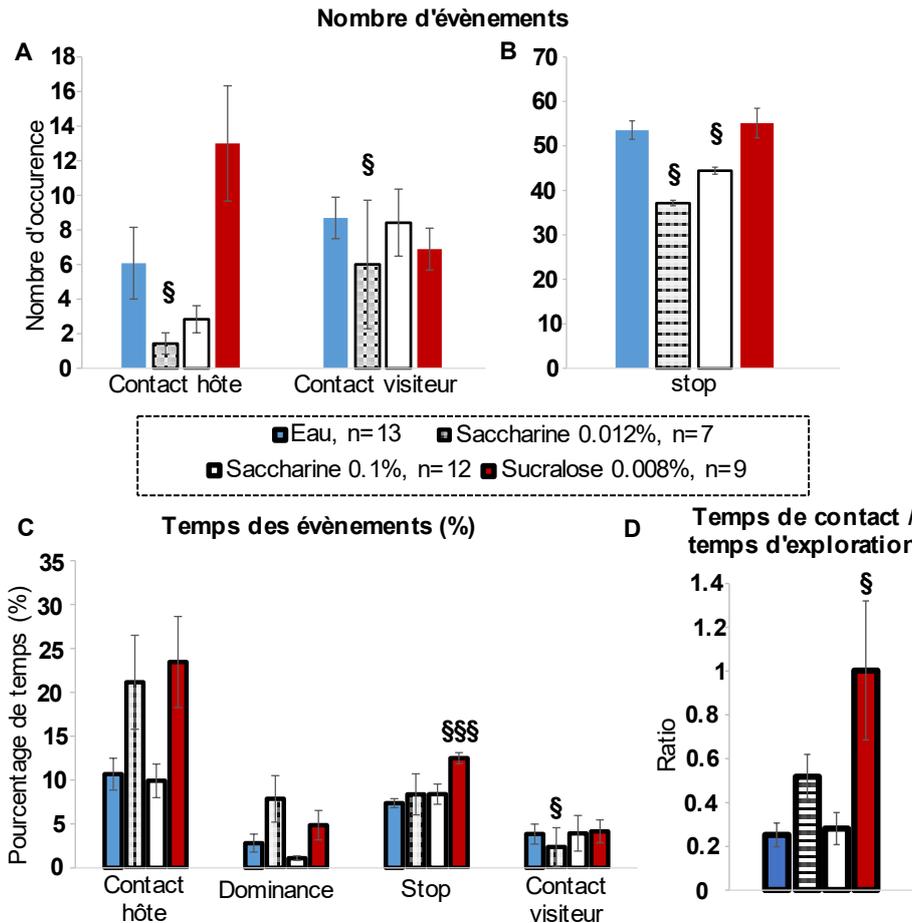


Figure 78. **Effet de la consommation d'édulcorants sur les comportements sociaux lors des quatre dernières minutes.** La consommation de saccharine 0.012% entraîne une diminution des contacts (A et C). La consommation de saccharine diminue le nombre de « stop » (B). Celle de sucralose 0.008% augmente les contacts et modifie la répartition du temps entre l'interaction sociale et l'exploration (D). Moyenne \pm SEM. Test non-paramétrique de Mann Whitney, § $p < 0.05$, §§§ $p < 0.001$.

C. Répartition du temps entre les différents comportements en fonction des substances sucrées ou édulcorées

Pour résumer les données exposées, la Figure 79 montre la répartition du temps entre les différents comportements de contact initiés par l'hôte, de dominance, de stop, d'exploration pour les différents groupes de consommation. Cette figure permet de mettre en évidence les modifications des répartitions du temps entre les contacts sociaux (initiés par l'hôte) et l'exploration de l'environnement altérées par rapport aux animaux contrôles.

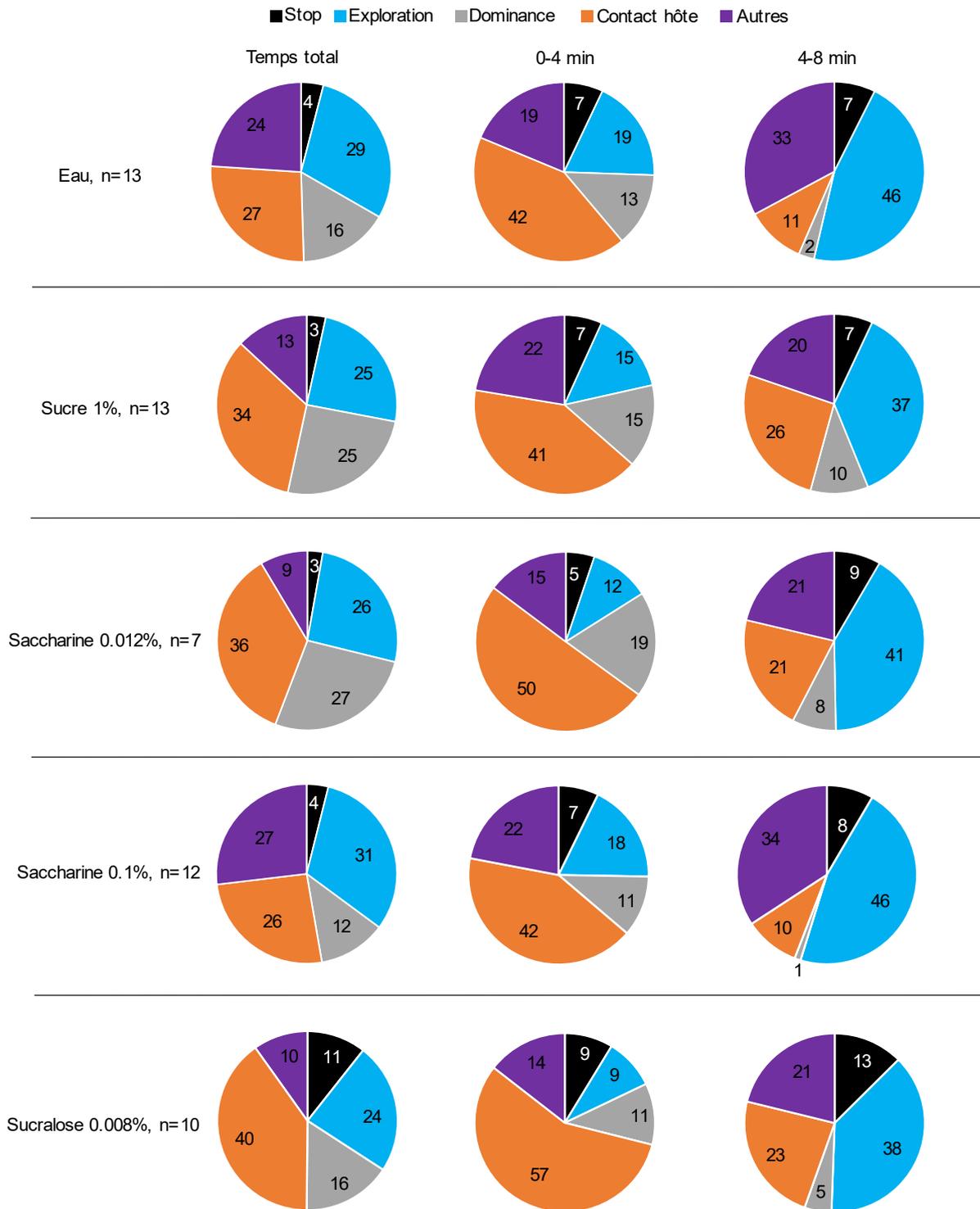


Figure 79. Répartition du temps entre les comportements sociaux. La répartition du temps entre les différents comportements est impactée par la consommation de substances sucrées ou édulcorées.

D. Vocalisations ultrasonores chez la souris lors du test de SIT, impact des consommations sucrées

Lors du test de SIT, nous avons également enregistré et analysé les vocalisations ultrasonores émises par les dyades de souris.

Malheureusement, à la suite d'un problème informatique, les enregistrements des animaux consommateurs de sucralose 0.008% n'ont pas pu être analysés.

Les consommations de sucre 1% et de saccharine 0.012% et 0.1% n'entraînent pas de différence significative dans l'émission des vocalisations, ni dans les fréquences émises (Figure 80).

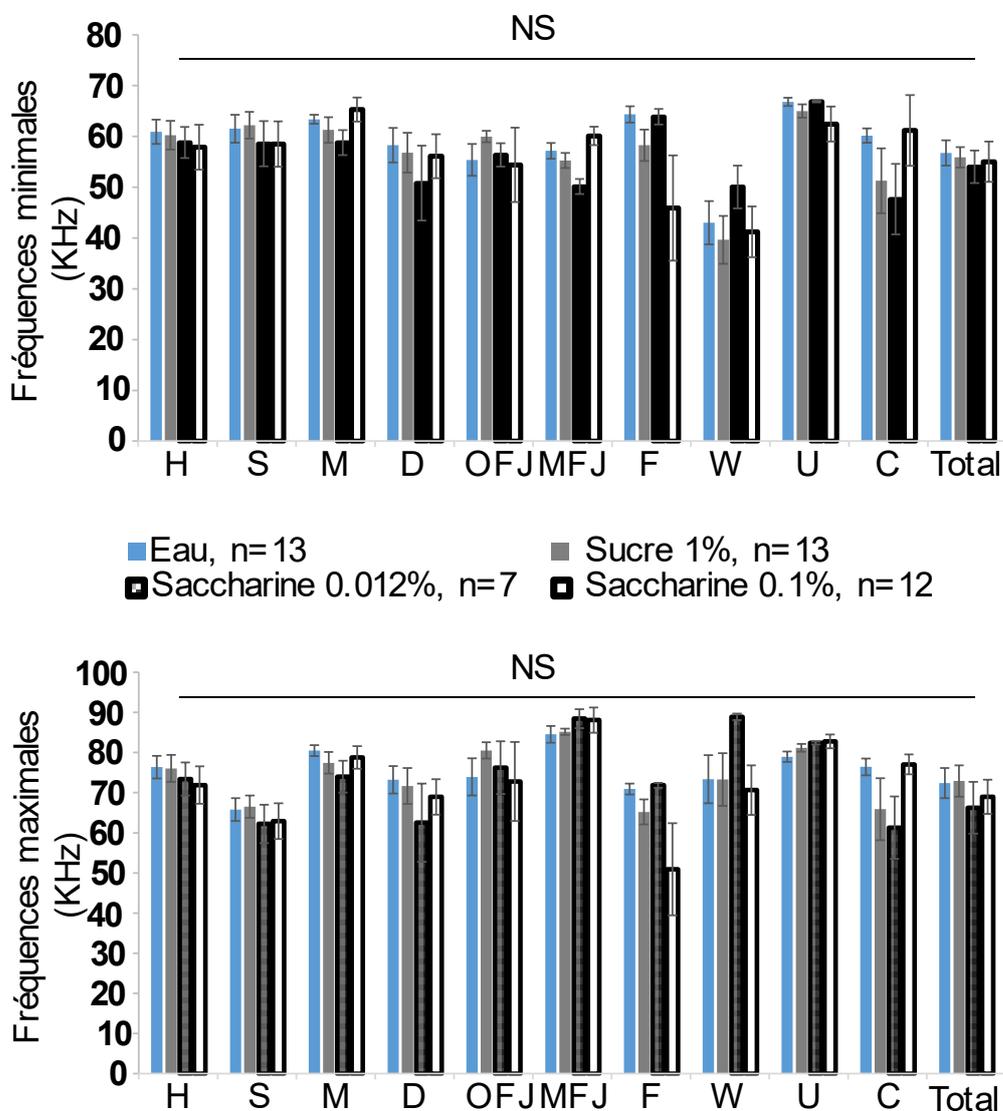


Figure 80. **Effet de la consommation de substances sucrées ou édulcorées sur les fréquences minimales (en haut) et maximales (en bas) des vocalisations ultrasonores.** Il n'y a pas de différence significative des fréquences pour aucun des types de vocalisations, ni sur leur ensemble (Total. Moyenne \pm SEM. Test non-paramétrique de Kruskal-Wallis.

Cependant, les animaux consommateurs de sucre 1% et de saccharine 0.012% ne présentent pas de diminution des émissions de vocalisations entre les quatre premières et dernières minutes (W – Sucre 1% : $Z=-1.956$, $p=0.0505$, Saccharine 0.012% : $Z=-0.592$, $p=0.5541$) au contraire des contrôles et consommateurs de saccharine 0.1% (W – Eau : $Z=-2.691$, $p=0.0071$, Saccharine 0.1% : $Z=-2.090$, $p=0.0367$)(Figure 81).

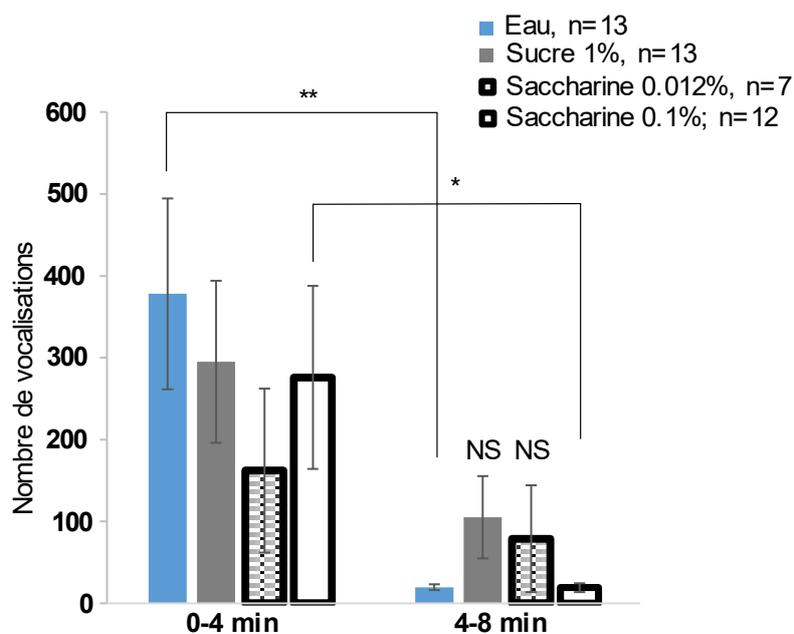


Figure 81. Effet de la consommation des substances sucrées ou édulcorées sur l'évolution du nombre de vocalisation entre les quatre premières et les quatre dernières minutes. La consommation de sucre 1% et de saccharine 0.012% provoque une persistance de l'émission des vocalisations pendant les quatre dernières minutes du test de SIT. Moyenne \pm SEM. Test non-paramétrique de rang de Wilcoxon, * $p<0.05$, ** $p<0.001$.

E. Comportements sociaux et vocalisations ultrasonores chez la souris, effets des consommations de substances sucrées ou édulcorées

Sur l'ensemble du test, le nombre total de vocalisations et le nombre de vocalisation de type S sont corrélés au nombre et au temps de contact initié par l'hôte (Coefficient de Pearson – USV total, nombre : 0.870, $p<0.0001$; temps : 0.810, $p=0.0004$, USV S, nombre : 0.810, $p=0.0004$; temps : 0.748, $p=0.0022$)(Figure 82).

De plus, le nombre USV totales et le nombre d'USV de type S expliquent à 65% et 75% respectivement le nombre de contact sociaux initiés par l'hôte (test de régression - USV totales : $F_{(1,11)} = 20.914$, $p=0.0008$; USV S : $F_{(1,11)} = 34.230$, $p=0.0001$). Il en est de même pour le temps de contact sociaux initié par l'hôte respectivement à 66 et 56 % (test de régression - USV totales : $F_{(1,11)} = 20.954$, $p=0.0008$; USV S : $F_{(1,11)} = 13.990$, $p=0.0033$)(Figure 82).

Le nombre et le temps de contacts initié par l'hôte sont corrélés au nombre total d'USV et d'USV S

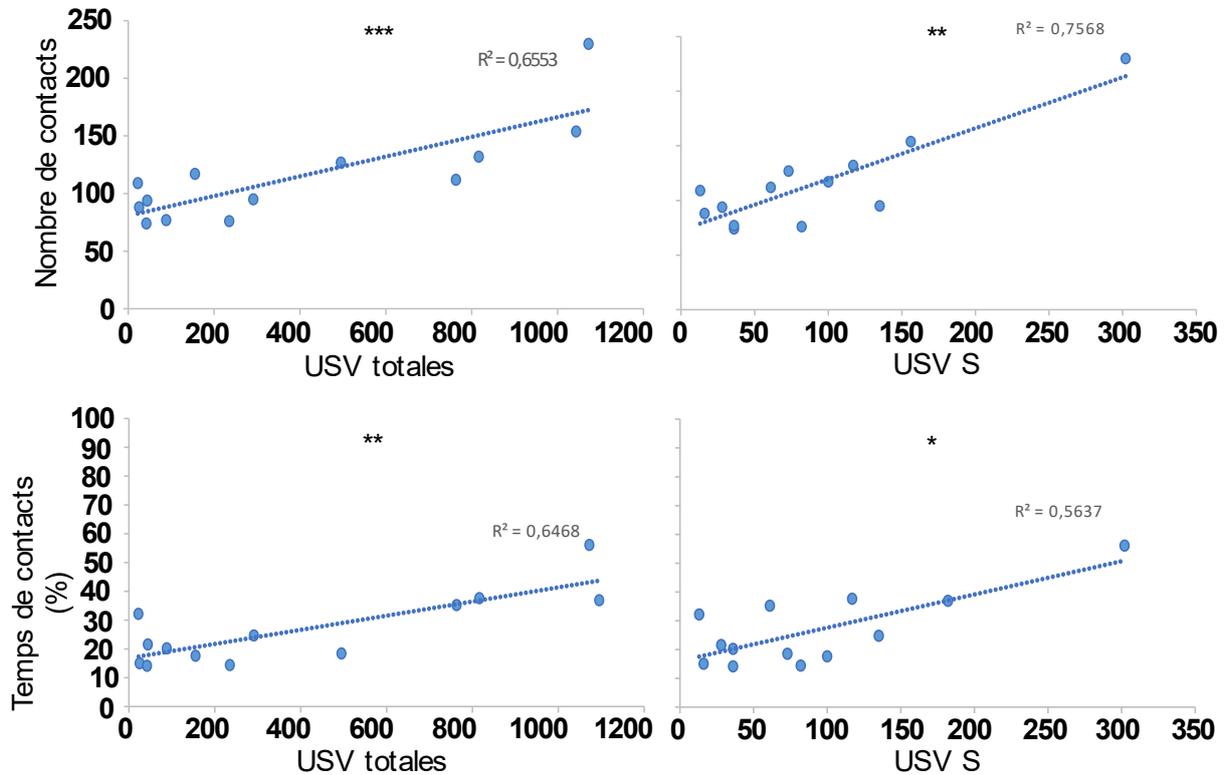


Figure 82. Corrélation des contacts sociaux et des vocalisations ultrasonores des animaux contrôles, n=13. Sur l'ensemble du test le nombre d'USV totales et le nombre d'USV de type S (« Short ») sont positivement corrélées au nombre de contact initié par l'hôte. Test Z de corrélation. * $p < 0.006$, ** $p < 0.0006$, *** $p < 0.0001$.

Ces observations sont également vraies pour les quatre premières minutes de test, le nombre total de vocalisations et de type S émises lors des quatre premières minutes de test sont corrélés positivement au nombre de contacts initiés par l'hôte ainsi qu'au temps de contact initié par l'hôte (Coefficient de Pearson – USV totales, nombre : 0.785, $p = 0.0008$, temps : 0.797, $p = 0.0006$; USV S, nombre : 0.858, $p < 0.0001$, temps : 0.706, $p = 0.0054$)(Figure 83).

Le nombre de contact initié par l'hôte explique le nombre d'USV totales à 74% (Test de régression : $F_{(1, 11)} = 30.612$, $p = 0.0002$) et le nombre d'USV de type S à 62% (Test de régression : $F_{(1, 11)} = 17.634$, $p = 0.0015$), il en est de même pour le temps de contact initié par l'hôte qui explique le nombre d'USV totales à 64% (Test de régression – $F_{(1, 11)} = 19.163$, $p = 0.0011$).

Une correction de Bonferroni a été appliqué fixant le seuil de significativité à 0.006.

Le nombre et le temps de contacts initié par l'hôte sont corrélés au nombre d'USV totale et d'USV S.
O-4 min

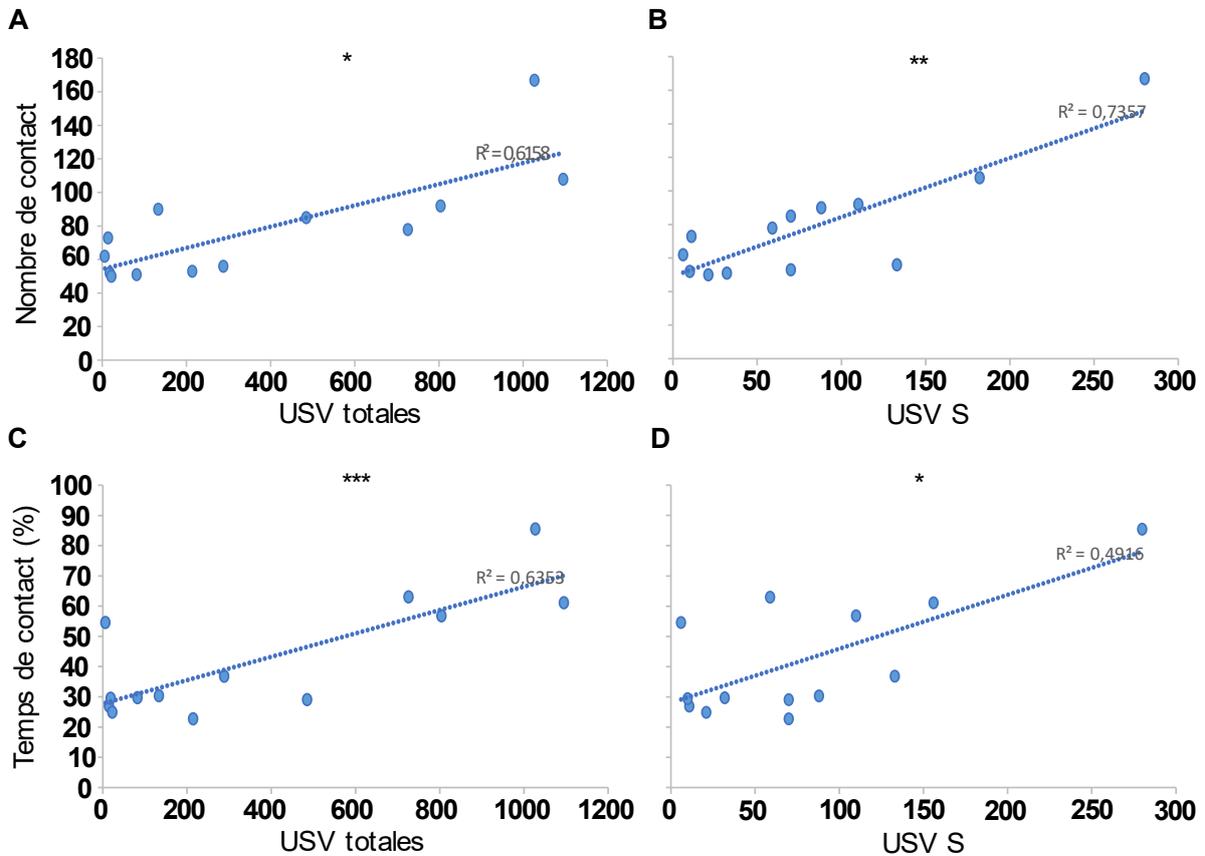


Figure 83. Corrélation des contacts sociaux et des vocalisations ultrasonores des animaux contrôles, n=13. De 0 à 4min, le nombre d'USV totales et le nombre d'USV de type S (« Short ») sont positivement corrélés au nombre de contact initié par l'hôte (A, B). Le nombre d'USV total est également corrélé avec le temps de contact initié par l'hôte (C). Test Z de corrélation. * $p < 0.006$, ** $p < 0.0006$, *** $p < 0.0001$.

Enfin, ni le nombre ni le temps de contacts sociaux ne sont corrélés avec les vocalisations des animaux contrôles pour les quatre dernières minutes.

À la suite de la consommation des différentes substances sucrées et édulcorées les vocalisations et le comportement social ne sont corrélés que pour les animaux consommateurs de sucre.

Les vocalisations de type S sont positivement corrélées au temps de contact sociaux initié par l'hôte (Coefficient de Pearson – 0.742, $p = 0.0042$) (Figure 84) et le temps de contact initié par l'hôte explique à 55% le nombre de vocalisation de type S (Test de régression – $F_{(1,10)} = 12.247$, $p = 0.0057$).

Le temps de contact initié par l'hôte est corrélé au nombre d'USV de type S.

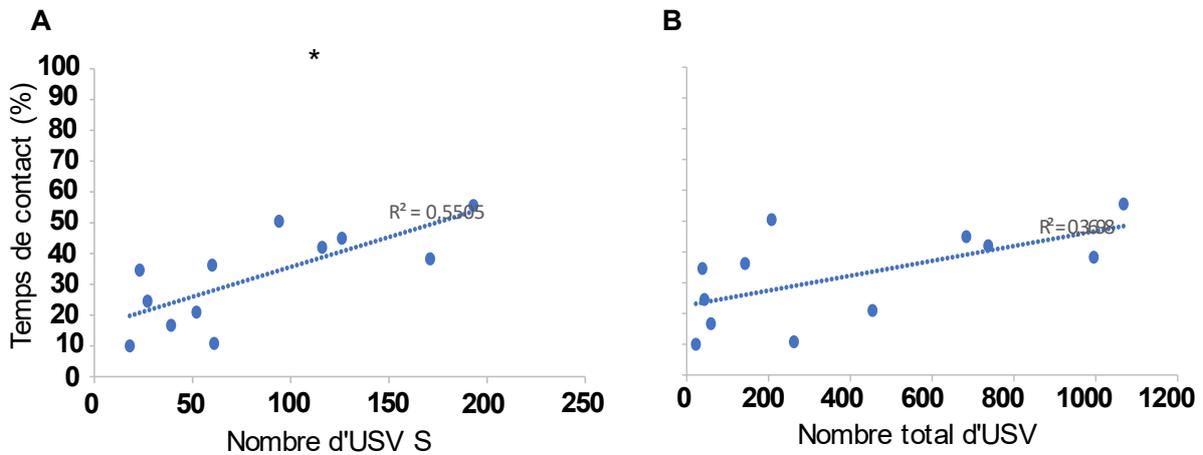


Figure 84. **Corrélation des contacts sociaux et des vocalisations ultrasonores des animaux consommateurs de sucre 1%.** Le nombre d'USV de type S (« Short ») est positivement corrélées au temps de contact initié par l'hôte (A, encadré rouge), mais pas le nombre total d'USV (B) Test Z de corrélation.

Cependant, cette corrélation n'est plus observable si nous regardons séparément les quatre premières et dernières minutes

3. Modification du comportement social par la consommation continue de substances sucrées et édulcorées de la souris adolescente

A. Modification des contacts sociaux

Le nombre et le temps de contact totaux des animaux adolescents contrôles ne présentent pas la diminution observée chez les adultes (Figure 72) entre les quatre premières et les quatre dernières minutes (Figure 85).

La consommation de sucre 1% ou de saccharine 0.1% n'entraîne aucune différence de contact totaux. Cependant les souris présentent une diminution du nombre et du temps de contact au cours de la tâche (W – sucre 1%, nombre : $p=0.0277$, temps : $p=0.0464$, saccharine 0.1%, nombre : $p=0.0464$, temps : $p=0.0277$)(Figure 85).

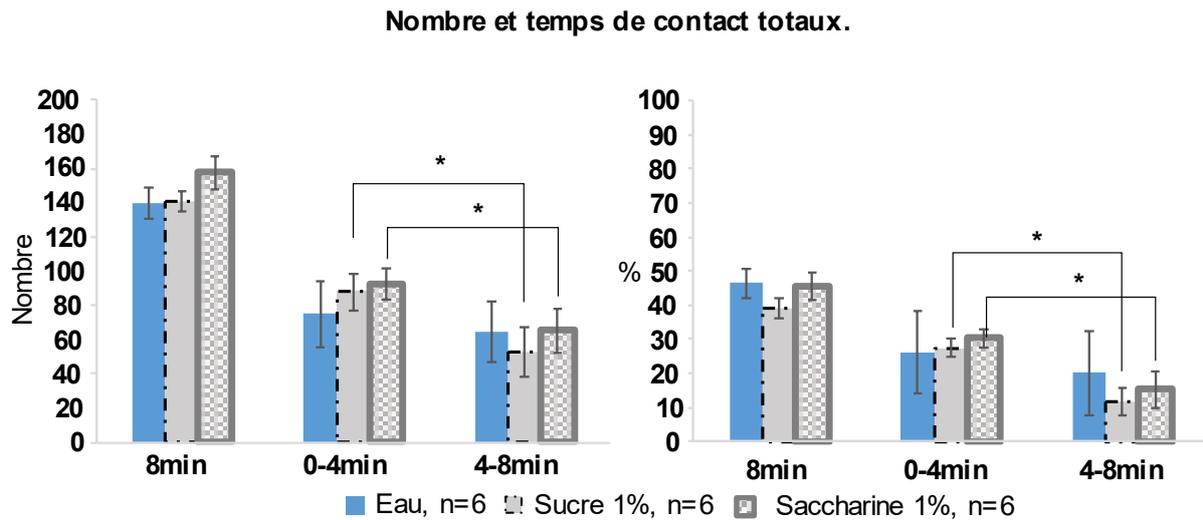


Figure 85. Evolution des temps de contact sociaux au cours des 8 minutes de test. Le nombre (gauche) et le temps (droite) de contact des animaux consommateurs de sucre 1% et de saccharine 0.1% diminuent. Moyenne \pm SEM. Test non paramétrique de rang de Wilcoxon, * $p < 0.05$

Ces contacts sociaux peuvent être divisés en différentes catégories de contact, oraux-oraux, oraux-génitaux, côte à côte (De Chaumont et al., 2012). Il n'y a pour aucun d'eux de différence induite par la consommation de sucre ou de saccharine (Figure 86). Cependant, comme pour les contacts totaux, il n'y a pas de diminution de ces comportements entre les quatre premières et quatre dernières minutes des animaux contrôles. Les nombres et temps de contacts oraux-génitaux des consommateurs de sucre 1% et de saccharine 0.1% diminuent au cours du test (W- sucre 1%, nombre : $p=0.0277$, temps : $p=0.0277$, saccharine .1%, nombre : $p=0.0277$, temps : $p=0.0277$). Il en est de même pour les consommateurs de sucre 1% pour le nombre de contact oraux-oraux (W- $p=0.0431$) et le temps de contact côte à côte (W – $p=0.0454$)(Figure 86) mais pas pour ceux de saccharine 0.1%.

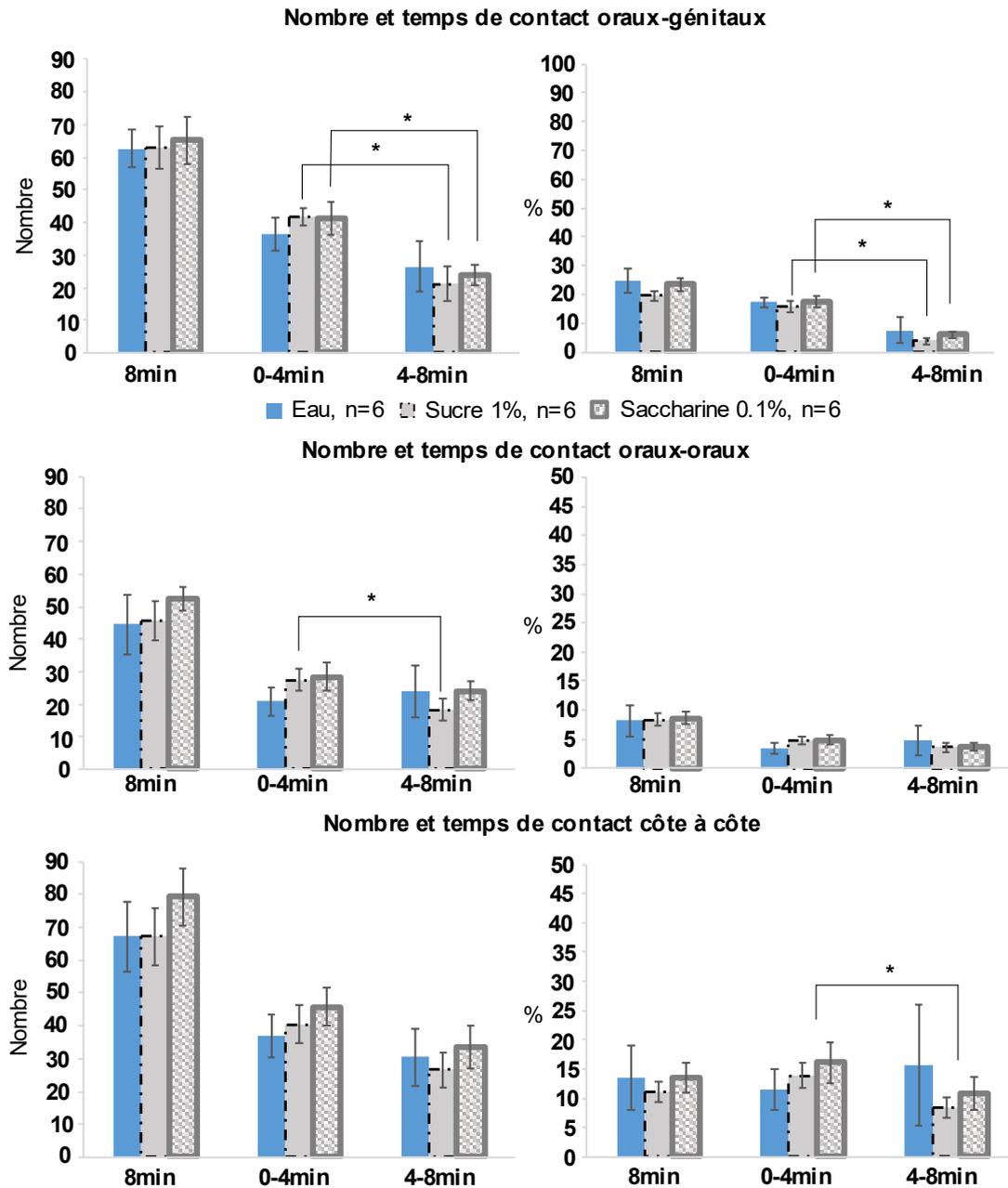


Figure 86. **Détails des contacts sociaux et de leur évolution au cours de la tâche.** Moyenne \pm SEM. Test non-paramétrique de rang de Wilcoxon, * $p < 0.05$.

B. Modification des comportements d'échappement et de poursuite

Il n'y a pas de différences pour les nombres et les temps de poursuite entre les animaux des différents groupes de consommation, ni de différence de l'évolution du nombre et du temps de poursuite au cours de la tâche (W – eau, nombre : $p=0.0454$, temps : $p=0.0454$, sucre 1%, nombre : $p=0.0277$, temps : $p=0.0277$, saccharine 0.1% : $p=0.0277$, temps : $p=0.0277$)(Figure 87).

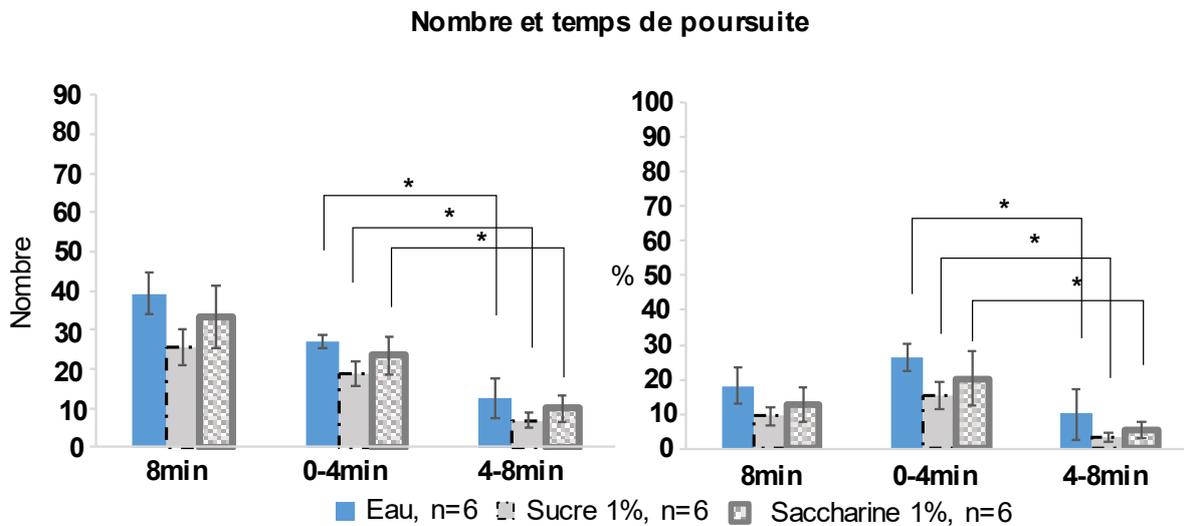


Figure 87. **Evolution du nombre (gauche) et du temps de poursuite (droite).** Moyenne \pm SEM. Test non-paramétrique de rang de Wilcoxon, * $p<0.05$.

Il n'y a pas non plus de différence pour les échappements de la souris hôte. Cependant, les hôtes du groupe contrôle montrent une augmentation du nombre et du temps d'échappement entre les quatre premières et quatre dernières minutes (W – nombre : $p=0.0277$, temps : $p=0.0454$) alors que ceux du groupe consommateurs de saccharine ne montrent qu'une augmentation du temps d'échappement (W – $p=0.0277$) et que ceux consommateurs de sucre ne montrent pas de différence pour ce comportement au cours de la tâche (Figure 88).

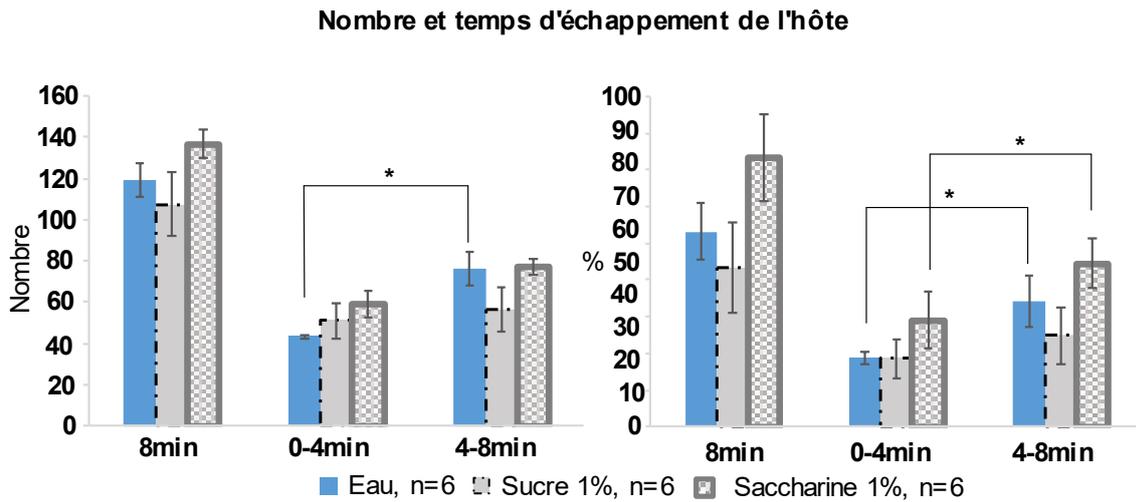


Figure 88. **Evolution du nombre (gauche) et du temps d'échappement de l'hôte (droite).** Moyenne \pm SEM. Test non-paramétrique de rang de Wilcoxon, * $p < 0.05$.

C. Modification des comportements de stop

Il n'y a pas de différence entre les différents groupes de consommation des comportements de stop. Le nombre de stop des animaux hôtes contrôles au cours de la tâche ($W - p = 0.0454$) et le temps de stop des animaux consommateurs de saccharine augmentent ($W - p = 0.0277$) (Figure 89)

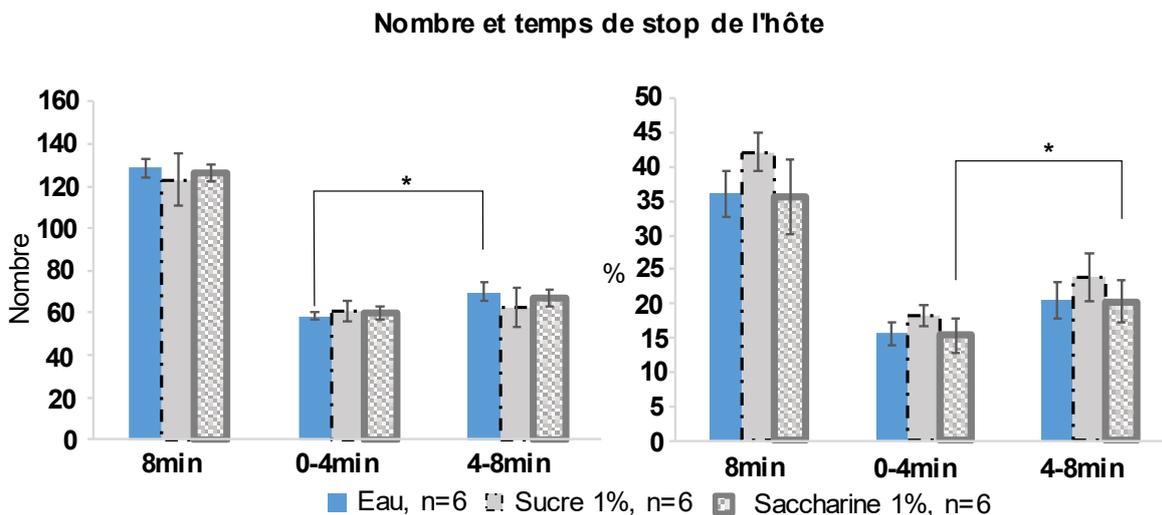


Figure 89. **Evolution du nombre (gauche) et du temps de stop de l'hôte (droite).** Moyenne \pm SEM. Test non-paramétrique de rang de Wilcoxon, * $p < 0.05$.

D. Modification des comportements du visiteur

Il n'y a pas de différence des comportements des visiteurs induite par la consommation de sucre 1% ou de saccharine 0.1%. Cependant, il n'y a pas d'évolution du temps de contacts initiés par le visiteur chez les animaux consommateurs de sucre ou d'édulcorant, à la différence des animaux contrôles, pour lesquels ce temps augmente ($W - p=0.0454$). Il en est de mêmes pour le nombre et le temps de stop ($W - \text{nombre} : p=0.0277$, $\text{temps} : p=0.0277$). La consommation de saccharine entraîne une diminution du nombre d'échappement du visiteur, qui n'est pas observée chez les contrôles ($W - p=0.0277$)(Figure 90).

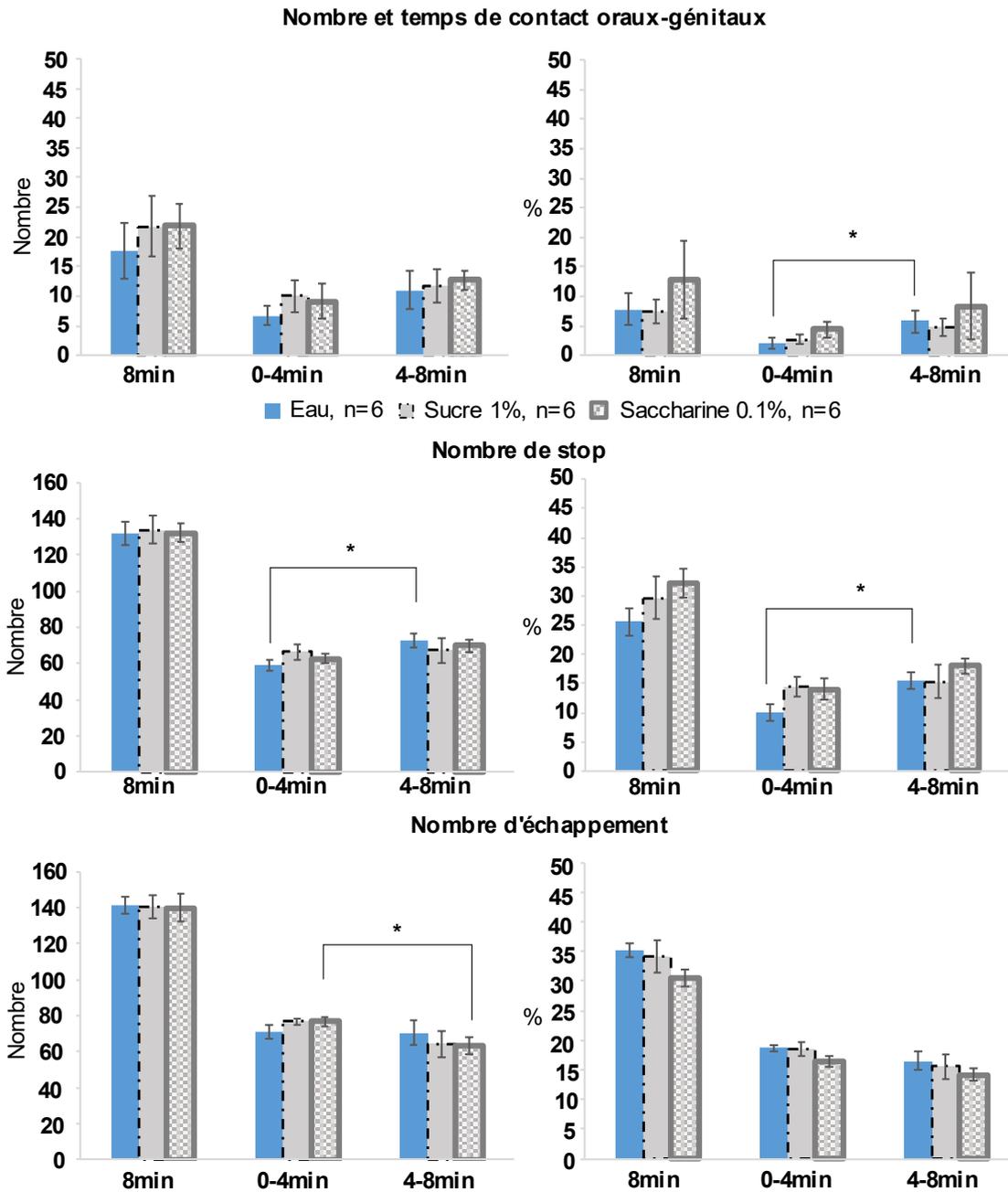


Figure 90. **Comportements sociaux des visiteurs.** Moyenne \pm SEM. Test non-paramétrique de rang de Wilcoxon, * $p < 0.05$.

Résumé

Cette partie sur l'étude des comportement sociaux des animaux consommateurs de sucre 1%, de saccharine 0.012% ou 0.1% ou encore de sucralose 0.008%, a permis de mettre en évidence un **impact de la consommation de ces substances sucrées** ou édulcorées sur la prise de décision dans un **contexte indépendant d'une récompense alimentaire**.

En effet, nous avons pu mettre en évidence grâce au test de SIT que la consommation de sucre 1% entraînait un **déficit de la plasticité comportementale** observée chez les animaux contrôles. Ces animaux passent **plus de temps à effectuer des contacts** lors des quatre dernières minutes et sont également **plus dominants**, pendant cette période du test que les animaux contrôles.

De plus, nous avons montré que la consommation de sucre 1% et de saccharine (0.012% et 0.1%) entraîne **une diminution du nombre de « stop »** effectué par les hôtes. Les « stop » sont considérés comme **des moments de prise d'informations sur le visiteur et l'environnement** qui permettent à l'animal d'orienter leur prise de décision (DeChaumont et al., 2012). Ce résultat laisse penser qu'ils **prennent moins de temps** pour récolter ces informations et **pour anticiper leurs prochaines décisions**.

Nous avons mis en évidence grâce à l'étude des vocalisations ultrasonores des animaux que **la fréquence des vocalisations n'était pas modifiée** par la consommation des différentes substances sucrées ou édulcorées, **suggerant un état émotionnel des animaux identique entre les contrôles et les consommateurs de substances sucrées ou édulcorées** (Simola et Granon, 2018).

Enfin, comme précédemment observé au laboratoire, les contacts sociaux et les vocalisations chez les animaux contrôles **sont corrélés** pour les quatre première minutes du test montrant ainsi que les animaux contrôles ne vocalisent pas « dans le vide », mais que **ces vocalisations sont en relations avec le comportement social**. A la suite des consommations de substances sucrées ou édulcorées cette relations entre les contacts sociaux et les vocalisations **n'existe plus**.

La consommation à l'adolescence impacte modérément l'interaction sociale. Il n'y a pas de modification des occurrences ou du temps des différents comportements sociaux observés, mais des modifications de leur évolution au cours de la tâche sont visibles. Notamment les individus consommateurs de sucre ou de saccharine sont **moins persistants dans leurs contacts sociaux**. Ici, le test de SIT est réalisé lorsque les animaux sont encore adolescents. La durée de la consommation est donc moins longue que pour la tâche de MGT.

Ces résultats suggèrent donc un effet plus marqué de la durée de consommation sur les interactions sociales plutôt que de la période de début de consommation.

III. Consommation de substances sucrées ou édulcorées, impact sur la motivation, la consommation alimentaire et l'anxiété

Objectif : Cette partie a pour but de tester si les modifications comportementales observées peuvent être imputable à un impact des consommations sur l'anxiété, la motivation alimentaire, la prise alimentaire ainsi que les préférences pour des boissons sucrées.

1. Matériels et méthodes

Animaux : 272 souris mâles C57Bl6/J ont été utilisés.

- Les 42 adultes et les 70 adolescents ayant effectué la tâche de MGT ont réalisé une tâche de conditionnement appétitif en chambre opérante de Skinner de type *Fixe Ratio 1* (FR1, voir (1) de cette partie)(Figure 91).

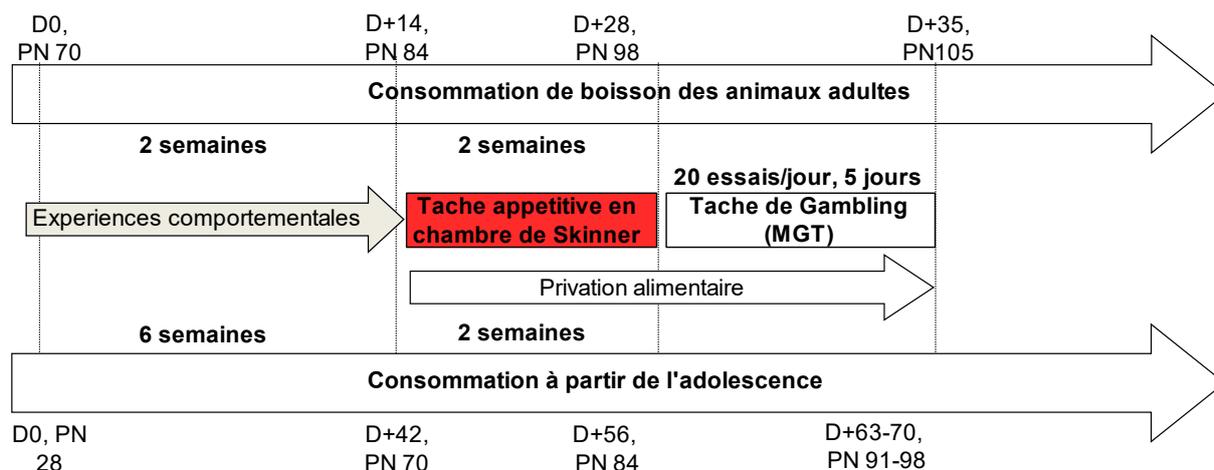


Figure 91. **Déroulement de la consommation pour la tâche appétitive en chambre de Skinner.**

- 55 pour les tests de comportements spontanés ou alimentaires ¹ :
 - o 15 pour les comportements spontanés : 5 n'ont consommé que de l'eau, 5 du sucre 1% et 5 de la saccharine 0.012%.

¹ Par manque de temps, ainsi que d'animaux, nous n'avons malheureusement pas pu effectuer ses expérimentations pour toutes les consommations. Ainsi, ces données n'ont pas pu être obtenues pour la saccharine 0.012% et les données de comportements spontanés n'ont pas pu être obtenues pour le sucralose 0.008%.

- 40 pour le comportement alimentaire : 10 n'ont consommé que de l'eau, 10 du sucre 1%, 10 de la saccharine 0.1% et 10 du sucralose 0.008%.
- 57 pour le test d'anxiété :
 - 19 contrôles : 10 ont effectué l'EPM et le NSF, 9 que le NSF,
 - 15 consommateurs de sucre 1% : 10 ont effectué l'EPM et le NFS, 5 que le NSF,
 - 10 consommateurs de saccharine 0.1% ont effectué les deux tests
 - 5 consommateurs de saccharine 0.012% et 8 consommateurs de sucralose n'ont effectué que le NSF.^{2,3,4}
 - 48 pour les tests de préférence en Intellicage (voir I.1) après consommation : 10 contrôles, 10 consommateurs de sucre 1%, 10 de saccharine 0.1%, 10 de saccharine 0.012% et 8 de sucralose.

La consommation des substances sucrées ou édulcorées se prolonge pendant toute la durée des expérimentations.

(1) Dispositif

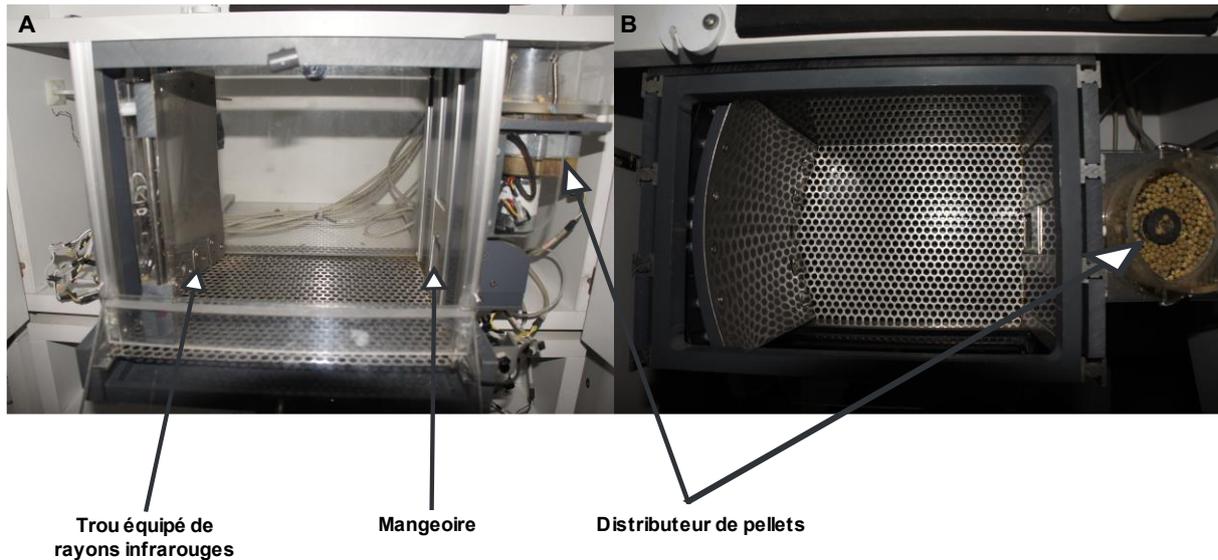
Quatre chambres opérantes de Skinner identiques (20cm x 24 cm x 16 cm) ont été utilisées (Imetronic®, Pessac, France)(Figure 92). Les chambres contiennent un trou avec des rayons infrarouge permettant de détecter la présence du museau de la souris, ou « nosepoke ». Ces trous peuvent être éclairé avec une ampoule de type led. Chaque boîte contient un système de lumière blanche diffuse d'environ 20 lux et un distributeur de nourriture, situé à l'opposé du trou, pouvant libérer une pellet de nourriture standard dans une mangeoire à disposition de l'animal. La mangeoire est elle aussi équipée d'un système de rayon infrarouge permettant de recueillir les visites de l'animal à la mangeoire.

Les animaux effectuent un test de type *Fixe Ratio 1*, c'est-à-dire que pour chaque réponse correcte, ils obtiennent 1 récompense.

² Les expérimentations avec ces groupes ont eu lieu plus tardivement que les autres, ce sont des groupes contrôles il y a un effectif plus petit pour restreindre le nombre d'animaux utilisés.

³ Les résultats avec le sucralose sont présentés à part car les résultats de leur groupe contrôle étaient différents de ceux précédemment obtenus

⁴ Seul le test de NSF a été réalisé par tous les groupes de consommations, ce test plaçant les animaux dans un contexte plus écologique que le test d'EPM (voir ci-après (2)).



(2) Déroulement du test

Les animaux sont restreints en nourriture et effectuent une session de 30 minutes par jour, 5 jours par semaines pendant 2 semaines. Entre chaque animal, le dispositif est nettoyé avec de l'eau distillée et les potentiels traces d'urines sont nettoyées avec une solution d'alcool diluée à 10% dans de l'eau distillée.

Pendant une session, la souris effectue un nosepoke dans le trou illuminé afin d'obtenir une récompense sous la forme d'une pellet de nourriture. Le nose poke entraîne la libération d'une pellet dans la mangeoire et l'extinction de la lumière dans le trou et dans la chambre de Skinner. Une fois que la récompense alimentaire a été récupérée dans la mangeoire, la lumière s'allume à nouveau et l'essai suivant débute. Le nombre de nose poke suivi d'une visite à la mangeoire correspondant à la réponse correcte appelé consommation, est enregistré et mesuré.

(3) Test de la consommation alimentaire

Les animaux sont privés de nourriture pendant 24h à l'issue desquelles, ils sont pesés et une quantité connue de nourriture est placée dans leur cage de vie et laissée pendant une heure. Chaque animal est ensuite pesé à nouveau ainsi que la quantité de nourriture restante.

La différence de poids de nourriture et des animaux sont calculées. Dans un souci de précision nous avons montré ici uniquement les données obtenues de la différence de poids des

animaux. En effet, la différence de poids de la nourriture n'est pas précise, car, lorsque les animaux mangent, ils éparpillent des miettes dans la cage, ainsi la différence de poids de la nourriture ne correspond donc pas avec précision à la quantité de nourriture réellement consommée par les animaux.

(4) Test des comportements spontanés

Le test s'effectue dans une cage en plexiglas de 50 x 30 x 20 cm de dimension (L x l x H) sans sciure dans une pièce calme et inconnue. Sous la cage est placée une feuille quadrillée de 8 cases de surface identique.

La souris est doucement placée dans la cage et ses déplacements et comportements sont mesurés, à savoir, le nombre de franchissements de cases, le nombre de redressements et le nombre de toilettages.

(5) Test du labyrinthe en croix surélevée (EPM)

Le test d'EPM permet de tester les comportement anxieux ou risqués des animaux (Rodgers et Johnson, 1995). L'animal est placé dans une situation de balance entre sa tendance naturelle à explorer un nouvel environnement et l'aspect anxiogène d'une luminosité importante et d'être au-dessus du vide.

Le test se déroule dans un labyrinthe à quatre bras en forme de croix placé à une hauteur de 75 cm au-dessus du sol. Le labyrinthe se découpe en 3 zones, une zone de « bras fermés », deux bras du labyrinthe présentent des parois isolant l'animal de l'extérieur du labyrinthe dans une zone de luminosité faible (environ 90 lux). La zone dite « bras ouvert » correspond aux deux autres bras du labyrinthe qui ne présentent pas de paroi et n'isolent ni du vide ni d'une luminosité importante (110 lux). Et la zone de croisement des bras ou « zone centrale » (Figure 93)

Les bras dit « ouverts » sont plus anxiogènes et dangereux, à l'inverse des bras dits « fermés » plus sombres et plus sécurisants.

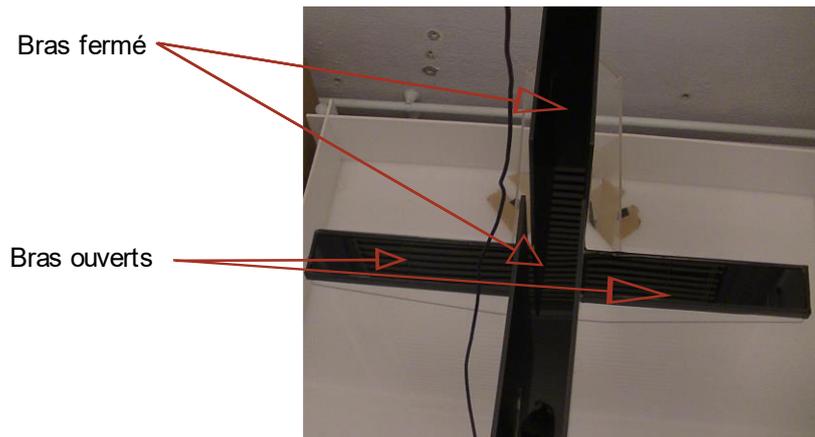


Figure 93. Photographie du dispositif. Le dispositif est surélevé à 75 cm du sol. Il est composé de deux bras « ouverts » (30 x 5 cm) et de deux bras fermés (30 x 5 x 25 cm) reliées par une plate-forme centrale (5 x 5 cm).

L'animal est déposé délicatement au le centre du labyrinthe, la tête orientée entre un bras fermé et un bras ouvert. Il peut explorer librement le dispositif expérimental pendant 5 minutes. A l'aide d'une caméra et du système Anymaze® (Lyon, France) les déplacements de l'animal sont filmés. Ces déplacements sont ensuite analysés avec le logiciel Anymaze®. La distance parcourue et le pourcentage de temps passé dans les bras ouverts sont comptabilisés ainsi que nombre de fois ou l'animal effectue des redressements ou regarde vers le bas dans les bras ouverts (« *Head dipping* »). Ce dernier comportement est considéré comme un indice de prise de risque.

Le dispositif expérimental est nettoyé avec de l'alcool dilué à 10% entre chaque animal.

(6) Test de *Novelty Suppress feeding* (NSF)

Le test de NSF place l'animal dans un contexte de conflit entre la recherche alimentaire et l'exploration d'un nouvel environnement anxiogène. Ce test permet un contexte plus écologique que l'EPM.

Il se déroule dans une cage dont le fond est tapissé de 2 cm de sciure standard propre. Au centre du dispositif est déposé une plaque de plexiglas blanc avec une croquette de nourriture standard fixée en son centre à l'aide de pâte à fixe pour que l'animal ne puisse pas l'emporter dans un coin. La luminosité du dispositif est réglée sur 80 lux dans les coins de la cage et 100 lux au centre (Figure 94)

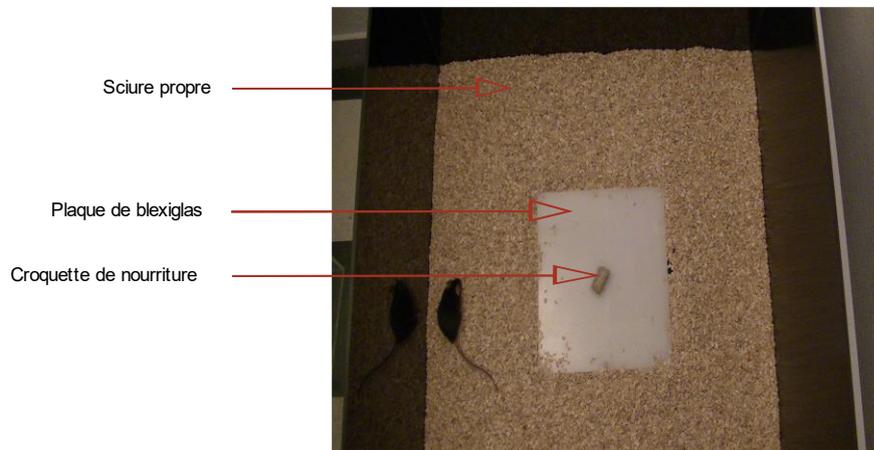


Figure 94. **Photographie du dispositif.** Le test se déroule dans une cage de 50 x 50 x 10 cm de dimension. De la nourriture est placée sur une plaque de plexiglas au centre du dispositif.

Les souris, préalablement privées de nourriture pendant 24h afin d'accroître leur motivation pour se nourrir, sont placées doucement dans un coin de la cage et laissées libre d'explorer l'environnement pendant maximum 10 minutes. La latence de temps avant d'aller croquer la nourriture pour la première fois est mesurée. Immédiatement après, la souris est récupérée et replacée dans sa cage de vie avec une quantité de nourriture préalablement pesée afin de tester sa motivation alimentaire.

La quantité de nourriture consommée dans la cage de vie est mesurée.

2. Motivation et apprentissage en chambre de Skinner chez la souris adulte, impact d'une consommation de substances sucrées ou édulcorées sur une tâche de type FR1.

La Figure 95 présente les résultats des consommations pour tous les groupes. Le nombre de consommation des animaux contrôles (bleu) augmentent à partir de la troisième session (session 1 : 5 ± 0.5 consommations, session 3 : 7 ± 1 consommations)(W – session 1 vs. 3 : $Z=-2.103$, $p=0.0355$) et augmentent à chaque session (session 4 : 10 ± 1 consommations, session 5 : 17 ± 2 , session 6 : 28 ± 2 , session 7 : 38 ± 3 , session 8 : 43 ± 3 , session 9 : 48 ± 3 , session 10 : 53 ± 2)(W – session 3 vs. 4 : $Z=-3.719$, $p=0.0002$, session 4 vs. 5 : -4.145 , $p<0.0001$, session 5 vs. 6 : $Z=-5.034$, $p<0.0001$, session 6 vs. 7 : $Z=-5.083$, $p<0.0001$, session 7 vs. 8 : $Z=-3.439$, $p=0.0006$, session 8 vs. 9 : $Z=-3.260$, $p=0.0011$, session 9 vs. 10 : $Z=-3.531$, $p=0.0004$). Les résultats montrent que les animaux contrôles sont motivés par la récompense alimentaire et sont capables d'apprendre la tâche.

La consommation des différentes boissons sucrées entraîne des modifications significatives dans cette tâche (Anova à mesures répétées : $F_{(4, 139)} = 4.509$, $p=0.0019$).

Le sucre 1% entraînent un nombre de consommation plus importante que les animaux contrôle pour la sixième session (contrôle : 28 ± 2 consommations, sucre : 40 ± 4)(KW – H=14.938, $p=0.0048$, MW – U=362, $p=0.0039$).

Comme les animaux contrôles, les consommateurs de sucre 1% effectuent significativement plus de consommation à partir de la troisième session (session 1 : 5 ± 0.5 consommation, session 3 : 9 ± 1)(W – session 1 vs. 3 : $Z=-3.314$, $p=0.0009$), puis effectuent significativement plus de consommation pour chaque session (session 3 vs. 4 : $Z=-2.516$, $p=0.0119$, session 4 vs. 5 : $Z=-4.292$, $p<0.0001$, session 5 vs. 6 : $Z=-4.048$, $p<0.0001$, session 6 vs. 9 : $Z=-2.562$, $p=0.0104$, session 9 vs. 10 : $Z=-2.819$, $p=0.0048$) excepté pour les septième et huitième jours (session 7 : 42 ± 3 , session 8 : 44 ± 3) (Figure 95).

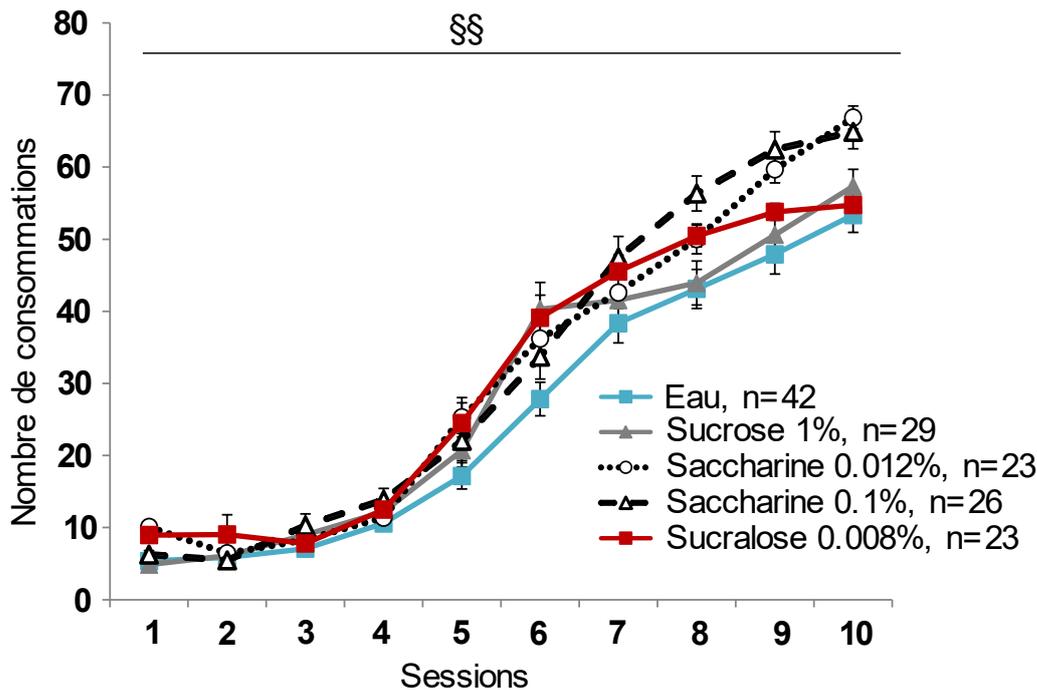


Figure 95. **Impact de la consommation de sucre 1% et des édulcorants sur les performances.** La consommation de saccharine (0.012% et 0.1%) entraîne une augmentation du nombre de consommation. Moyenne \pm SEM. Anova à mesures répétées, §§ $p < 0.01$.

Les deux doses de saccharine entraînent significativement plus de consommation à la fin de la tâche que les animaux contrôles : la dose de 0.012% pour les deux dernières sessions (session 9, contrôle : 48 ± 2 , saccharine 0.012% : 59 ± 5 ; session 10 : contrôle : 53 ± 2 , saccharine 0.012% : 67 ± 2) (KW – session 9 : $H=23.528$, $p < 0.0001$, session 10 : $H=36.175$, $p < 0.0001$; MW – session 9 : $U=278.500$, $p=0.0050$, session 10 : $U=180.500$, $p < 0.0001$) et la dose de 0.1% pour les quatre dernières sessions (KW – session 8 : $H=16.463$, $p=0.0025$; MW – session 8 : $U=270$, $p=0.0005$, session 9 : $U=236.500$, $p < 0.0001$, session 10 : $U+245$, $p=0.0001$). La dose de saccharine 0.012% entraînent également un nombre plus important de consommation pour la première et la sixième session (session 1, saccharine 0.012% : 10 ± 1 , session 6 : 36 ± 2) (KW – session 1 : $H=40.646$, $p < 0.0001$, MW – $U=149$, $p < 0.0001$; MW – session 6 : $U=328.500$, $p=0.0340$).

L'évolution des consommations des deux groupes saccharine \leq est également différente de celle des contrôles (Anova à mesures répétées consommation x session : $F_{(36,1251)}=3.445$, $p < 0.0001$). Les animaux consommateurs de saccharine 0.012% montrent une diminution significative de leur nombre de consommations à la deuxième session (session 2 : 6 ± 1) (W – session 1 vs. 2 : $Z=-3.247$, $p=0.0012$) et augmentent ensuite leur nombre de consommations

(session 3 : 8 ± 1 , session 10 : 67 ± 2)(W- session 2 vs. 3 : $Z=-2.159$, $p=0.0309$, session 3 vs. 5 : $Z=-4.136$, $p<0.0001$, session 5 vs. 6 : $Z=-3.118$, $p=0.0018$, session 6 vs. 7 : $Z=-2.289$, $p=0.0221$, session 7 vs. 8 : $Z=-2.555$, $p=0.0106$, session 8 vs. 9 : $Z=-3.650$, $p=0.0003$, session 9 vs. 10 : $Z=-4.197$, $p<0.0001$) excepté à la quatrième session (session 4 : 11 ± 1).

Les animaux consommateurs de saccharine 0.1% effectuent plus de consommations à partir de la quatrième session (session 4 : 13 ± 2)(W – session 1 vs. 4 : $Z=-3.403$, $p=0.0007$) et augmentent leur nombre de consommation pour toutes les sessions excepté la dernière (W – session 4 vs. 5 : $Z=-3.188$, $p=0.0014$, session 5 vs. 6 : $Z=-3.686$, $p=0.0006$, session 6 vs. 7 : $Z=-3.518$, $p=0.0004$, session 7 vs. 8 : $Z=-4.200$, $p<0.0001$, session 8 vs. 9 : $Z=-3.441$, $p=0.0006$).

Enfin, la consommation de sucralose 0.008% entraîne des consommations significativement supérieures à celles des contrôles pour la première et sixième session (sucralose, session 1 : 9 ± 1 , session 6 : 39 ± 3)(MW – session 1 : $U=191$, $p<0.0001$, session 6 : $U=263$, $p=0.0013$) et n'augmentent leur nombre de consommations qu'à partir de la quatrième session (session 4 : 13 ± 1)(W- session 1 vs. 4 : $Z=-2.114$, $p=0.0345$) jusqu'à l'avant dernière (W – session 4 vs. 5 : $Z=-3.939$, $p<0.0001$, session 5 vs.6 : $Z=-4.152$, $p<0.0001$, session 6 vs. 7 : $Z=-3.071$, $p=0.0021$, session 7 vs. 8 : $Z=-2.631$, $p=0.0085$, session 8 vs. 9 : $Z=-2.935$, $p=0.0033$).

Ainsi, les consommations de substances sucrées ou édulcorées n'altèrent pas la capacité des animaux à apprendre une tâche pour obtenir une récompense alimentaire, au contraire, la consommation de saccharine semble induire une plus grande sensibilité à la récompense alimentaire et une plus grande motivation pour l'obtenir.

3. Impact de la consommation des substances sucrées ou édulcorées, sucre 1% et saccharine 0.1%, chez la souris à partir de l'adolescence

La consommation précoce des substances un nombre de consommation plus élevé dès la première session (Anova à mesures répétées – $F_{(2, 113)} = 8.919, p=0.0003$; KW – $H=22, 976, p<0.0001$)(Figure 96).

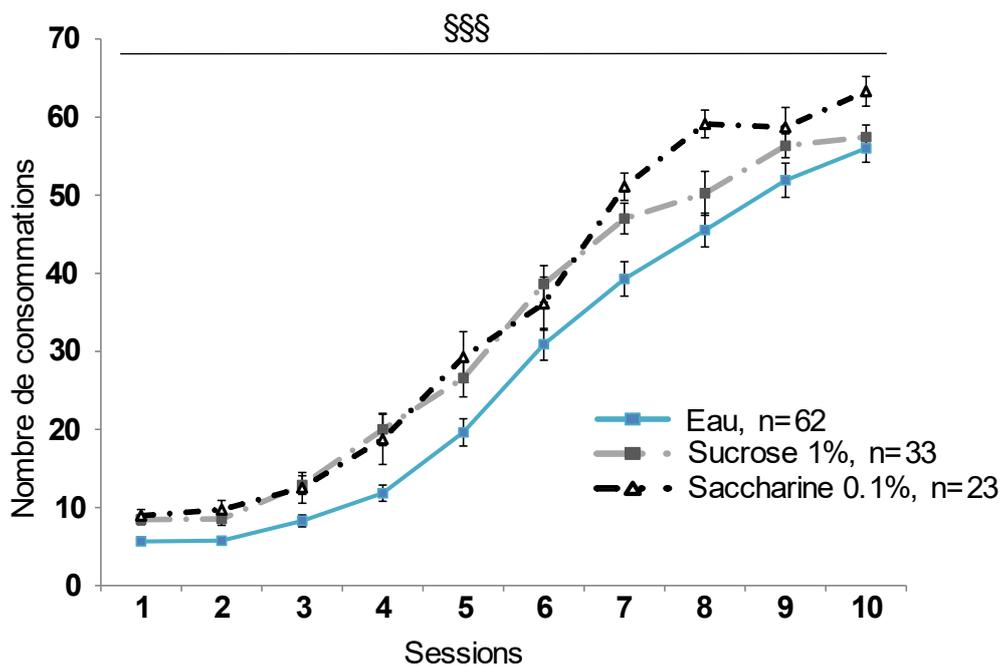


Figure 96. **Impact des consommations de substances sucrées ou édulcorées à partir de l'adolescence sur les consommations.** La consommation de sucre 1% ou de saccharine 0.1% à partir de l'adolescence entraînent significativement plus de consommations que les contrôles (bleu). Moyenne \pm SEM. Anova à mesures répétées, §§§ $p<0.001$.

Ce nombre de consommation effectué par les animaux consommateurs de substances sucrées demeure significativement plus élevé pendant toute la tâche excepté pour l'avant dernière session pour la saccharine 0.1% et les deux dernières sessions pour le sucre 1% (KW – session 2 : $H=13.920, p=0.0009$, session 3 : $H=14.112, p=0.0009$, session 5 : $H=15.016, p=0.0005$, session 6 : $H=9.502, p=0.0086$, session 7 : $H=7.196, p=0.0274$, session 8 : $H=15.144, p=0.0005$, session 10 : $H=6.823, p=0.0330$; MW – sucre, session 1 : $U=579, p=0.0005$, session 2 : $U=650.500, p=0.0036$, session 3 : $U=554, p=0.0002$, session 4 : $U=535, p=0.0001$, session 5 : $U=706.500, p=0.0134$, session 6 : $U=684.500, p=0.0081$, session 7 : $U=715.500, p=0.0274$;

saccharine 0.1%, session 1 : $U=286$, $p<0.0001$, session 2 : $U=401.500$, $p=0.0021$, session 3 : $U=501.500$, $p=0.0364$, session 4 : 495.500 , $p=0.0314$, session 5 : $U=463.500$, $p=0.0136$, session 7 : $U=359$, $p=0.0010$, session 8 : $U=330$, $p=0.0002$, session 10 : $U=475$, $p=0.0186$).

4. Consommation alimentaire et comportements spontanés

Nous avons testé des comportements naturels chez le modèle murin, à savoir le comportement alimentaire et les comportements spontanés d'exploration d'un environnement nouveau.

A. Test de la consommation alimentaire

La consommation de sucre 1%, de saccharine 0.1% ou de sucralose 0.008% n'entraînent aucune différence significative de la consommation alimentaire des animaux (KW – $H=2.438$, $p=0.4865$)(Figure 97).

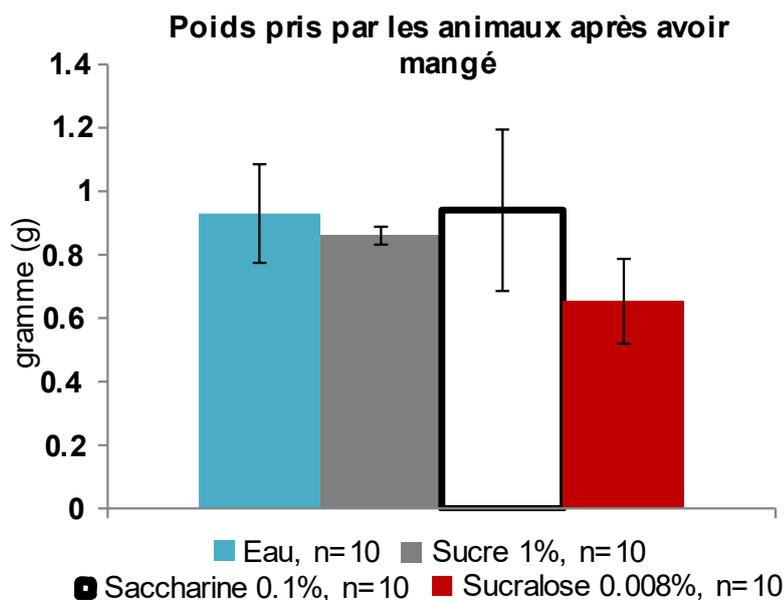


Figure 97. **Consommation alimentaire.** Moyenne \pm SEM. Test non-paramétrique de Kruskal Wallis, NS $p>0.05$.

B. Test des comportements spontanés

Les animaux consommateurs de saccharine 0.012% effectuent significativement moins de redressement et moins de déplacement (franchissement de ligne) que les contrôles (KW – redressements : $H=7.620$, $p=0.0221$, déplacements : $H=6.480$, $p=0.0392$; MW –contrôle vs. saccharine, redressements : $U = 0$, $p=0.0090$, déplacements : $U=1$, $p=0.0163$)(Figure 98) .

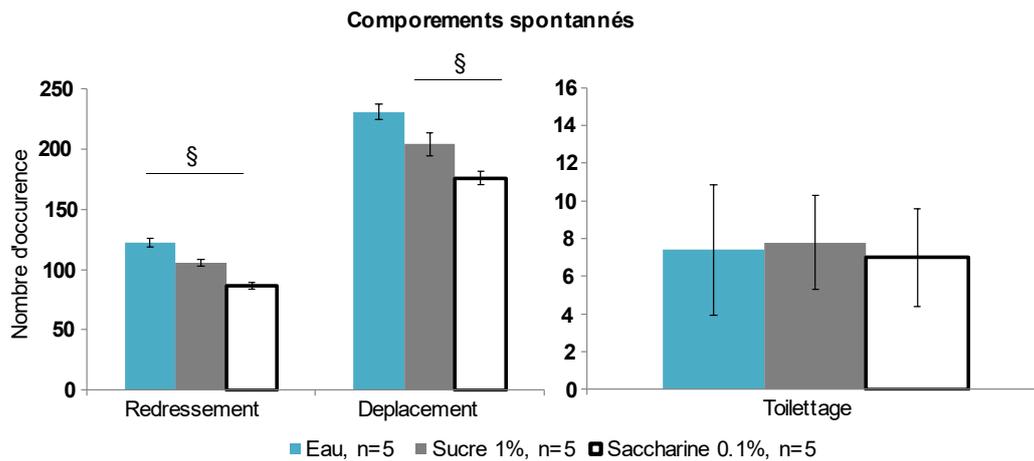


Figure 98. **Comportements spontanés.** Moyenne \pm SEM. Test non-paramétrique de Kruskal Wallis, § $p < 0.05$.

Ainsi, à la différence des tests de MGT et de la tâche appétitive en chambre de Skinner où les consommateurs de saccharine étaient plus rapides, ils sont, ici, moins actifs en l'absence de motivation alimentaire.

5. Consommation de substances sucrées ou édulcorées et anxiété

Afin de déterminer si les modifications comportementales observées, notamment la rigidité comportementale en MGT, sont dues à une anxiété accrue, le labyrinthe en croix surélevé (*Elevated Plus Maze*, EPM) et le NSF ont été utilisés.

A. EPM

Il n'y a pas de différence entre les groupes lors de l'EPM, du pourcentage de temps passé dans les bras ouverts (KW – H=0.170, p=0.9183), ni de distance parcourue dans les bras ouverts (KW- H=0.221, p=0.8956). Ni le sucre 1% ni la saccharine 0.1% n'entraînent de comportement anxieux lors du test d'EPM, ni de comportements risqués : il n'y a pas non plus de différence du nombre de « *head dipping* » (KW – H=0.960, p=0.6188) ni de redressement des animaux (KW – H=0.665, p=0.7171)(Figure 99).

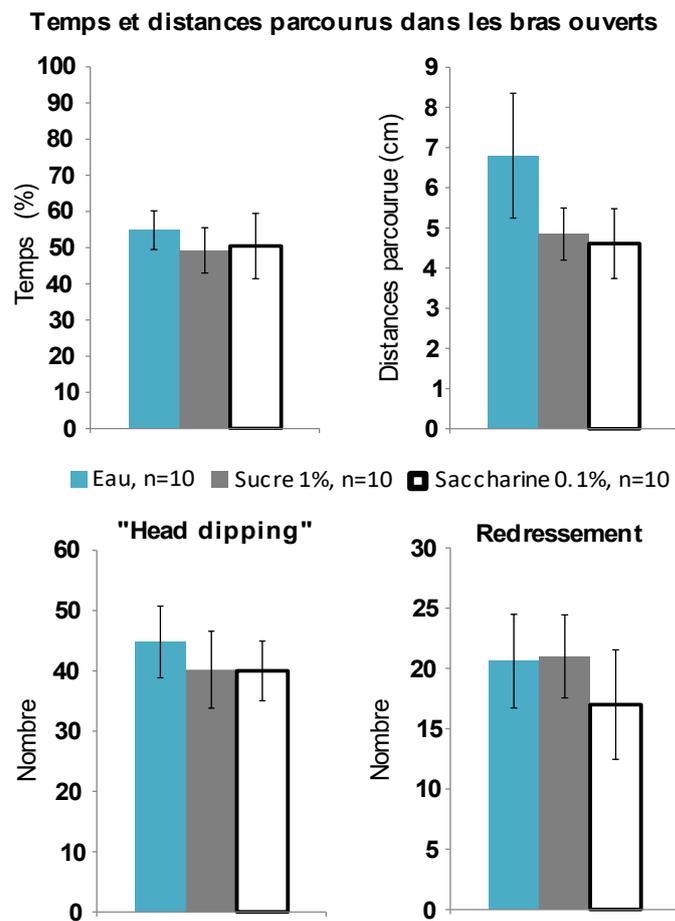


Figure 99. **Comportements anxieux ou risqués.** Ni le sucre 1% ni la saccharine 0.1% n'entraînent de différence de temps passé dans les bras ouverts (en haut à gauche), de distance parcourue dans les bras ouverts (en haut à droite), du nombre de « *head dipping* » (en bas à gauche) ni du nombre de redressement (en bas à droite). Moyenne \pm SEM.

B. NSF

Il n’y a pas non plus de différence lors du NSF, ni de latence pour aller manger ni de consommation dans la cage de vie entre les groupes (KW – latence : $H=7.267$, $p=0.0639$, consommation : $H=3.843$, $p=0.2789$)(Figure 100), ni entre les contrôles et les consommateurs de sucralose (MW – latence : $U=14$, $p=0.7341$, consommation : $U=11.500$, $p=0.4447$)(Figure 100).

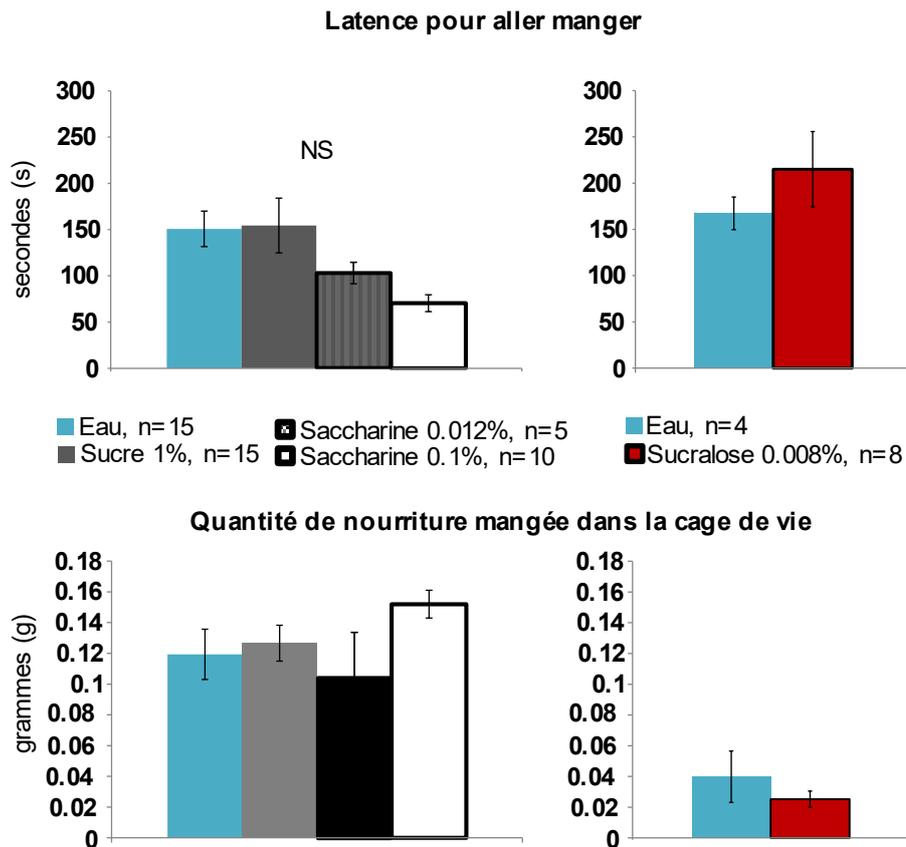


Figure 100. **Comportements anxieux et consommation alimentaire.** Ni le sucre 1% ni la saccharine 0.012% et 0.1% n’entraînent de différence de latence pour aller manger (en haut à gauche) ou de quantité de nourriture consommée dans la cage de vie (en bas à gauche), le sucralose 0.008% n’entraîne pas non plus de différence de latence (en haut à droite) ni de la quantité de nourriture consommée (en bas à droite). Moyenne \pm SEM. Test non-paramétrique de Kruskal Wallis, NS $p>0.05$.

La consommation continue des substances sucrées ou édulcorées n’entraînent pas particulièrement de comportements anxieux chez le modèle murin.

6. Evolution des préférences après consommation

Afin de déterminer les doses de substances sucrées ou édulcorées que nous allions utiliser, nous avons effectué des tests de préférence, notamment entre l'eau, le sucre 1% et la saccharine 0.1% (I.1). Nous nous sommes alors posé la question du devenir de ses préférences à la suite des différentes consommations.

Les préférences des animaux adultes consommateurs pendant 5 semaines de saccharine 0.1% et de sucralose 0.008% restent identiques à celles des animaux contrôles : ils préfèrent le sucre 1% et la saccharine 0.1% à l'eau, la saccharine 0.1% au sucre 1%. Cependant, les animaux consommateurs de sucre 1% ne préfèrent pas la saccharine 0.1% par rapport au sucre 1% contrairement aux contrôles ($W - Z = -0.05$, $p = 0.9994$) (Figure 101).

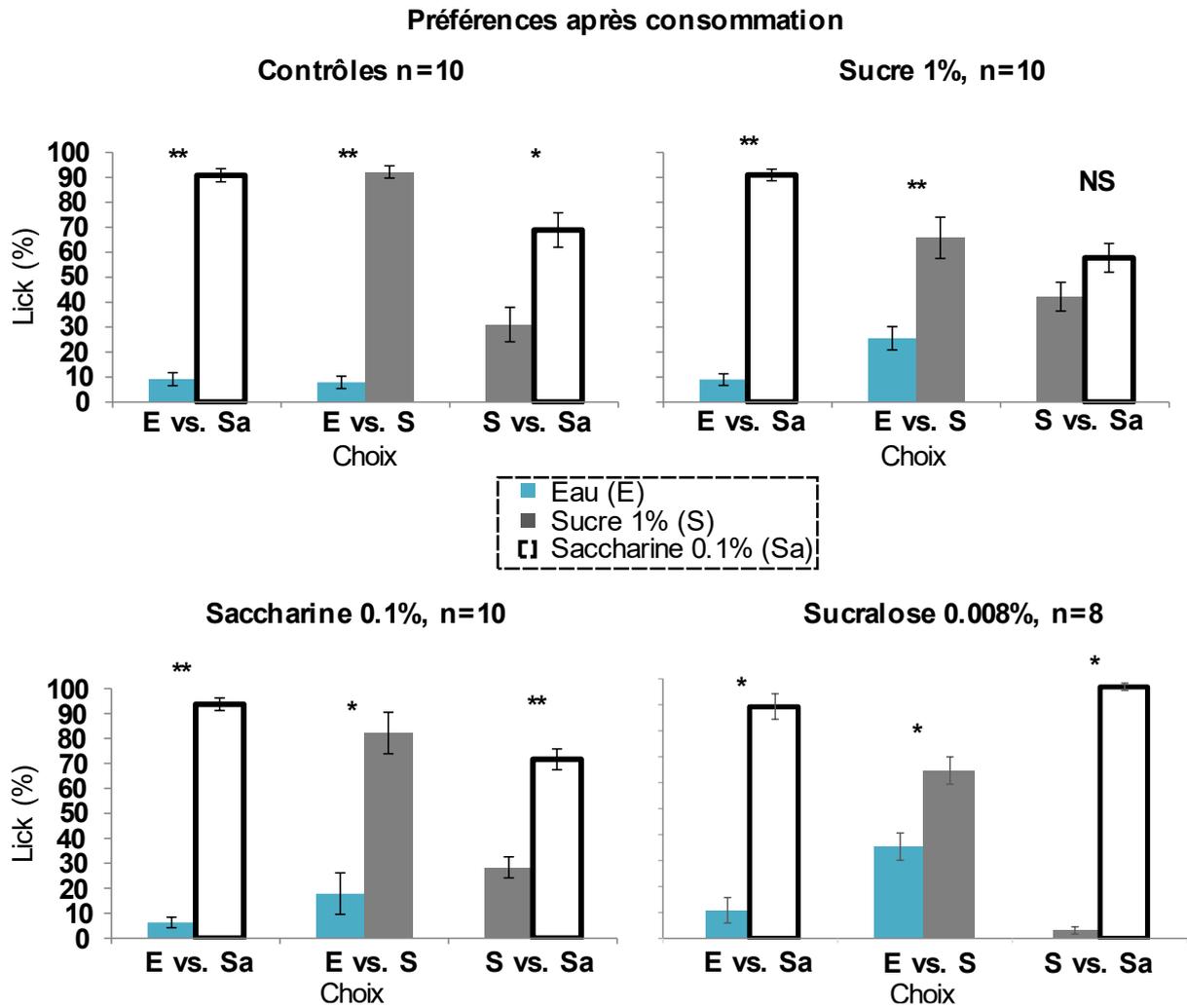


Figure 101. **Préférences des animaux adultes après la consommation de substance sucrées pendant 5 semaines.** Les animaux sucre 1% ne préfèrent plus la saccharine 0.1% par rapport au sucre 1%. Moyenne \pm SEM. Test non paramétrique de rang de Wilcoxon, * $p < 0.05$, ** $p < 0.01$.

Résumé

Dans cette troisième partie, nous avons pu montrer que la consommation **d'aucune des substances sucrées et édulcorées n'impacte l'anxiété des animaux, ni les comportements alimentaires.**

Ces consommations, qu'elles aient débuté chez l'adulte ou l'adolescent, **n'entravent pas l'apprentissage et la motivation** à effectuer une tâche appétitive en chambre de Skinner, tous les animaux, quelle que soit leur consommation, apprennent à effectuer des « *nosepoke* » afin d'obtenir une récompense et augmentent leur nombre de consommations au fur et à mesure de la tâche.

Cependant, les animaux **consommateurs de saccharine augmentent de manière significative leur nombre de consommations** par rapport aux autres animaux.

Bien que les animaux consommateurs de saccharine effectuent plus de consommation dans la tâche appétitive et sont plus rapides à effectuer leur choix lors du MGT, la consommation de **saccharine 0.012%** entraînent une **activité significativement moindre** lors d'un test de comportement spontanés lorsqu'il n'est pas associé à une récompense alimentaire.

Enfin, nous avons testé la préférence pour l'eau, le sucre 1% ou la saccharine 0.1% après la consommation de substances sucrées et édulcorées. Seule la consommation de sucre 1% semble altérer la préférence « normale » obtenues chez les animaux contrôles pour la saccharine 0.1% par rapport au sucre 1%.

Il est tout de même à prendre en compte que les expérimentations du contrôle de l'anxiété, des comportements spontanés et des préférences **sont à compléter** pour avoir **un effectif plus important d'animaux** mais également afin **de tester toutes les substances** et toutes les doses.

Chapitre 2 : Etude de la Neurochimie et de l'activité cérébrale : recherche de marqueurs de la perturbation de la prise de décision

Objectif : Après l'étude des comportements la question s'est posée de mieux comprendre les modifications induites par la consommation de substances sucrées ou édulcorées ainsi que de savoir si ces modifications comportementales s'accompagnent d'altérations des réseaux et voies monoaminergiques associés.

Nous avons testé l'impact des consommations de substances sucrées ou édulcorées sur l'activité neuronale des structures cérébrales associées à la prise de décision ainsi qu'au système de la récompense par immunohistochimie. Nous avons également étudié les niveaux de monoamines cérébrales par HPLC en collaboration avec Jacques Callebert (hôpital de la Riboisière, Paris, France), ainsi que l'expression des récepteurs dopaminergique en collaboration avec Cédric Florian (CRCA, Toulouse, France)

Enfin, dans le but de contrôler un potentiel effet du métabolisme sur les comportements, nous avons testé la glycémie, l'insulinémie, l'expression des récepteurs à la ghréline, à l'insuline et au goût sucré T1R2-T1R3 ainsi que le marqueur d'inflammation IL6 des animaux, en collaboration avec l'équipe du Pr. Mohammed Taouis (Institut des Neurosciences de Paris Saclay, Orsay, France).

I. Activité neuronale des régions clés de la prise de décision et du système de la récompense.

Nous avons testé l'activité neuronale des animaux dans deux conditions. Une première expérience a été conduite à la suite d'une tâche appétitive en chambre de Skinner dans le but d'avoir un aperçu de l'état d'activation neuronale des animaux à un instant t avant la tâche de MGT.

La seconde condition testée a été conduite sur des animaux pris directement dans leur cage de vie afin de tester le niveau d'activation des neurones à l'état basal, sans aucune tâche

comportementale particulière.

1. Matériel et Méthodes

Animaux – 67 animaux C57bl6/J mâles âgés d'environ 9 semaines ont été utilisés.

- 35 après une tâche appétitive en chambre de Skinner : 10 consommateurs de sucre 1%, 8 de saccharine 0.012% et 8 de saccharine 0.1%.
- 26 pour la condition basale : 8 animaux contrôles, 7 consommateurs de sucre 1%, 4 de saccharine 0.012% et 7 de saccharine 0.1%.

Les animaux ont consommé les substances sucrées ou édulcorées pendant au moins 4 semaines avant la perfusion et le prélèvement des cerveaux (Figure 102).

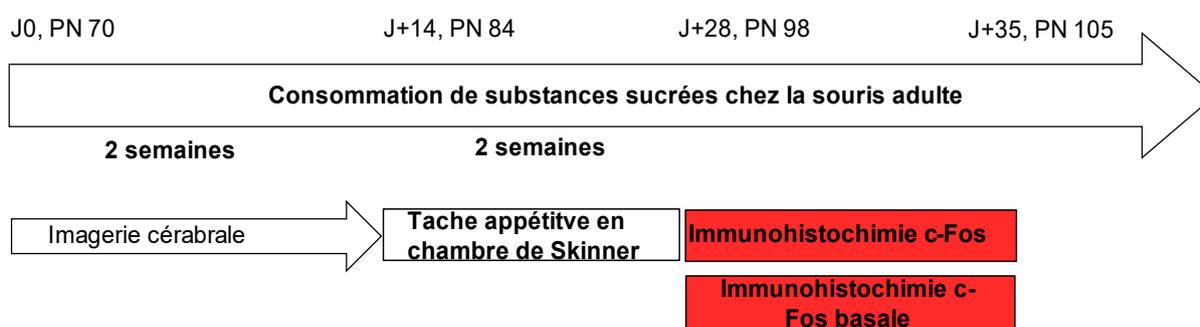


Figure 102. Schéma du déroulement de l'immunohistochimie c-Fos après la tâche appétitive en chambre de Skinner et à l'état basal.

A. Immunohistochimie c-Fos

Pour l'expérimentation en condition basale, les animaux ont été pris dans leur cage de vie et anesthésiés immédiatement avec une injection intrapéritonéale de dolethal (0.1mL pour 10 mg de souris ; pour 5mL de solution finale : 2mL de doléthal complété avec 3mL de NaCl).

Pour l'expérimentation après la tâche comportementale, les animaux ont été anesthésiés de la même manière 90 minutes après la fin de la tâche comportementale. Ce minutage permet la synthèse de la protéine c-Fos (gène d'expression précoce) dans les noyaux activés (Chauveau et al., 2014).

Après anesthésie, les souris ont immédiatement été perfusées de façon trans-cardiaque avec 20 mL de tampon phosphate saline (PBS) puis avec 50mL de paraformaldéhyde à 4% (PFA). Les cerveaux ont été prélevés et fixés dans du PFA pendant 24 heures puis conservés dans une

solution de PBS à 4°C. Les cerveaux ont été coupés en coupes coronales de 40µm au vibratome (Leica, VT1000E). Les coupes ont été cryo-protégées avec une solution d'amaral (30% de glycérol, 30% d'éthylène glycol, 25% de tampon phosphate à 0.4M, 15% d'eau distillée) et conservées à -20°C avant l'immunohistochimie.

Pour l'immunohistochimie les coupes ont été rincées 3x10 minutes au PBS. Ensuite, les peroxydases endogènes ont été neutralisées pendant 10 minutes avec de l'eau distillée contenant 20% de MeOH et 3% de H₂O₂. Après 5 minutes de rinçage dans l'eau distillée et 5 minutes dans le PBS, les coupes ont été rincées pendant 10 minutes au PBST (PBS avec 0.2% de Triton X-100). Afin de bloquer les sites non-spécifiques, les coupes ont été incubées avec un tampon de blocage préparé avec du PBST et 5% de Sérum normal de chèvre (NGS) pendant 1 heure. Le marquage immunohistochimique a été effectué avec un anticorps IgG polyclonal de lapin anti-c-Fos d'humain, de souris et de rat (c-Fos Polyclonal ANTIBODY, Proteintech®, Manchester, United Kingdom) dilué au 1/3000 dans la même solution utilisée pour bloquer les sites non spécifiques (PBS avec 3% NGS) pendant 48 heures. Après 3x10 minutes de rinçage au PBS, les coupes ont été incubées pendant 90 minutes avec l'anticorps secondaire biotinylé (biotin goat anti-rabbit (H+L), Eurobio Ingen) dilué au 1/200 dans du PBS avec 3% de NGS. Après 3x10 minutes de rinçage au PBST, les coupes ont été incubées 90 minutes avec le kit ABC Vectasin® diluée au 1/800 dans du PBST. Ensuite, les coupes ont été rincées au PBST et la révélation est effectuée grâce au kit Vector Vip (Vectasin®) pendant 4 à 10 minutes. Après rinçage, les coupes ont été montées sur des lames adhésives séries 3 (Trajan Scientific and Medical, Ringwood, Australia) et déshydratées avec du Xylène et montées avec la solution Eukitt.

B. Quantification du marquage régionale de la protéine c-Fos

Les noyaux c-Fos positifs ont été comptés avec le logiciel ICY (<http://icy.bioimageanalysis.org/>) après l'acquisition d'images avec une caméra digitale (Nikon DXM 1200) sur un microscope Olympus BX600 couplé au logiciel (Mercator Pro : explora Nova, La Rochelle France). L'utilisation d'un objectif 10x Plan Apo permet d'avoir une bonne résolution pour l'immunohistochimie c-Fos. Le focus a été mis sur la face supérieure de chaque coupe avant la numérisation. Chaque région d'intérêt (ROI) a été délimitée pour chaque structure avec l'aide de l'atlas de souris (Paxinos & Franklin, 2004). Le logiciel ICY compte directement le nombre de neurones marqués dans les ROIs. La densité de cellules par millimètre carré a été calculé

ensuite. Les ROIs choisies incluent les structures connues pour être impliquées dans la prise de décision, l'exploration de la nouveauté, le système de la récompense, les émotions et la nutrition (Avale et al., 2011; Ledoux, 2000; Nectow et al., 2017) : cortex prélimbique (PrL), infralimbique (IL), orbitofrontal latéral, médian, dorsolateral et ventral (OFC), le noyau accumbens (NAcc), le caudé putamen (CPU), le noyau basolatéral de l'amygdale (Amg), l'hippocampe (HPC), le cortex moteur (Mot), le cortex cingulaire (Cing), le cortex insulaire antérieure granulaire et agranulaire dorsal et ventral (Ins), le cortex gustatif (CG), distingué de l'insula antérieur grâce aux articles de Chen et al., 2011; Fletcher et al., 2017, ainsi que l'hypothalamus latéral (LH). Les figures 7, 8 et 9 de l'atlas de souris (Paxinos & Franklin, 2004) ont été choisie pour l'analyse du PrL et de l'OFC. Les figures 17, 18 et 19 ont été choisies pour l'analyse du PrL, IL, Cing, Mot, Ins, GC, NAcc, CPU et les figures 41, 42 et 43 pour analyser la BLA, Amy, HPC et LH.

2. Activité neuronale chez les animaux adultes après une tâche

Seuls les résultats pour la consommation de sucre 1%, de saccharine 0.012% et de saccharine 0.1% sont exposés ici. En raison d'un problème avec les anticorps anti-c-Fos utilisés nous n'avons pas pu compléter ces résultats avec la consommation de sucralose 0.008%. Cependant, ces données pourront être obtenues ultérieurement après des essais pour de nouveaux anticorps, les coupes de cerveaux étant conservées.

La Figure 103 montre qu'à la suite d'une tâche appétitive en chambre de Skinner, l'expression de la protéine c-Fos dans le cortex orbitofrontal est significativement diminuée par la consommation de sucre 1% et de saccharine 0.012% et 0.1% (KW – H=11.793, sucre 1% : U=6, p=0.0039, saccharine 0.012% : U=10, p=0.0209, saccharine 0.1% : U=13, p=0.0460).

Pour les autres structures d'intérêt, la consommation de sucre 1% et celle de saccharine (0.012% ou 0.1%) ont des effets divergeant.

La consommation de sucre 1% entraine une diminution de l'expression de la protéine c-Fos dans le cortex pré- limbique (PrL), dans le noyau accumbens (NAcc) et dans le striatum dorsal (CPU) et provoque une augmentation de l'expression de la protéine dans le noyau basolatéral de l'amygdale (KW – PrL : H=15.179, p=0.0017, NAcc : H=10.036, p=0.0183, CPU : H=13.575, p=0.0054, BLA : H=17.166, p=0.0007 ; MW – PrL : U=9, p=0.0094, NAcc, U=10, p=0.0124, CPU :

U=6, p=0.0181, BLA : U=6, p=0.0109).

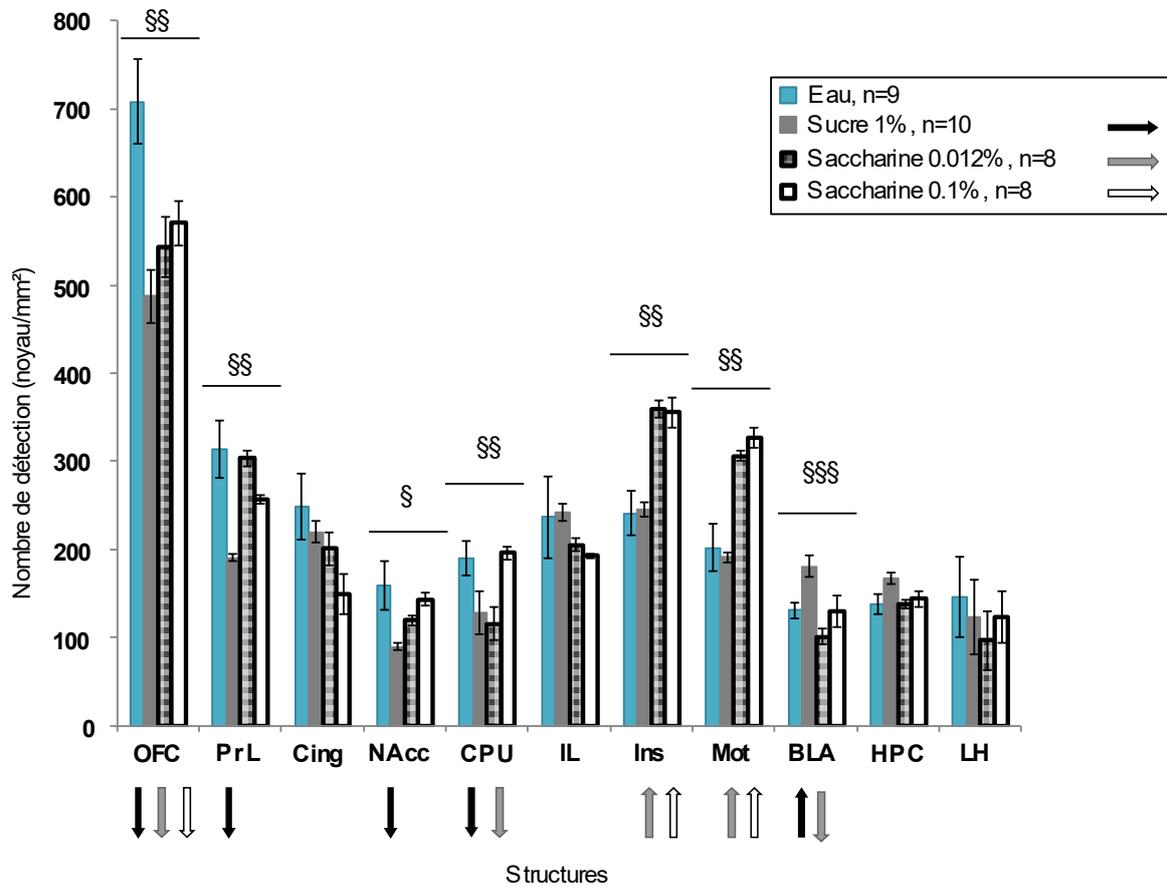


Figure 103. **La consommation de substance sucrées perturbe l'activité neuronale après une tâche appétitive.** Moyenne \pm SEM. Test non paramétrique de Kruskal-Wallis, § $p < 0.05$, §§ $p < 0.01$, §§§ $p < 0.001$. OFC : Cortex orbitofrontal, PrL : cortex pré- limbique, Cing : cortex cingulaire, NAcc : Noyau Accumbens, CPU : striatum, IL : cortex infra- limbique, Ins : Insula antérieure, Mot : cortex moteur, BLA : Noyau Basolatéral de l'amygdale, HPC : Hippocampe, LH : Hypothalamus latéral.

A la différence, la consommation de saccharine, quelle que soit la dose, entraîne une augmentation de l'activité dans le cortex moteur (Mot) ainsi que dans l'insula antérieure (Ins)(KW – Mot : $H=14.005$, $p=0.0029$, Ins : $H=15.406$, $p=0.0015$; MW – saccharine 0.012%, Mot : $U=4$, $p=0.0055$, Ins : $U=8$, $p=0.0206$, saccharine 0.1%, Mot : $U=3$, $p=0.0067$, Ins : $U=2$, $p=0.0084$).

De plus, l'insula antérieure est le siège du cortex gustatif (X. Chen et al., 2011; Fletcher et al., 2017). De ce fait, après les résultats obtenus sur l'insula antérieure, l'expression de la protéine c-Fos a été mesurée plus précisément. Ces données ont ainsi pu montrer que l'augmentation de l'activité neuronale dans l'insula antérieure par la consommation de saccharine (quelle que soit

la dose) concerne à la fois le cortex gustatif (CG) et le reste de l'insula antérieure (Ins)(KW – CG : $H=13.810$, $p=0.0032$, IA : $H=11.931$, $p=0.0076$; MW – CG, Saccharine 0.012% : $U=1$, $p=0.0043$, Saccharine 0.1% : $U=8$, $p=0.0350$; Ins, Saccharine 0.012% : $U=8$, $p=0.0389$, Saccharine 0.1% : $U=8$, $p=0.0206$)(Figure 104).

Cependant, la consommation de saccharine 0.012% entraîne, comme celle de sucre 1%, une diminution de l'activité du striatum dorsal. Cette dose de saccharine entraîne également une diminution de l'activité du noyau basolatéral de l'amygdale (MW – CPU : $U=3$, $p=0.0101$, BLA : $U=10$, $p=0.0209$).

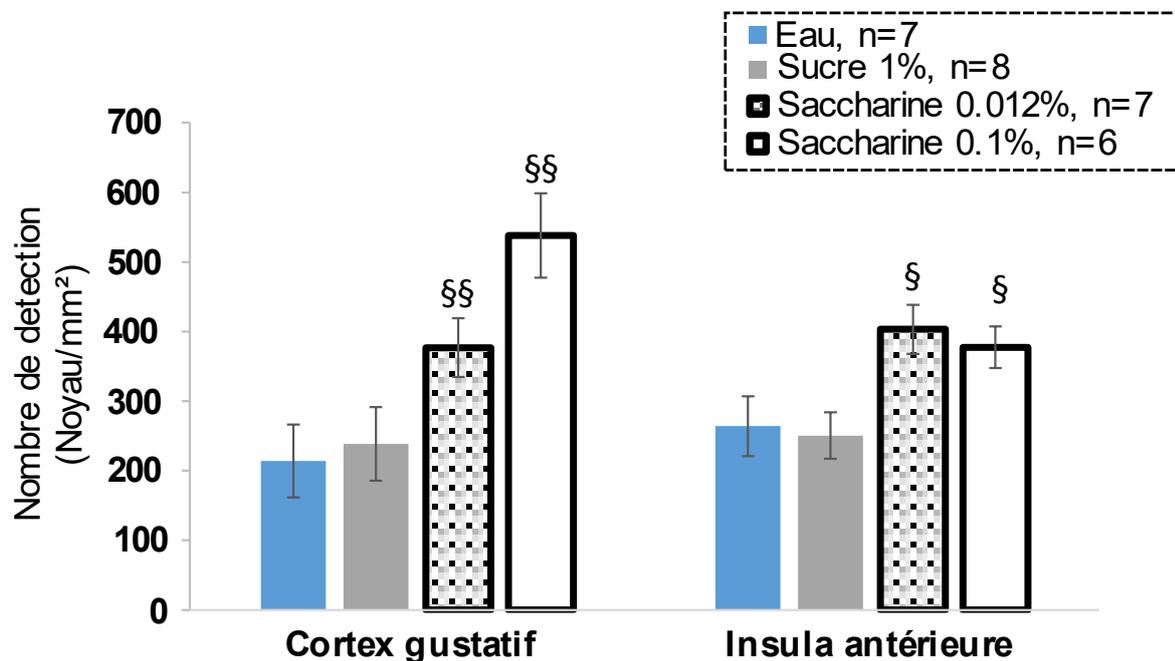


Figure 104. **Impact de la consommation sur l'activité du cortex gustatif et de l'insula antérieure.** Moyenne \pm SEM. Test non paramétrique de Mann-Whitney, § $p<0.05$, §§ $p<0.01$.

Le striatum peut être fonctionnellement divisé en deux parties, le striatum dorsal médian et le striatum dorsal latéral qui seront respectivement plus impliqués dans les comportements dirigés vers un but ou vers des comportements routiniers, guidés par l'habitude (Gremel & Costa, 2013).

Les données obtenues pour le striatum dorsal ont donc été affinées en divisant striatum dorso-médian (SDM) et striatum dorso-latéral (SDL).

Ainsi, la Figure 105 montre que la diminution de l'activité neuronale dans le striatum dorsal induite par la consommation de sucre 1% ou de saccharine 0.012% concerne uniquement le

striatum dorso médian (KW – SDM : $H=14.305$, $p=0.0064$; MW – Sucre 1% : $U=8$, $p=0.0117$, Saccharine 0.012% : $U=3$, $p=0.0067$).

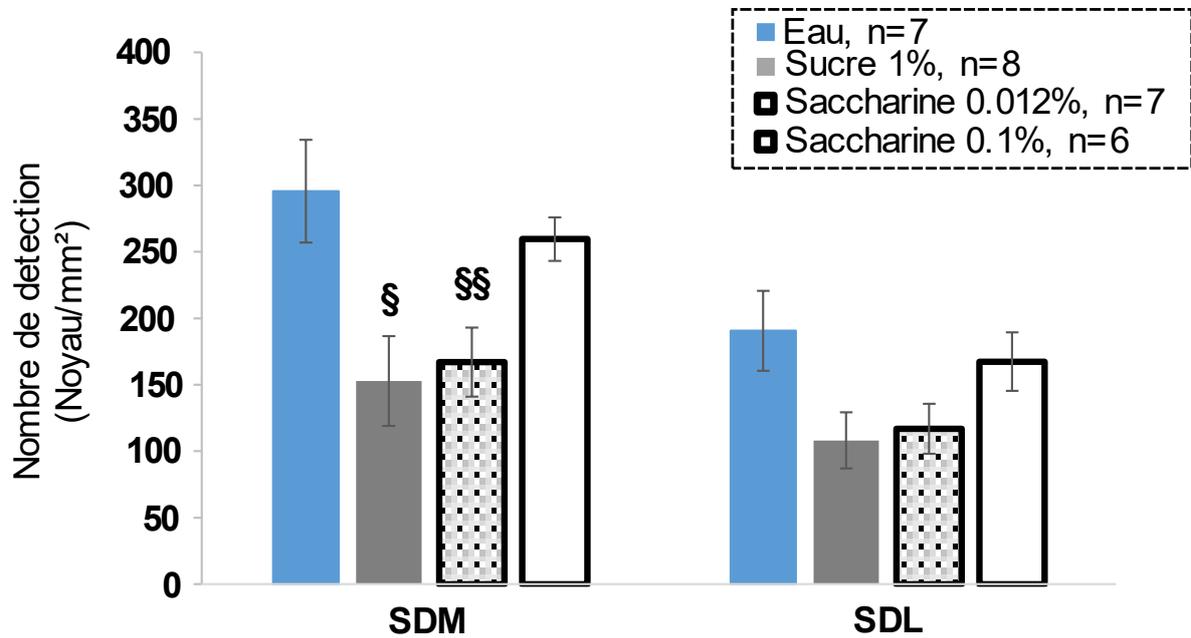


Figure 105. **La consommation de sucre 1% et de saccharine 0.012% impacte l'activité du striatum dorso médian.** Moyenne \pm SEM. Test non-paramétrique de Mann-Whitney, § $p < 0.05$, §§ $p < 0.01$. SDM : Striatum dorso-médian, SDL : Striatum dorsolatéral.

3. Activité neuronale chez les animaux adultes à l'état basal

Aucune différence significative de l'expression de la protéine c-Fos dans les structures d'intérêt n'est observée à l'état basal (KW – OFC : $H=2.418$, $p=0.4902$, PrL : $H=4.069$, $p=0.2541$, NuAcc : $H = 2.490$, $p=0.4772$, Cing : $H=1.966$, $p=0.5794$, CPU : $H=3.136$, $p=0.3712$, IL : $H=0.756$, $p=0.8599$, Ins : $H=0.756$, $p=0.8599$, Mot : $H=4.861$, $p=0.1823$, BLA : $H=1.906$, $p=0.5921$, HPC : $H=2.270$, $p=0.5183$, LH : $H=2.112$, $p=0.5495$)(Figure 106).

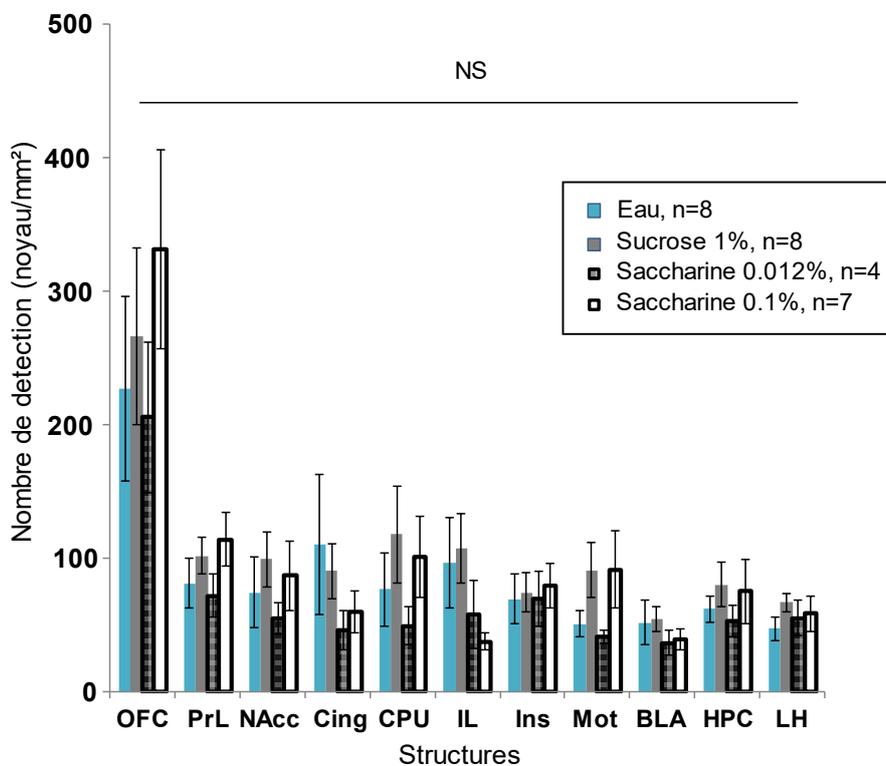


Figure 106. **Impact de la consommation sur l'activité neuronale à l'état basal.** Aucune différence n'est observable entre l'activité neuronale des animaux consommateurs de substances sucrées ou édulcorées et les animaux contrôles. Moyenne \pm SEM. Test non paramétrique de Kruskal-Wallis, NS $p>0.05$. OFC : Cortex orbitofrontal, PrL : cortex prélimbique, Cing : cortex cingulaire, NAcc : Noyau Accumbens, CPU : striatum, IL : cortex infralimbique, Ins : Insula antérieure, Mot : cortex moteur, BLA : Noyau Basolatéral de l'amygdale, HPC : Hippocampe, LH : Hypothalamus latéral.

II. Perturbation du système de la récompense par la consommation de substances sucrées ou édulcorées et transmissions monoaminergiques.

Nous nous sommes également intéressés conséquences de la consommation de sucre et d'édulcorants sur les voies monoaminergiques.

Deux approches ont été utilisées : 1) mesurer les niveaux de monoamines cérébrales dans le cortex préfrontal, le striatum et l'hippocampe par HPLC. à l'âge adulte après une consommation courte ou longue, et après des consommations débutant à l'adolescence ; 2) mesurer l'effet sur l'expression des récepteurs de la dopamine grâce à la RTPCRq.

1. Matériels et méthodes

Animaux : 117 animaux C57Bl6/J ont été utilisé (Figure 107).

- 76 pour le dosage des monoamines :
 - o 38 ont consommé pendant 5 semaines à l'âge adultes dont 13 (5 + 8) n'ont consommé que de l'eau, 5 ont consommé du sucre 1%, 5 de la saccharine 0.012% et 8 de la saccharine 0.1%, enfin 7 ont consommé du sucralose 0.008%⁵.
 - o 19 des animaux ont consommé à partir de l'adolescence, 4 n'ont consommé que de l'eau, 8 ont consommé du sucre 1% et 7 de la saccharine 0.1%,
 - o 19 des animaux ont consommé les substances sucrées ou édulcorées à l'âge adulte pendant 9 semaines dont 4 n'ont consommé que de l'eau, 7 ont consommé du sucre 1% et 8 de la saccharine 0.1%.
- 41 pour le dosage en RTPCRq (*retrotranscription quantitative protein chain reaction*) des ARNm des récepteurs de la dopamine DRD1 et DRD2 et du transporteur de la dopamine DAT. 10 n'ont consommé que de l'eau, 10 du sucre 1%, 11 de la saccharine 0.1% et 10 de la saccharine 0.012%.

⁵ Le dosage des monoamines chez les animaux consommateur de sucralose 0.008% a été effectué plus tardivement que les autres consommations avec un nouveau groupe contrôle (n=8), c'est pourquoi ces données sont représentées sur un graphique à part des autres substances de consommation.

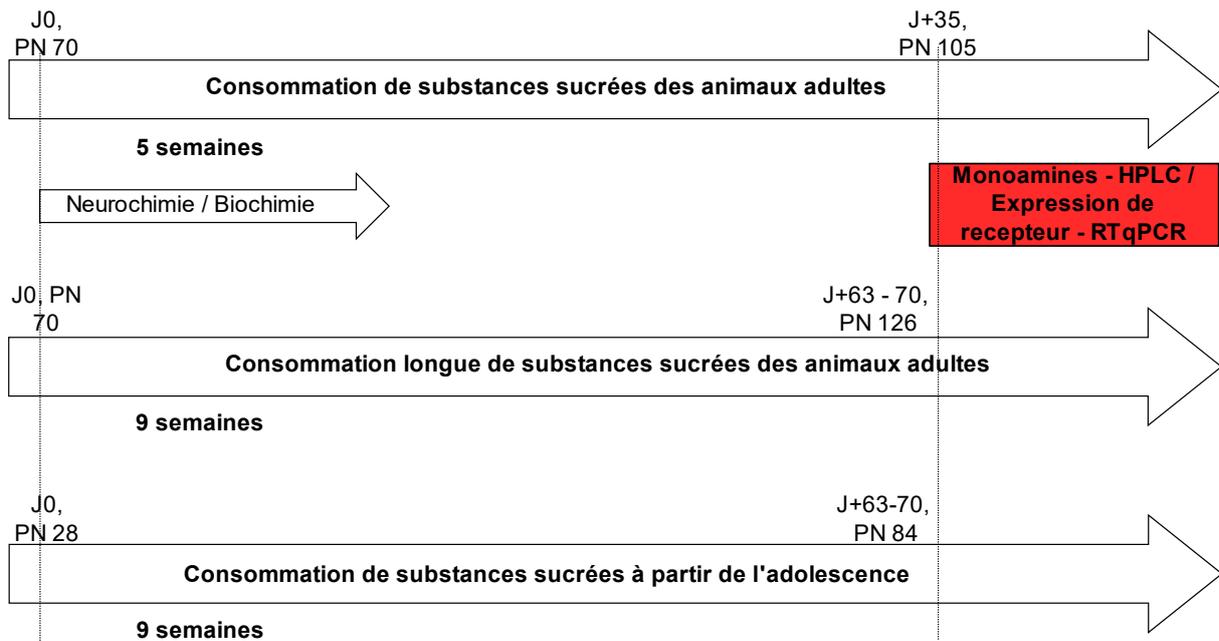


Figure 107. **Schéma du déroulement du dosage des monoamines cérébrales et des récepteurs dopaminergiques en qRT-PCR.**

(1) Dosage des monoamines cérébrales

Le cerveau des animaux a été prélevé après le sacrifice des animaux. L'hippocampe, le striatum et le cortex préfrontal ont été disséqués frais, congelés dans l'azote liquide et stockés à -80°C . Les niveaux de dopamine (DA), de sérotonine (5-HT), d'acide 5-hydroxyindolacétique (5-HIAA) et de noradrénaline (NAd) ont été quantifiés par chromatographie liquide à haute performance (HPLC). Afin d'effectuer cette analyse, les échantillons de cerveau ont été broyés dans $350\mu\text{L}$ d'acide perchlorique à 0.2M et centrifugés à 22000 g pendant 20 minutes à 4°C . Le surnageant a été collecté et filtré grâce à une membrane de 10-kDa (Nanosep, Pall) par centrifugation à 7000 g . Ensuite, des aliquots de $20\mu\text{L}$ de chaque échantillon sont analysés par détection en fluorométrie pour la sérotonine (Gamache et al., 1993; Kema et al., 1993). Les niveaux de catécholamines (dopamine et noradrénaline) sont mesurés par détection électrochimique sur un réseau en série d'électrodes coulométriques en graphite (CoulArray, ESA, 39). L'analyse, la réduction des données et l'identification de pic d'intérêt sont totalement automatisés (Pittaras et al., 2016). Les résultats sont exprimés en femtomoles/mg de tissus frais.

(2) Rétro-transcription Protein Chain Reaction (RTPCRq)

Les animaux ont été euthanasiés (Figure 107) et l'hippocampe, le cortex préfrontal et le striatum ont été disséqués sur de la glace, congelés dans l'azote liquide et stockés à -80°C jusqu'à

l'extraction de l'ARN total.

L'ARN total a été isolé et purifié à l'aide d'un kit RNeasy (Qiagen) conformément aux instructions du fabricant. Un échantillon d'ADN complémentaire (ADNc) a été synthétisé à partir de 125 ng d'ARN total en utilisant le kit SuperScript® IV First-Strand Synthesis System (ThermoFisher Scientific). Les réactions ont été menées conformément aux instructions du fabricant et les produits finaux ont été dilués dans de l'eau exempte de nucléase à une concentration finale de 2 ng/ μ L. La PCR quantitative (qPCR) en temps réel a été réalisée en utilisant le système de détection CFX Real-Time PCR (Bio-Rad) ; le mélange maître SYBR Green PCR (Bio-Rad) et les amorces préconçues (Sigma-Aldrich) ont été utilisés pendant les 40 cycles d'amplification (95°C pendant 30 s, 60°C pendant 30 s). Les réactions ont été effectuées en trois exemplaires pour chaque échantillon en utilisant la méthode $\Delta\Delta$ Ct. Les valeurs ont été normalisées par rapport au gène de ménage (housekeeper, ActB).

2. Résultats

A. Niveau des monoamines cérébrales des animaux adultes

La consommation de sucre 1% entraîne une diminution de $39 \pm 7\%$ du niveau de dopamine dans le cortex préfrontal (KW – DA : $H=11.290$, $p=0.010$; MW – DA : $U=25$, $p=0.0090$)(Figure 108).

De même, la consommation de saccharine 0.012% et 0.1% et la consommation de sucralose 0.008% entraînent respectivement une diminution du niveau de dopamine de $51 \pm 15\%$ et $51 \pm 4\%$ dans le cortex préfrontal et de son turn-over de $60 \pm 5\%$ et $62 \pm 3\%$ (KW – TO DA : $H=12.470$, $p=0.0059$; MW – DA, Saccharine 0.012% : $U=22$, $p=0.0472$, saccharine 0.1% : $U=0$, $p=0.0034$; TO DA, Saccharine 0.012% : $U=0$, $p=0.0090$, Saccharine 0.1% : $U=0$, $p=0.0034$, Sucralose 0.008% , DA : $U=3$, $p=0.0038$, TO DA : $U=0$, $p=0.0012$)(Figure 108 et Figure 109).

De plus, la consommation de saccharine (0.012 et 0.1%) et de sucralose 0.008% entraînent également une augmentation du niveau de dopamine ($38 \pm 8\%$, $62 \pm 7\%$ et $52 \pm 11\%$ respectivement) et de son turn-over dans le striatum ($84 \pm 11\%$, $90 \pm 6\%$ et $125 \pm 21\%$)(KW – DA : $H=15.809$, $p=0.0012$, TO DA : $H=17.021$, $p=0.0007$; MW – DA, Saccharine 0.012% : $U=1$, $p=0.0163$, Saccharine 0.1% : $U=0$, $p=0.0034$; TO DA, Saccharine 0.012% : $U=0$, $p=0.0090$, Saccharine 0.1 % : $U=0$, $p=0.0034$; Sucralose 0.008%, DA : $U=7$, $p=0.0141$, TO DA : $U=0$, $p=0.0012$). Une diminution du niveau de dopamine (de $25 \pm 5\%$) est également observable

dans l'hippocampe chez les animaux consommateurs de sucralose 0.008% (MW – DA : U=3, p=0.0038)(Figure 108 et Figure 109).

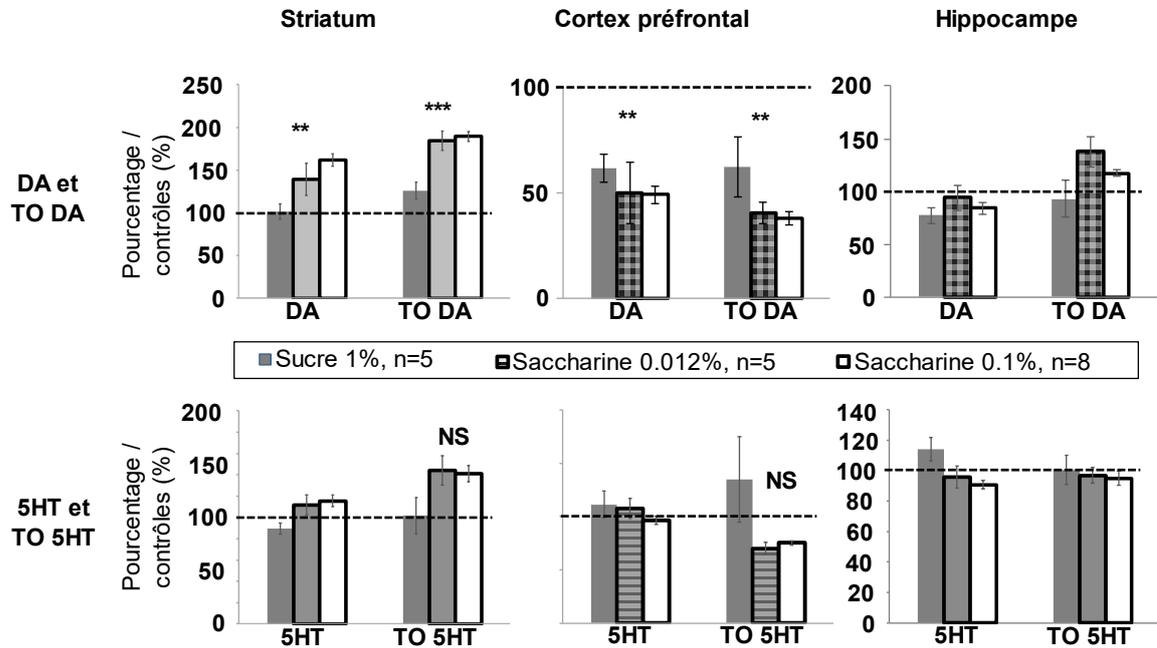


Figure 108. **Modification des niveaux de dopamine par la consommation de sucre ou de saccharine.** Moyenne \pm SEM. Test non-paramétrique de Kruskal-Wallis, ** p < 0.01, *** p < 0.0001). DA : Dopamine, TO DA : Turn-over de la dopamine, 5HT : sérotonine, TO 5HT : turn-over de la sérotonine.

Enfin, seule la consommation de sucralose 0.008% entraîne des modifications des niveaux de sérotonine : (- 39 \pm 7%) et de son turn-over (- 62 \pm 2%) dans le cortex préfrontal (MW- 5HT : U=2, p=0.0026, TO 5HT : U=3, p=0.0038) et (+de 22 \pm 10%) dans le striatum et l'hippocampe (+19 \pm 5%) et de son turn-over (+ 25 \pm 21%) uniquement dans le striatum (MW – Striatum, 5HT : U=2, p=0.0026, TO 5HT : U=1, p=0.0018 ; Hippocampe, 5HT : U=6, p=0.0109)(Figure 109).

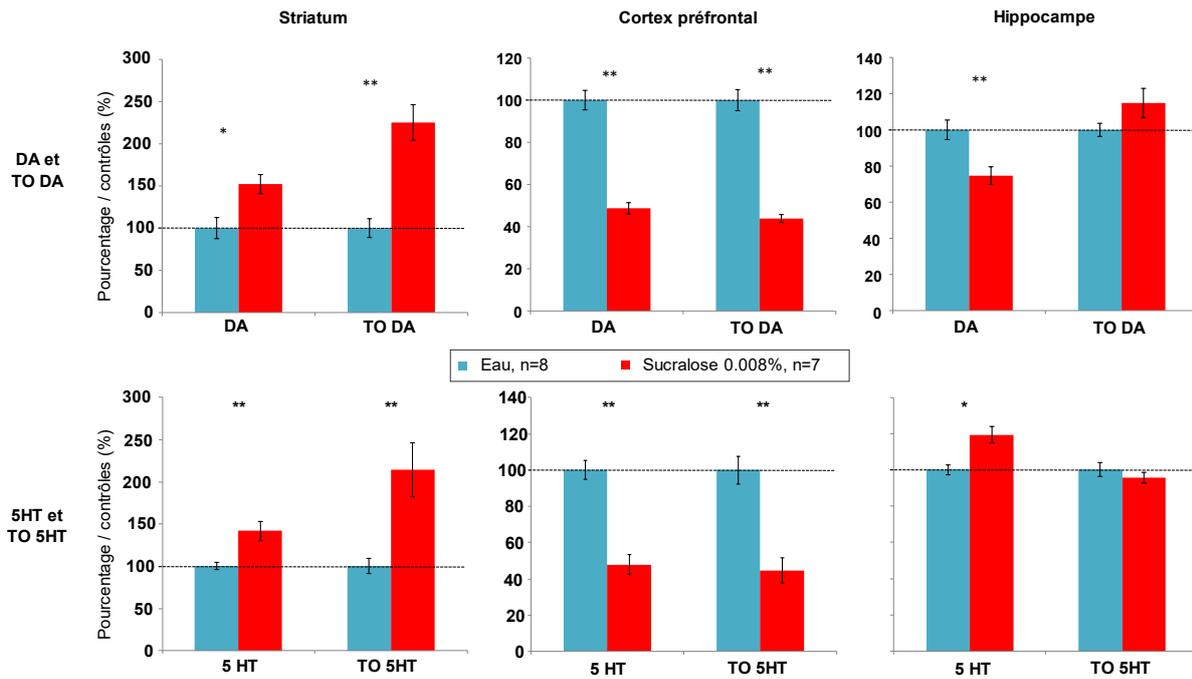


Figure 109. **Modification des niveaux de dopamine et de sérotonine par la consommation de sucralose 0.008%.** Moyenne \pm SEM. Test non paramétrique de Mann-Whitney, * $p < 0.05$, ** $p < 0.01$, *** $p < 0.001$. DA : Dopamine, TO DA : Turn-over de la dopamine, 5HT : sérotonine, TO 5HT : turn-over de la sérotonine.

A. Niveau des monoamines cérébrales après consommation précoce

La consommation précoce de sucre 1% ou de saccharine 0.1% entraîne des modifications des niveaux de monoamines accentuées par rapport aux consommateurs adulte.: la consommation de sucre 1% et de saccharine 0.1% à partir de l'adolescence entraîne une diminution du niveau de dopamine (respectivement - 24 \pm 2% et - 51 \pm 3%) et de son turn-over (respectivement - 32 \pm 4% et - 60 \pm 2%) dans le cortex préfrontal (KW – DA : H=15.632, $p=0.0004$, TO DA : H=15.632, $p=0.0004$; MW – DA, Sucre 1% : U=0, $p=0.0082$, Saccharine 0.1% : U=0, $p=0.0066$, TO DA, Sucre 1% : U=0, $p=0.0082$, Saccharine 0.1% : U=0, $p=0.0066$) et dans le striatum (- 33 \pm 6 et - 55 \pm 6% respectivement)(KW – DA : H=12.676, $p=0.0018$, TO DA : H=13.872, $p=0.0010$; MW – DA, saccharine 0.1% : U=0, $p=0.0066$, TO DA, Sucre 1% : U=0, $p=0.0082$, Saccharine 0.1% : U=0, $p=0.0066$)(Figure 110).

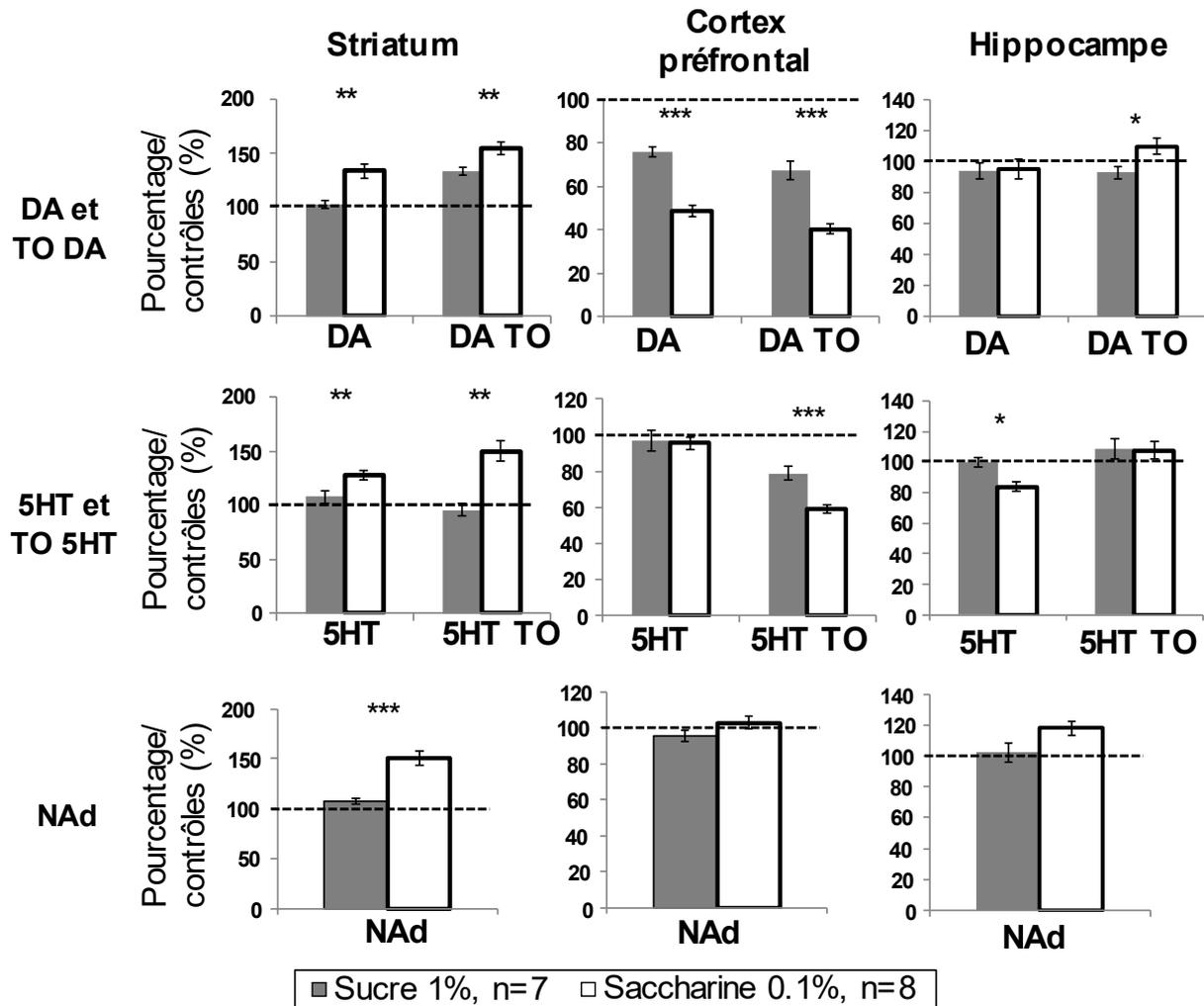


Figure 110. **Modification des niveaux de monoamines à la suite d'une consommation précoce.** La consommation de sucre 1% et de saccharine 0.1% précoce accentuent les modifications observées chez l'adulte. Moyenne \pm SEM. Test non paramétrique de Kruskal-Wallis, * $p < 0.05$, ** $p < 0.01$, *** $p < 0.001$. DA : Dopamine, TO DA : Turn-over de la dopamine, 5HT : sérotonine, TO 5HT : turn-over de la sérotonine, NAd : Noradrénaline.

De plus, la consommation précoce de saccharine 0.1% entraîne une augmentation du niveau de noradrénaline (NAd, $+ 51 \pm 7\%$), de sérotonine ($+ 28 \pm 4\%$) et du turn-over de la sérotonine ($+ 50 \pm 9\%$) dans le striatum (KW – NAd : $H = 13.994$, $p = 0.0009$; 5HT : $H = 9.866$, $p = 0.0072$, TO 5HT : $H = 12.047$, $p = 0.0024$; MW – NAd : $U = 0$, $p = 0.0066$, 5HT : $U = 2$, $p = 0.0174$, TO 5HT : $U = 1$, $p = 0.0108$). La consommation de saccharine 0.1% entraîne également une diminution du turn-over de la sérotonine ($- 41 \pm 2\%$) dans le cortex préfrontal et de la sérotonine ($- 14 \pm 3\%$) dans l'hippocampe. (KW – PFC, TO 5HT : $H = 14.441$, $p = 0.0007$, HPC, sérotonine : $H = 8.891$, $p = 0.0117$; MW – PFC, TO 5HT : $U = 2$, $p = 0.0174$, HPC, 5HT : $H = 2$, $p = 0.0174$)(Figure 110).

B. Niveaux de monoamines cérébrales à la suite d'une consommation longue de substances sucrées ou édulcorées chez l'adulte.

Lorsque la consommation de substances sucrées ou édulcorées commence à l'âge adulte et est prolongée sur 9 à 10 semaines, les modifications dopaminergiques observées dans le cortex préfrontal sont identiques à celle observées chez les animaux adultes consommateurs sur une période de 5 semaines : le sucre 1% et la saccharine 0.1% consommés sur une longue période entraînent une diminution du niveau de dopamine (respectivement $- 26 \pm 6\%$ et $- 15 \pm 3\%$) et de son turn-over (respectivement $- 45 \pm 6\%$ et $- 27 \pm 4\%$)(KW – DA : 9.260, $p=0.0098$, TO DA : $H=11.201$, $p=0.0082$; MW – DA, Sucre 1% : $U=0$, $p=0.0082$, Saccharine : $U=2.500$, $p=0.0219$, TO DA, Sucre 1% : $U=0$, $p=0.0082$, Saccharine : $U=2$, $p=0.0174$)(Figure 111).

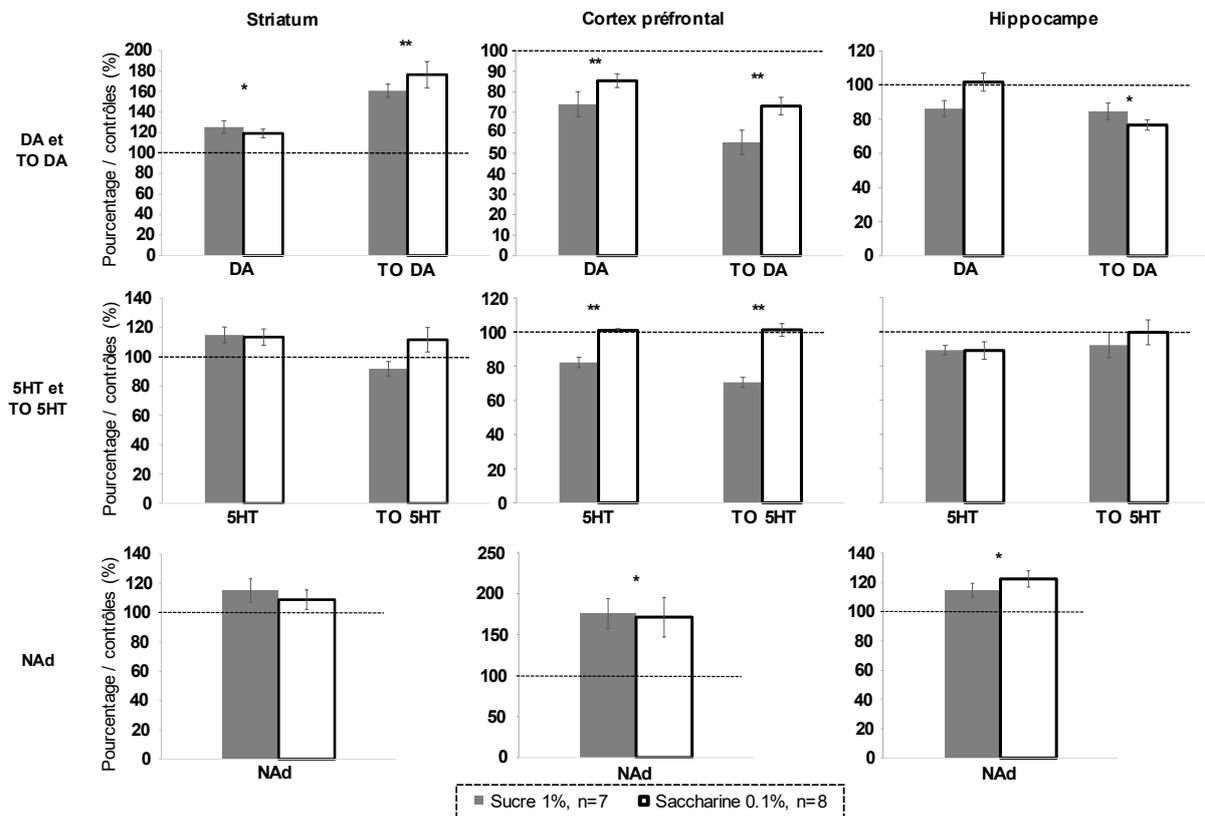


Figure 111. **Modifications des niveaux de monoamines à la suite d'une consommation longue.** Moyenne \pm SEM. Test non-paramétrique de Kruskal-Wallis, * $p<0.05$, ** $p<0.01$. DA : Dopamine, TO DA : Turn-over de la dopamine, 5HT : sérotonine, TO 5HT : turn-over de la sérotonine, NAd : Noradrénaline.

Dans le striatum, la consommation de saccharine 0.1%, mais également celle de sucre 1% entraînent une augmentation du niveau de dopamine (respectivement $+ 19 \pm 4\%$ et $+ 25 \pm$

6%) et de son turn-over (respectivement $+ 76 \pm 13\%$ et $+ 61 \pm 7\%$)(KW – DA : $H=7.153$, $p=0.02$, TO DA : $H=9.211$, $p=0.01$; MW – DA, Saccharine 0.1% : $U=2$, $p=0.0174$, Sucre 1% : $U=3$, $p=0.0376$, TO DA, Saccharine 0.1% : $U=0$, $p=0.0066$, Sucre 1% : $U=0$, $p=0.0082$)(Figure 111).

De plus, la consommation de saccharine 0.1% entraîne une diminution du turn-over de la dopamine ($- 25 \pm 3\%$) dans l'hippocampe (KW – $H=7.658$, $p=0.0217$; MW - $U=2$, $p=0.0174$) et une augmentation de $22 \pm 6\%$ de la noradrénaline (KW – $H=6.264$, $p=0.0436$; MW – $U=1$, $p=0.0108$)(Figure 111).

Le niveau de noradrénaline est massivement augmenté dans le cortex préfrontal à la suite de la consommation de sucre 1% et de saccharine 0.1% (respectivement $+ 75 \pm 18\%$ et $+ 71 \pm 24 \%$)(KW – $H=7.971$, $p=0.0186$; Sucre 1% : $U=0$, $p=0.0082$, Saccharine 0.1% : $U=0$, $p=0.0174$)(Figure 111).

Enfin, la consommation de sucre 1% entraîne une diminution de $18 \pm 3\%$ du niveau de sérotonine et de $29 \pm 3\%$ son turn-over dans le cortex préfrontal (KW –5HT : $H=12.612$, $p=0.0018$, TO 5HT : $H=12.707$, $p=0.0017$; MW –5HT : $U=0$, $p=0.0082$, TO 5HT : $U=0$, $p=0.0082$)(Figure 111).

		Sucre 1%		Saccharine		Sucralose	
		Striatum	CPF	Striatum	CPF	Striatum	CPF
5 semaines	DA		↓	↑	↓	↑	↓
	TO DA			↑	↓	↑	↓
	5 HT					↑	↓
	TO 5 HT					↑	↓
	NAd						
Adolescence	DA		↓	↑	↓		
	TO DA	↑	↓	↑	↓		
	5 HT			↑			
	TO 5 HT			↑	↓		
	NAd			↑			
9 semaines	DA	↑	↓	↑	↓		
	TO DA	↑	↓	↑	↓		
	5 HT		↓				
	TO 5 HT		↓				
	NAd		↑		↑		

Tableau 3. Tableau résumé de l'effet d'une consommation plus ou moins longue, tardive (âge adulte) ou précoce (adolescence) de sucre ou d'édulcorants.

3. Expression des récepteurs de la dopamine

La consommation de sucre 1% et de saccharine 0.1% entraîne une diminution de l'expression du récepteur D1 de la dopamine dans le striatum et le cortex préfrontal (W – striatum, Sucre 1% : $p=0.0137$, Saccharine 0.1% : $p=0.0156$; PFC, Sucre 1% : $p=0.0156$, Saccharine 0.1% : $p=0.0039$)(Figure 112).

La consommation de saccharine 0.012% entraîne quant à elle une augmentation de l'expression du récepteur D2 de la dopamine dans le striatum et une diminution de ce même récepteur dans le cortex préfrontal (W – Striatum : $p=0.0244$, PFC : $p=0.0078$)(Figure 112).

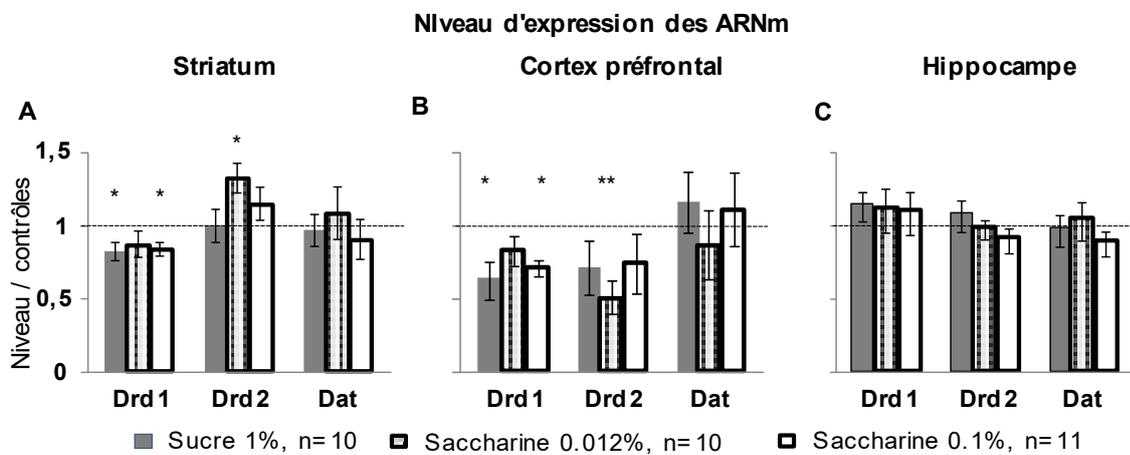


Figure 112. Modification de l'expression des récepteurs D1 et D2 à la dopamine. La consommation de sucre 1% et de saccharine 0.1% entraîne une diminution de l'expression du récepteur D1 dans le striatum et le cortex préfrontal et celle de saccharine 0.012% une augmentation du récepteur D2 dans le striatum et une diminution de ce récepteur dans le cortex préfrontal.

Ainsi, les différentes consommations de substances sucrées ou édulcorées induisent des modifications des niveaux de dopamines, mais également de l'expression de ses récepteurs D1 et D2 dopaminergiques. De plus, ces modifications de l'expression des récepteurs sont différentes entre la saccharine 0.1% et la saccharine 0.012% laissant penser à un effet de la dose.

III. Etude de l'impact de la consommation de substances sucrées ou édulcorées sur le métabolisme.

Après nos résultats comportementaux, de l'activité cérébrales et neurochimiques, nous avons évalué une potentielle implication d'une perturbation du métabolisme. En collaboration avec le professeur M. Taouis et Ghislaine Poizat, nous avons mesuré à l'aide des tests de tolérance au glucose et à l'insuline et quantifié plusieurs marqueurs métaboliques : les récepteurs à l'insuline, à la ghréline, au gout sucré et un marqueur de l'inflammation IL6 dans le cerveau.

1. Matériels et méthodes

Animaux : Afin de respecter la règle des 3R (Réduire, Rafiner, Remplacer) et de réduire le nombre d'animaux utilisés dans nos expérimentations, les animaux utilisés pour les mesures métaboliques sont les mêmes que ceux utilisés pour le dosage des monoamines cérébrales ⁶(Chap. 2.I.1).

Ces animaux ont consommé respectivement pendant 5 et 9 semaines (Figure 113).

Lors des expérimentations de mesure du métabolisme le poids des animaux a été suivi.

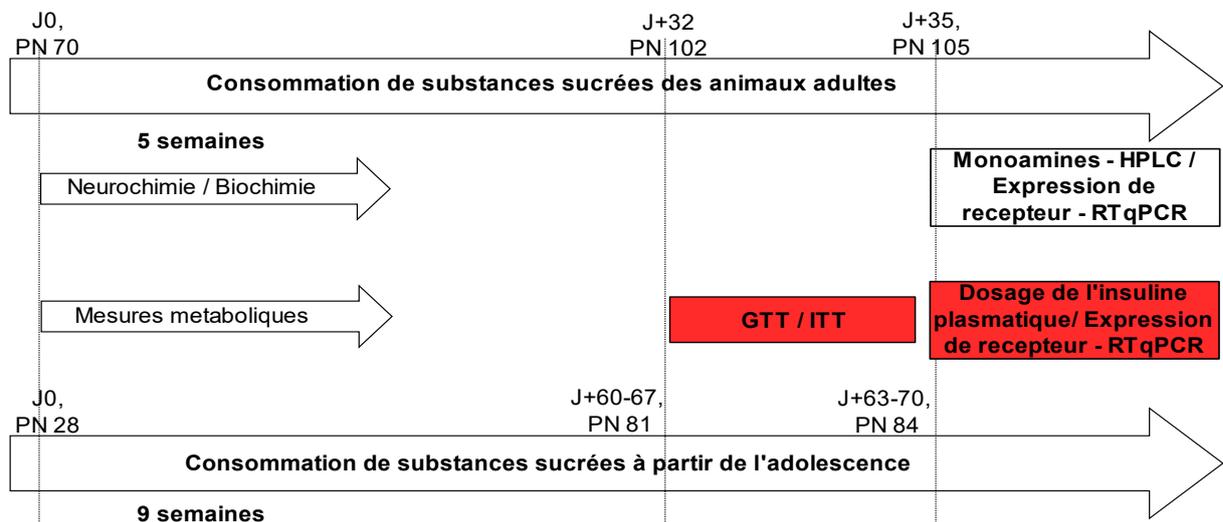


Figure 113. **Schéma du déroulé des expérimentations sur le métabolisme chez les animaux consommateurs à l'âge adulte ou à partir de l'adolescence.**

⁶ Les expérimentations de mesures du métabolisme ont été effectuées en plusieurs fois, ainsi les données des animaux consommateurs de sucre 1% et de saccharine (0.1% et 0.012%) et celles des animaux consommateurs de sucralose 0.008% sont présentées sur des graphiques différents avec un groupe contrôle différent.

(1) Test de Tolérance au Glucose (GTT) et à l'insuline (ITT)

Afin d'effectuer le GTT, les souris ont été mise à jeun la nuit précédent le test. La glycémie basale (temps 0) a été mesurée, grâce à une légère entaille au bout de la queue, avant une injection intrapéritonéale d'une dose de 2mg/kg de D-Glucose (Souffelweysheim, France). La glycémie est mesurée 15, 30, 45, 60 et 120 minutes après l'injection. Les niveaux de glucose plasmatique ont été mesurés avec le système Accu-Check (Roche Diabetes Care France, Meylan, France). Ces niveaux sont exprimés par la moyenne \pm SEM. L'aire sous la courbe a été mesurée grâce au logiciel ImageJ et Excel. Les données sont présentées sous la forme de boxplots réalisés avec le logiciel R.

Afin d'effectuer l'ITT, les animaux ont été privés de nourriture 5h avant le test. Comme pour le GTT, la glycémie basale a été mesurée avant une injection intrapéritonéale d'insuline (Actrapid) à une dose de 0.75U/kg. Puis le test s'est déroulé comme pour le GTT et les résultats ont été analysés et les données exprimées de la même manière.

(2) Prélèvement du serum et des tissus

Les animaux ont été rapidement décapités et le maximum de sang a été immédiatement prélevé dans des tubes Eppendorf contenant 12U/mL d'héparine. Le plasma a été préparé après centrifugation du sang à 2000g à 4°C pendant 15 minutes et ensuite stocké à -20°C jusqu'à la réalisation du test ELISA. Le cerveau des animaux a été prélevé et l'hypothalamus et l'hippocampe immédiatement disséqués et congelés dans de l'azote liquide et stockés à -80°C.

(3) Hormones et cytokines plasmatiques

Le niveau plasmatique d'insuline a été mesuré avec un kit ELISA insuline de souris ultrasensible (80-INSMSU-E01) d'Alpco (Salem, NH, USA). Les mesures ont été effectuées dans le respect des recommandations du fabricant.

(4) Extraction des ARN et RT-PCR quantitative

Les ARNs totaux ont été préparés à partir des dissections de cerveaux de souris (Hypothalamus et hippocampe) en utilisant du Trizol reagent (Life Technologies, Carlsbad, CA, USA) dans le respect des recommandations du fabricant. 1 μ g d'ARN a subi une reverse transcription et les ADN complémentaires (ADNc) ont été soumis à la PCR quantitative en utilisant le SYBR Green qPCR system (Biorad, Les Ulis, France) comme précédemment décrit (Poizat et al., 2019) en présence de primers spécifiques : IL6 (sens : 5'GCCTTCTGGGACTGATGCTGGT3', antisens : 5'

TCCTCTGTGAAGTCTCCTCTCCG3'), IR (sens : 5' GCCGCTCCTATGCTCTGGTATC3', antisens: 5' GAGTGATGGTGAGGTTGTGTTTGC3'), Tas1R2 (sens : 5'AGACATTTCCAGACGCCCAT3', antisens : 5'CGGAGAAGCAAACGGTG AAG3'), Tas1R3 (sens : 5' GTGCTATGTGCTTCTTTGGCT3', antisens : 5'CCACTGTTCTCATCTGCTGC3'). ObRb (la sonde Taqman conçue par Applied Biosystem). Les résultats ont été normalisés avec l'expression des ARN messagers de la GAPDH. Ce gène de référence a été validé précédemment chez le modèle murin sur ces mêmes tissus (Poizat et al., 2019). La quantification relative a été effectuée en utilisant la méthode de calcul $2^{-\Delta\Delta Ct}$ du logiciel CFX manager (Biorad). Tous les échantillons ont été mesurés en dupliqua. Les données sont présentées sous forme de boxplots réalisés avec le logiciel R.

Le kit qScript cDNA Synthesis et le kit mix SYBR Green ont été obtenu chez VWR (Fontenay sous-Bois, France). Les primers ont été obtenu chez Life Technologies (Carlsbad, CA, USA).

2. Résultats des poids des animaux

A. Poids des animaux adultes

Il n'y a de différence de poids pour aucune des consommations de substance sucrées (Figure 114).

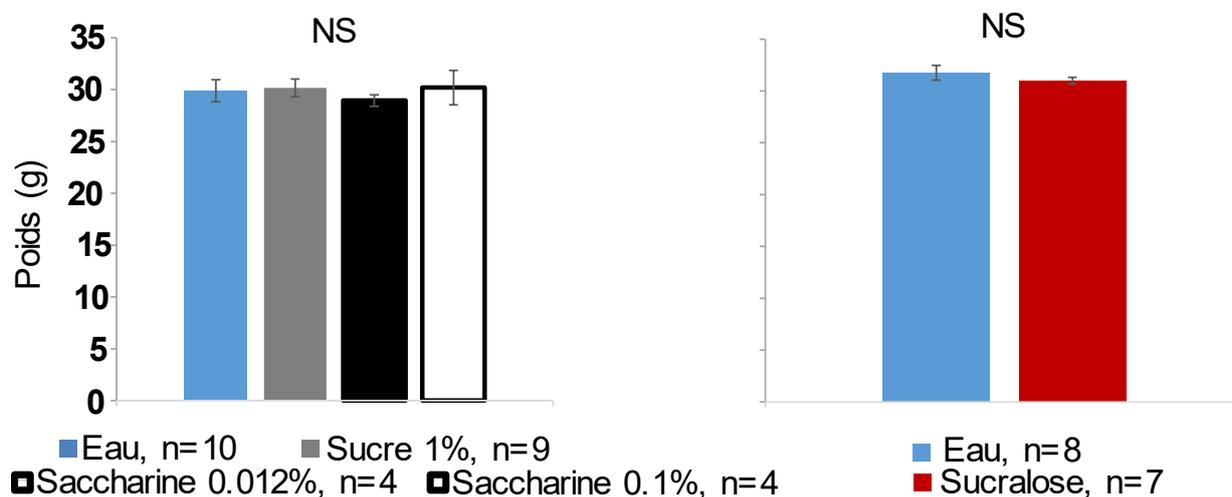


Figure 114. **Poids des animaux.** Moyenne \pm SEM. NS : non significatif.

B. Poids des animaux consommateurs à partir de l'adolescence

Il n'y a pas de différence de poids entre les différents groupes lorsque la consommation de substance sucrée débute à l'adolescence (Figure 115).

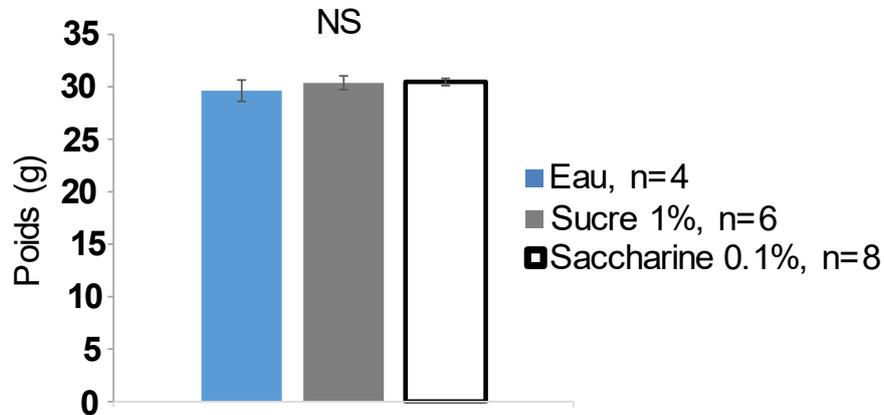


Figure 115. **Poids des animaux consommateurs à partir de l'adolescence.** Moyenne \pm SEM. NS : non significatif.

3. Tolérance au glucose et à l'insuline, mesure de la glycémie à la suite d'une consommation de substances sucrées ou édulcorées

A. Test de tolérance au glucose et test de tolérance à l'insuline chez l'adulte.

La consommation à l'âge adulte pendant 5 semaines des différentes substances sucrées ou édulcorées n'entraîne aucune modification de la tolérance au glucose ou à l'insuline (Figure 116).

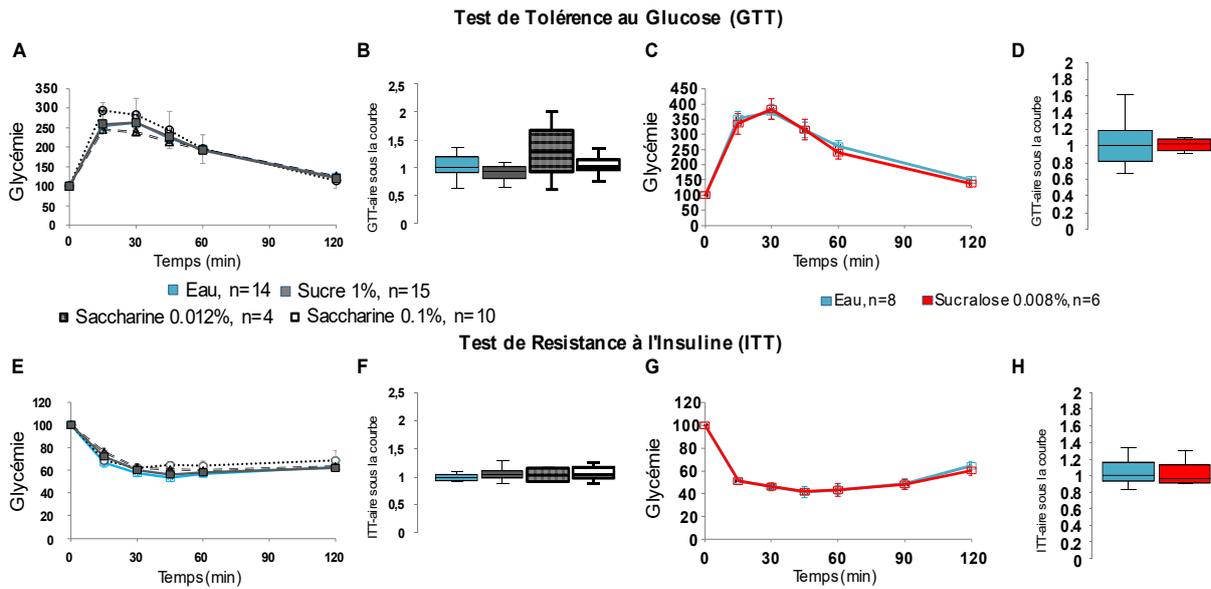


Figure 116. **Impact de la consommation sur la tolérance au glucose et à l'insuline.** Aucune des consommations que ce soit de sucre ou d'édulcorants n'entraîne de modification de la tolérance au glucose (A – D) ou à l'insuline (E- G). Moyenne \pm SEM. GTT : Glucose Tolerance Test, ITT : Insuline Tolerance Test.

B. Test de tolérance au glucose et test de tolérance à l'insuline chez les animaux ayant consommé à partir de l'adolescence

La consommation de sucre 1% ou de saccharine 0.1% ne perturbe pas la tolérance au glucose ou la tolérance à l'insuline lorsqu'elle commence à partir de l'adolescence (Figure 117).

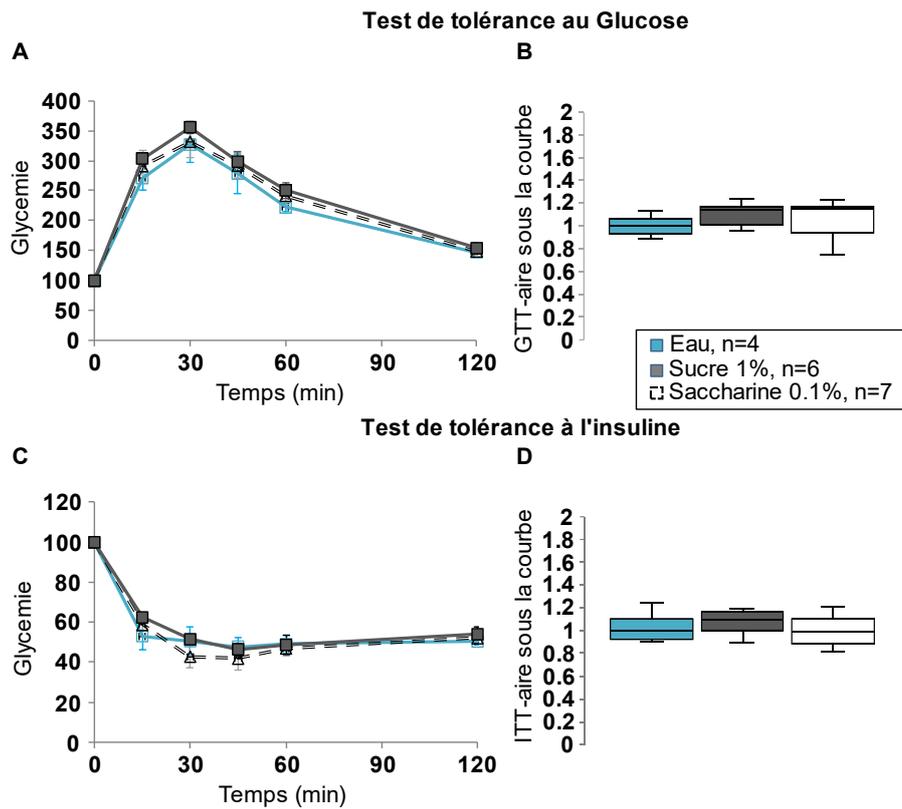


Figure 117. **Impact de la consommation à partir de l'adolescence sur la tolérance au glucose et à l'insuline.** Aucune des consommations que ce soit de sucre ou d'édulcorants n'entraîne de modification de la tolérance au glucose (A – D) ou à l'insuline (E- G). Moyenne \pm SEM. GTT : Glucose Tolerance Test, ITT : Insuline Tolerance Test.

4. Mesures des marqueurs d'altérations du métabolisme

Comme pour les mesures de GTT et ITT, la consommation de substances sucrées ou édulcorées n'entraîne pas de modification des marqueurs métaboliques mesurés, les récepteurs à l'insuline (IR), à la ghréline (ObRb), au goût sucré TAS1R2 et TAS1R3, ni du marqueur d'inflammation cérébrale IL6 dans l'hypothalamus (Figure 118).

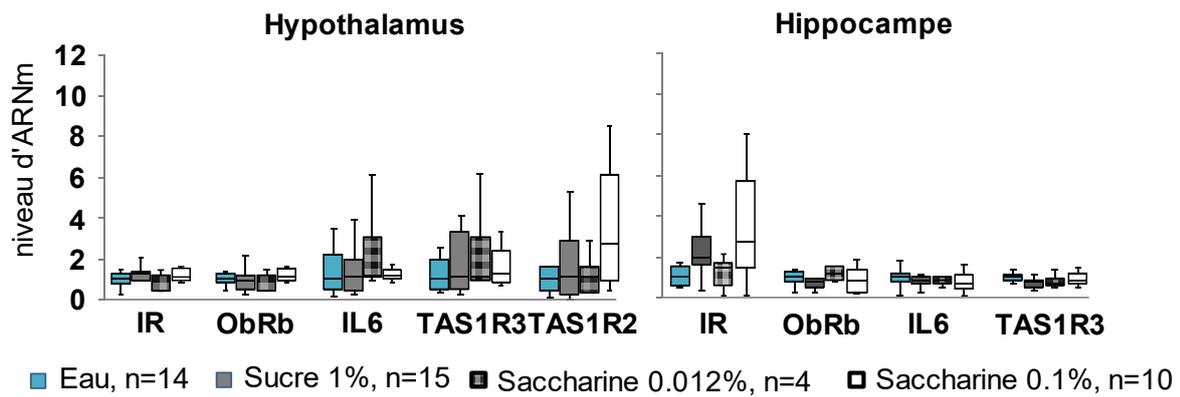


Figure 118. **Mesure des marqueurs d'altérations du métabolisme dans l'hypothalamus et l'hippocampe.** La consommation de sucre 1% ou de saccharine 0.012% et 0.1% n'entraîne aucune modification dans l'expression des récepteurs à l'insuline (IR) ou à la ghréline (ObRb), ni dans l'expression des récepteurs au goût (TAS1R2 et TAS1R3) ou encore dans l'expression du marqueur d'inflammation IL6.

Résumé

Ces travaux ont permis de montrer que les modifications comportementales mises en évidence précédemment sont accompagnées **de modifications de l'activité cérébrale lors d'une tâche impliquant une récompense alimentaire**. La consommation de **sucres 1%** entraîne une **diminution de l'activité du cortex préfrontal, du striatum et du noyau accumbens** ainsi qu'une **augmentation de l'activité de l'amygdale** et la consommation de **saccharine 0.012% et 0.1%** entraîne une **augmentation de l'activité de l'insula antérieure**.

Mais pas dans des conditions basales, suggérant que les consommations de sucre ou d'édulcorants ne modifient pas l'état cérébrale « de repos » mais interfèrent avec la mobilisation de réseaux spécifiques, le CPF, le striatum l'amygdale et l'insula.

Ces modifications de l'activité cérébrale **ne sont pas retrouvées à l'état basale**.

Les **voies monoaminergiques** sont également **impactées** par les consommations de sucre et d'édulcorant. Une **diminution de la dopamine** a été mise en évidence dans le **cortex préfrontal** à la suite de la consommation de sucre 1% et d'édulcorant. La consommation des édulcorants entraîne également une **augmentation des niveaux de dopamine dans le striatum**.

De plus, ces altérations des niveaux de monoamines sont **observées et accentuées chez des individus ayant consommé à partir de l'adolescence** du sucre 1% et de la saccharine 0.1%. Une altération des niveaux de sérotonine est observable en plus de l'altération des niveaux de dopamine dans le cortex préfrontal et le striatum.

Ces résultats et ceux obtenus à la suite d'une consommation longue chez l'adulte de sucre 1% ou de saccharine 0.1%, semblables à ceux obtenus chez les adultes consommant pendant 5 semaines, tendent à **confirmer un impact de la précocité de la consommation de substances sucrées ou édulcorées**. Cependant, la durée de la consommation semble également impacter certains paramètres.

Ces travaux ont également permis de mettre en évidence, bien que de manière plus exploratoire, **une perturbation de l'expression des récepteurs à la dopamine D1 et D2** à la suite de la consommation de sucre 1% ou de saccharine (0.012% et 0.1%) à l'âge adulte. Ces résultats restent cependant à compléter avec la consommation de sucralose.

Enfin, un contrôle de l'état du métabolisme des animaux a permis de mettre en évidence que les modifications comportementales, de l'activité cérébrales et neurochimiques sont **indépendantes de modifications métaboliques** des animaux.

Chapitre 3 : Variabilité individuelle : émergence de profil comportementaux et marqueur de vulnérabilité

Objectif : Ce travail de thèse a pour objectif de comprendre l'implication du système de la récompense dans la mise en place des stratégies de prise de décision. Dans de précédents travaux, le laboratoire a déjà pu mettre en évidence qu'une population saine de souris soumise à un test de prise de décision présentait une variabilité entre les individus permettant de discriminer plusieurs stratégies de choix. Ces variabilités individuelles sont une piste intéressante dans la recherche de marqueurs de vulnérabilité à développer des troubles du comportement. En effet, dans ces mêmes travaux des modifications des niveaux de monoamines, et notamment de sérotonine, ont pu être mises en évidence chez les individus dont les choix sont les plus risqués (Pittaras et al., 2016).

Cette partie de mon travail vise à étudier ces différences individuelles dans l'établissement des stratégies de prise de décision dans le cadre du Mouse Gambling Task, mais également dans le cadre du SIT de façon à étudier l'impact engendré par la consommation des substances sucrées ou édulcorées sur ces différentes stratégies.

I. Méthodes de discrimination de sous-groupes

Les différents sous-groupes de stratégie ont été établis en utilisant un test statistique de clustering de k-Mean (Figure 119).

Pour les données de MGT, les sous-groupes sont formés avec la moyenne des performances individuelles des trente derniers essais. Trois moyennes ont été calculées de sorte qu'il y ait le plus d'animaux dont la moyenne soit au plus proche de l'une de ces moyennes comme le représente la Figure 119.

Ce clustering statistique a permis de répartir les animaux en trois sous-groupes : « safe », les animaux effectuant le plus de choix avantageux, « risky », les animaux préférant l'exploration et effectuant le moins de choix avantageux et le plus de choix risqués, et « average », les

animaux intermédiaires préférant les choix avantageux mais conservant une exploration des différentes options, sont ainsi formés.

Pour le SIT⁷, les sous-groupes sont formés à l'aide des données de nombre de vocalisation⁸ ou de contacts totaux au cours des quatre première minutes, période pendant laquelle la majorité des contacts sociaux sont effectués (De Chaumont et al., 2012).

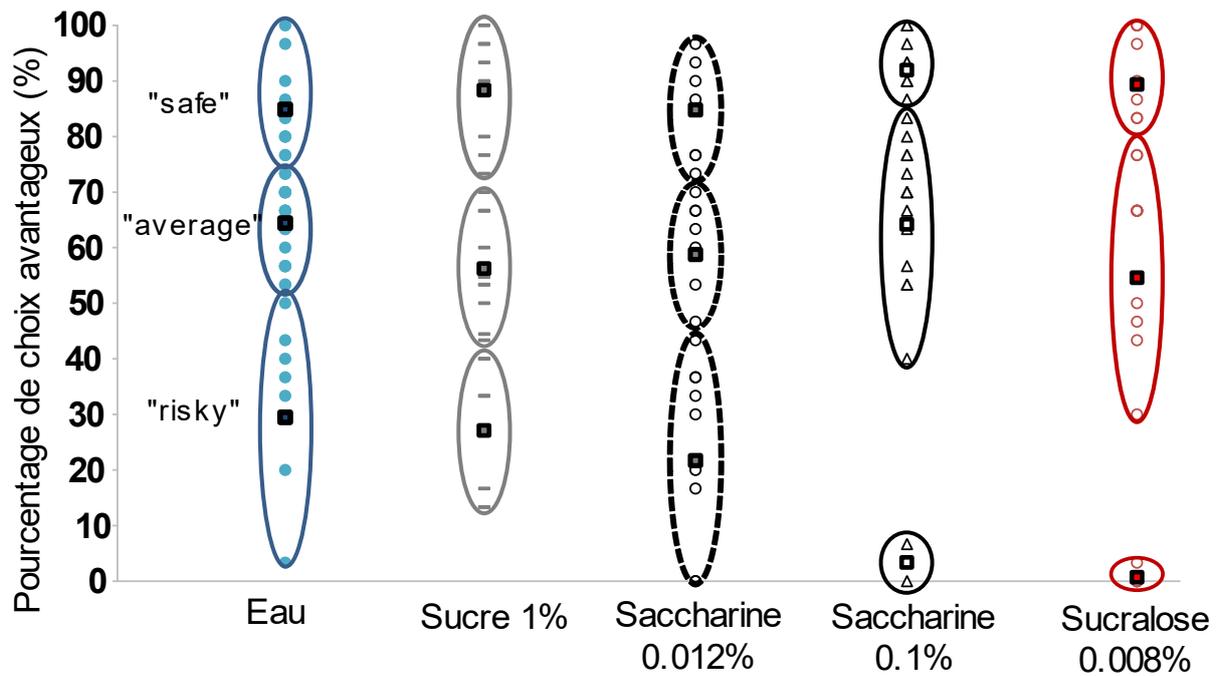


Figure 119. **Représentation graphique de la répartition en sous-groupes, exemple des stratégies en MGT** Chaque ovale représente pour chaque groupe de consommation un sous-groupe de stratégie « safe », « average » et « risky ». Les carrés noirs représentent les moyennes à l'aide desquelles les sous-groupes sont formés.

⁷ Seules les consommations de sucre, saccharine 0.1% et sucralose 0.008% sont concernées en raison d'un trop faible effectif pour la dose de 0.012% de saccharine.

⁸ Seules les consommations de sucre et saccharine 0.1% sont concernées, les données des animaux consommateurs de sucralose étant perdues.

II. Mise en place de stratégies distinctes dans le MGT,

1. Mise en place des stratégies et consommation des substances sucrées ou édulcorées à l'âge adulte

A. Groupe de stratégie des animaux contrôles

(1) Performances

La Figure 120 montre que chez les individus contrôles les résultats précédemment obtenus au laboratoire sont retrouvés montrant la robustesse du phénomène.

Les animaux développent leur stratégie à partir de la troisième session. Les individus « safe » et « average » ont des performances significativement différentes du hasard à partir de cette session (W - safe : $Z=-1.955$, $p=0.0506$ average : $Z=-2.271$, $p=0.0231$). Les trois groupes de consommation sont différents entre eux à partir de la quatrième session (WK – session 4 : $H=13.495$, $p=0.0012$, session 5 : $H=30.111$, $p<0.0001$). 55% des animaux appartiennent au sous-groupe de stratégie « average », ils préfèrent les choix avantageux, mais maintiennent une exploration des différentes options.

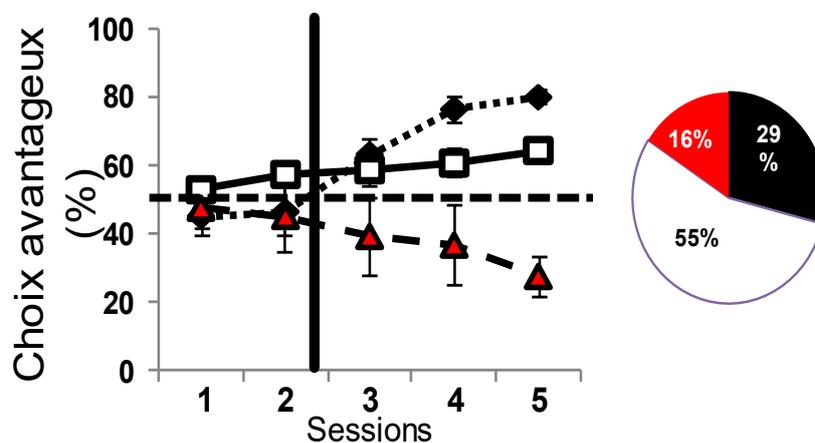


Figure 120. **Stratégie individuelle des animaux contrôles.** Ils explorent pendant deux sessions puis développent leur stratégie d'exploitation de la récompense. Moyenne \pm SEM.

(2) Score de rigidité des différents groupes de stratégies

Le scores de rigidités des sous-groupes « safe », « average » et « risky » sont significativement différents pour la dernière session. Le score de rigidité des animaux « safe » est plus élevé que celui du groupes « average » (KW- $H=10.643$, $p=0.0049$; MW – safe vs. average : $U=39$, $p=0.0041$)(Figure 121). De plus, leur score de rigidité est supérieur à 50% à la cinquième session ($W - Z=-2.845$, $p=0.0044$).

Le score de rigidité des animaux du groupe « risky » est significativement inférieur à 50% ($41 \pm 1\%$) pour la première session, ils choisissent de façon équivalente trois des quatre options ($W - Z=-2.201$, $p=0.0277$). Puis leur score de rigidité n'est pas différent de 50% pour le restant de la tâche, ils choisissent préférentiellement deux des options (Figure 121).

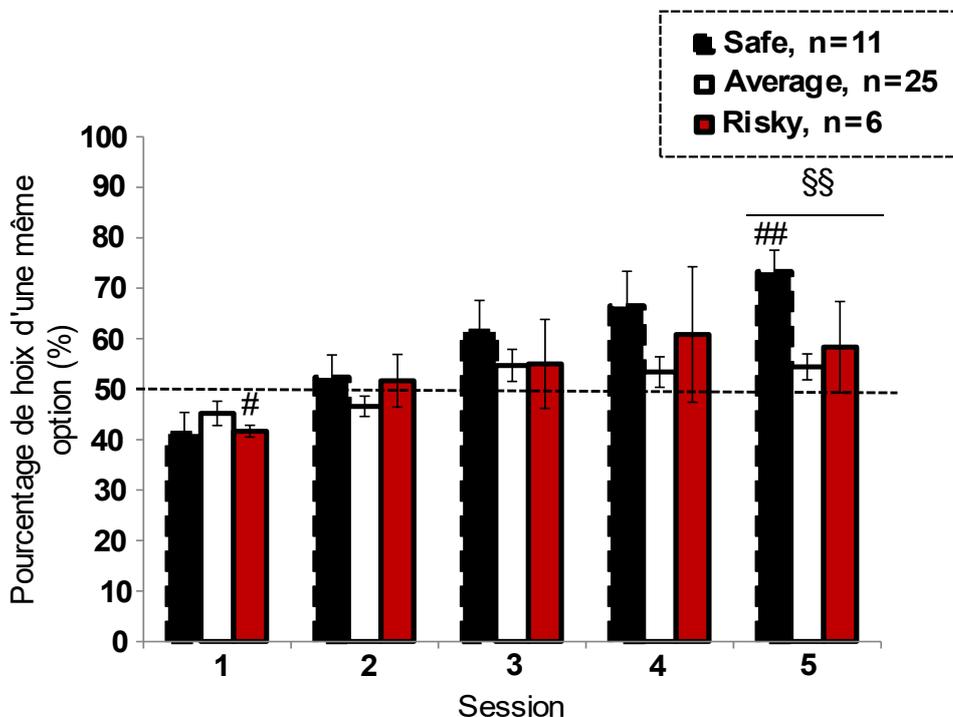


Figure 121. **Score de rigidité en fonction du groupe de stratégie.** Les animaux appartenant au sous-groupe « safe » développe plus de rigidité dans leurs choix pour la dernière session. Test non-paramétrique de Kruskal-Wallis, §§ $p<0.01$; test non-paramétrique de rang de Wilcoxon, # $p<0.05$, ## $p<0.01$.

Les sous-groupes présentent des temps de choix différents pour la quatrième session (KW – $H=7.436$, $p=0.0243$), les animaux « safe » et « risky » sont plus rapides que les « average » (MW – « safe » : $U=63$, $p=0.0373$, « risky » : $U=26.500$, $p=0.0333$)(Figure 122).

Tous les sous-groupes effectuent des choix plus rapides à la troisième session (W – « safe » : $p=0.0128$, « average » : $p=0.0325$, « risky » : $p=0.0277$). Uniquement les animaux « safe » ralentissent pour la dernière session (W – $p=0.0409$). (Figure 122).

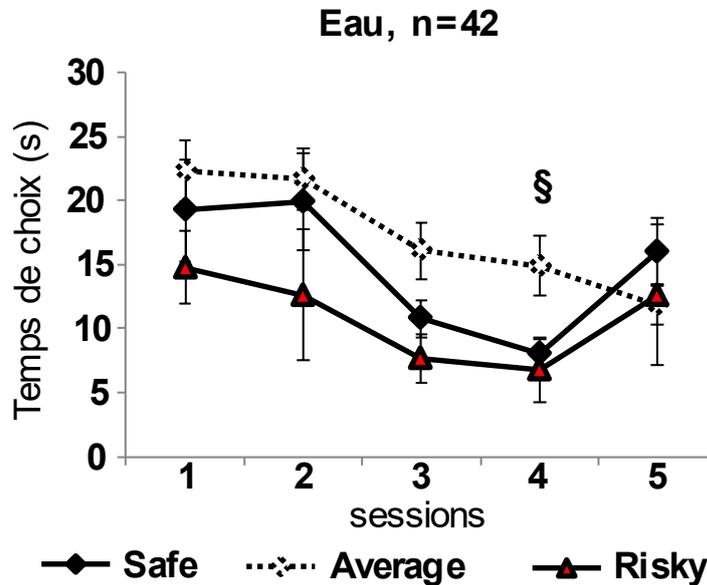


Figure 122. **Evolution de la latence de choix des sous-groupes.** Moyenne \pm SEM. Test non-paramétrique de Kruskal-Wallis, § $p < 0.05$.

B. Groupe de stratégie des animaux consommateurs de sucre 1%

(1) Performances

Les sous-groupes de stratégies des animaux consommateurs de sucre 1% ne sont différents significativement de 50% qu'à partir de la quatrième session pour le sous-groupe « safe » et de la cinquième session pour les sous-groupe « average » et « risky » (W – session 4, « safe » : $Z=-2.521$, $p=0.0117$, session 5, « safe » : $Z=-2.251$, $p=0.0117$, « average » : $Z=-2.079$, $p=0.0376$, « risky » : $Z=-2.310$, $p=0.0209$)(Figure 123B), contrairement aux contrôles dont les performances des animaux « average » et « safe » sont différentes de 50% à partir de la troisième session (Figure 123A). Ils ne sont différents entre eux qu'à la quatrième session (KW

– session 4 : $H=11.180$, $p=0.0031$, session 5 : $H=20.713$, $p<0.0001$)(Figure 123B).

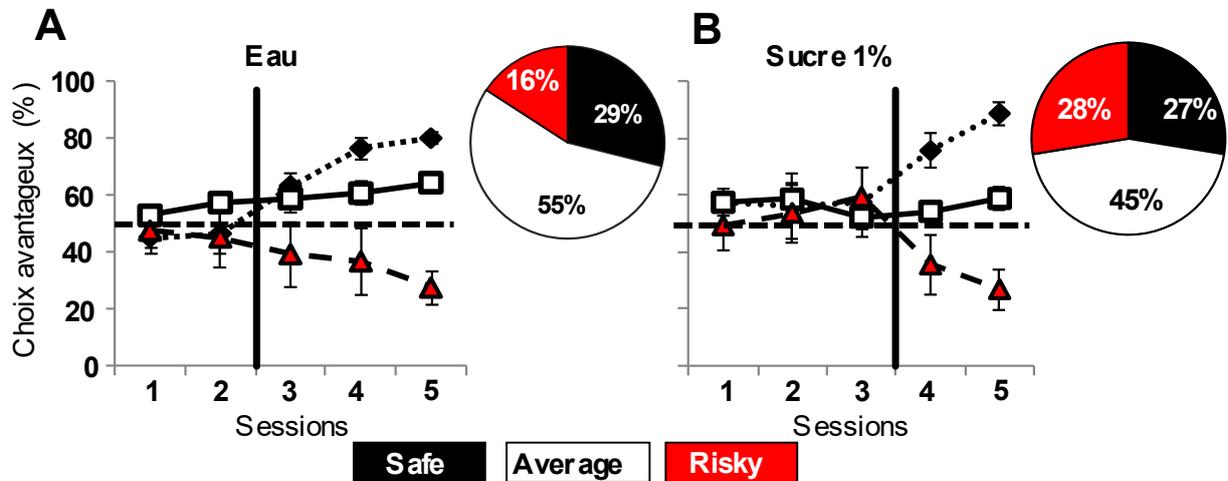


Figure 123. **Stratégies individuelles.** Les animaux consommateurs de sucre 1% explorent les différentes options pendant 3 sessions au lieu de 2. Moyenne \pm SEM.

De plus, la répartition des individus dans chaque sous-groupe des consommateurs de sucre 1% est significativement différente de celle des contrôle (Chi²-square : 12.7, $df=2$, $p<0.002$)(Figure 123A et B).

(2) Score de rigidité et latence de choix

Le score de rigidité des sous-groupes de stratégie est significativement différent entre chaque sous-groupe à partir de la quatrième session (KW – session 4 : $H=7.187$, $p=0.0275$, $H=10.708$, $p=0.0047$; MW – session 4 : « average » vs. « risky » : $U=16$, $p=0.091$, session 5, « safe » vs. « average » : $U=11$, $p=0.0030$,). Le score de rigidité des animaux « safe » est inférieur à 50% à la première session et supérieur à la dernière session (W – session 1 : $Z=-2.113$, $p=0.0346$, session 5 : $Z=-2.113$, $p=0.0346$). Les individus « average » ont un score de rigidité significativement inférieur à 50% à la quatrième session (W – $Z=-2.306$, $p=0.0211$)(Figure 124).

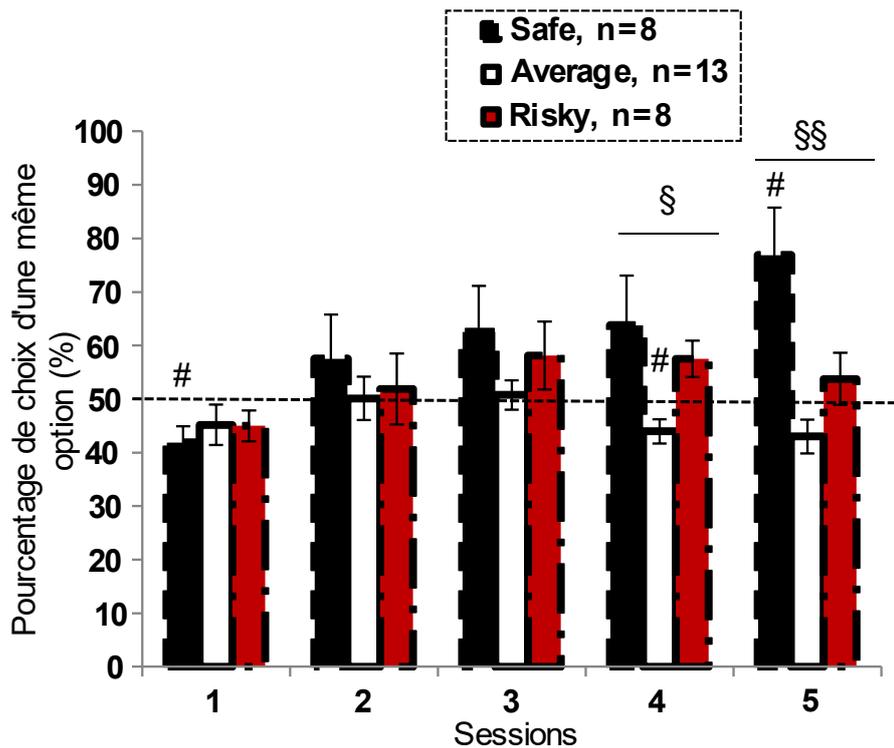


Figure 124. **Score de rigidité en fonction du groupe de stratégie.** Les animaux « safe » sont plus rigides que les animaux « average » pour les quatrième et cinquième sessions. Moyenne \pm SEM. Test non-paramétrique de Kruskal-Wallis, § $p < 0.05$, §§ $p < 0.01$; test non-paramétrique de rang de Wilcoxon, # $p < 0.05$.

Les temps de choix des sous-groupes sont différents pour les deux dernières sessions (KW – session 4 : $H = 6.596$, $p = 0.0370$, session 5 : $H = 6.308$, $p = 0.0427$). Les animaux du sous-groupes « risky » sont plus rapides pour ces deux sessions que ceux du sous-groupe « average » (MW – session 4 : $U = 17$, $p = 0.0113$, session 5 : $U = 18.500$, $p = 0.0153$)(Figure 125).

Le sous-groupes « risky » est le seul à montrer une évolution du temps de choix au cours des sessions : leurs choix sont plus rapides à la troisième session et à la dernière session (W- session 3 : $p = 0.0117$, session 5 : $p = 0.0357$)(Figure 125).

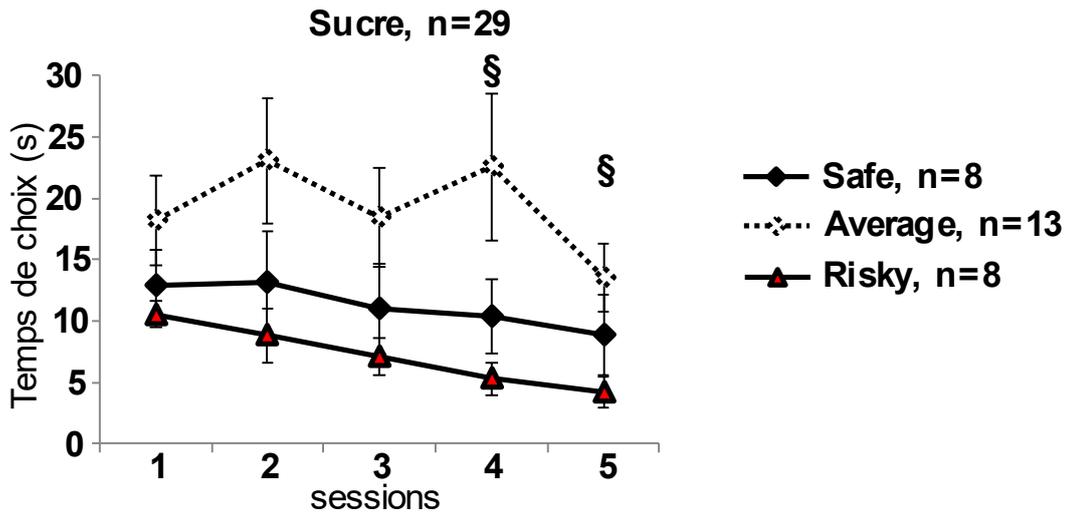


Figure 125. **Evolution de la latence de choix des différents sous-groupes.** Moyenne \pm SEM. Test non-paramétrique de Kruskal-Wallis, § $p < 0.05$

C. Groupes de stratégies des animaux consommateurs d'édulcorants

(1) Performances

Les consommateurs d'édulcorants, que ce soit la saccharine 0.012% et 0.1% (Figure 126A et B) ou le sucralose 0.008% (Figure 127), développent leur stratégie de prise de décision très précocement.

En effet, les sous-groupes des animaux consommateurs de saccharine 0.012% sont différents entre eux dès la deuxième session (KW – session 2 : $H=10.024$, $p=0.0067$, session 3 : $H=12.768$, $p=0.0017$, session 4 : $H=17.588$, $p=0.0002$, session 5 : $H=17.214$, $p=0.0002$). Les performances du groupe « safe » consommateur de saccharine 0.012% sont différentes de 50% à partir de la quatrième session (W – session 4 : $Z=-2.366$, $p=0.0180$, session 5, $Z=-2.366$, $p=0.0180$). Celles des individus « average » ne le sont qu'à la cinquième session (W – $Z=-2.023$, $p=0.0431$) et les animaux « risky » consommateurs de saccharine 0.012% développent une préférence pour les choix désavantageux dès la deuxième session (W – $Z=-2.521$, $p=0.0117$, session 3 : $Z=-2.521$, $p=0.0117$, session 4 : $Z=-2.521$, $p=0.0117$, session 5 : $Z=-2.521$, $p=0.0117$)(Figure 126A).

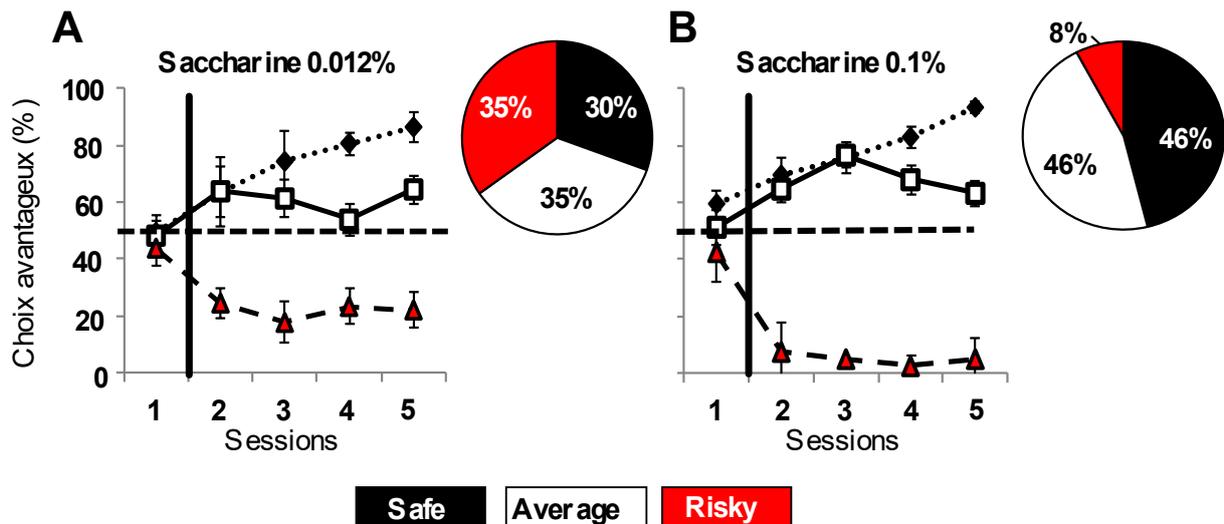


Figure 126. **Stratégies individuelles des animaux consommateur de saccharine 0.012% et 0.1%.** Les animaux consommateurs de saccharine 0.012% et 0.1% n'explorent les différentes options uniquement la première session au lieu des deux premières pour les animaux contrôles. Ils développent très précocement leur stratégie de décision. De plus, la répartition des animaux dans les différents sous-groupes est différente de celle observée chez les animaux contrôles, (Saccharine 0.012% : « safe », n=7, « average », n=8, « risky », n=8 ; saccharine 0.1%, n=12, n=12, n=2). Moyenne \pm SEM.

Les performances des animaux « safe » consommateurs de saccharine 0.1% diffèrent du hasard dès la deuxième session ($70 \pm 6\%$) (W-session 2 : $Z=-2.490$, $p=0.0128$, session 3 : $Z=-2.903$, $p=0.0037$, session 4 : $Z=-3.059$, $p=0.0022$, session 5 : $Z=-3.059$, $p=0.0022$) (Figure 126). Les « average » développent également une préférence pour les choix avantageux dès la deuxième session ($65 \pm 5\%$) (W – session 2 : $Z=-2.623$, $p=0.0087$, session 3 : $Z=-3.059$, $p=0.0022$, session 4 : $Z=-2.497$, $p=0.0125$, session 5 : $Z=-2.432$, $p=0.0150$) (Figure 126B).

Cependant, les sous-groupes consommateurs de saccharine 0.1% ne sont statistiquement différents entre eux qu'à partir de la quatrième session (KW – session 4 : $H=8.924$, $p=0.0115$, session 5 : $H=19.293$, $p<0.0001$), ceci s'explique par la proximité des performances entre les animaux « safe » et « average » pour les deuxièmes et troisièmes sessions et le faible nombre d'individu « risky » ($n=2$). La répartition des individus consommateurs de saccharine 0.1% dans les différents sous-groupes est d'ailleurs significativement différente de celle des contrôles (Chi-square = 9.5, $df=2$, $p<0.009$) tout comme celle des animaux saccharine 0.012% (Chi-square = 13,7, $df=2$, $p<0.001$).

Ainsi, les deux doses de saccharine entraînent un développement précoce des stratégies. Cependant, la saccharine 0.012% poussent les performances vers les choix désavantageux avec

des individus « safe » et « average » qui favorisent les choix avantageux tardivement et des animaux « risky » qui favorisent les choix désavantageux très précocement. A la différence, les animaux consommateurs de saccharine 0.1% favorisent drastiquement les choix avantageux qu'ils soient « safe » ou « average » et très peu d'individu, seulement 2 sur 26 animaux sont « risky » (Figure 126).

Enfin, les sous-groupes des animaux consommateurs de sucralose 0.008% sont significativement différents entre eux dès le premier jour (KW – session 1 : $H=6.112$, $p=0.0471$, session 2 : $H=14.306$, $p=0.0008$, session 3 : $H=13.809$, $p=0.0010$, session 4 : $H=15.181$, $p=0.0005$, session 5 : $H=14.557$, $p=0.0007$)(Figure 127).

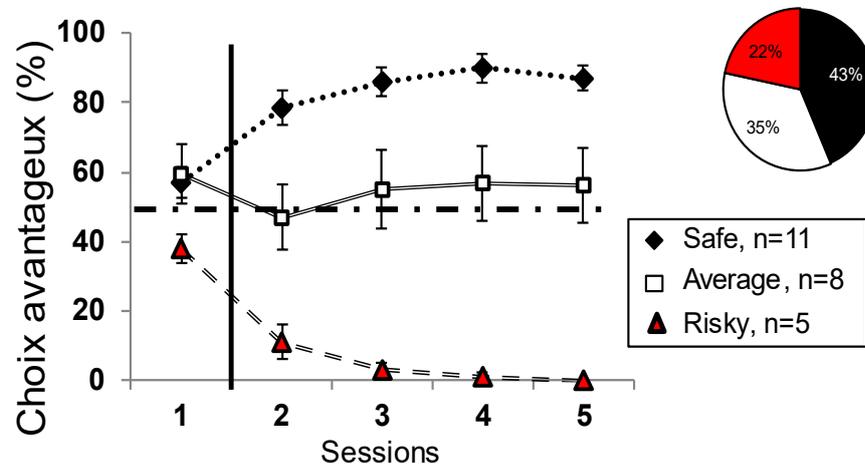


Figure 127. **Stratégies individuelles des animaux consommateur de sucralose 0.008%.** Les animaux consommateurs de sucralose 0.008% n'explorent les différentes options uniquement la première session au lieu des deux premières pour les animaux contrôles. Ils développent très précocement leur stratégie de décision. Moyenne \pm SEM.

Les animaux du groupe « safe » développent leur préférence pour les choix avantageux dès la seconde session (64 ± 12)(W – session 2 : $Z=-2.701$, $p=0.0069$, session 3 : $Z=-2.803$, $p=0.0051$, session 4 : $Z=-2.803$, $p=0.0051$, session 5 : $Z=-2.803$, $p=0.0051$). Ceux du groupe « average » restent au niveau du hasard pendant toute la tâche. Et les « risky », eux, favorisent les choix désavantageux dès la première session (W – session 1 : $Z=-2.023$, $p=0.0431$, session 2 : $Z=-2.023$, $p=0.0431$, session 3 : $Z=-2.023$, $p=0.0431$, session 4 : $Z=-2.023$, $p=0.0431$, session 5 : $Z=-2.023$, $p=0.0431$).

Comme les animaux consommateurs de sucre 1% et de saccharine (0.012% et 0.1%) la

répartition de ces individus dans les différents sous-groupes est différente de celle observées chez les animaux contrôles (Chi-square =11.7, df=2, p=0.003).

(2) Score de rigidité et latence de choix

Les scores de rigidités des différents sous-groupes consommateurs de saccharine 0.012% ne sont pas différents, tout au long de la tâche. Les animaux du sous-groupe « safe » présentent un score de rigidité significativement supérieur à 50% pour les deux dernières sessions (W – session 4 : Z=-2.028, p=0.0425, session 5 : Z=-2.366, p=0.0180). Ceux du sous-groupes « average » présentent un score de rigidité supérieur à 50% pour les troisièmes et quatrièmes sessions (W – session 3 : Z=-2.201, p=0.0277, session 4 : Z=-2.521, p=0.0117). Enfin, les « risky » présentent un score de rigidité supérieur à 50% pour la troisième session (W – Z=-2.1, p=0.0357)(Figure 128A).

Le score de rigidité des différents sous-groupes consommateurs de saccharine 0.1% est significativement différent pour les deux dernières sessions, les animaux « safe » et « risky » sont plus rigides pour ces deux sessions que les « average » (KW – session 4 : H=7.921, p=0.0191, session 5 : H=16.581, p=0.0003, MW – session 4 : « safe » vs « average » : U=37.5, p=0.0464, « average » vs. « risky » : U=0, p=0.0285, session 5 : « safe » vs « average » : U=5.5, p=0.0001, « average » vs. « risky » : U=0, p=0.0285)(Figure 128B).

Le score de rigidité des individus « safe » est significativement supérieur à 50% à partir de la troisième session (W – session 3 : Z=-2.009, p=0.0446, session 4 : Z=-3.139, p=0.0017, session 5 : Z=-3.296, p=0.001)(Figure 128B). Celui des « average » n'est jamais différents de 50%. Et le nombre d'animaux « risky » très restreint ne permet pas d'effectuer des statistiques.

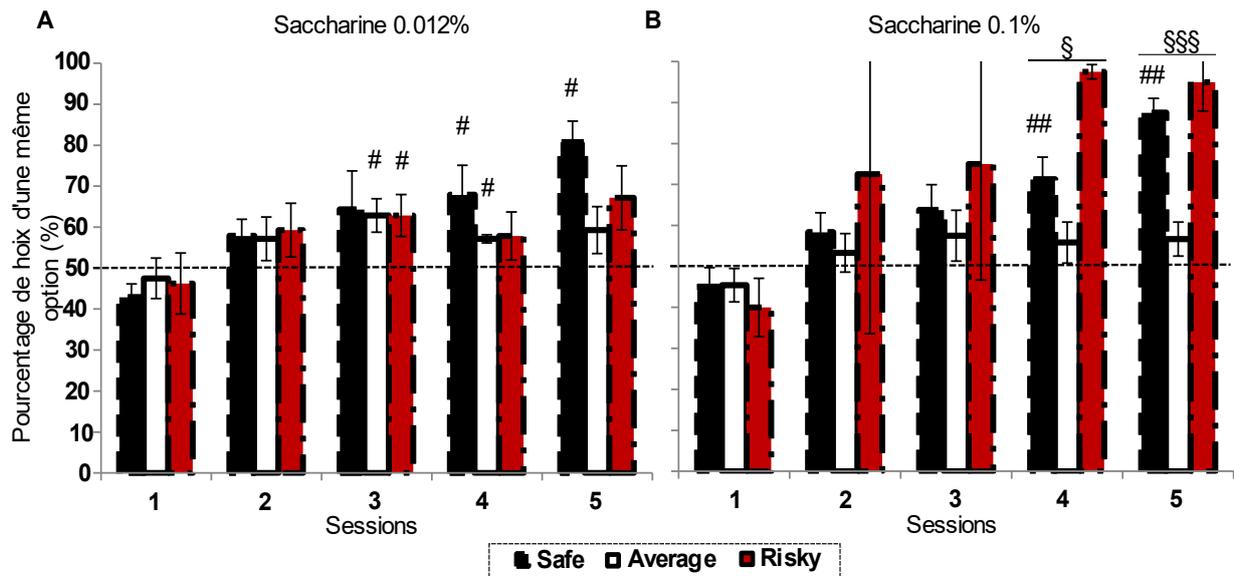


Figure 128. **Score de rigidité des animaux saccharine 0.012% et 0.1% en fonction du groupe de stratégie.** Les animaux « safe » présentent un score de rigidité supérieur à 50% pour les deux dernières sessions. Les animaux « average » et « risky » montrent également des scores de rigidité supérieur à 50% au cours de la tâche. Moyenne \pm SEM. Test non-paramétrique de rang de Wilcoxon, # $p < 0.05$.

Enfin, les sous-groupes consommateurs de sucralose 0.008% présentent des scores de rigidité significativement différents entre eux pour les deux dernières sessions, les animaux « risky » sont significativement plus rigide dans leur choix que les « safe » pour la quatrième session et que les « average » pour les quatrième et cinquième sessions (KW – session 4 : $H=8.037$, $p=0.0180$, session 5 : $H=7.439$, $p=0.0242$; MW – session 4, « average » vs. « risky » : $U=4$, $p=0.0192$, « safe » vs. « risky » : $U=8.5$, $p=0.0433$, session 5, « average » vs. « risky » : $U=3.5$, $p=0.0157$).

De plus, les animaux « safe » et « risky » présentent un score de rigidité supérieur à 50% pour les trois dernières sessions (W – « safe », session 3 : $Z=-2.429$, $p=0.0152$, session 4 : $Z=-2.803$, $p=0.0051$, session 5 : $Z=-2.497$, $p=0.0125$, « average », session 3 : $Z=-2.023$, $p=0.0431$, session 4 : $Z=-2.023$, $p=0.0431$, session 5 : $Z=-2.023$, $p=0.0431$)(Figure 129).

Il n'y a pas de différence de latence de choix entre les sous-groupes consommateurs de saccharine (Figure 130).

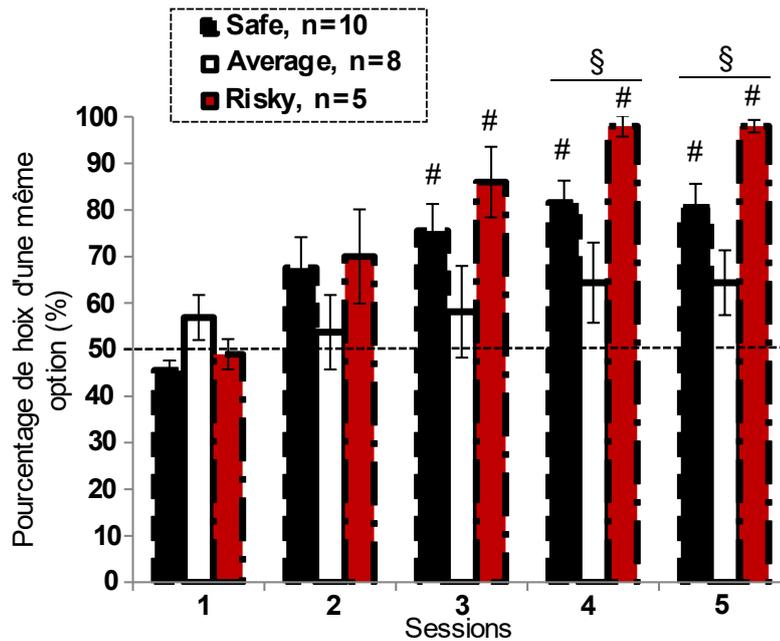


Figure 129. **Score de rigidité des animaux consommateurs de sucralose 0.008% en fonction du groupe de stratégie.** Les animaux « safe » et « average » présentent un score de rigidité supérieur à 50% pour les trois dernières sessions. Ces animaux ont un score de rigidité supérieur à celui des animaux « average ». Moyenne \pm SEM. Test non-paramétrique de rang de Wilcoxon, # $p < 0.05$. Test non-paramétrique de Kruskal-Wallis, § $p < 0.05$.

Cependant, les sous-groupes « safe » et « risky » consommateurs de saccharine 0.012% sont plus rapides à effectuer leur choix dès la seconde session (W – « safe » : $p = 0.0180$, « risky » : $p = 0.0117$) et les « average » qu'à la troisième session (W – $p = 0.0180$). Les sous-groupes « safe » et « average » continuent d'accélérer leur choix jusqu'à la quatrième session (W – « safe », session 2 vs. 3 : $p = 0.0277$, session 3 vs. 4 : $p = 0.0280$; « average » : session 3 vs. 4 : $p = 0.0180$) tandis que les « risky » accélèrent pour la troisième et la dernière session (W - session 2 vs. 3 : $p = 0.0251$, session 3 vs. 5 : $p = 0.0209$)(Figure 130).

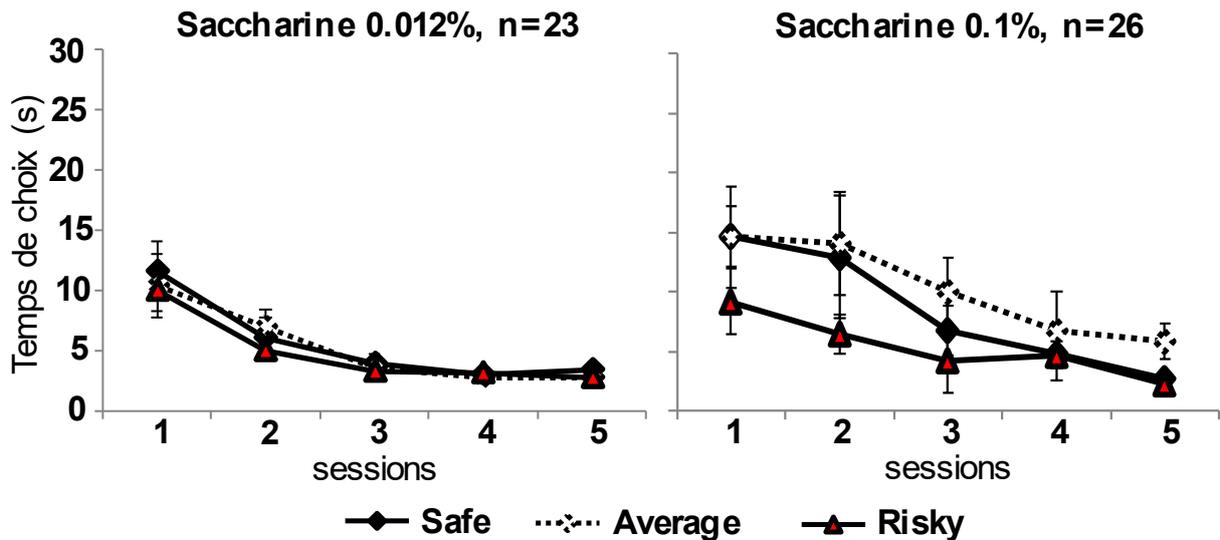


Figure 130. **Evolution de la latence de choix des différents sous-groupes consommateurs de saccharine.** Moyenne \pm SEM.

Les sous-groupes consommateurs de sucralose 0.008% ont des vitesses de choix différentes pour la dernière session (KW - $H=6.579$, $p=0.0373$), les animaux « risky » sont plus rapides que les « average » (MW - $U=5.500$, $p=0.0338$) et que les « safe » (MW - $U=6$, $p=0.02$)(Figure 131). Les animaux des sous-groupes « safe » et « average » sont plus rapides dès la deuxième session (W - « safe » : $p=0.0051$, « average » : $p=0.0173$) et les risky qu'à partir de la troisième session (W - $p=0.0431$). Les « safe » uniquement pour la quatrième session (W - $p=0.0367$), les « average » pour la troisième et la dernière session (W - session 2 vs. 3 : $p=0.0499$, session 3 vs. 5 : $p=0.0280$) et les « risky » pour la dernière (W - $p=0.0431$)(Figure 131).

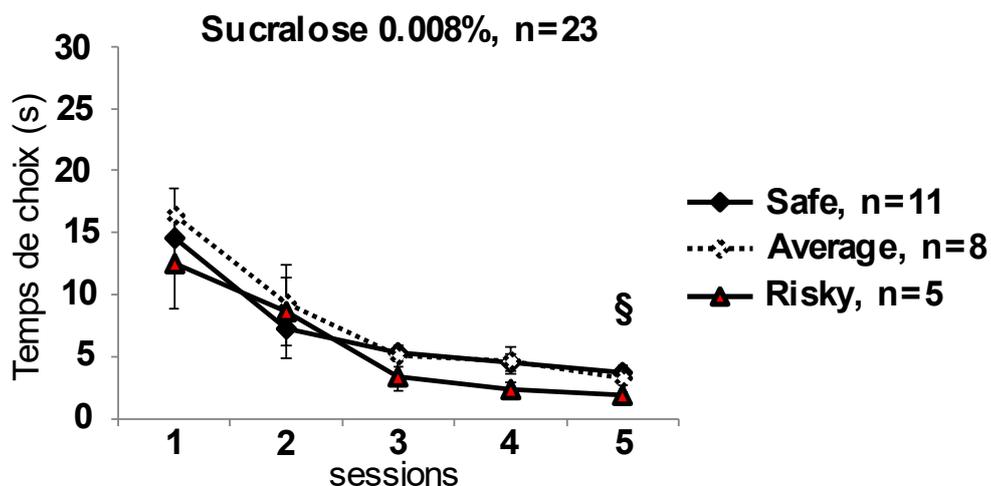


Figure 131. **Evolution de la latence de choix des différents sous-groupes sucralose 0.008%.** Moyenne \pm SEM. Test non-paramétrique de Kruskal-Wallis, § $p<0.05$

Résumé

L'étude de la variabilité individuelle des animaux a permis de montrer que la consommation de boisson sucrées entraîne **une modification de la mise en place des stratégies** de prise de décision chez l'adulte.

En effet, les animaux consommateurs de sucre 1% présentent **un retard dans l'établissement des différentes stratégies** « safe », « average » et risky » par rapport aux contrôles, maintenant plus longtemps une indécision entre les différentes options. A l'inverse, la consommation d'édulcorants, (saccharine, 0.012% ou 0.1%, ou sucralose), **entraîne des choix précipités**.

Ces consommations affectent également la répartition des individus dans chaque sous-groupe de stratégies : la consommation de sucre 1% et de saccharine 0.012% **favorise l'émergence de prise de risque** alors que la consommation de saccharine 0.1% ou de sucralose 0.008% **favorise excessivement les choix prudents**.

Enfin, la consommation des substances sucrées ou édulcorées entraîne **une augmentation de la rigidité comportementale**.

2. Mise en place des stratégies de prise de décision après consommation à l'adolescence

A. Performances

Comme pour les animaux adultes, les contrôles développent leur stratégie à partir de la troisième session, les trois groupes de stratégies sont significativement différents les uns des autres (KW – session 3 : $H=11.425$, $p=0.0033$, session 4 : $H=26.725$, $p<0.0001$, session 5 : $H=50.534$, $p<0.0001$). Les animaux « safe » et « average » sont différents entre eux à la quatrième session (MW – session 4 : $U=154.5$, $p=0.0001$, session 5 : $U=34.5$, $p<0.0001$). Les « average » et « risky » sont différents entre eux à la troisième session (MW – session 3 : $U=104$, $p=0.0119$, session 4 : $U=79$, $p=0.0018$, session 5 : $U=5$, $p<0.0001$), il en est de même pour les « safe » et « risky » (MW – session 3 : $U=38.5$, $p=0.0023$, session 4 : $U=12$, $p<0.0001$, session 5 : $U=0$, $p<0.0001$)(Figure 132A).

De plus, les animaux « safe », « average » ont des performances supérieures à 50% à la troisième session (respectivement $67 \pm 5\%$, $57 \pm 4\%$)(W – « safe », session 3 : $Z=-2.533$, $p=0.0113$, session 4 : $Z=-4.015$, $p<0.0001$, session 5 : $Z=-4.015$, $p<0.0001$, « average », session 3 : $Z=-2.331$, $p=0.0198$, session 4 : $Z=-3.716$, $p=0.0002$, session 5 : $Z=-4.881$, $p<0.0001$). Les performances du sous-groupe « risky » sont significativement différentes du 50% pour la cinquième session ($32 \pm 8\%$)(W – $Z=-2.803$, $p=0.0051$)(Figure 132A).

La consommation de sucre 1% à partir de l'adolescence entraîne un développement des différentes stratégies précipité par rapport aux animaux contrôles : les sous-groupes de ces animaux sont significativement différents pour la deuxième et troisième session (KW – session 2 : $H=6.656$, $p=0.0359$, session 3 : $H=11.130$, $p=0.0038$) puis pour la cinquième session (KW – $H=29.395$, $p<0.0001$)(Figure 132B).

Les performances des sous-groupes « risky » et « average » sont significativement différentes pour les deuxième, troisième et cinquième session (MW – session 2 : $U=55$, $p=0.0482$, session 3 : $U=43$, $p=0.0115$, session 5 : $U=11$, $p<0.0001$), il en est de même pour les performances des « safe » et « risky » (MW – session 2 : $U=38$, $p=0.0180$, session 3 : $U=24$, $p=0.0020$, session 5 : $U=0$, $p<0.0001$). Cependant, les sous-groupes « safe » et « average » ne sont significativement différents qu'à la dernière session du test (MW – $U=17$, $p=0.0006$)(Figure 132B).

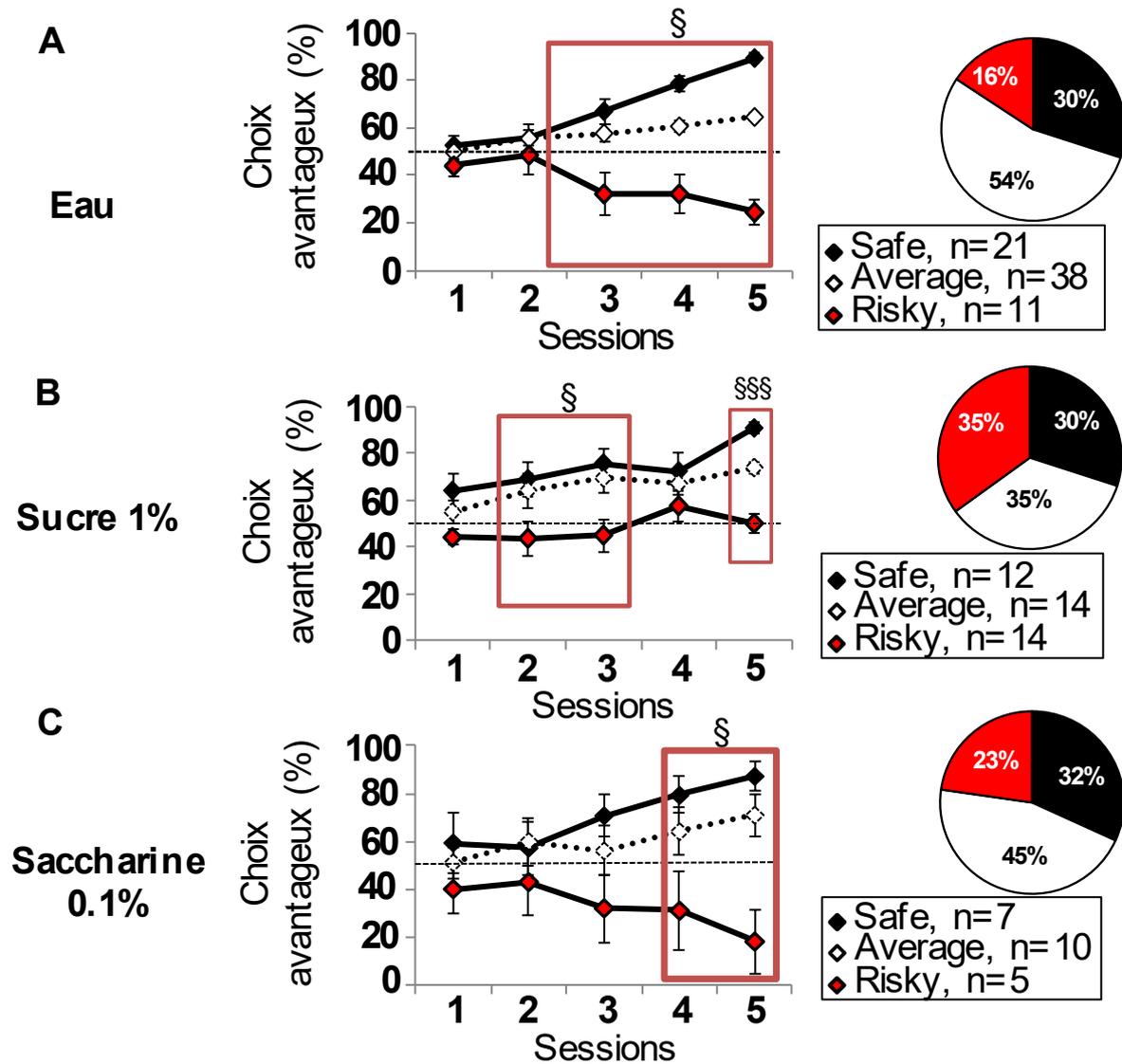


Figure 132. **Stratégies individuelles des animaux consommateur à partir de l'adolescence.** La consommation de sucre 1% entraîne une altération de la mise en place des stratégies de prise de décision, les deux stratégies « safe » et « average » pourraient être regroupé en une stratégie. La répartition des individus consommateurs de substances sucrées ou édulcorées est différente de celle des animaux contrôles. Moyenne \pm SEM. Test non-paramétrique de Kruskal-Wallis, § $p < 0.05$, §§§, $p < 0.001$.

Les animaux « safe » ont des performances significativement supérieures à 50% à partir de la seconde session ($69 \pm 7\%$), et les « average » à partir de la troisième session ($69 \pm 6\%$) (W – « safe », session 2 : $Z = -2.118$, $p = 0.0342$, session 3 : $Z = -2.432$, $p = 0.0150$, session 4 : $Z = -2.432$, $p = 0.0150$, session 5 : $Z = -3.059$, $p = 0.0022$, « average », session 3 : $Z = -2.353$, $p = 0.0186$, session 4 : $Z = -2.691$, $p = 0.0071$, session 5 : $Z = -3.296$, $p = 0.0010$). Les performances du sous-groupes « risky » ne diffèrent pas du hasard pendant l'ensemble de la tâche (Figure 132B).

La répartition de ces individus dans les différents groupes est significativement différente par

rapport à celle des contrôles (Chi-square=19.18, df=2, $p < 0.0001$), 35% des individus sont « risky » contre seulement 16% chez les animaux contrôles (Figure 132B).

Enfin, les performances des sous-groupes consommateurs de saccharine 0.1% ne sont significativement différentes qu'à partir de la quatrième session (KW – session 4 : $H=6.446$, $p=0.0398$, session 5 : $H=10.828$, $p=0.0045$)(Figure 132C). Ainsi, la consommation de saccharine entraîne un retard dans le développement des stratégies.

Cependant, les performances des animaux « safe » et « average » ne sont différentes pour aucune des sessions. Les performances de ceux des sous-groupes « average » et « risky » sont différentes pour la dernière session de la tâche (MW – U=3, $p=0.0071$) et celles des « safe » et « risky » pour les deux dernières sessions (MW – session 4 : U=2, $p=0.0118$, session 5 : U=0, $p=0.0045$)(Figure 132C).

Les performances des « safe » sont significativement supérieures au hasard à partir de la quatrième session ($79 \pm 7\%$)(W – session 4 : $Z=-2.197$, $p=0.0280$, session 5 : $Z=-2/366$, $p=0.0180$). Ni les performances des individus « average », ni celles des « risky » ne sont différentes de 50% (Figure 132C).

A. Score de rigidité et latence de choix

Les animaux contrôles présentent des scores de rigidité différents entre les sous-groupes de stratégies pour la dernière session (KW – $H=24.651$, $p < 0.0001$). Les « safe » présentent un score de rigidité plus élevé que les autres groupes comme pour les adultes (MW – « safe » vs. « average » : U=79, $p < 0.0001$, « safe » vs « risky » : U=62, $p=0.0338$)(Figure 133A).

Le score de rigidité des animaux « safe » est significativement supérieure à 50% à partir de la troisième session ($63 \pm 4\%$)(W – session 3 : $Z=-2.678$, $p=0.0074$, session 4 : $Z=-2.415$, $p=0.0158$, session 5 : $Z=-3.980$, $p < 0.0001$). Les animaux « average » ont un score de rigidité significativement supérieure à 50% pour la dernière session de la tâche ($55 \pm 2\%$)(W – $Z=-2.537$, $p=0.0112$)(Figure 133A). Les animaux « risky » ont un score de rigidité qui ne diffère pas de 50%.

Les animaux consommateurs de sucre 1%, comme les animaux contrôles, présentent un score de rigidité significativement différent entre les sous-groupes de stratégies pour la dernière session (KW – $H=21.971$, $p < 0.0001$). Les animaux « safe » et « average » ont un score de rigidité significativement différents (MW – U=15, $p=0.0004$). Il en est de même pour les animaux

« risky » et « average » ($MW - U=49, p=0.0244$) et les animaux « safe » et « risky » ($MW - U=5.5, p<0.0001$)(Figure 133B). Ainsi, les animaux « safe » présentent un score de rigidité plus élevé que les deux autres sous-groupes et les animaux « risky » un score de rigidité plus faible. En effet, les animaux « safe » ont un score de rigidité supérieure à 50% à partir de la deuxième session ($67 \pm 4\%$)($W - Z=-2.667, p=0.0076$) et ce dernier augmente significativement à la cinquième session ($W - \text{session 2 vs. 5} : Z=-2.550, p=0.0108, \text{session 5 vs. 50\%} : Z=-3.059, p=0.0022$)(Figure 133B).

Les animaux « average » ont également un score de rigidité supérieur à 50% à partir de la deuxième session ($64 \pm 4\%$)($W - Z=-2.062, p=0.0392$) ; ce score de rigidité reste ensuite stable jusqu'à la fin de la tâche. Le score de rigidité des animaux « risky » consommateurs de sucre 1% ne diffère pas de 50% durant toute la tâche (Figure 133B).

Enfin, les animaux consommateurs de saccharine 0.1% n'ont pas de différence de score de rigidité entre les différents sous-groupes de stratégies pour aucune des sessions.

Cependant, les animaux appartenant au sous-groupes « safe » présentent un score de rigidité significativement supérieur à 50% dès le troisième jour de test ($68 \pm 5\%$)($W - \text{session 3} : Z=-2.201, p=0.0277, \text{session 4} : Z=-2.366, p=0.0180, \text{session 5} : Z=-2.201, p=0.0277$)(Figure 133C).

Les animaux « average » ont un score de rigidité supérieur à 50% à la deuxième, quatrième et cinquième session ($67 \pm 6\%$)(W – session 2 : $Z=-2.548$, $p=0.0108$, session 4 : $Z=-2.293$, $p=0.0218$, session 5 : $Z=-2.666$, $p=0.0077$)(Figure 133C).

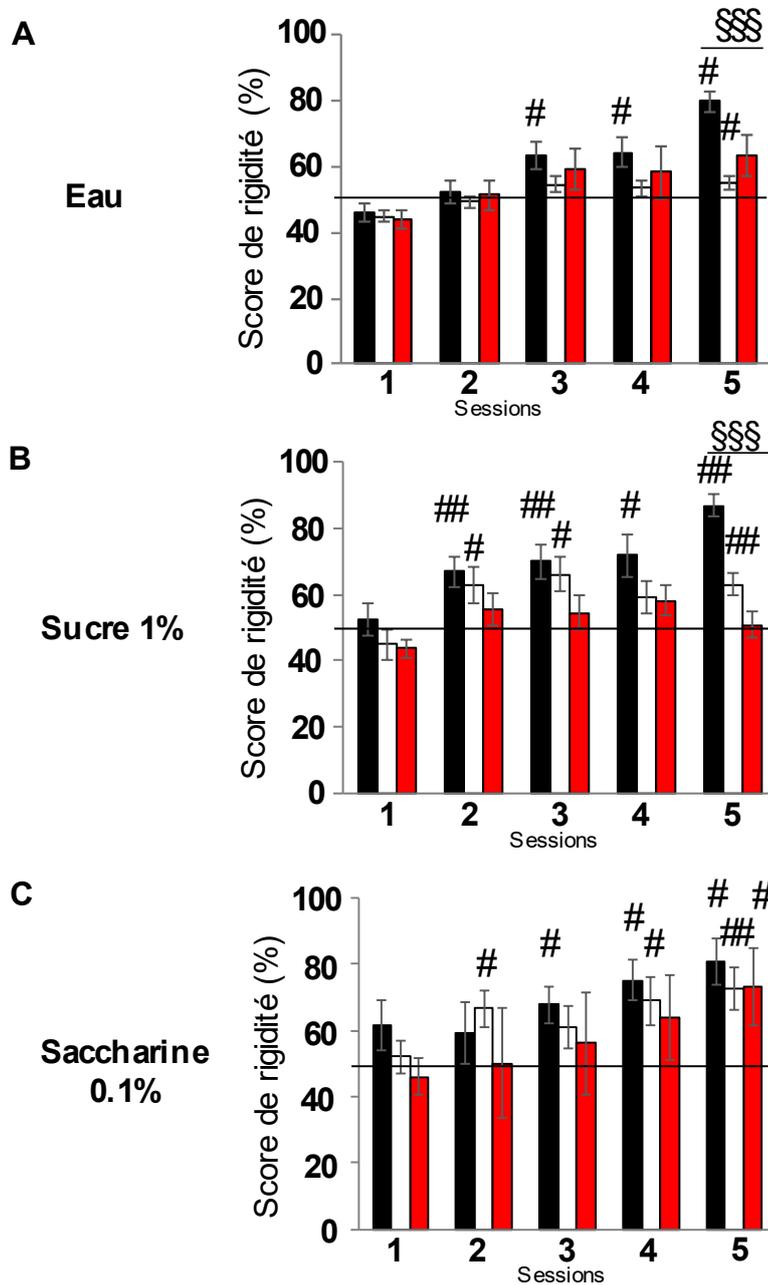


Figure 133. **Score de rigidité des animaux consommateurs à partir de l'adolescence en fonction du sous-groupe de stratégie.** La consommation de substance sucrées entraîne une augmentation de la rigidité des animaux, notamment une rigidité plus précoce chez les animaux « average » consommateur de sucre 1% et une émergence de rigidité dans les choix chez les animaux « risky » consommateurs de saccharine 0.1%. Moyenne \pm SEM. Test non-paramétrique de Kruskal-Wallis, \$\$\$ $p<0.001$, test non-paramétrique de rang de Wilcoxon, # $p<0.05$, ## $p<0.01$.

Enfin, les animaux « risky » ont un score de rigidité supérieur à 50% uniquement pour la cinquième session ($63 \pm 15\%$)($W - Z = -2.023$, $p = 0.0431$).

Les sous-groupes contrôles « safe » et « risky » sont plus rapides à effectuer leur choix que les « average » pour toutes les sessions excepté la quatrième (KW – session 1 : $H = 11.946$, $p = 0.0025$, session 2 : $H = 6.741$, $p = 0.0344$, session 3 : $H = 10.742$, $p = 0.0046$, session 5 : $H = 13.538$, $p = 0.0011$; MW – « safe » vs. « average », session 1 : $U = 194.500$, $p = 0.0013$, session 2 : $U = 262$, $p = 0.0301$, session 3 : $U = 229$, $p = 0.0071$, session 5 : $U = 200.500$, $p = 0.0017$, « risky » vs. « average », session 1 : $U = 122.500$, $p = 0.0382$, session 2 : $U = 126.500$, $p = 0.0481$, session 3 : $U = 105$, $p = 0.0127$; session 5 : $U = 96$, $p = 0.0068$)(Figure 134). Les « safe » et « average » accélèrent aux troisièmes quatrièmes sessions ($W -$ « safe », session 1 vs.3 : $p = 0.0008$, session 3 vs. 4 : $p = 0.0019$, « average », session 1 vs. 3 : $p = 0.0004$, session 3 vs. 4 : $p = 0.0016$) et les animaux « risky » uniquement à la troisième session ($W - p = 0.0033$)(Figure 134).

Les sous-groupes consommateurs de sucre 1% ne présentent pas de vitesse de choix différentes. Ces sous-groupes effectuent des choix plus rapides à la deuxième session ($W -$ « safe » : $p = 0.0037$, « average » : $p = 0.0110$, « risky » : $p = 0.0076$). Les animaux « average » et « risky » accélèrent leur choix à la troisième session ($W -$ « average » : $p = 0.0480$, « risky » : $p = 0.0132$). Les temps de choix des « safe » et des « average » diminuent également à la quatrième session ($W -$ « safe » : $p = 0.0414$, « average » : $p = 0.0076$). Enfin les temps de choix des « safe » et « risky » continuent de diminuer pour la dernière session ($W -$ « safe » : $p = 0.0229$, « risky » : $p = 0.0120$)(Figure 134).

Ceux des consommateurs de saccharine 0.1% sont différents pour les premières et dernières sessions (KW – session 1 : $H = 6.905$, $p = 0.0317$, session 5 : $H = 6.752$, $p = 0.0342$). Les animaux « safe » et « risky » sont plus rapide dès la deuxième session ($W -$ « safe » : $p = 0.0318$, « risk » : $p = 0.0185$). Les animaux « safe » accélèrent pour la dernière session ($W - p = 0.0192$). Les temps de choix des animaux « average » ne changent pas au cours de la tâche (Figure 134).

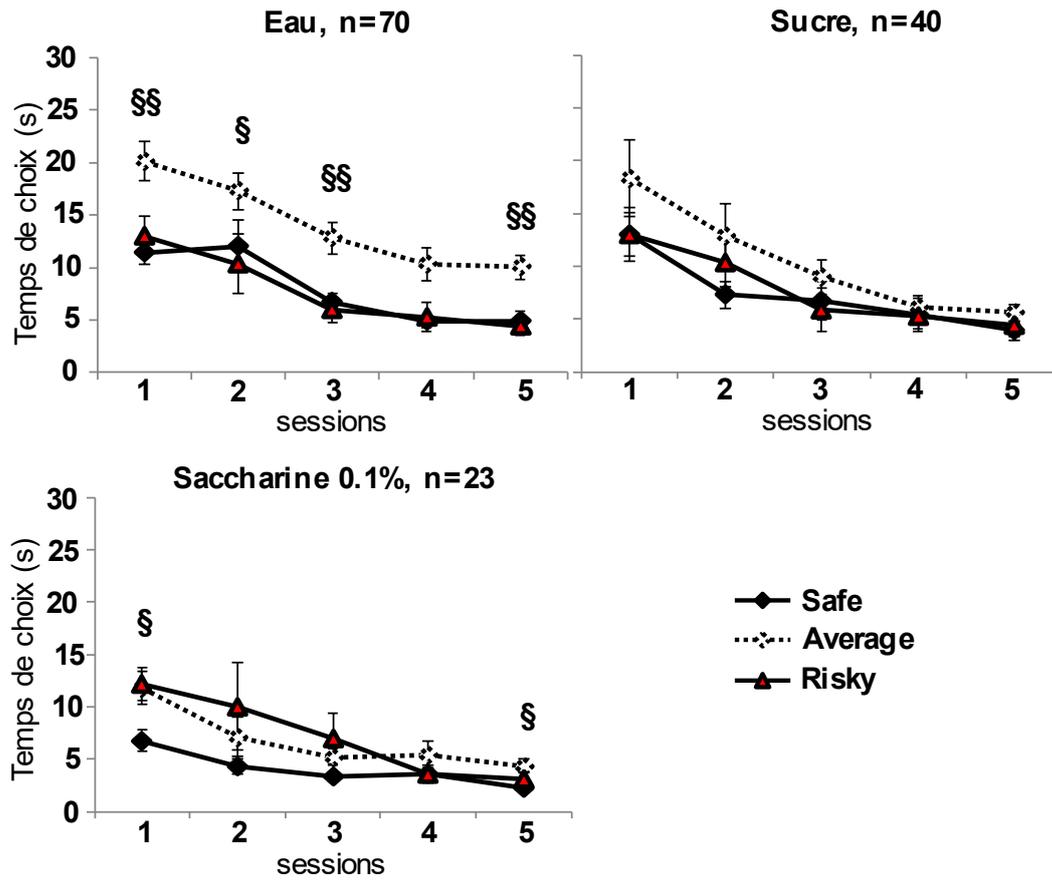


Figure 134. **Evolution de la latence de choix des différents sous-groupes.** Moyenne \pm SEM. Test non-paramétrique de Kruskal-Wallis, § $p < 0.0$, §§ $p < 0.01$.

5 semaines de consommation	Effet de la période de début de consommation	OU	effet de la durée de consommation
sucre 1% - performances : hasard	✓ préférence pour les choix avantageux		
- peu rigide - latence de choix "normale"			✓ rigide et rapide
- stratégie tardive - profil "risky" plus important	- stratégie précoce - plus que 2 sous-groupes : évitement du risque ou hasard		
saccharine 0.1% - performances : préférence précoce et drastique : choix avantageux			✓ hasard
- très rigide - faible latence de choix		⊘	
- stratégie précoce - évitement du risque	- stratégie tardive - plus que 2 sous-groupes : évitement du risque ou prise de risque		

Tableau 4. **Tableau résumé de l'effet de la consommation précoce (à l'adolescence, bleu) ou prolongée (9 semaines, violet) de sucre ou de saccharine.** La consommation précoce de sucre modifie les performances. Une consommation prolongée de sucre modifie la rigidité et la latence de choix, celle de saccharine modifie les performances. La consommation précoce semble induire des modifications des stratégies individuelles de choix.

Résumé

L'étude de la variabilité individuelle des animaux consommateurs de substances sucrées ou édulcorées à partir de l'adolescence a permis de montrer une **modification de la mise en place des stratégies** : les animaux consommateurs de sucre 1% **établissent de manière précipitée** leur différentes stratégies « safe », « average » et « risky » par rapport aux contrôles. A l'inverse la consommation d'édulcorant, saccharine (0.012% ou 0.1%) ou sucralose, **entraîne un retard de la mise en place des différentes stratégies**.

De plus, la répartition des animaux consommateurs de sucre 1% ou de saccharine 0.1% en trois sous-groupe « safe », « average » et « risky » **n'est plus si évidente** : les performances des sous-groupes « **average** » et « **safe** » des consommateurs de sucre 1% ou de saccharine 0.1%, **se confondent et ne sont plus significativement différentes**.

Enfin, la consommation des substances sucrées ou édulcorées **entraîne une augmentation de la rigidité de choix des animaux** : les animaux « average » consommateurs de sucre 1% ont un score de rigidité supérieure à 50% et tous les sous-groupes consommateurs de saccharine 0.1% développent une rigidité dans les choix. Ainsi, la consommation précoce de substances sucrées ou édulcorées **altèrent la variabilité individuelle naturellement présente au sein d'une population d'individus sains** en **accentuant** les profils extrêmes. Ainsi, **la majorité des individus sont soit très prudent et évitent la prise de risque ou favorisent plus les choix les plus risqués**.

III. Recherche de variabilité individuelle dans les comportements sociaux

Objectif : l'existence de profils de décision dans le cadre du MGT a été montrée précédemment au laboratoire ; cependant, la variabilité dans le cadre du test d'interaction sociale n'a pas encore été explorée. Ce travail vise donc à rechercher si des profils différents peuvent être distingués lors du SIT, dans un premier temps chez les animaux contrôles, puis, chez les souris consommateurs de sucre ou d'édulcorants.

1. Recherche de variabilité individuelle chez les animaux adultes contrôles

A. Corrélations entre vocalisations ultrasonores et temps de contact initié par l'hôte : point de départ de la recherche de variabilité

Précédemment dans ces travaux, nous avons pu montrer qu'il existe une corrélation entre le nombre de vocalisations et le temps de contact initiés par l'hôte (Chapitre 1.II.1.B.(5)). De plus, les données de vocalisation présentent une très forte variabilité, certains animaux vocalisant beaucoup (plus de 1000 vocalisations) et d'autres très peu (moins de 20 vocalisations). Il semble donc pertinent d'utiliser ces données dans la recherche de profils comportementaux.

De plus, ces deux paramètres étant corrélés, on peut également penser que cette variabilité peut être établie également à partir des pourcentages de temps de contact, qui lui aussi est variable et sera abordé par la suite.

Ainsi, sur la base de la corrélation entre le nombre de vocalisations et le temps de contact pendant les quatre premières minutes, trois sous-groupes peuvent être distingués grâce au test de k-mean ($KW - H = 10.385$, $p = 0.0056$) : des animaux qui effectuent un grand nombre de vocalisations (min : 726, max : 1043), d'autres qui effectuent peu de vocalisations (min : 14, max : 133), et un groupe intermédiaire constitué d'animaux effectuant entre 214 et 485 vocalisations (Figure 135).

Corrélation du nombre de vocalisation et du temps de contact de 0-4min

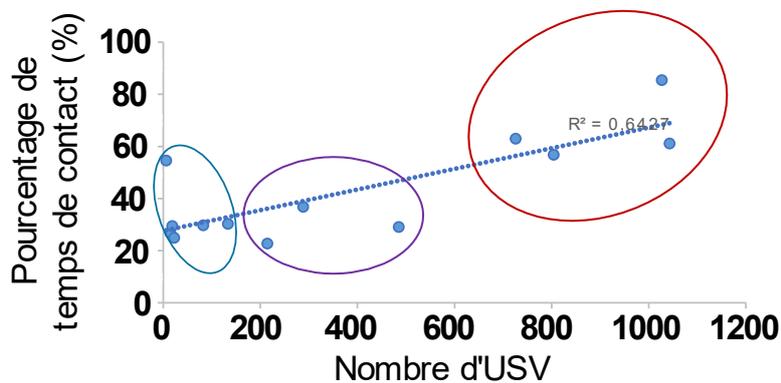


Figure 135. **Distribution des animaux contrôles en sous-groupes à partir de la variabilité individuelle de vocalisation.** Les animaux du sous-groupe rouge émettent beaucoup de vocalisation, ceux du sous-groupe en bleu peu de vocalisation et ceux dans le cercle violet sont intermédiaires. Données individuelles

Le groupe d’animaux qui effectuent le moins de vocalisations contient le plus d’animaux, 6 sur 13. 4 animaux vocalisent beaucoup et 3 sont dans le groupe intermédiaire.

Tous les sous-groupes sont différents deux à deux (MW – peu de vocalisations vs. intermédiaire : $U=0$, $p=0.0201$, beaucoup de vocalisations vs. peu : $U=0$, $p=0.0105$, intermédiaires vs. beaucoup : $U=0$, $p=0.0339$).

B. Sous-groupes de vocalisations et comportements sociaux

Les trois sous-groupes déterminés sont significativement différents pour leur temps de contacts initiés par l’hôte sur l’ensemble de la tâche, c’est-à-dire 8 minutes (KW – $H=7.714$, $p=0.0211$) et pour les quatre premières minutes (KW - $H=7.846$, $p=0.0198$). Les animaux qui vocalisent fortement et ceux intermédiaires ont un pourcentage de temps de contact pour les quatre premières minutes significativement différents (MW – $U=0$, $p=0.0105$) de même que les intermédiaires et ceux qui vocalisent fortement (MW – $U=0$, $p=0.0339$)(Figure 136) mais pas pour les sous-groupes intermédiaires et ceux qui vocalisent faiblement.

Ces trois sous-groupes sont également significativement différents pour leur temps d’exploration des quatre premières minutes (KW – $H=10.385$, $p=0.0056$)(Figure 137).

Les animaux des sous-groupes ont un temps d’exploration pour les quatre premières minutes différents entre eux (MW – beaucoup de vocalisations vs. peu : $U=0$, $p=0.0105$, intermédiaires vs. beaucoup : $U=0$, $p=0.0339$, peu vs. intermédiaires : $U=0$, $p=0.0201$). Ainsi, ceux qui

vocalisent faiblement explorent plus que les autres pour les quatre premières minutes, et ceux qui vocalisent le plus, explorent le moins

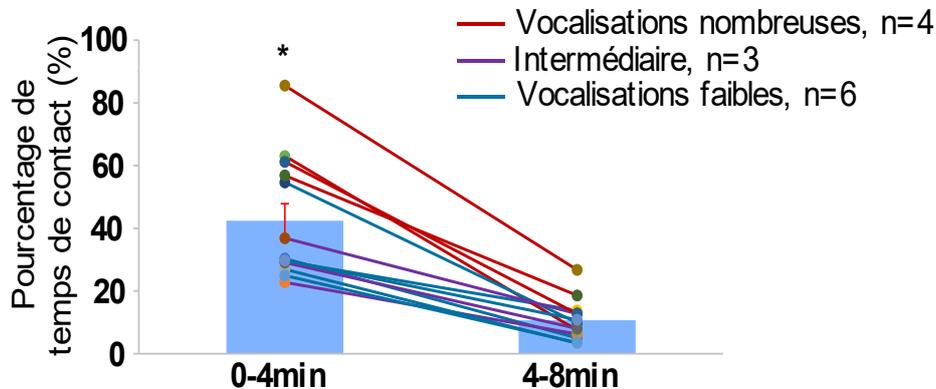


Figure 136. **Données individuelles du temps de contact initié par l'hôte pour les quatre premières et les quatre dernières minutes.** Le temps de contact des différents sous-groupes de vocalisations, rouge pour les animaux vocalisant fortement, en bleu pour ceux vocalisant faiblement et violet pour les intermédiaires, est significativement différent pour les quatre premières minutes du test mais pas pour les quatre dernières. Moyenne \pm SEM et données individuelles. Test non-paramétrique de Kruskal-Wallis, * $p < 0.05$.

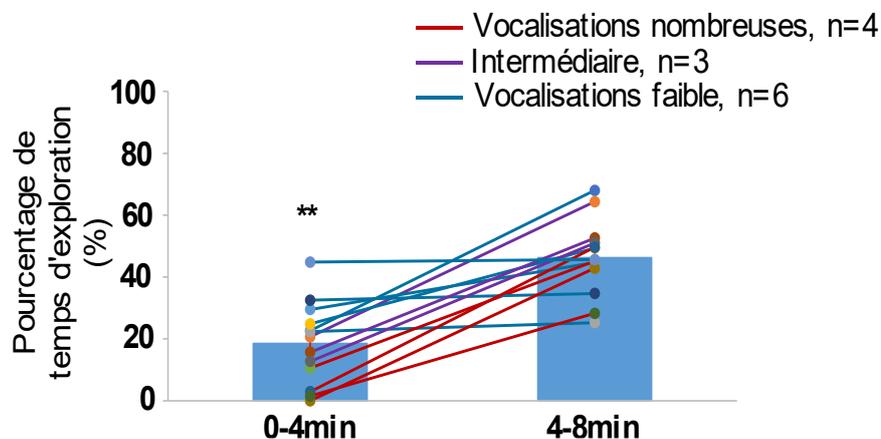


Figure 137. **Données individuelles du temps d'exploration pour les quatre premières et dernières minutes.** Le temps d'exploration des animaux appartenant aux différents sous-groupes sont significativement différents pour les quatre premières minutes. Moyenne \pm SEM et données individuelles. Test non-paramétrique de Kruskal-Wallis, ** $p < 0.01$.

Cependant, il n’y a pas de différence significative entre ces groupes pour le temps de dominance (Figure 138).

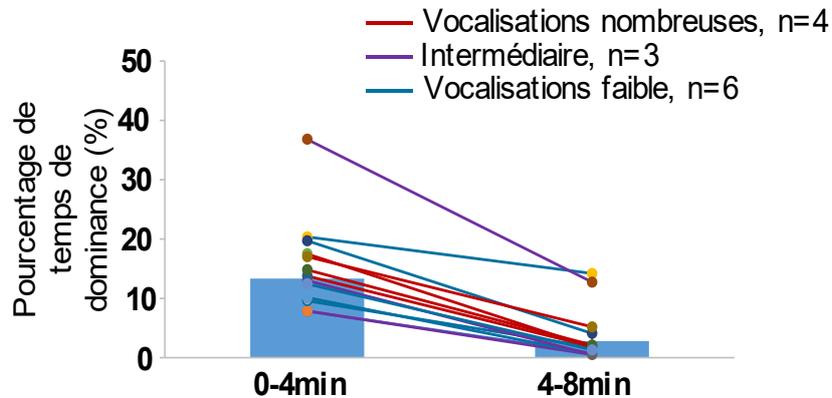


Figure 138. **Données individuelles du temps de dominance pour les quatre premières et dernières minutes.** Il n’y a pas de différence significative entre les différents sous-groupes (rouge, violet et bleu) pour le temps de dominance. Moyenne \pm SEM et données individuelles.

Enfin, les différents sous-groupes présentent une différence significative de la fréquence maximale de leur vocalisation (KW – H=8.819, p=0.0122). En effet, les animaux qui vocalisent peu ont une fréquence maximum de leur vocalisation significativement inférieure à celle des animaux qui vocalisent fortement (MW – U=0, p=0.0105)(Figure 139).

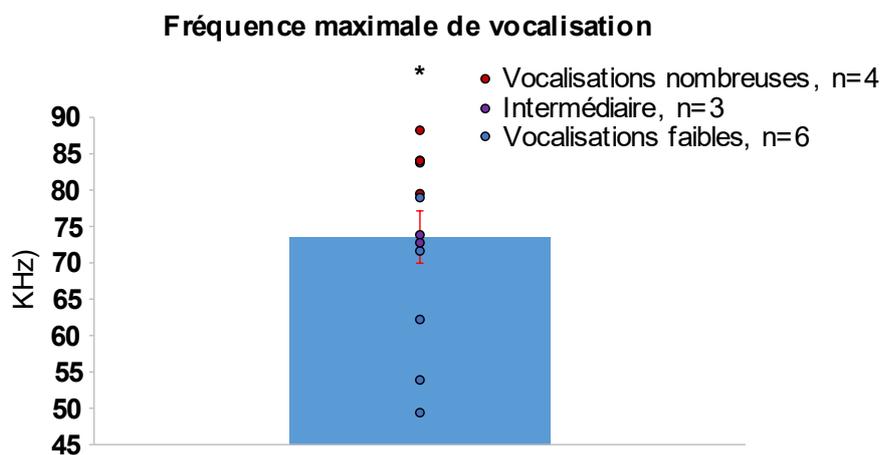


Figure 139. **Données individuelles pour les fréquences maximales de vocalisation.** Les animaux qui vocalisent fortement et ceux qui vocalisent peu émettent des fréquences maximales significativement différentes. Moyenne \pm SEM et données individuelles. Test non-paramétriques de Kruskal-Wallis, * p<0.05.

C. Recherche de variabilité à partir des contacts sociaux en SIT

La variabilité entre les individus peut être également recherchée à partir des temps de contacts initiés par l'hôte permettant d'observer deux sous-groupes (MW – U=0, p=0.0034), un sous-groupe d'animaux « prosociaux » ou qui valorisent d'avantage les contacts sociaux que l'exploration de la nouveauté et un sous-groupe d'animaux « modérés », qui valorisent d'avantage l'exploration de la nouveauté (Figure 140).

Ils ne sont cependant plus significativement différents pendant les quatre dernières minutes de la tâche, ce qui est cohérent avec les précédents résultats obtenus au laboratoire (De Chaumont et al., 2012b), car l'équipe a classiquement observé que les animaux diminuent significativement leurs contacts sociaux pendant les quatre dernières minutes du test (Figure 140).

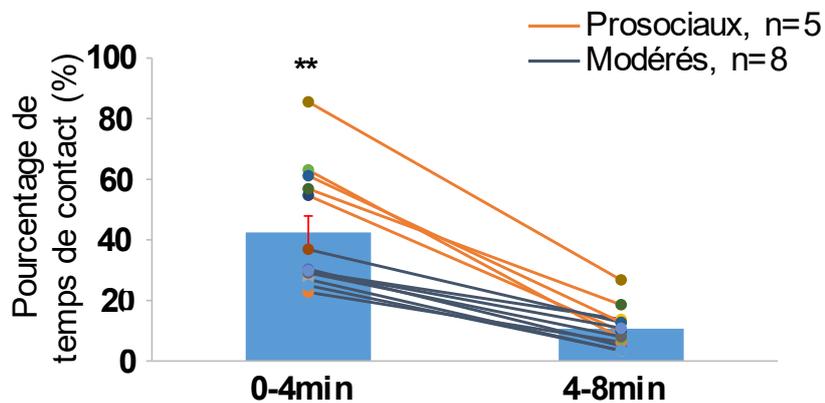


Figure 140. **Données individuelles du temps de contact initié par l'hôte pour les quatre premières et les quatre dernières minutes.** Deux sous-groupes sont observables à partir des contacts initiés par l'hôte, des animaux « prosociaux » (orange) qui effectuent significativement plus de temps de contacts que les animaux modérés (bleu) pour les quatre premières minutes de la tâche. Moyenne ± SEM et données individuelles. Test non-paramétrique de Mann Whitney, ** p<0.01.

Ces sous-groupes ne présentent cependant pas de différence significative dans leur temps d'exploration (Figure 142).

Leur temps de dominance est, en revanche, significativement différent pour les quatre premières et dernières minutes (MW – 0-4min : U=5, p=0.0281, 4-8min : U=5, p=0.0281)(Figure 141).

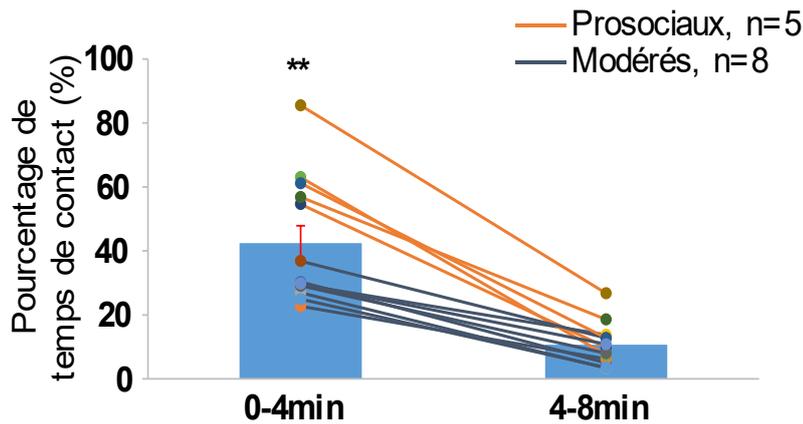


Figure 142. **Données individuelles du temps d'exploration pour les quatre premières et dernière minute.** Les sous-groupes d'animaux « prosociaux » et « modérés » ne présentent pas de différence de leur temps d'exploration. Moyenne \pm SEM et données individuelles.

Ainsi, les animaux qui passent le plus de temps à initier des contacts sociaux sont également ceux qui passent le plus de temps à effectuer des comportements de dominance. Un seul animal est en dehors de cette tendance (Figure 141).

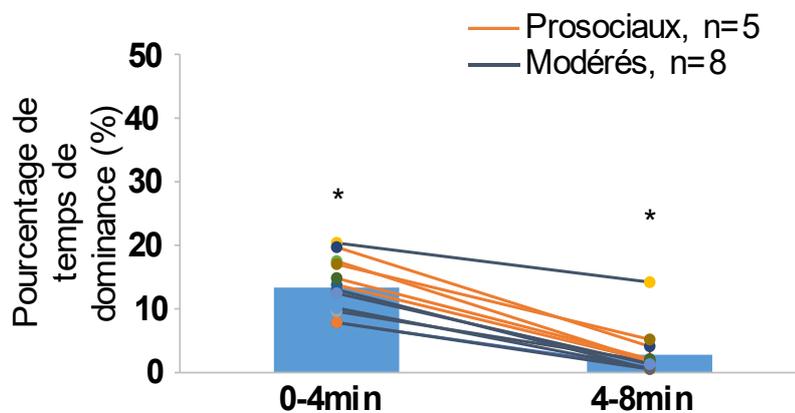


Figure 141. **Données individuelles du temps de dominance pour les quatre premières et dernière minute.** Les sous-groupes d'animaux « prosociaux » et « modérés » ont un temps de dominance significativement différent pour les quatre premières minutes et pour les quatre dernières minutes. Moyenne \pm SEM et données individuelles. Test non paramétrique de Mann-Whitney, * $p < 0.01$.

La différence de fréquence maximale de vocalisation observée entre les sous-groupes de vocalisation n'est pas retrouvée avec les sous-groupes de contacts.

2. Variabilité individuelle chez les animaux consommateurs de sucre 1%

Une variabilité des comportements sociaux est observable chez des animaux contrôles sains même chez une population relativement faible (n=13). Nous avons pu montrer que la consommation de sucre 1% entraînait une modification de la variabilité dans le cadre du MGT. La question à présent est d'étudier si cette consommation entraîne également une perturbation de la variabilité dans les comportements sociaux.

A. Recherche de la variabilité individuelle chez les animaux consommateurs de sucre 1% à partir des vocalisations

Nous avons pu montrer précédemment que les vocalisations de ces animaux n'étaient pas corrélées avec le temps de contacts initiés par l'hôte pour les quatre premières minutes. Cependant, deux sous-groupes sont observables et significativement différents pour l'ensemble du test et les quatre premières minutes (MW – total : $U=0$, $p=0.0066$, 0-4min : $U=0$, $p=0.0066$)(Figure 143).

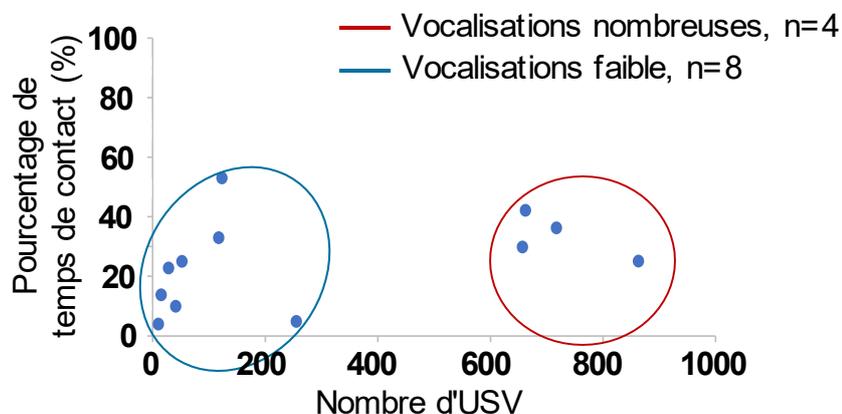


Figure 143. **Distribution en sous-groupes à partir du graphique en nuage de points du pourcentage de temps de contact en fonction du nombre d'USV de 0 à 4 min.** Les animaux du sous-groupe rouge émettent beaucoup de vocalisations et ceux du sous-groupe en bleu peu de vocalisations.

Ainsi, à la différence des animaux contrôles, uniquement deux sous-groupes sont observables à partir des vocalisations, quatre animaux qui émettent beaucoup de vocalisations et huit qui

émettent peu de vocalisations⁹.

Ces deux sous-groupes sont également différents pour les temps de contacts sociaux initiés par l'hôte au cours des quatre premières minutes (MW – U=2.5, p=0.0219) ainsi que pour l'ensemble de la tâche (MW – U=3, p=0.0272)(Figure 144).

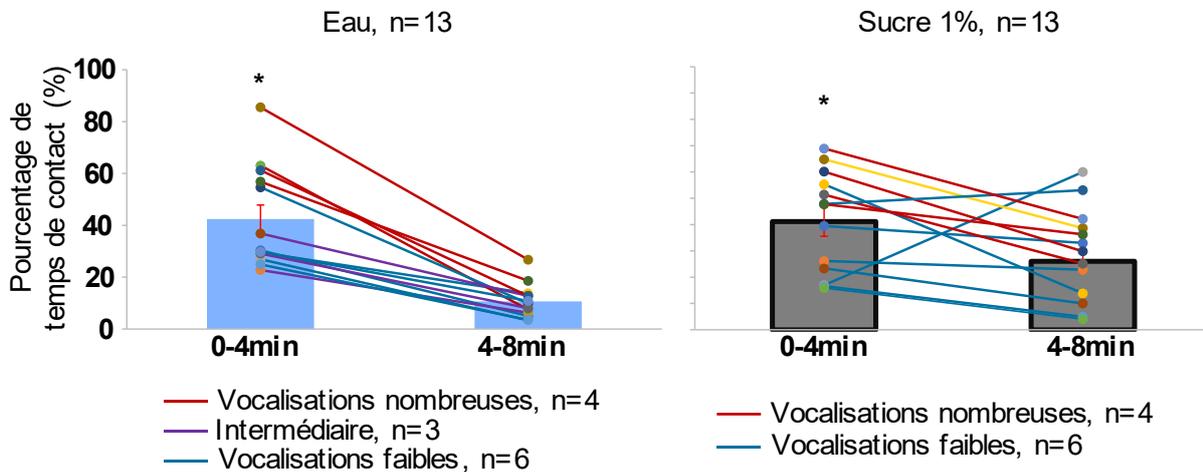


Figure 144. **Données individuelles du temps de contact initié par l'hôte pour les quatre premières et les quatre dernières minutes.** Le temps de contact des différents sous-groupes de vocalisations, rouge pour les animaux vocalisant fortement et en bleu pour ceux vocalisant faiblement est différent pour les quatre premières minutes. L'animal en jaune est celui pour lequel il n'y a pas de données de vocalisations. Moyenne \pm SEM et données individuelles. Test non-paramétrique de Mann-Whitney, * $p < 0.05$.

Ces sous-groupes ne présentent pas de différences dans leur temps d'exploration ni de dominance (Figure 145).

⁹ L'effectif des animaux consommateurs de sucre 1% n'est que de 12 pour les données de vocalisations car un fichier audio a été perdu à la suite d'un incident informatique.

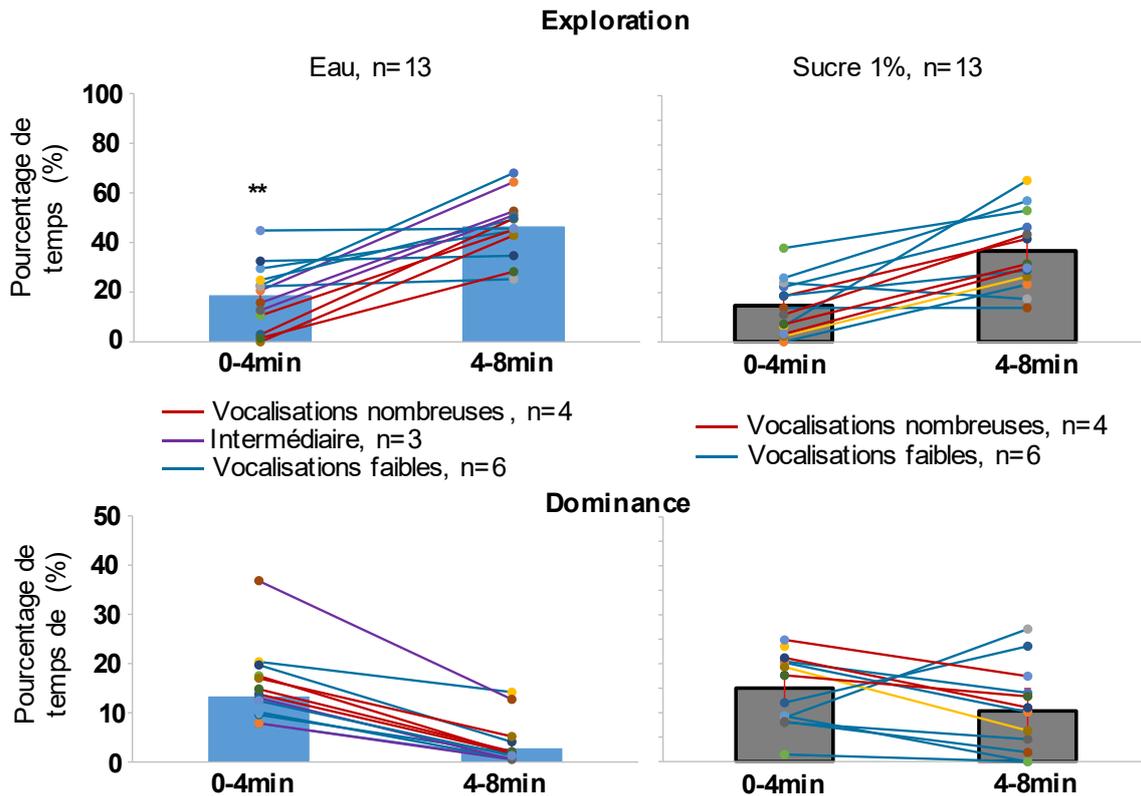


Figure 145. **Données individuelles du temps d'exploration et de dominance pour les quatre premières et dernières minutes.** L'animal en jaune est celui pour lequel il n'y a pas de données de vocalisation. Moyenne \pm SEM et données individuelles. **, $p < 0.01$.

De plus, comme pour les animaux contrôles, la fréquence maximale des vocalisations émises par les deux sous-groupes est significativement différente (MW – U=0, $p=0.0066$)(Figure 146). Pour les animaux consommateurs de sucre 1%, la discrimination de sous-groupes à partir des vocalisations émises par les animaux ne permet de rendre compte de la variabilité que pour le nombre de vocalisation et pour le temps de contact initié par les animaux hôtes. De plus, uniquement deux groupes sont observables au lieu de trois chez les animaux contrôles.

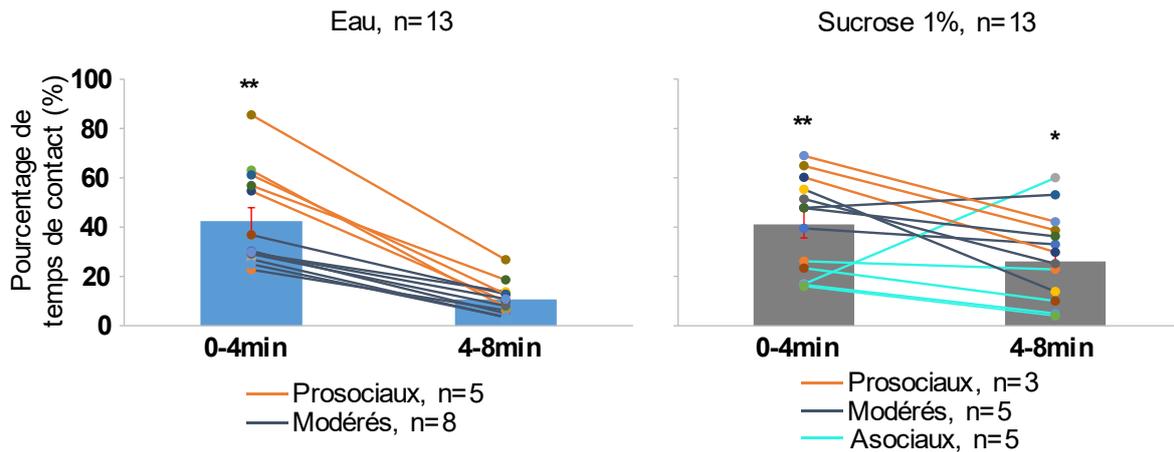


Figure 148. **Données individuelles du temps de contact initiée par l'hôte pour les quatre premières et les quatre dernières minutes.** Trois sous-groupes sont observables à partir des contacts initiés par l'hôte, des animaux « prosociaux » (orange) effectuent plus de temps de contacts, les animaux « asociaux » qui effectuent le moins de temps de contact et les animaux modérés (bleu), intermédiaire aux deux autres. Les trois sous-groupes sont significativement différents pour les quatre premières et les quatre dernières minutes. Moyenne \pm SEM et données individuelles. Test non-paramétrique de Kruskal-Wallis, ** $p < 0.01$.

Cependant, les trois sous-groupes ne sont pas significativement différents ni pour les temps d'exploration ni pour les temps de dominance (Figure 147)

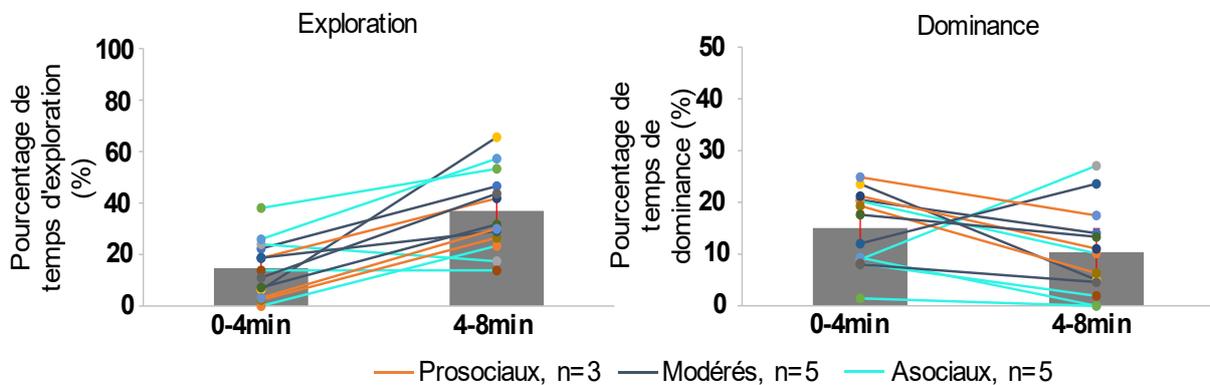


Figure 147. **Données individuelles du temps d'exploration (gauche) et de dominance (droite) pour les quatre premières et les quatre dernières minutes.** Il n'y a pas de différence significative entre les sous-groupes. Moyenne \pm SEM et données individuelles.

Enfin, ces sous-groupes présentent des fréquences maximales de vocalisations significativement différentes (KW – H=6.346, $p=0.0419$)(Figure 149).

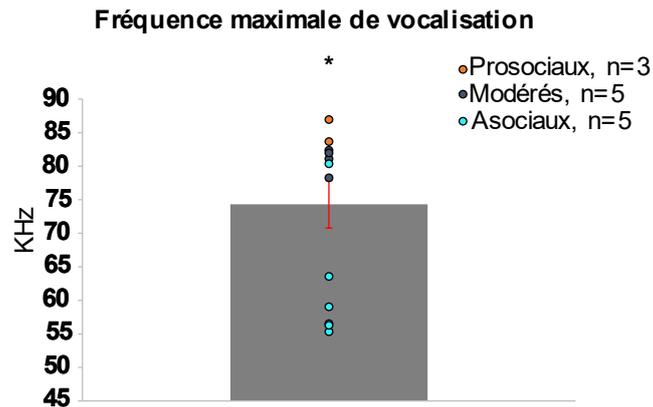


Figure 149. **Données individuelles de fréquences maximales de vocalisation pour les quatre premières minutes.** Les trois sous-groupes sont significativement différents. Moyenne \pm SEM et données individuelles. Test non-paramétrique de Kruskal-Wallis, * $p < 0.05$.

3. Variabilité individuelle chez les animaux consommateurs d'édulcorants

A. Recherche de profil à partir des vocalisations des animaux consommateurs de saccharine 0.1%

Deux sous-groupes sont observables chez les animaux consommateurs de saccharine (Figure 151). Ces deux sous-groupes émettent un nombre de vocalisations significativement différent pour les quatre premières minutes (MW – U=0, $p=0.0167$), ainsi que pour l'ensemble de la tâche (MW – U=0, $p=0.0167$)(Figure 151) et présentent un temps de contact significativement différent pour les quatre premières et dernières minutes (MW – 0-4min : U=1, $p=0.0304$, 4-8 min : U=0, $p=0.0167$)(Figure 150).

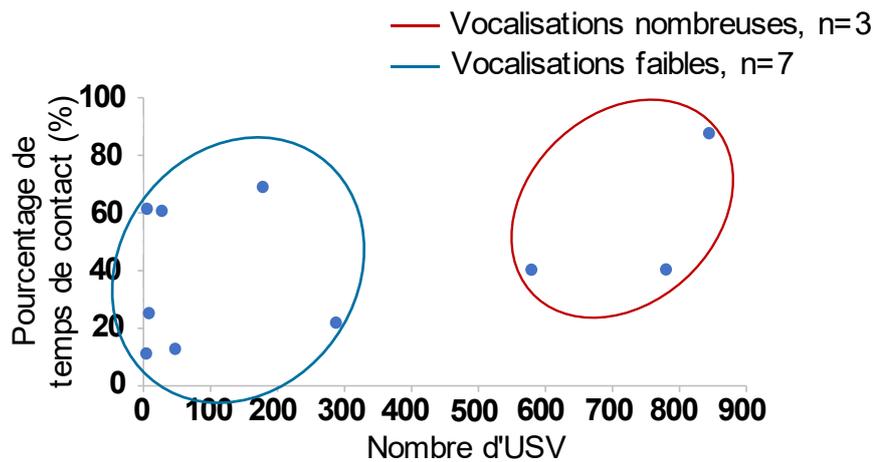


Figure 151. **Distribution en sous-groupes à partir du graphique en nuage de points du pourcentage de temps de contact en fonction du nombre d'USV de 0 à 4 min.** Les animaux du sous-groupe rouge vocalisent beaucoup et ceux du sous-groupe en bleu vocalisent peu.

Ainsi, les animaux qui vocalisent le plus sont également ceux qui effectuent le plus de temps de contacts (Figure 151, Figure 150).

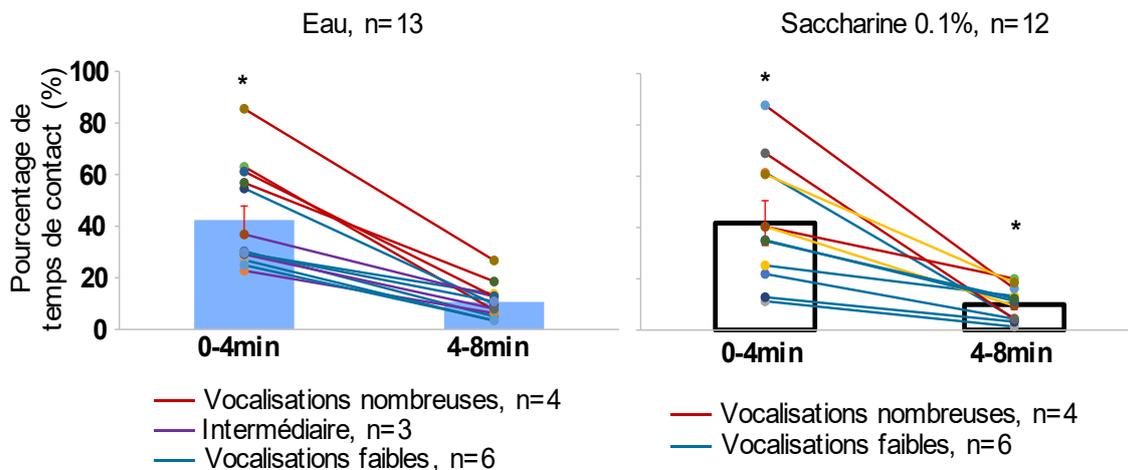


Figure 150. **Données individuelles du temps de contacts initié par l'hôte pour les quatre premières et les quatre dernières minutes.** Il n'y a que deux sous-groupes observables chez les animaux consommateurs de saccharine 0.1%. Moyenne \pm SEM et données individuelles. Test non-paramétrique de Mann-Whitney. * $p < 0.05$.

Les deux sous-groupes présentent des temps d'exploration différents pour les quatre premières minutes du test (MW – U=0, $p=0.0167$) mais pas pour les quatre dernières minutes (Figure 152).

Comme pour les animaux contrôles, ceux consommateurs de saccharine qui émettent le plus de vocalisations sont ceux qui effectuent le moins de temps d'exploration et le plus de temps

de contact les quatre premières minutes. Ceux qui vocalisent le moins sont ceux qui passent le plus de temps en exploration et effectuent le moins de temps de contacts (Figure 150, Figure 152).

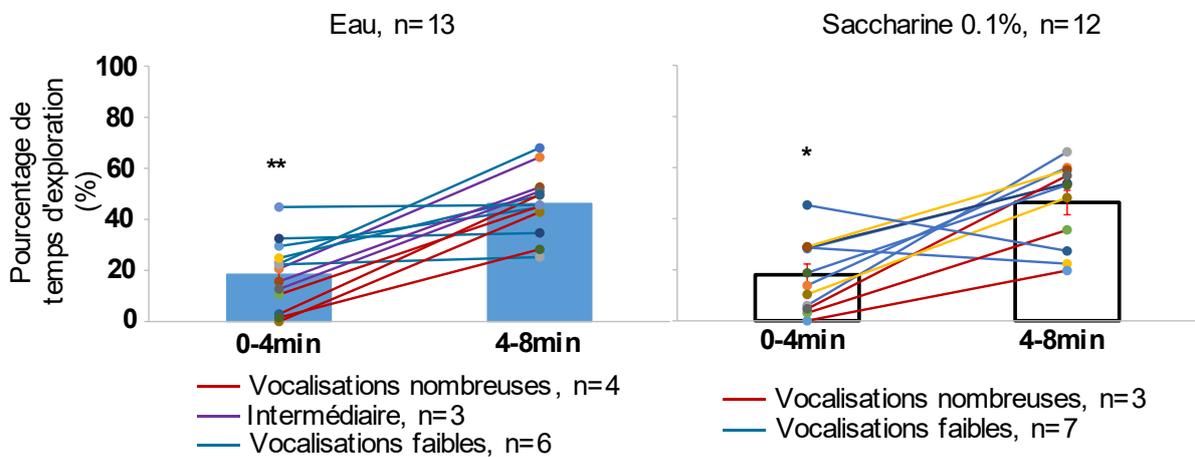


Figure 152. **Données individuelles du temps d'exploration.** Les deux sous-groupes sont significativement différents pour les quatre premières minutes du test. Moyenne \pm SEM et données individuelles Test non-paramétrique de Mann-Whitney, * $p < 0.05$.

Enfin, il n'y a pas de différence entre ces sous-groupes pour le temps de dominance que ce soit pour les quatre premières ou les quatre dernières minutes (Figure 153).

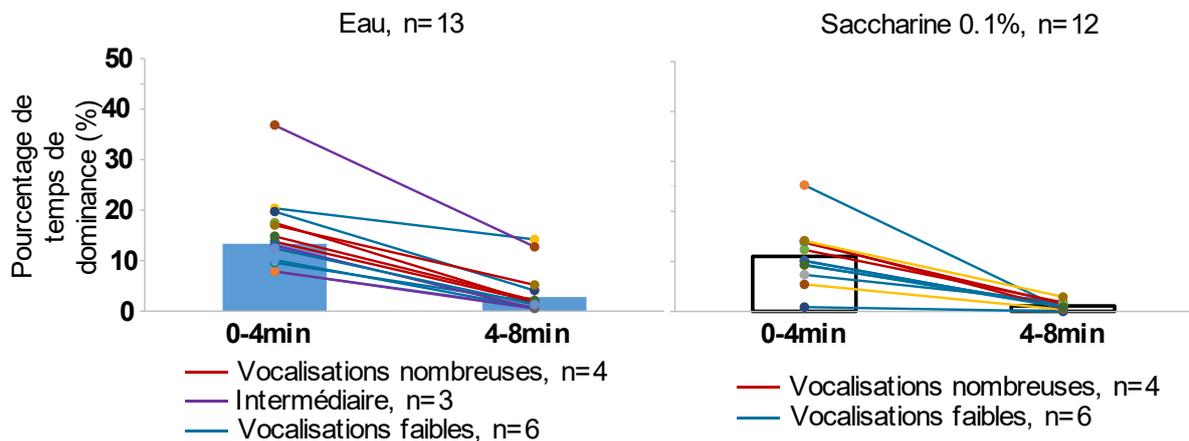


Figure 153. **Données individuelles du temps de dominance des animaux consommateurs de saccharine 0.1%.** Les sous-groupes ne sont pas significativement différents pour les temps de dominance. Moyenne \pm SEM et données individuelles.

Enfin, les deux sous-groupes sont significativement différents pour la fréquence maximum de vocalisations (MW – U=1, $p=0.0304$)(Figure 154).

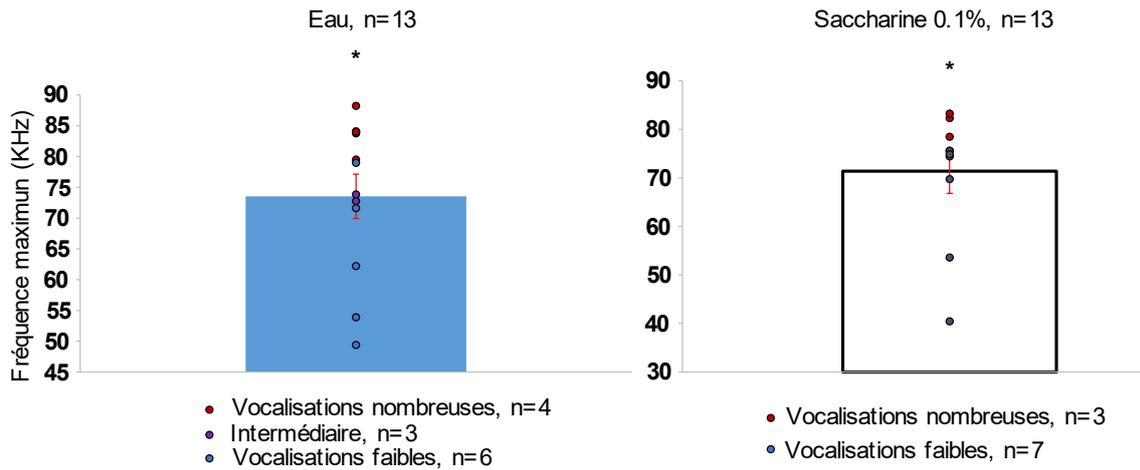


Figure 154. **Données individuelles de fréquences maximales de vocalisation pour les quatre premières minutes des animaux consommateurs de saccharine 0.1%.** Les deux sous-groupes sont significativement différents. Moyenne \pm SEM et données individuelles. Test non-paramétrique de Mann-Whitney, * $p < 0.05$.

B. Recherche de de profils à partir des contacts sociaux.

Les animaux consommateurs de saccharine 0.012% ne sont pas assez nombreux, ($n=7$) pour obtenir différents sous-groupes. De même, l'effectif des animaux sucralose ($n=9$), ne permet pas de faire des statistiques entre certains sous-groupes composés uniquement de deux animaux.

La Figure 155 montre que ces individus sont très variables pour le temps de contacts et le temps de dominance.

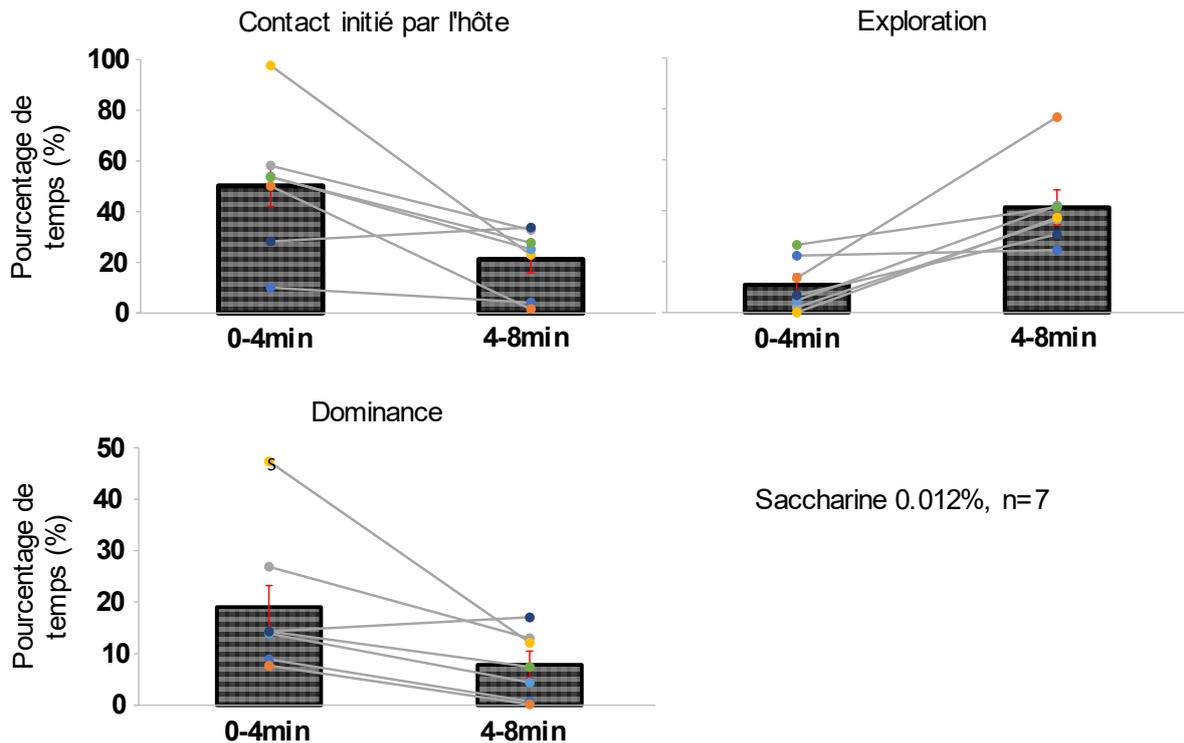


Figure 155. **Variabilité individuelle des animaux consommateurs de saccharine 0.012% pour les quatre premières et les quatre dernières minutes du test de SIT.**

Les consommateurs de saccharine 0.1% et ceux consommateurs de sucralose 0.008% peuvent être divisé en trois sous-groupes à partir de leur temps de contacts. Pour les deux consommations, ces trois groupes sont significativement différents pour les quatre premières minutes (KW – Saccharine 0.1% : $H=9.846$, $p=0.0073$, Sucralose 0.008% : $H=6.533$, $p=0.0381$)(Figure 156).

Les sous-groupes d’animaux « asociaux » et « prosociaux » consommateurs de saccharine 0.1% ont des temps de contact significativement différents (MW – U=0, $p=0.0209$). Il en est de même pour les animaux « asociaux » et « modérés » (MW – U=0, $p=0.0209$) et pour les animaux des sous-groupes « prosociaux » et modérés » (MW – U=0, $p=0.0209$).

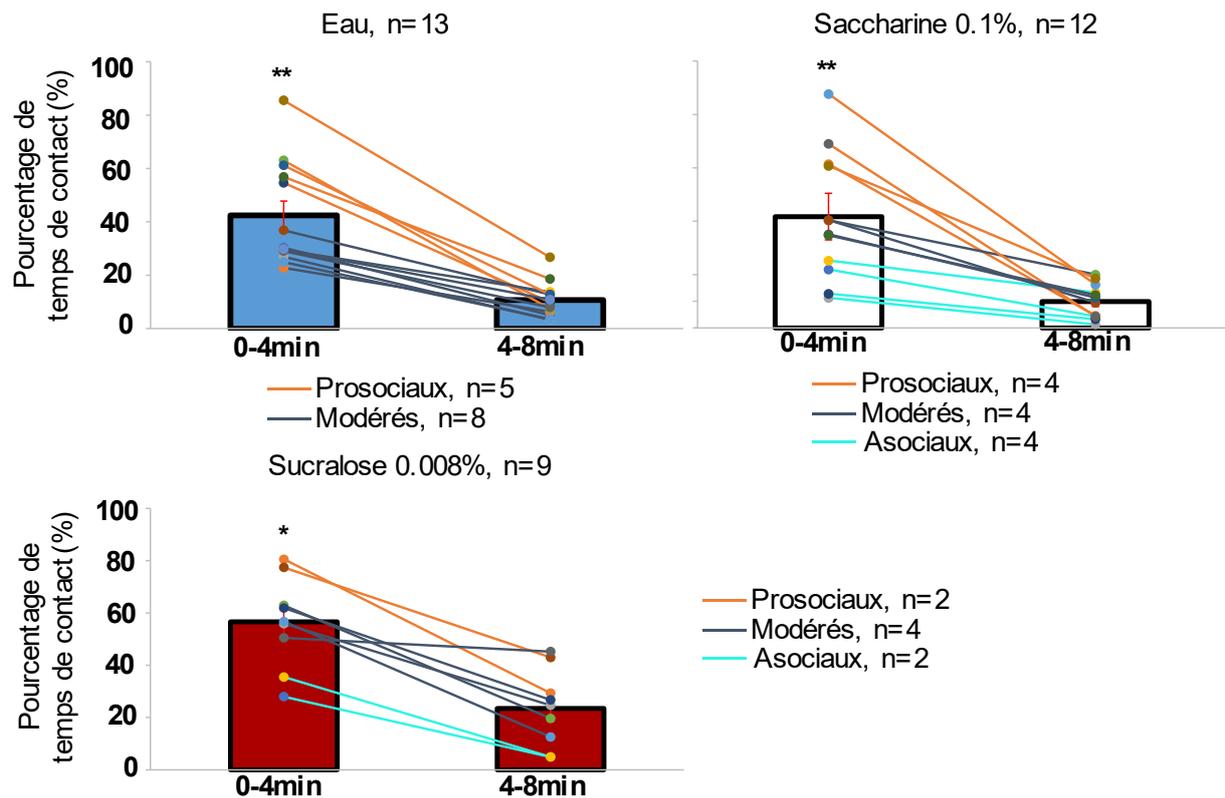


Figure 156. **Données individuelles du temps de contacts initiés par l'hôte pour les quatre premières et les quatre dernières minutes.** Trois sous-groupes sont observables et significativement différents pour les animaux consommateurs de saccharine 0.1% (milieu) ou sucralose 0.008% (droite), des animaux « prosociaux » (rouge), « modérés » (gris) ou « asociaux » (bleu clair).

Les sous-groupes sucralose 0.008% ne présentent pas de différences significatives pour les temps d'exploration ou de dominance. Les sous-groupes saccharine 0.1% ont des temps de dominance significativement différents pour les quatre premières minutes du test (KW – H=7.538, p=0.0231)(Figure 156)

Les sous-groupes « prosociaux » sont plus dominants que les « modérés » au début de la tâche (MW – U=0, p=0.0209) les différences sont également significatives pour les animaux « prosociaux » et « asociaux » (MW – U=0, p=0.0209)(Figure 156).

Ces sous-groupes ne présentent cependant pas de différence pour leur temps d'exploration. Cependant, les petits effectifs utilisés pour cette étude exploratoire de la variabilité ne permettent pas d'effectuer de statistiques et nécessitent d'être complété par la suite.

Résumé

L'étude de la variabilité individuelle des comportements sociaux est encore exploratoire car les effectifs sont modérés.

Elle permet, tout de même, de montrer qu'il existe **une variabilité individuelle des comportements sociaux**.

Cette variabilité peut être abordée à partir **des différences de vocalisations** ou du **comportement de contact initié par l'hôte**. Différents sous-groupes sont ainsi obtenus, **trois lorsque le paramètre est le nombre de vocalisations, deux à partir du temps de contact**. Dans les deux cas, les sous-groupes montrent des différences pour les temps de contact sociaux. Les sous-groupes obtenus à partir du nombre de vocalisations font ressortir une différence **pour le temps d'exploration**, alors que les sous-groupes obtenus à partir du temps de contact font ressortir **une différence de temps de dominance**.

Cette étude permet également de mettre en évidence **un impact de la consommation des substances sucrées et édulcorées sur la variabilité individuelle des comportements sociaux** malgré un nombre restreint d'individus. Une étude approfondie de la variabilité dans le contexte de décision sociale nécessiterait un nombre accru d'individus et permettrait de répliquer ou non ces données.

Enfin, il aurait été intéressant de compléter cette partie avec l'étude de la variabilité des niveaux de monoamines cérébrales et de l'expression de la protéine c-Fos. Cependant, les effectifs ne permettent pas de pousser cette analyse.

Discussion

Discussion

1. Objectifs et hypothèses

Lors de ce travail de thèse, nous avons donc pu mettre en évidence, dans une première partie consacrée au comportement, que la consommation continue de sucre à faible dose (1%) ou d'édulcorants, que ce soit la saccharine à 0.012% ou 0.1% ou le sucralose à 0.008% dans l'eau de boisson des animaux entraîne une modification des comportements de prise de décision dans deux contextes : un jeu de gambling pour obtenir de la nourriture (MGT) et une interaction avec un congénère de même sexe (*social interaction task* ou SIT).

Ces résultats confirment une des hypothèses de mon premier objectif de thèse qui était que la consommation de substances sucrées ou édulcorées à faible dose entraîne une modification des performances de prise de décision. La consommation du sucre 1% a entraîné chez les animaux une prise de risque accrue en MGT : à la différence des contrôles, ils ne développent pas de préférence pour les choix les plus avantageux. Cette prise de risque chez ces animaux supporte l'hypothèse que nous avons émise au regard des précédents résultats obtenus au laboratoire, qui montrent que les individus qui effectuent les choix les plus risqués présentent des signes d'altérations du système de la récompense : une absence de préférence pour le sucre et une altération du niveau de sérotonine dans le cortex orbitofrontal (Pittaras et al., 2016).

Comme dans de nombreux tests relayés par la littérature scientifique, nous avons utilisé, en plus des animaux ne consommant que de l'eau, la consommation de saccharine à 0.1%, un édulcorant non calorique, comme contrôle par rapport au goût sucré, qui ne provoque aucune modification métabolique. Les résultats comportementaux que nous avons obtenus nous ont fortement surpris puisqu'ils ne correspondaient en rien à ceux obtenus avec le sucre, ni avec l'eau. En effet, les animaux consommateurs de saccharine 0.1% ont développé précocement dans la tâche une préférence drastique pour les choix les plus avantageux. Ces résultats surprenants amènent à se poser la question de l'utilisation de la saccharine comme substance de remplacement du sucre dans le but d'éviter les modifications métaboliques liées à l'apport calorique, au moins pour des consommations de longue durée. De plus, nous avons vu que de nombreuses études remettaient déjà en question l'absence d'impact sur le métabolisme des

édulcorants, et donc, leur statut de substance contrôle inoffensive (Feijó et al., 2013; Fowler, 2016; Polyák et al., 2010).

Compte-tenu de ces observations, nous nous sommes posés la question, dans le but d'expliquer cette différence comportementale, de la différence de valeur hédonique des deux substances puisque la saccharine est classiquement admise comme 240 à 300 fois plus sucrante que le sucre (Carocho et al., 2017). Nous avons donc testé une dose de saccharine pour laquelle les animaux ne présentaient pas de préférence avec le sucre. Il est intéressant de noter ici que peu d'étude ont mesurer les préférences des modèles animaux pour les substances sucrées. Ainsi, malgré l'information dans la littérature (Behrens et al., 2011; Carocho et al., 2017) d'un pouvoir sucrant de la saccharine 240 à 300 fois plus élevé que celui du sucre, les tests de préférence que nous avons effectué sur la souche murine C57Bl6/J ont permis d'obtenir une dose relativement précise de saccharine qui n'induit pas de préférence par rapport au sucre de 0.012%, soit environ 84 fois moins concentré que la solution de sucre. Cette dernière dose a permis d'obtenir des performances globales similaires à celles induites par le sucre lors du MGT. Ces résultats ont également été confirmés par un second édulcorant, le sucralose, écartant l'hypothèse d'un effet propre à la molécule de saccharine.

Nous nous sommes également intéressés aux performances individuelles en MGT des animaux. Cela nous a permis de montrer des effets très différents sur les stratégies de prise de décision après consommation de sucre ou d'édulcorants : la consommation de sucre retarde le développement des stratégies et entraîne un plus grand nombre d'individus à préférer la prise de risques. Celle d'édulcorants induit un développement précipité des stratégies de prise de décision, accentue les profils extrêmes et augmente la rapidité et la rigidité des choix.

Nous avons, dans un second temps, mis en évidence que ces modifications comportementales étaient indépendantes de l'anxiété des animaux, ainsi que de modifications du comportement alimentaire : les animaux des différents groupes consomment des quantités similaires de nourriture lorsque cette consommation est testée dans la cage de vie, écartant un besoin alimentaire différent entre les groupes. L'absence de différence de l'anxiété entre les groupes met en évidence que la rapidité ou la rigidité des choix observées chez les animaux consommateurs de saccharine sont dues à d'autres perturbations qu'une anxiété accrue.

Nous avons également mis en évidence une perturbation de l'activité neuronale de régions clés dans le système de la récompense et la prise de décision, notamment le cortex

orbitofrontal, dont l'activité diminue à la suite de la consommation de substances sucrées ou édulcorées. Ceci permet de renforcer l'hypothèse d'une perturbation du système de la récompense par ces consommations. Cependant, ces modifications sont observables seulement après une tâche comportementale appétitive, l'activité neuronale à l'état basal n'étant pas modifiée par les consommations.

Nous avons également mis en évidence des perturbations des voies monoaminergiques et, notamment, dopaminergiques dans le cortex préfrontal et le striatum. Cependant, la consommation de sucre à l'âge adulte n'entraîne pas d'altération des niveaux de sérotonine comme nous aurions pu le prévoir au vu des résultats précédemment obtenus chez les individus sains prenant le plus de risques (Pittaras et al., 2016). Ainsi, la prise de risque induite par la consommation de sucre peut s'exprimer via des mécanismes différents de ceux recrutés chez les individus « naturellement » preneurs de risque. Ces résultats peuvent également s'expliquer par la différence d'effectifs entre les expérimentations de MGT et celles du dosage des monoamines cérébrales. En effet, bien que la proportion d'individus « risky » après consommation de sucre soit plus importante que celle des contrôles, ces individus restent tout de même minoritaires au sein du groupe. Ainsi, cette petite proportion d'individus peut passer inaperçue à l'échelle du groupe entier des animaux utilisés pour les dosages monoaminergiques, dont l'effectif est relativement faible, et être « noyée » dans la moyenne globale des niveaux de sérotonine, masquant ainsi la diminution des niveaux de sérotonine observée lors des précédents résultats. Il serait intéressant de compléter ces groupes dans le but de pouvoir étudier la variabilité des niveaux de monoamines. Ces mesures permettraient de faire émerger de potentielles altérations masquées lors de l'étude du groupe entier, d'autant plus si elles sont effectuées *in vivo* ce qui permettrait, en outre, de relier directement ces mesures au comportement.

Nous avons également montré que ces modifications comportementales et cérébrales sont indépendantes d'altérations du métabolisme.

Enfin, nous avons pu mettre en évidence que les altérations comportementales et neurochimiques sont accentuées lorsque les consommations de sucre ou d'édulcorants débutent à l'adolescence.

Nous avons également exploré la variabilité individuelle lors de la tâche de SIT et mis en évidence que différents profils comportementaux peuvent émerger à partir du nombre de

vocalisations des animaux, ou à partir du temps de contact social. Ces deux critères de variabilité ne font cependant pas émerger les mêmes différences : le nombre de vocalisations fait ressortir des différences liées à l'exploration de l'environnement et au temps de contact, mettant d'avantage l'accent sur des marqueurs de dominance sociale.

2. Consommation de sucre : vers une dévaluation de la récompense ?

La consommation de sucre entraîne lors du MGT des comportements plus risqués mais également peu rigides : en effet, les scores de rigidité de ces animaux ne dépassent pas 50% à la fin de la tâche, c'est-à-dire qu'ils choisissent une même option seulement la moitié des essais et une ou plusieurs autres options, le reste du temps. Ces résultats tendent à montrer que les animaux consommateurs de sucre 1% préfèrent l'exploration des différentes options plutôt que l'exploitation de la récompense. En effet, leurs performances globales (à l'échelle du groupe entier), qui ne diffèrent pas de 50%, montrent qu'ils choisissent aussi bien les bras avantageux que les bras désavantageux sans favoriser l'obtention de la récompense.

Cependant, ces animaux ne montrent pas de déficit de motivation, ni d'apprentissage puisqu'ils apprennent aussi bien la tâche appétitive en chambre de Skinner que les animaux contrôles. Ils ne présentent pas non plus de différence de poids ni de consommation de nourriture dans leur cage de vie.

Une hypothèse serait qu'ils sont capables de travailler pour obtenir une récompense alimentaire dans un environnement peu attractif d'un point de vue exploratoire (dans les chambres de Skinner par exemple) mais lorsque l'environnement est plus riche, comme lors du MGT, ils ne sont pas capables de résister à l'attractivité de l'exploration spatiale. Ainsi, les animaux consomment la nourriture mais ne recherchent pas à favoriser son obtention, leur centre d'intérêt étant déplacé vers l'exploration.

De plus, les performances individuelles des animaux consommateurs de sucre renforcent l'hypothèse d'une préférence pour l'exploration puisque l'établissement des différentes stratégies est retardé par rapport aux animaux contrôles, et la proportion d'individus préférant l'exploration et la prise de risque est augmentée (28% contre 16% chez les contrôles). De plus, les individus dit « average » présentent de moins bonnes performances que ceux du même sous-groupe contrôle, ne développant une préférence pour les choix avantageux qu'à la

dernière session, et présentent un score de rigidité inférieur à 50%. Ces animaux chez les contrôles sont considérés comme ayant la meilleure stratégie puisqu'ils préfèrent les options les plus avantageuses tout en conservant une exploration des différentes options : ils gagnent ainsi autant de récompenses que les animaux qui préfèrent une stratégie sûre (i.e. « safe ») en étant moins rigides qu'eux (Pittaras et al., 2016). La consommation de sucre oriente les performances de ces animaux vers l'exploration plutôt que l'exploitation des options avantageuses lors du MGT.

Une étude de Wong et al., (2017) montre que des rats qui suivent un régime riche en sucre (10%) apprennent à travailler pour obtenir une récompense alimentaire mais atteignent plus vite que les animaux contrôles le palier de « *breaking point* » où ils arrêtent de travailler pour obtenir cette récompense. Vendruscolo et al., (2010) ont également montré que des animaux consommant du sucre à l'âge adulte montrent les mêmes performances que les animaux contrôles dans une tâche de type FR1, mais de plus faibles performances lorsque l'effort demandé pour la même récompense augmente (FR5). De plus, Naneix et al., (2016) ont montré que la consommation de sucre entraîne une diminution de la préférence pour les substances sucrées ou édulcorées. Nos résultats semblent cohérents avec cette étude puisque les animaux consommateurs de sucre sont les seuls dont les préférences sont modifiées après la consommation : s'ils montrent toujours des préférences pour les boissons sucrées par rapport à l'eau, ils ne préfèrent plus la saccharine 0.1% au sucre 1% malgré sa valeur hédonique plus importante (Behrens & Meyerhof, 2011; Carocho et al., 2017).

Une étude chez l'homme, sur des sujets sains, a permis de montrer que l'ingestion aigue de boissons sucrées entraîne une diminution de l'activité cérébrale du lobe temporal, structure jouant un rôle dans la catégorisation des stimuli visuels et permettant tout particulièrement la reconnaissance de nourritures appétissantes, zone cérébrale fortement activée chez les sujets contrôles qui n'ont consommé que de l'eau lors de la présentation d'image de nourriture (Crézé et al., 2018).

Ces résultats tendent à montrer que les animaux consommateurs de sucre sont moins sensibles à la récompense alimentaire et favorisent l'exploration lorsque l'environnement offre plus d'options à explorer.

De plus, l'activité neuronale de ces animaux à la suite de la tâche appétitive en chambre de Skinner montre une diminution de l'activité de structures du système de la récompense, telles

que le noyau accumbens, le cortex orbitofrontal, le cortex pré-limbique et le striatum dorso-médian.

La diminution de l'activité du noyau accumbens semble cohérente avec une diminution de la sensibilité à la récompense alimentaire des animaux consommateurs de sucre. En effet cette structure est essentielle dans le traitement et l'apprentissage de la récompense (Floresco, 2015) et notamment dans la motivation pour obtenir une récompense (Mohebi et al., 2019).

Cependant, d'autres études ont mis en évidence une augmentation de l'activité du noyau accumbens par la consommation de sucre, telles que l'étude de Figlewicz et al., (2011), qui montrent que l'auto-administration de sucre par les rats augmente l'activité du noyau accumbens ; il en est de même pour l'étude de Mitra et al., (2011). Cependant, la première étude teste l'activité du noyau accumbens à la suite de la réception d'une récompense sucrée, alors que nous observons l'activité des structures à la suite d'une tâche proposant des récompenses alimentaires standard dont la valeur hédonique est plus faible. La seconde étude montre l'expression des ARN messagers de la protéine c-Fos pendant la période d'anticipation d'une récompense, et non après son obtention. De plus, les doses de sucre utilisées dans ces études sont supérieures (10%) à celles que nous avons utilisées (1%). Cependant, peu d'études dans la littérature ont étudié l'impact d'une faible dose (<5%) sur le comportement et l'activité cérébrale ce qui rend les comparaisons difficiles. En effet, lors de consommations de doses importantes de sucre, des mécanismes métaboliques liés au relargage du glucagon se mettent en place, modifiant ainsi le métabolisme (Soty et al., 2017).

De plus, les activités du cortex orbitofrontal et du cortex pré-limbique sont également diminuées chez nos animaux. Ceci tend à renforcer l'hypothèse d'une dévaluation de la récompense alimentaire induite par la consommation de sucre puisque le cortex orbitofrontal est impliqué dans le codage de la valeur motivationnelle d'une récompense (Rich & Wallis, 2016; Rudebeck & Murray, 2014) et le cortex pré-limbique dans l'apprentissage et l'anticipation de la récompense ainsi que dans la flexibilité comportementale (Corbit & Balleine, 2003; Coutureau et al., 2012; Granon & Changeux, 2011; Woon et al., 2020). Le cortex orbitofrontal est largement impliqué dans la réévaluation de la récompense attendue lors de la dévaluation de cette dernière. Des études sur le primate ont permis de montrer qu'une inactivation réversible, via un agoniste des récepteurs gabaergiques, ou irréversible du cortex orbitofrontal entraîne l'incapacité des primates à modifier leur choix à la suite de la dévaluation de l'option

précédemment identifiée comme la plus avantageuse (Murray et al., 2015; Rudebeck et al., 2013). De plus, une étude en IRM chez l'Homme a permis d'émettre l'hypothèse que le cortex orbitofrontal encode la représentation de la récompense attendue, et que sa connectivité avec le cortex préfrontal ventro-médian permet la représentation de sa valeur. En effet, les auteurs ont montré que lors de la présentation d'un stimulus l'activité du cortex orbitofrontal reflète la représentation de la récompense et que cette activité est modulée par la dévaluation de la récompense, modifiant ainsi l'état de la représentation. La dévaluation de la récompense serait, ainsi, signalée par un changement d'état de la représentation de la récompense et par une activité plus faible de la connectivité du cortex orbitofrontal vers le cortex préfrontal ventro-médian qui encoderait ce changement de valeur (Howard & Kahnt, 2017).

Ainsi, l'hypoactivité du cortex orbitofrontal des animaux consommateurs de sucre peut être le reflet de la dévaluation de la récompense.

Enfin, ces animaux présentent également une diminution de l'activité du striatum dorso-médian, mais pas du striatum dorsolatéral. Ces résultats tendent à montrer que, lors de la tâche appétitive en chambre de Skinner, les animaux consommateurs de sucre effectuent l'action de manière automatisée et non plus dirigée vers un but.

Enfin, une augmentation de l'activité de l'amygdale, et plus particulièrement du noyau basolatéral (BLA), est significative chez ces animaux. Or, de nombreuses publications montrent un lien étroit entre la BLA, le noyau accumbens et le cortex orbitofrontal (Holland & Gallagher, 2004; Sharp, 2017). Le noyau basolatéral de l'amygdale serait nécessaire à l'envoi des informations émotionnelles au noyau accumbens et au cortex préfrontal (Pickens et al., 2003), ce qui permettrait l'établissement de la valeur hédonique et motivationnelle de la récompense et le contrôle de l'action dirigée vers cette récompense (Figure 157).

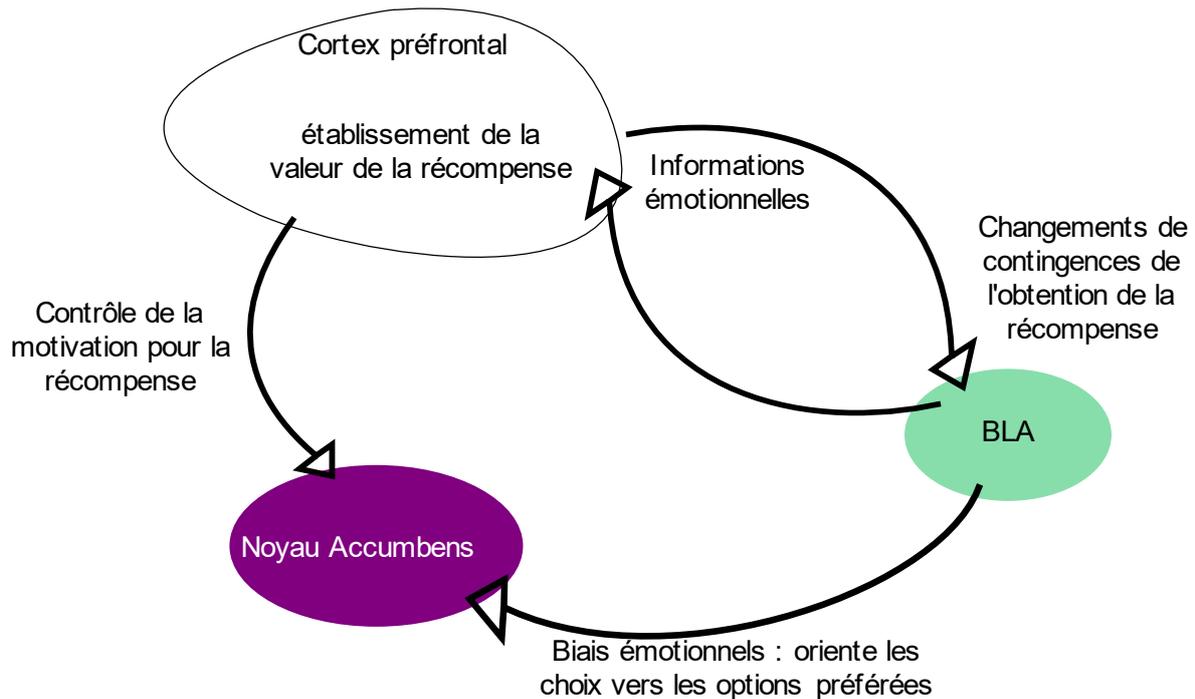


Figure 157. Représentation schématique simplifiée du circuits fronto-accumbé-amygdalien dépendant de la transmission dopaminergique (Adapté de Jenni et al., 2017). L'interaction entre le cortex préfrontal et le noyau basolatéral de l'amygdale (BLA) permet l'intégration des informations émotionnelles par le cortex préfrontal et l'inhibition de la BLA par le préfrontal lors de changements environnementaux. Les projections du cortex préfrontal vers le noyau accumbens permettent le maintien de la motivation. La connectivité entre la BLA et le noyau accumbens oriente les choix vers les options préférées.

Ainsi, la consommation de sucre semble altérer ce circuit, notamment lorsque la récompense est alimentaire, favorisant un comportement automatisé en chambre de Skinner et un comportement orienté vers une forte préférence pour l'exploration et la prise de risque dans la tâche de gambling ; ce qui pourrait entraîner un retard dans l'établissement de la stratégie d'exploitation de la récompense et la prolongation de la phase exploratoire du choix.

Lorsque la récompense n'est pas alimentaire mais sociale, les animaux consommateurs de sucre semblent se comporter tout à fait différemment en privilégiant au contraire le contact social à l'exploration. En effet, lors de la tâche de SIT les animaux consommateurs de sucre montrent plus de contacts avec le congénère que les animaux contrôles, et un partage du temps de la tâche entre l'exploration (25%) et contact social (34%) déséquilibré en faveur des contacts sociaux, particulièrement pendant les quatre dernières minutes du test pendant lesquelles ces animaux n'explorent que 37 % du temps contre 46% chez les contrôles et effectuent des contacts pendant 26% du temps contre 11%. Ces données semblent montrer

que ces animaux sont sensibles, (voire hypersensible) à une récompense lorsque celle-ci n'est pas alimentaire mais sociale. Ils diminuent le nombre de contacts lors des quatre dernières minutes du test de SIT mais pas autant que les animaux contrôles et continuent d'effectuer un temps important de contacts sociaux. Ainsi, les contrôles présentent une plasticité comportementale entre les quatre premières minutes du test et les quatre dernières, ils effectuent des contacts avec le congénère visiteur puis s'en détournent au profit de l'exploration de l'environnement. De plus, leur nombre de vocalisations est corrélé avec les contacts sociaux, montrant que les vocalisations ont un sens social. Ces deux résultats sont cohérents avec ce qui a déjà été obtenu au laboratoire (Avale et al., 2011; Chabout et al., 2012). Au contraire, les animaux consommant du sucre ne présentent pas cette plasticité comportementale : ils partagent leur temps pendant les quatre dernières minutes à part égale entre le contact et l'exploration. De plus, leur nombre de vocalisations ne diminue pas entre le début et la fin de la tâche à la différence des contrôles, et n'est pas corrélé au contact social. Ces animaux semblent vocaliser de manière aléatoire par rapport au contact, que ce soit au cours des quatre premières ou des quatre dernières minutes. Cependant, si l'on s'intéresse à la tâche dans son ensemble, les vocalisations de type S, qui sont les vocalisations les plus émises, sont corrélées avec les contacts sociaux. Ainsi, pour ces animaux, le découpage temporel de la tâche en deux fois quatre minutes, qui est artificiel et arbitraire, semble ne pas être cohérent avec les comportements de ces animaux. Il aurait été intéressant de prolonger la durée de l'interaction sociale pour observer si une diminution de leurs contacts sociaux et de leurs vocalisations peut survenir, comme chez les contrôles, mais plus tardivement, montrant un retard dans l'adaptation du comportement comme nous l'avons observé dans le MGT.

Ces résultats restent cohérents avec l'hypothèse d'un manque de flexibilité comportementale induit par la consommation de sucre. Ces animaux montrent également, dans la tâche de SIT, que lorsqu'ils sont engagés dans une stratégie comportementale, ils présentent des difficultés à l'adapter.

Cette observation est appuyée par les représentations individuelles des performances en interaction sociale. En effet, sur les Figure 144 et Figure 148, il est possible d'observer que certains individus, ne montrent que peu d'évolution dans leurs comportements de contacts entre les quatre premières et les quatre dernières minutes.

Il aurait été intéressant de tester l'activité cérébrale des animaux à la suite de la tâche de SIT

pour savoir si, comme pour la tâche de Skinner, une diminution de l'activité préfronto-striatale est observable.

Ces modifications comportementales et de l'activité neuronale sont accompagnées de modifications de la voie dopaminergique. Les niveaux de dopamine sont diminués dans le cortex préfrontal, et augmentés dans le striatum, et l'expression des récepteurs dopaminergiques D1 est altérée dans ces deux structures, la quantité d'ARN messager *Drd1* étant diminuée par rapport aux contrôles.

Il a été montré dans la littérature que la consommation excessive de sucre facilite la libération de dopamine dans le noyau accumbens et dans le striatum dorsal, chez l'homme ou chez l'animal (Bassareo & Di Chiara, 1999; Small et al., 2003). Une étude de Winter et al., (2009) a montré que bloquer les récepteurs D1 dans le cortex préfrontal médian entraînait une perte de performance lors d'une tâche de flexibilité comportementale chez des rats. Jenni et al., (2017) ont émis l'hypothèse que la transmission dopaminergique mésocorticale permet le contrôle par le cortex préfrontal des comportements dirigés vers un but par l'action de la dopamine sur deux réseaux distincts de neurones projetant des efférences sur différentes structures sous-corticales, notamment le noyau accumbens et l'amygdale, par le biais d'une modulation de l'activité par les récepteurs D1 ou D2 de la dopamine (Figure 158). Les auteurs ont permis de montrer chez des rats qu'une perturbation de la connectivité par des antagonistes des récepteurs D2, mais pas D1, des neurones préfrontaux avec la BLA perturbe la capacité des rats à adapter leur choix aux récompenses obtenues, montrant ainsi un rôle majeur des récepteurs D2 dans le contrôle du biais émotionnel induit par la BLA et la flexibilité comportementale. A l'inverse, ils ont montré que la connectivité entre le cortex préfrontal et le noyau accumbens, dépendante des récepteurs D1, permet le maintien d'une stratégie orientée vers de grandes récompenses.

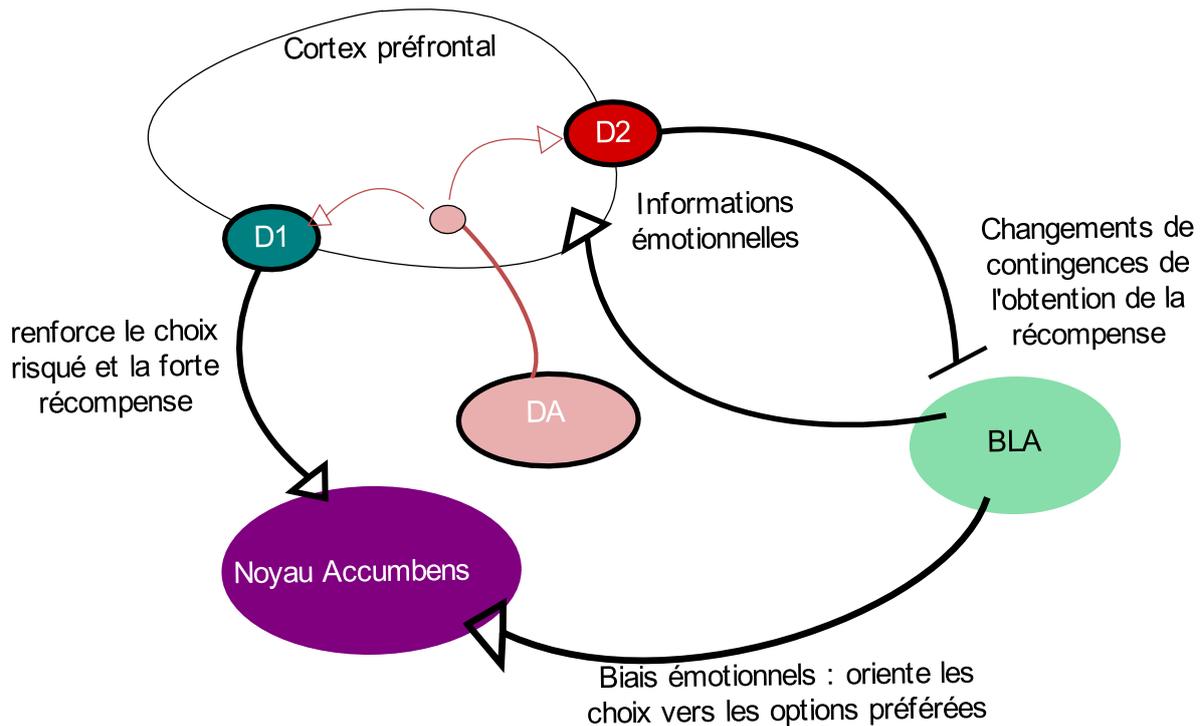


Figure 158. Représentation schématique de la transmission dopaminergique préfrontale dans le contrôle de l'action dirigée vers la récompense. (D'après Jenni et al., 2017). L'activation des récepteurs D2 préfrontaux permet l'inhibition de la BLA et d'intégrer les changements de contingences d'obtention de la récompense. L'activation des récepteurs D1 permet le maintien de la motivation pour une grande récompense.

Nos résultats ne montrent pas de modifications des niveaux de dopamine dans le striatum après une consommation de sucre. Cependant, les dosages effectués concernent des échantillons prélevés en dehors d'une tâche comportementale et ne permettent pas de connaître le niveau de libération de la dopamine, mais la réserve globale intra- et extracellulaire.

Néanmoins, les résultats dans le cortex préfrontal sont cohérents avec l'étude de Winter et al., (2009) : les diminutions du niveau de dopamine et de l'expression du récepteur D1 consécutives à la consommation chronique de sucre peut être à l'origine du manque de flexibilité des animaux.

La faible expression des récepteurs dopaminergiques D1 peut également expliquer la diminution de l'activité du cortex préfrontal médian, notamment pré- limbique, lors de la tâche de Skinner. En effet, une étude de Land et al., (2014) a permis de mettre en évidence une activité des neurones exprimant le récepteur D1 du cortex préfrontal médian lors de la prise alimentaire, ils ont également montré que ces neurones projettent vers le noyau basolatéral

de l'amygdale et que cette connexion contribue au contrôle de la prise alimentaire. Une étude de Carlson et al., (2021) a également montré que bloquer les récepteurs dopaminergiques D1 dans le noyau accumbens entraîne une diminution de la capacité des rats à travailler pour obtenir une récompense : les animaux atteignant un palier de « breaking point » moins élevé que les contrôles.

Ainsi, le sucre serait à l'origine d'un remaniement des voies dopaminergiques, qui serait responsable d'une diminution de l'activité du cortex préfrontal et du striatum ventral et dorso-médian lors d'une tâche comportementale visant à obtenir des récompenses alimentaires. Il aurait été intéressant d'effectuer des tâches appétitives plus complexes, soit avec une tâche avec *fixed ratio* plus élevée que celle utilisée (FR1), soit une tâche de *progressive ratio* afin d'observer si ces animaux consommateurs de sucre montrent moins de motivation pour des récompenses alimentaires ou un défaut attentionnel, le blocage des récepteurs D1 du prélimbique diminuant également les capacités d'attention sélective (Granon et al., 2000)

Enfin, Cinotti et al., (2018) ont montré que bloquer les récepteurs dopaminergiques D1 et D2, à l'aide d'antagonistes, entraîne une augmentation de l'exploration aléatoire des différentes options par les rats ainsi que le pourcentage de changement de choix après un gain.

Ainsi, la diminution d'expression des récepteurs dopaminergiques D1 est une piste cohérente dans la compréhension des effets comportementaux induits par le sucre. La diminution de cette expression dans le cortex préfrontal pourrait également entraîner un déficit dans l'évaluation de la récompense et son anticipation, entraînant une exploration aléatoire plus importante des différentes options, peut-être à cause d'une baisse de l'attention sélective.

Cependant, les résultats sur l'expression des récepteurs dopaminergiques restent à confirmer en augmentant le nombre d'animaux testés car l'effectif utilisé est relativement faible à ce jour et des données de la littérature restent contradictoires (Hakim & Keay, 2019). En effet, les auteurs ont montré une augmentation de l'expression des récepteurs D1 et D2 dans le striatum ventral à la suite d'une consommation, relativement prolongée (11 et 21 jours), de sucre. Néanmoins, les différences méthodologiques peuvent aussi être à l'origine de ces différences : nous avons mesuré l'expression de ces récepteurs par le biais de l'expression de leurs ARNs messagers en qRT-PCR dans le striatum sans distinction des régions ventrale et dorsale, quand l'étude de Hakim & Keay, (2019) montre des résultats de *western blot* donnant une information qualitative de l'expression de la protéine spécifiquement dans le striatum ventral.

Il est intéressant de noter que la consommation de sucre altère la motivation et semble dévaluer la récompense alimentaire. Or, de plus en plus d'études chez l'homme tendent à montrer un lien entre des troubles de l'humeur, comme la dépression, et la consommation de sucre, et mettent en évidence que la consommation de sucre augmente les risques de dépression majeure (Hu et al., 2018; Reis et al., 2019).

Il en est de même avec l'addiction aux drogues (licites ou non) ou des comportements semblables à l'addiction vis-à-vis de la nourriture : en effet de nombreuses études mettent en évidence des comportements addictifs liés à une consommation de sucre (Ahmed et al., 2013; Jacques et al., 2019). Nous avons évoqué plus tôt l'impact du sucre sur le système dopaminergique et, notamment, que cette consommation facilite la libération de dopamine dans le noyau accumbens, processus qui émerge également avec les drogues d'abus (Avena et al., 2008). De plus, il a également été montré que la consommation de sucre entraîne la modification d'autres voies de signalisation qui n'ont pas été abordées dans ce travail, telles que les endo-opioïdes. Hakim & Keay, (2019) ont ainsi mis en évidence que la consommation de sucre entraîne une augmentation des récepteurs μ -opioïdes et Awad et al., (2020) qu'une délétion des récepteurs μ -opioïdes réduit la consommation de solutions sucrées chez un modèle murin de boulimie.

Dans le futur, il conviendra de s'intéresser également à cette voie de signalisation. Une étude chez l'Homme a d'ailleurs cherché à comparer les effets d'un antagoniste des récepteurs dopaminergiques, d'une part, et d'un antagoniste des récepteurs opioïdiques, d'autre part, et montré que ces deux molécules entraînent une diminution des efforts des sujets pour obtenir une récompense alimentaire ou sociale. En outre, seul l'antagoniste opioïdique diminue les réactions oro-faciales de plaisir lors de l'obtention de la récompense (Lobo et al., 2020). Ainsi, les résultats observés chez nos animaux peuvent être le reflet d'une altération à la fois des voies dopaminergiques et opioïdiques, notamment lorsque l'on considère ces résultats au regard des résultats de préférence que nous avons obtenus chez nos animaux qui ne montre plus de préférence entre une solution de sucre à 1% et une solution de saccharine 0.1%, préférée par tous les autres groupes.

En dépit des manques actuels, nos résultats sur la consommation de sucre font émerger des pistes de recherches de marqueurs de vulnérabilité à développer des troubles du comportement. Nous avons pu mettre en avant que certains individus, plus vulnérables à la

consommation de sucre, développent un manque de flexibilité comportementale qui pourrait être un marqueur de vulnérabilité à développer des troubles de l'humeur, tels que la dépression, ou bien des dépendances. Une étude de Istin et al., (2017) a permis de montrer que la flexibilité comportementale était un facteur de résistance à développer des addictions. La flexibilité cognitive a également été montrée comme un médiateur entre les troubles anxieux et le développement de comportement impulsifs, les individus anxieux présentant une plus grande flexibilité cognitive développant moins de comportements impulsifs, alors que des sujets manquant de flexibilité cognitive sont plus souvent sujets à de l'impulsivité (Yu et al., 2020).

Il est également important de souligner que toutes les modifications comportementales, neurochimiques et de l'activité cérébrale discutées ici sont indépendantes de modifications métaboliques. En effet, les animaux, que leur consommation soit précoce (à l'adolescence) ou tardive (à l'âge adulte), n'ont pas d'altération du contrôle de la glycémie ni d'altération de marqueurs métaboliques cérébraux. Ces résultats sont frappants et alertent sur le manque de marqueurs périphériques pouvant signaler des risques de développer des troubles comportementaux liés à des choix alimentaires inadaptés, d'autant plus que de nombreuses études font état d'altérations des fonctions cognitives chez les patients souffrant de diabète de type 2 : des risques plus importants de développer des démences ou des dépressions majeures. Il est notable que les mécanismes liant les troubles métaboliques observées chez les sujets diabétiques et ces altérations cérébrales sont encore peu compris (Moheet et al., 2015).

3. Consommation d'édulcorants

Ces travaux de thèse ont permis de montrer que la consommation d'édulcorants entraîne des modifications comportementales. Celles obtenues après consommation de saccharine 0.1% ont été très surprenantes puisque les performances observées ne sont similaires ni à celles obtenues avec le sucre, ni à celles des contrôles : ces animaux développent une préférence précoce et drastique pour les choix les plus avantageux. Nous avons testé une seconde dose plus faible de saccharine pour laquelle les animaux ne présentent pas de préférence avec le sucre. Les modifications comportementales qui ont suivi cette consommation sont similaires à celles obtenues avec le sucre, posant l'hypothèse d'un effet du goût sucré, qui est dépendant de sa valeur hédonique plus ou moins importante. De même, la consommation de sucralose 0.008% entraîne des performances similaires à celles obtenues après consommation de sucre ou de saccharine 0.012%, écartant ainsi un effet propre à la molécule de saccharine.

Cependant, les scores de rigidité des animaux consommateurs d'édulcorants, quels qu'ils soient, sont plus importants que ceux des animaux consommateurs de sucre à la fin de la tâche : ils choisissent une option particulière à 70-80%, contre 50% avec le sucre et 60% chez les contrôles. Ces résultats tendent à montrer que les édulcorants entraînent une rigidité comportementale quelle que soit la préférence (choix avantageux ou désavantageux).

Ces résultats sur la rigidité comportementale renforcent la pertinence du questionnement sur l'utilisation des édulcorants, la saccharine, mais également le sucralose, comme contrôle de la consommation de sucre.

De plus, ces animaux consommateurs de saccharine ou de sucralose sont plus rapides au cours de la tâche qu'avec le sucre ou les animaux contrôles. Cette vitesse de choix et leur rigidité plus importante peuvent être des marqueurs d'impulsivité ou de persévération. Une étude de Granon et al., (1994) a d'ailleurs mis en évidence que des lésions du cortex préfrontal chez le rat entraînent des comportements persévérants, phénotype typique des troubles préfrontaux, chez l'homme comme chez l'animal.

Lors d'une tâche de recherche de nourriture, ils semblent ne pas réussir à inhiber un choix lorsqu'ils l'ont engagé (Bari & Robbins, 2013). Johansen et al., (2019) ont pu mettre en relation l'impulsivité et la consommation de boissons édulcorées, les sujets qui consomment le plus sont ceux qui montrent le plus d'impulsivité. Cependant, cette étude montre des limites puisque les individus font partie d'un groupe ethnique dans un contexte précis : il s'agit d'une

étude qui vise à étudier également les effets de l'acculturation aux Etats-Unis. De même, la consommation des boissons ne permet pas d'avoir connaissance des quantités d'édulcorants ingérés. Cependant, cette étude permet de renforcer la piste de comportements impulsifs induits par la consommation d'édulcorants, cohérente avec les données que nous avons obtenues ici. De plus, peu d'études, à notre connaissance, se sont intéressées aux potentielles altérations comportementales que peut entraîner une consommation fréquente d'édulcorants. Il aurait ainsi été intéressant de mesurer l'impulsivité chez nos animaux grâce à des tests de *delay discounting* ou de *go/no go* et discriminer le type d'impulsivité développée par ces animaux : s'ils sont incapables d'attendre un délai pour obtenir une récompense plus importante ou s'ils sont incapables de prendre en considération l'ensemble des indices environnementaux avant d'agir, ou encore d'inhiber une action inadaptée lorsqu'elle est engagée.

L'impulsivité observée chez les animaux consommateurs d'édulcorants lors de la tâche de MGT pourrait être due à une sensibilité accrue pour la récompense alimentaire indépendamment d'altérations métaboliques ou de modifications de la prise alimentaire. Des études chez l'animal ou l'Homme ont montré une plus forte consommation alimentaire à la suite de prises d'édulcorants par rapport à l'eau ou au sucre (Aoyama & Nagano, 2020; Lavin et al., 1997).

Cependant, les études sur les effets de la consommation d'édulcorants sont très souvent réalisées dans un contexte de troubles de l'alimentation et du métabolisme, tels que l'obésité, le diabète ou la boulimie, ce qui implique des consommations de plus grandes quantités et couplées avec une alimentation souvent riche en gras. Ainsi, l'existence de facteurs confondants rend les interprétations compliquées.

L'étude de la variabilité individuelle de ses animaux renforce également l'idée d'une impulsivité induite par la consommation d'édulcorants. En effet, les sous-groupes de stratégies « safe », « average » et « risky » se forment très précocement au cours de la tâche. Les animaux n'explorent qu'un seul jour les différentes options puis déterminent leur stratégie, orientée vers les choix les plus avantageux, pour les « safe » et « average », ou désavantageux pour les « risky » et vers l'exploration pour les « average » consommateurs de sucralose.

De plus, alors que seuls les animaux du groupe « safe » montrent un score de rigidité plus élevé que chez les contrôles et les « sucre », les animaux « risky » consommateurs d'édulcorants montrent également un fort score de rigidité. Ce qui est particulièrement

remarquable est que toutes les souris consommant de la saccharine ou du sucralose montrent des temps de choix très courts. Ainsi, quelle que soit la stratégie mise en place par ces animaux, ils semblent incapables de la modifier et choisissent très fortement et très rapidement les mêmes options. Il est intéressant de noter que cette rigidité et rapidité de choix est très robuste et semble être le meilleur marqueur comportemental des animaux consommateurs d'édulcorants.

De plus, les souris consommant de la saccharine, mais pas du sucralose, sont également les plus rapides lors de la tâche appétitive en chambre de Skinner : ce sont elles qui effectuent le plus de consommations alors que les consommateurs de sucre ne diffèrent pas des contrôles dans cette tâche. Ce résultat renforce également le caractère de rapidité des choix des animaux et, également, l'hypothèse d'une sensibilité accrue de ces animaux à la récompense alimentaire, dirigeant rapidement et intensément leur comportement vers l'exploitation de la récompense. Enfin, lors de la tâche de SIT les animaux consommateurs de saccharine effectuent moins de comportements de « stop » à la fin de la tâche. Les « stop » sont interprétés comme des points de choix comportementaux où l'animal arrête ses comportements de contacts ou d'exploration et évalue les différentes informations lui parvenant, ce qui lui permet d'anticiper et d'adapter ses prochains comportements à ceux du congénère (De Chaumont et al., 2012). La diminution de ce comportement chez ces animaux renforce également l'hypothèse de l'impulsivité : l'animal se montre moins capable d'inhiber ses comportements pour anticiper les prochaines actions et les adapter au congénère. De plus, si les comportements des animaux consommateurs de saccharine 0.1% ne sont pas différents de ceux des contrôles, les animaux consommateurs de saccharine 0.012% montrent un nombre de contacts inférieur aux contrôles pour un temps de contact similaire, tendant même à être plus important que chez les contrôles. Ceci suppose que lorsque l'animal est engagé dans un contact, ce dernier est plus long et tend à être plus dominant : lorsque le comportement est engagé, l'animal peine à l'inhiber. De plus, les vocalisations ultrasonores de ces animaux ne sont pas corrélées aux comportements de contacts, montrant ainsi que les animaux vocalisent aléatoirement au cours de la tâche. Néanmoins, le faible nombre d'animaux consommateurs de saccharine 0.012% demande à être complété afin de déterminer si ces tendances se confirment et, ce, d'autant plus que ces animaux présentent une grande variabilité individuelle.

Néanmoins, cette impulsivité semble survenir lors d'une situation de recherche de récompense.

En effet, dans une tâche de comportements spontanés sans récompense autre que l'exploration d'un environnement relativement pauvre, les animaux ne présentent plus de comportements hyperactifs et, au contraire, effectuent moins de comportements d'exploration ou de toilettage que les autres groupes. Enfin dans la tâche de NSF, ces animaux présentent également une tendance à montrer une latence plus faible pour aller manger. Lors de cette tâche, l'environnement est conçu pour être anxiogène grâce à un espace ouvert et très lumineux. Ces animaux semblent être moins sensibles à un environnement anxiogène que les autres lorsqu'une récompense alimentaire est en jeu, alors que dans le test d'EPM qui n'apporte aucune récompense, les animaux consommateurs de saccharine 0.1% se comportent de la même manière que les autres et ne montrent pas plus de prise de risque ni plus de comportements anxieux. Il en est de même pour les animaux consommateurs de sucre 1% qui ne montrent ni dans cette tâche, ni dans le NSF, de comportement risqués ou anxieux. De plus, les animaux consommateurs d'édulcorants ne montrent pas non plus de différence lors du test de comportements spontanés. Cependant, ces résultats demanderaient à être complétés avec un nombre d'animaux plus important.

L'ensemble de ces résultats tend à montrer que les animaux consommateurs d'édulcorants présentent une sensibilité plus importante à la récompense alimentaire et une impulsivité dans leur prise de décision les amenant à développer très rapidement leur stratégie d'exploitation de la récompense.

A la suite de la tâche appétitive en chambre de Skinner, les animaux consommateurs de saccharine montrent également des modifications de l'activité cérébrale. Comme pour les animaux consommateurs de sucre, une diminution significative de l'activité du cortex orbitofrontal est observée. Ces animaux présentent également une activité plus importante de l'insula et du cortex moteur. Ce profil d'activité cérébrale est très différent de celui obtenu chez les animaux consommateurs de sucre. Les animaux consommateurs de saccharine 0.012% montrent en outre une diminution de l'activité du striatum dorso latéral et du noyau basal de l'amygdale.

Une étude en IRM de Hampton et al., (2017) a montré que l'impulsivité cognitive et l'impulsivité motrice dépendent de connectivités différentes : fronto-striatale pour l'impulsivité cognitive et entre le striatum dorsal et le cortex moteur pour l'impulsivité motrice. Ce résultat mis en regard de l'hyperactivité du cortex moteur des animaux consommateurs de saccharine est cohérent

avec notre hypothèse d'un comportement impulsif induit par la consommation de saccharine. De plus, Matsuo et al., (2008) ont montré que des sujets sains montrant le plus d'impulsivité ont également un volume de matière grise plus faible dans des structures du cortex préfrontal et notamment dans le cortex orbitofrontal. Le même constat a été réalisé par Antonucci et al., (2006) chez des patients atteints de psychopathologies. Ces deux études mettent en lumière le rôle du cortex orbitofrontal dans l'impulsivité. Ainsi, la diminution de l'activité du cortex orbitofrontal chez les animaux consommateurs de saccharine pourrait expliquer l'origine de l'expression de l'impulsivité de ces animaux.

De plus, des lésions du noyau basolatéral de l'amygdale chez le rat entraînent une augmentation de l'impulsivité de ces derniers lors d'une tâche de *delay-discounting* (Winstanley, 2004). Cette structure joue un rôle important dans le traitement des stimuli émotionnels et de la valeur émotionnelle de la récompense (LeDoux, 1992). Holland et al., (2004) ont mis en lumière une forte interconnectivité du cortex orbitofrontal et du noyau basolatéral de l'amygdale, qui joue un rôle majeur dans la représentation et l'anticipation de la récompense. Ainsi, les projections de la BLA vers le cortex orbitofrontal sont nécessaires à la détection des indices permettant la représentation de la récompense attendue (Lichtenberg et al., 2017).

La diminution de son activité chez les animaux consommateurs de saccharine 0.012% peut ainsi expliquer la différence comportementale existante entre les deux doses. Les animaux consommateurs de saccharine 0.012% seraient moins sensibles à la valeur émotionnelle de la récompense du fait de l'activité diminuée de la BLA et la représentation de la récompense attendue ne prendrait pas en compte cette valeur émotionnelle : leurs choix seraient ainsi moins impactés par l'obtention d'une pénalité, et seraient, ainsi, plus fréquemment dirigés de manière impulsive et indifféremment vers les options avantageuses ou désavantageuses. Cette hypothèse est cohérente avec une étude de Pickens et al., (2003), dans laquelle, les auteurs proposent que la connectivité entre le cortex orbitofrontal et la BLA permette l'obtention d'indices sur la valeur émotionnelle de la récompense et des stimuli associés par la BLA et leur transmission au COF. Ils proposent également que la BLA permette la « mise à jour » de cette valeur émotionnelle lors de changements dans l'environnement, permettant ainsi d'adapter la prise de décision. Ainsi, l'hypo-activation de la BLA chez les animaux consommateurs de saccharine 0.012% pourrait empêcher la « mise à jour » efficace de la valeur émotionnelle des

récompenses lors du MGT et l'hypoactivité préfrontale et du striatum dorso-médian ne permettraient pas non plus la flexibilité comportementale nécessaire au changement de la stratégie engagée. La proportion d'individus dans chaque sous-groupe est d'ailleurs cohérente avec cette hypothèse puisqu'autant d'animaux favorisent les choix avantageux que ceux désavantageux. Les animaux « average » (35%) semblent constituer un groupe d'animaux moins sensibles à la consommation puisque leur performance et leur rigidité sont semblables à celles des animaux contrôles. A la différence, les animaux consommant la plus forte dose montrent une très forte préférence pour les choix les plus avantageux et évitent les fortes pénalités : chez ces animaux la forte sensibilité à la récompense alimentaire et l'activité non altérée de la BLA qui permet la représentation de la valeur émotionnelle de la pénalité, entraînent fortement l'évitement de cette pénalité, d'autant que l'hypoactivité du cortex orbitofrontal ne permet pas le contrôle inhibiteur de l'action de la BLA (Jenni et al., 2017)(Figure 158). Ainsi, les animaux consommateurs de saccharine 0.1% montrent un comportement impulsif tout en ayant une aversion à la pénalité, ce qui les conduit à très majoritairement (92%) éviter les choix risqués.

Enfin, l'insula permet à la fois la représentation de l'état intéroceptif de l'individu (Craig, 2002; Gogolla, 2017b; Wang et al., 2019) et la genèse d'un signal anticipatoire de l'intensité du stimulus attendu (Lovero et al., 2009). Ainsi, la forte activité de l'insula observée chez les animaux consommateurs de saccharine peut indiquer la représentation de la valeur attendue de la récompense, montrant chez ces animaux une forte sensibilité à la récompense alimentaire. De plus, une étude de Gardner & Fontanini, (2014) a montré que les neurones du cortex gustatif sont capables d'encoder les stimuli associés à différentes récompenses et de s'activer lors de son anticipation. Ainsi, l'activité de l'insula antérieure et du cortex gustatif des animaux consommateurs de saccharine peut être le reflet de la forte sensibilité à la récompense alimentaire et de la représentation de sa valeur hédonique ainsi que de son anticipation, amenant chez ces animaux à un nombre significativement plus élevé de consommations. Enfin, une étude de Wittmann et al., (2020) a permis de mettre en avant l'importance de l'implication de l'insula dans l'apprentissage de la récompense et a montré, chez le primate, que cette structure permet d'intégrer des informations à la fois sur les récompenses présentes, mais également sur les récompenses passées. Cependant, comme le soulignent les auteurs, cette structure est également rarement étudiée dans le cadre d'étude neurophysiologique de

l'apprentissage ou de la prise de décision. Cependant, l'insula soulève l'intérêt dans son rôle dans l'addiction (Naqvi & Bechara, 2009) où elle interviendrait, notamment, dans la prise de conscience de l'envie de consommer la substance, dans l'intégration des signaux intéroceptifs en ressentis conscients et dans la perturbation de la prise de décision incertaine et ambiguë. Cette hyperactivation de l'insula chez les animaux consommateurs de saccharine peut ainsi être en lien avec la recherche frénétique de nourriture lors de la tâche de Skinner et peut être impliquée dans les comportements impulsifs des animaux. Une étude indique chez le rat que de forts traits d'impulsivité sont prédits par un cortex insulaire antérieur fin, que les cellules neuronales de l'insula des rats impulsifs montrent une faible plasticité et qu'une lésion de l'insula permet de diminuer l'impulsivité et de prévenir des comportements compulsifs (Belin-Rauscent et al., 2016).

Enfin, les animaux consommateurs de saccharine, et de sucralose, présentent des modifications du contenu dopaminergiques dans le striatum et le cortex préfrontal. Les niveaux de dopamine et de son turn-over sont fortement augmentés dans le striatum et diminués dans le cortex préfrontal.

Cependant, les deux doses de saccharine présentent des modifications de l'expression des récepteurs dopaminergiques différentes. La dose la plus importante entraîne une diminution de l'expression des D1 dans le striatum et le cortex préfrontal tandis que la dose la plus faible entraîne une augmentation de l'expression des récepteurs D2 dans le striatum et une diminution dans le cortex préfrontal.

Les récepteurs D1 et D2 sont respectivement excitateurs et inhibiteurs, les D2 sont également présynaptiques et permettent un retro contrôle sur la libération de la dopamine (Beaulieu et al., 2015; Beaulieu & Gainetdinov, 2011) : l'augmentation de l'expression des récepteurs D2 dans le striatum pourrait expliquer la diminution de l'activité du striatum dorso-médian grâce à un rétro contrôle en réponse à la forte production et libération de dopamine dans cette région. La diminution de son expression dans le cortex préfrontal pourrait être en lien avec le faible niveau de dopamine. De plus, Jenni et al., (2017) ont également mis en évidence que la transmission dopaminergique du cortex préfrontal permet la flexibilité comportementale grâce à l'activation des récepteurs D2, entraînant l'inhibition de la BLA et, ainsi, la diminution du biais émotionnel orientant le comportement vers les options préférées (Figure 158). Ainsi, la diminution de l'expression de ce récepteur dans le cortex préfrontal pourrait favoriser

l'expression des comportements très rigides des animaux consommateurs de saccharine 0.012%.

Ces différentes modifications expliqueraient une sensibilité plus importante à la récompense alimentaire et l'impulsivité dans les choix des souris consommant des édulcorants.

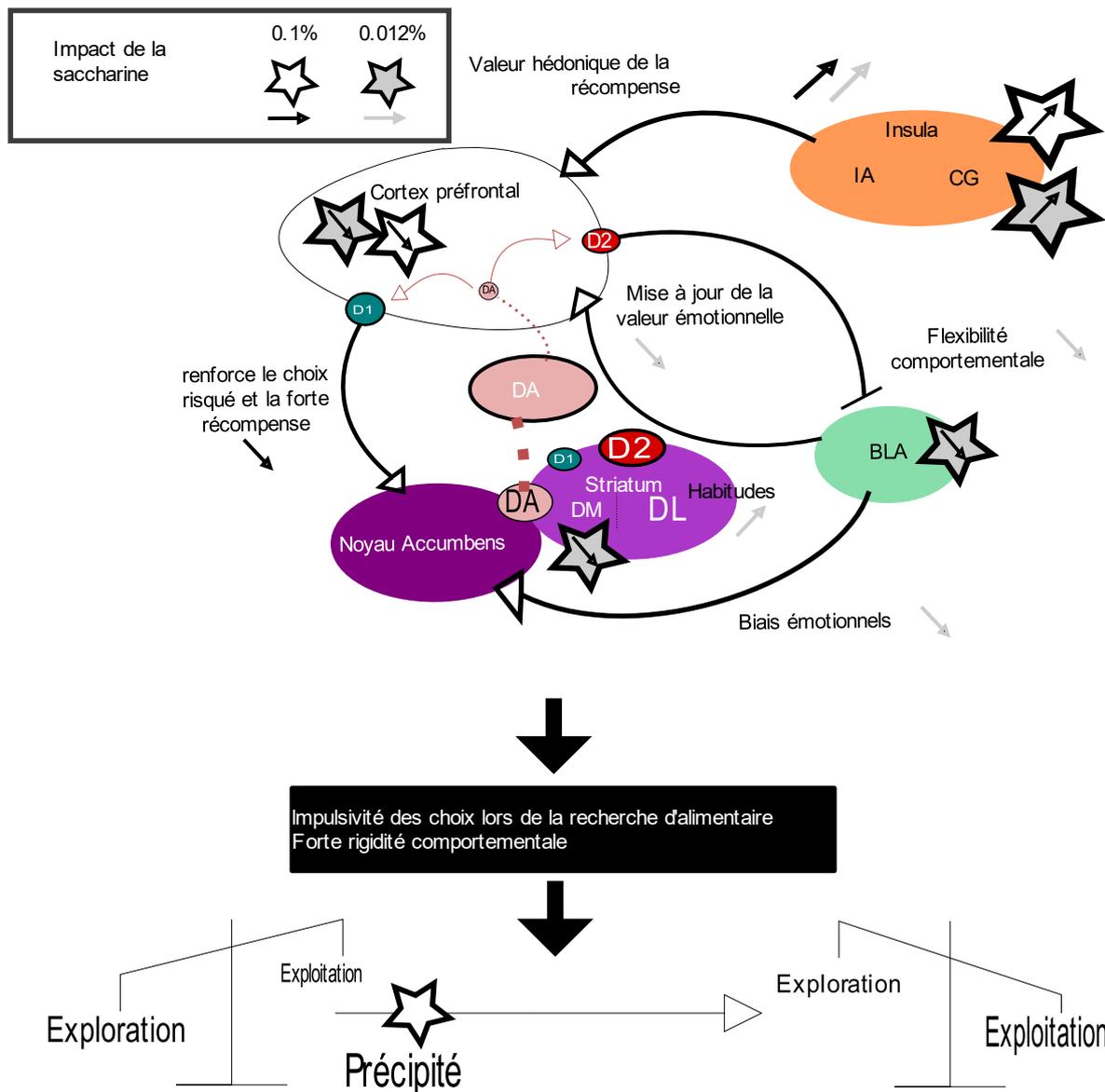


Figure 160. **Proposition de schéma de l'impact de la consommation de saccharine sur les circuits neuronaux de la prise de décision.** La diminution de l'activité du cortex préfrontal et l'augmentation de l'activité de l'insula, ainsi que le remodelage des voies dopaminergiques entraînent des choix impulsifs et une hypersensibilité à la récompense alimentaire. Ces modifications peuvent être responsables du développement rapide des stratégies d'exploitation au dépend de l'exploration des différentes options.

4. Consommations précoces et durée de consommation

Au cours de ce travail nous nous sommes posés la question de la consommation précoce au cours de l'adolescence, période de développement critique pour le cortex préfrontal (Caballero et al., 2016). Les résultats obtenus après une consommation de sucre ou de saccharine débutant à l'adolescence (PN21) ont permis de montrer que les performances des animaux ne diffèrent pas de celles obtenues chez les contrôles, mais le score de rigidité est augmenté par la consommation précoce de substances sucrées ou édulcorées. La latence de choix est également plus faible chez les animaux consommateurs de saccharine. L'étude de la variabilité individuelle chez ces individus met en évidence que la consommation de sucre entraîne un développement des stratégies précoces. Cependant, les différentes stratégies sont moins marquées que pour les animaux contrôles et les adultes. En effet, le groupe « safe » et « average » des animaux consommateurs de sucre à partir de l'adolescence pourraient ne former qu'un seul groupe. De plus, les animaux « risky » n'ont pas de préférence pour les choix désavantageux mais conservent un choix au hasard tout au long de la tâche. Ainsi, une majorité de ces animaux effectuent des choix favorisant les options avantageuses de manière rigide tandis qu'un tiers de ces animaux conservent des choix aléatoires.

La consommation de saccharine semble avoir les mêmes effets que la consommation de sucre sur l'établissement des différentes stratégies. Les animaux « safe » et « average » montrent des performances très semblables ainsi que des scores de rigidité et des latences de choix identiques. Les animaux « risky » au contraire des animaux consommateurs de sucre montrent une préférence pour les choix les plus risqués et se montrent également rigides.

Ces résultats mis en regard de l'étude de Naneix et al., (2016) qui étudie les réactions faciales aux goûts sucré ou amer de rats consommateurs de sucre depuis l'adolescence permettent d'émettre l'hypothèse qu'une majorité des animaux consommateurs de substances sucrées depuis l'adolescence présentent une aversion à la pénalité et évitent, ainsi, les choix désavantageux. En effet, les auteurs ont montré que des rats consommateurs de substances sucrées dès l'adolescence montrent peu de réactions faciales positives en réponse aux substances sucrées par rapport aux contrôles qui n'ont eu que de l'eau et montrent plus de réactions négatives en réponse aux substances sucrées et amères. Ainsi, nos animaux pourraient être moins sensibles à la récompense alimentaire, mais très sensibles à la pénalité

sous forme de pellets imbibés de quinine.

Il aurait été intéressant de tester chez les animaux consommant à partir de l'adolescence les préférences pour les boissons sucrées et édulcorées afin de tester cette hypothèse.

Cependant, cette sensibilité hédonique altérée semble ne pas impacter la capacité des animaux à apprendre une tâche de recherche alimentaire puisqu'ils présentent de meilleures performances que les animaux contrôles qu'ils aient consommé du sucre ou de la saccharine. Cependant, des études tendent à montrer que la consommation de sucre à l'adolescence altère les capacités mnésiques et l'apprentissage (Noble et al., 2019; Reichelt & Rank, 2017). Il est notable, cependant, que les doses utilisées dans les études sont nettement plus importantes que celles que j'ai utilisées pour une durée de consommation équivalente (PN26 - PN92). Que ce soit chez l'adulte ou l'adolescent, peu d'études s'intéressent à la consommation de doses faibles de sucres, ces études étant souvent menées dans le cadre de la prévention contre l'obésité. Encore moins d'études ont eu pour objet la consommation de faible dose d'édulcorants.

D'autres études sont cohérentes avec celle de Naneix et al., (2016) qui met en évidence en plus des modifications de la réactivité faciale, une diminution de l'activité du noyau accumbens chez les animaux adultes ayant consommé du sucre dès l'adolescence, et supporte l'idée d'une diminution de la sensibilité à une récompense hédonique. En effet, les auteurs montrent une diminution de la motivation induite par la consommation de sucre à partir de l'adolescence chez les rats adultes (Reichelt et al., 2016; Vendruscolo et al., 2010). Cependant, la dose utilisée dans ces études est toujours largement plus élevée que la nôtre. Il est intéressant de noter que Reichelt et al., (2016) ont également montré qu'au contraire des mâles la consommation chez les femelles entraîne une augmentation de la motivation à travailler pour obtenir une récompense alimentaire. Ce résultat pointe l'intérêt d'explorer ces processus chez les mâles et les femelles et permet d'émettre l'hypothèse de processus de traitement de la récompense différents.

Il est à noter que l'intérêt de nos animaux pour la récompense lors de la tâche de Skinner malgré la sensibilité hédonique émoussée peut être accentué par la restriction alimentaire. L'augmentation des consommations lors de la tâche de Skinner, de la rigidité et de la rapidité des choix des animaux peuvent également être des marqueurs d'impulsivité.

En effet, nous avons émis l'hypothèse que la consommation de sucre chez l'adulte altère

l'activité de structures cérébrales, notamment le cortex préfrontal, induisant une diminution de la flexibilité comportementale.

Cette consommation, lorsqu'elle débute chez des individus dont le cortex préfrontal et l'innervation dopaminergique préfrontale sont en pleine maturation, pourrait accentuer les altérations observées chez l'adulte en perturbant leur développement. Ainsi, d'un manque de flexibilité chez l'adulte, le sucre pourrait induire chez l'adolescent des comportements et des choix impulsifs.

Cette impulsivité dans la recherche de nourriture peut se mettre en place par la recherche de la sensation de plaisir. Les animaux qui ont consommé au cours de l'adolescence montrent une diminution de la motivation pour la récompense et une diminution de la sensibilité hédonique à la récompense. Le comportement impulsif vers la recherche de nourriture pourrait, ainsi, être une expression de la recherche de sensation hédonique que les animaux ressentent moins (Yu et al., 2015).

De plus, une étude chez l'homme montre un lien entre de mauvaises prises de décision couplées à des comportements impulsifs et une consommation de substances sucrées allant dans le sens de cette hypothèse (Ames et al., 2014).

Afin de savoir si ces différences induites par une consommation des substances sucrées ou édulcorées précoces sont dues à la période de début de consommation ou à la durée de la consommation, nous avons testé ces mêmes consommations sur des adultes pendant la même durée de consommation que ceux ayant commencé à l'adolescence (9 semaines au lieu de 5). Les résultats obtenus montrent que les consommations longues de saccharine ou de sucre entraînent des performances qui ne diffèrent pas du hasard : ainsi pour la consommation de sucre les performances sont les mêmes que chez les adultes ayant consommé sur une plus courte durée ; pour la saccharine les performances sont différentes des adultes pour cette même dose, mais semblable à la plus faible dose. Une étude chez l'homme comparant des sujets consommateurs de soda « zero sucre » contenant des édulcorants et des sujets non consommateurs a permis de montrer que la consommation longue de ces boissons entraînent des différences d'activité cérébrale (Green & Murphy, 2012), il s'avère notamment que la consommation de soda est négativement corrélée à l'activation du striatum lors de l'obtention d'une récompense sucrée. Ce résultat montre que les individus qui consomment très régulièrement et pendant longtemps des boissons édulcorées montrent un émoussement du

système de la récompense. Ce résultat peut constituer une piste pour expliquer la modification des performances des animaux consommateurs sur une longue période de saccharine 0.1% par rapport aux animaux consommant sur une plus courte période au même âge.

Néanmoins, ces performances sont différentes de celles induites par une consommation précoce. Ainsi, la période de début de consommation semble avoir un impact sur les performances de décision, mais la consommation de sucre sur une longue période entraîne plus de rigidité chez les individus, ainsi que des choix plus rapides, comme la consommation précoce. Il semblerait donc que les performances soient impactées par la période de début de consommation, mais que la durée de cette consommation renforce la rigidité des choix ainsi que leur rapidité. La consommation de saccharine sur une longue période semble, quant à elle, amoindrir la valeur hédonique de la saccharine et entraîner des performances semblables à celles induites par une dose plus faible (Green & Murphy, 2012). Il serait ainsi intéressant de tester l'activité cérébrale de ces animaux dans le but d'observer s'ils présentent les mêmes modifications que celles observées chez les adultes consommateurs de saccharine 0.012% sur des durées plus courtes ; ce à quoi nous pourrions nous attendre en regard des résultats comportementaux du MGT.

De plus, la variabilité des animaux consommateurs sur une longue période n'a pas pu être explorée du fait d'un nombre trop restreint d'animaux pour obtenir des groupes stables avec la méthode du K-mean. Il serait donc intéressant de compléter ces groupes et, ainsi, confirmer ou non l'implication des mêmes réseaux lors d'une consommation de plus longue durée.

Néanmoins, nous avons pu doser les monoamines cérébrales des animaux consommateurs à partir de l'adolescence ou à l'âge adulte sur une plus longue période.

Les consommations précoces de sucre et de saccharine entraînent une diminution des niveaux de dopamine et de son turn-over dans le cortex préfrontal et une augmentation dans le striatum. Les modifications dopaminergiques observées chez l'adulte sont, ainsi, retrouvées. En outre, la consommation précoce de saccharine entraîne une diminution du niveau de sérotonine préfrontal, et une augmentation dans le striatum.

A la suite d'une consommation longue, le sucre et la saccharine entraînent des modifications similaires des niveaux de dopamine et de son turn-over dans le cortex préfrontal et dans le striatum qu'avec une durée de consommation plus faible suggérant que ces modifications sont stables. Néanmoins, l'amplitude des modifications du niveau de dopamine dans le striatum est

amoindrie par une consommation de plus longue durée (+20%/ aux contrôles) par rapport à une consommation plus courte (+50%). Cette consommation de sucre entraîne, en outre, une diminution du niveau de sérotonine et de son turn-over dans le cortex préfrontal.

Ces résultats semblent cohérents avec l'étude de Green & Murphy, (2012) qui met en évidence une activation plus importante de la VTA et du striatum chez les individus consommateurs de boissons édulcorées par rapport aux non consommateurs. De plus, cette activation plus importante est négativement corrélée à la régularité de la consommation de boisson, plus la consommation est fréquente et prolongée, moins l'activation de ces structures est importante. Ces résultats peuvent être une piste de réflexion pour expliquer les effets amoindris sur les niveaux de dopamine dans le striatum des animaux adultes consommant sur une longue période par rapport à ceux sur une courte période. Ces résultats mettent également en avant un potentiel impact de la période de début de consommation d'édulcorants puisque l'augmentation prononcée (environ 40%) des niveaux de monoamines chez les animaux consommant dès l'adolescence ne semble pas refléter une diminution de l'activité du striatum. La diminution de l'activité dopaminergique dans le cortex préfrontal observée chez les animaux consommateurs de sucre ou de saccharine à l'adolescence est également cohérente avec l'hypothèse d'une augmentation des comportements impulsifs chez ces individus, une étude a montré qu'une diminution modérée de la dopamine dans le cortex préfrontal chez de jeune rat (P11) entraîne des comportements observés dans les troubles de l'attention et de l'hyperactivité, notamment de l'impulsivité (Freund et al., 2014). De plus, des études portant sur les troubles comportementaux de patients parkinsoniens mettent en évidence un impact de la médication dopaminergique entraînant une augmentation des niveaux de dopamine, notamment dans le striatum, sur l'augmentation des comportements impulsifs de ces patients (Dalley & Roiser, 2012; Housden et al., 2010; Voon et al., 2010).

De plus, les animaux consommant dès l'adolescence de la saccharine montrent une augmentation des niveaux de noradrénaline dans le striatum. Ce résultat pourrait être également un marqueur de l'impulsivité des animaux au regard d'une étude chez l'homme montrant que l'injection de yohimbine qui bloque le récepteur α_2 noradrénergique, entraînant une augmentation de la libération de noradrénaline, induit une augmentation des réponses impulsives rapides des sujets et diminue leur temps de réaction (Swann et al., 2013). Ce qui est cohérent avec le caractère robuste de rapidité de choix des animaux consommateurs

d'édulcorants.

Enfin, une étude de Nautiyal et al., (2015) a montré qu'un défaut d'expression du récepteur 5-HT1B entraîne des comportements sociaux agressifs chez les souris adolescentes KO pour ce récepteur et des comportements impulsifs à l'âge adulte et que la réexpression du récepteur améliore ces comportements. De plus, de nombreuses études montrent des comportements impulsifs liés à des psychopathologies telles que la dépression, la schizophrénie ou les troubles bipolaires pour lesquelles le système sérotoninergique constitue un acteur de premier plan (Dalley & Roiser, 2012). Des études ont mis en évidence un rôle important de la sérotonine dans les tentatives de suicide (Mann et al., 2001) et David Klonsky & May, (2000) ont mis en évidence que les personnes ayant survécu à une tentative de suicide montrent une plus grande impulsivité.

Ces différents résultats supportent l'hypothèse de l'impulsivité chez nos animaux consommant dès l'adolescence dont les niveaux de sérotonine sont modifiés. Ils mettent également en lumière l'intérêt que représente une étude future de la transmission sérotoninergique dans la compréhension des processus décisionnels et des altérations induites par les consommations de sucre ou d'édulcorants.

Ainsi, la précocité de la consommation amplifie les modifications, observées chez l'adultes consommant pendant une courte période, notamment en impactant, en surplus des niveaux dopaminergiques, la sérotonine, son turn-over et la noradrénaline, qui pourraient ainsi expliquer l'amplification du manque de flexibilité comportementale et le développement de l'impulsivité chez les animaux consommateurs à partir de l'adolescence.

De plus, Naneix et al., (2017 et 2013) ont permis de montrer des altérations semblables du système dopaminergique à celles obtenues chez nos animaux. En effet, ils ont mis en évidence qu'une perturbation du développement du système dopaminergique dans le cortex préfrontal par des antagonistes des récepteurs D2 entraîne une diminution du niveau de dopamine dans le préfrontal à l'âge adulte. Cette étude permet de mettre en lumière des pistes de mécanismes expliquant les modifications observées chez nos animaux. Au vu de ces résultats, il est pertinent de penser que la consommation à l'adolescence de substances à forte valeur hédonique perturbe l'activité de la transmission dopaminergique mésocorticolimbique entraînant ainsi les modifications des niveaux de dopamine observées chez nos animaux devenus adultes.

Dans une seconde étude, ils ont permis de montrer que la consommation d'une alimentation

riche en gras à l'adolescence perturbe le système de la récompense et entraîne une sensibilisation du système dopaminergique mésolimbique se traduisant par une plus forte libération de DA dans le noyau accumbens et une augmentation du niveau de récepteurs D2 dans cette structure à l'âge adulte supportant l'idée précédente d'une altération du système de la récompense par la consommation d'aliments à forte valeur hédonique.

Ainsi, la consommation de sucre et d'édulcorant à l'adolescence entraîne une perturbation du système dopaminergique persistante jusqu'à l'âge adulte pouvant être à l'origine de la perturbation de la prise de décision lors d'une tâche de gambling. Ces modifications comportementales peuvent s'exprimer sous forme d'une sensibilité à la récompense diminuée, d'une sensibilité à la pénalité majorée et d'une impulsivité dans les comportements de recherche alimentaire.

Cette période de l'adolescence est également importante dans l'établissement des comportements sociaux. Ces animaux sont moins persistants dans leurs contacts que les animaux contrôles. Ces résultats peuvent montrer une dévaluation de la récompense sociale en plus de la récompense alimentaire, ce qui peut constituer un marqueur de l'altération du système de la récompense chez ces individus. Cependant, ces résultats sont obtenus avec un faible effectif et seront complétés par la suite.

Conclusion et perspectives

Conclusion et perspectives

Ce travail de thèse a donc permis de mettre en évidence qu'une consommation continue de sucre ou d'édulcorant à faible dose suffit pour induire des perturbations de fonctions cognitives, notamment du système de la récompense altérant les processus décisionnels à différents niveaux (Figure 161) dans un contexte de recherche alimentaire ou d'interaction sociale. Nous avons pu mettre en évidence que ces altérations peuvent subvenir chez la souris adulte par des phénomènes de plasticité cérébrale entraînant des altérations de l'activité cérébrale et de la transmission monoaminergique, notamment dopaminergique.

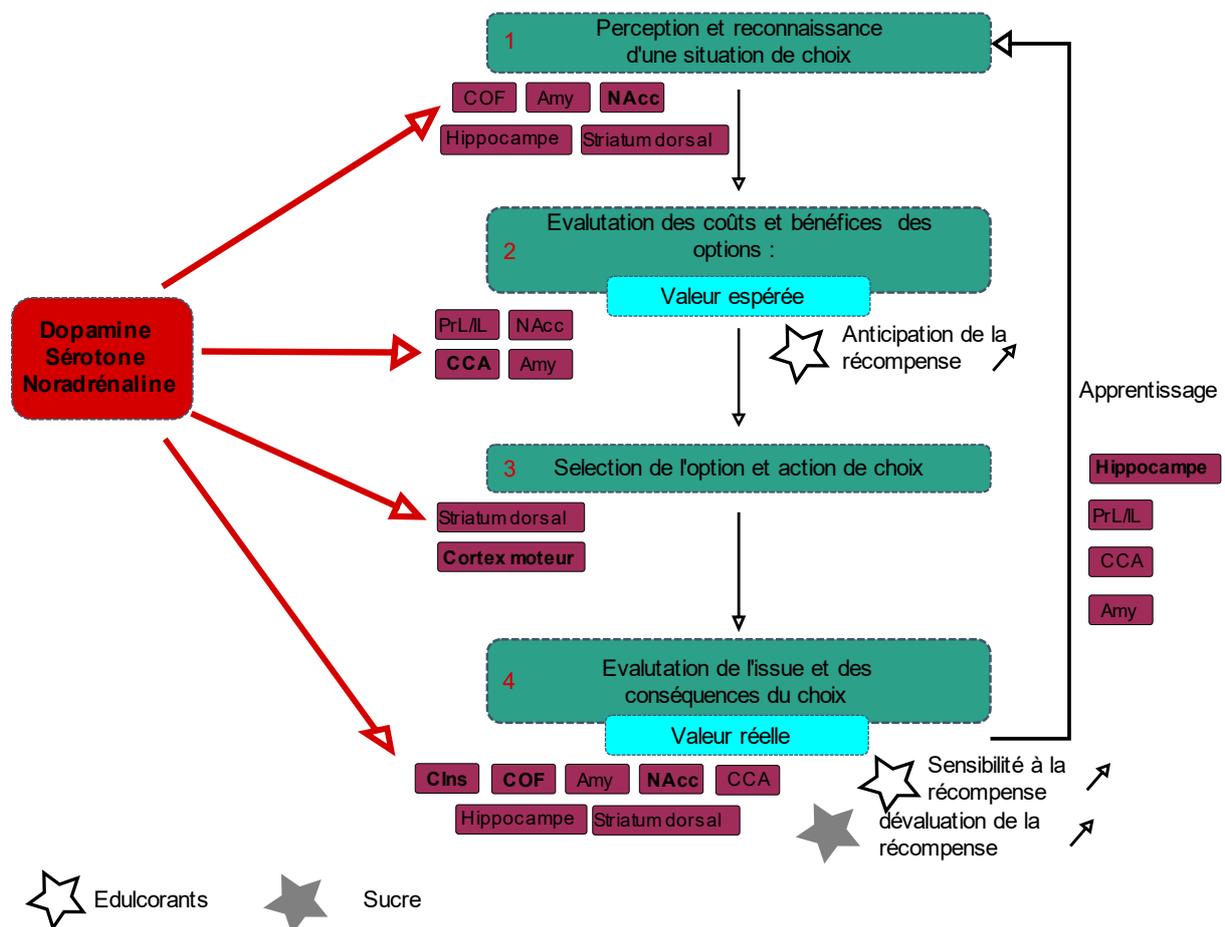


Figure 161. **Proposition de l'effet du sucre ou des édulcorants sur les différentes étapes de la prise de décision.** La consommation de saccharine semble perturber l'évaluation de la récompense attendue et son anticipation lors de la deuxième étape de la prise de décision. Les consommations de sucre et de saccharine semblent altérer l'évaluation de la valeur réelle de la récompense, respectivement, par une dévaluation de la récompense ou une sensibilité accrue à cette dernière.

Ces perturbations surviennent également et sont amplifiées lorsque cette consommation débute à l'adolescence et se prolonge jusqu'à l'âge adulte.

De plus, nous avons également mis en évidence des différences de modifications engendrées par la consommation de sucre ou des édulcorants, notamment de la saccharine, sur le comportement, mais également sur l'activité cérébrale et la neurochimie.

La consommation de sucre semble entraîner des modifications d'un circuit fronto striatal, tandis que la saccharine semble induire des altérations frontales et une hyperactivité du cortex insulaire antérieur et gustatif, sensibilisant les individus à la récompense alimentaire.

Ce travail a également permis de mettre en évidence l'importance de l'étude de la variabilité individuelle attirant ainsi l'attention sur des profils comportementaux et des vulnérabilités à développer des troubles comportementaux à la suite de l'exposition à des facteurs environnementaux, tels que la consommation de substances sucrées ou édulcorées.

Il est également intéressant d'évoquer l'aspect sociétal que revêtent ces travaux sur la consommation de substances largement consommées dans notre société, notamment lors de l'enfance et de l'adolescence, pointant une augmentation du risque de développement de troubles du comportement.

Ainsi, il serait intéressant de compléter ces travaux notamment en complétant les données obtenues chez les animaux consommateurs à l'adolescence par exploration, comme chez les adultes, de l'activité cérébrale à la suite de la tâche de Skinner, ce qui permettrait un meilleur aperçu des différents circuits neuronaux impactés par ces consommations précoces. Il serait également intéressant de doser chez ces animaux les récepteurs dopaminergiques approfondissant ainsi la compréhension des perturbations du système dopaminergique.

Afin de mieux comprendre les variabilités individuelles et les vulnérabilités des animaux à la consommation de sucre ou d'édulcorants, il serait également pertinent d'étudier l'activité neuronale des individus à la suite de la tâche de gambling et ainsi découvrir si les différents profils comportementaux montrent des altérations différentes de cette activité.

Ces travaux pourraient également être poursuivis par une étude élargie à différents âges de la vie en approfondissant les effets d'une probable perturbation lors du développement prénatal et néonatal, notamment à la suite d'une consommation par la mère d'édulcorants. En effet, une étude a montré que la saccharine pouvait passer de la mère à son fœtus et être également retrouvée chez le nouveau-né via le lait maternel (Renwick, 1982; Sweatman & Renwick, 1980).

Au vu des résultats obtenus lors de ce travail et de la littérature, nous pourrions nous attendre à des effets importants de cette consommation sur le système de la récompense, son développement et le développement du cortex préfrontal. Des études préliminaires ont été commencés lors de ce travail de thèse, mais n'ont pas pu aboutir en raison de divers problèmes rencontrés. Cependant, les cerveaux des animaux qui ont été exposés aux substances sucrées ou édulcorées in utero ont été prélevés et les monoamines cérébrales pourront être dosées.

Enfin, une ouverture possible serait d'étudier directement le risque de développer des troubles comportementaux, notamment de dépendance. En effet, nous avons pu aborder le fait que les comportements induits par les consommations de sucre ou d'édulcorants étaient retrouvés dans certaines psychopathologies, notamment l'addiction ou la dépression. Ainsi, il serait intéressant de voir si les animaux exposés à des consommations de sucre ou d'édulcorants pendant différentes périodes montrent des dispositions à développer des comportements de dépendance.

Enfin, une étude visant à explorer les comportements décisionnels chez l'humain en fonction des habitudes de consommation de substances sucrées ou édulcorées chez des sujets sains ne montrant pas de pathologies métaboliques permettrait d'explorer la translationnalité de nos travaux.

Limitations

Au cours de ce travail de thèse, différents problèmes sont survenus impactant le déroulement des expérimentations. Ainsi, le déménagement en suspens du laboratoire a, à plusieurs reprises, précipité ou interrompu les expérimentations, telles que la recherche de la dose de sucralose et l'étude de la prise de décision à la suite d'une consommation de longue durée.

L'épidémie liée au Covid-19 que nous subissons actuellement a également impacté ce travail de thèse. De ce fait, les expérimentations de comportement social chez les adolescents ont également dû être repoussées ne laissant, ainsi, pas assez de temps pour analyser les données de l'ensemble des animaux à ce jour.

Bibliographie

Bibliographie

- Agoglia, A. E., Holstein, S. E., Small, A. T., Spanos, M., Burrus, B. M., & Hodge, C. W. (2017). Comparison of the adolescent and adult mouse prefrontal cortex proteome. *PLoS ONE*, *12*(6), 1–31. <https://doi.org/10.1371/journal.pone.0178391>
- Ahmed, S. H. (2017). Individual decision-making in the causal pathway to addiction: contributions and limitations of rodent models. *Pharmacology, Biochemistry and Behavior*, *164*(2018), 23–31. <https://doi.org/10.1016/j.pbb.2017.07.005>
- Ahmed, S. H., Guillem, K., & Vandaele, Y. (2013). Sugar addiction: pushing the drug-sugar analogy to the limit. *Curr Opin Clin Nutr Metab Care*, *16*(13), 434–439. <https://doi.org/10.1097/MCO.0b013e328361c8b8>
- Akkal, D., Bioulac, B., Audin, J., & Burbaud, P. (2002). Comparison of neuronal activity in the rostral supplementary and cingulate motor areas during a task with cognitive and motor demands. *European Journal of Neuroscience*, *15*(5), 887–904. <https://doi.org/10.1046/j.1460-9568.2002.01920.x>
- AlDeeb, O. A. A., Mahgoub, H., & Foda, N. H. (2013). Sucralose. In *Profiles of Drug Substances, Excipients and Related Methodology* (Vol. 38). <https://doi.org/10.1016/B978-0-12-407691-4.00010-1>
- Ames, S. L., Kisbu-Sakarya, Y., Reynolds, K. D., Boyle, S., Cappelli, C., Cox, M. G., Dust, M., Grenard, J. L., Mackinnon, D. P., & Stacy, A. W. (2014). Inhibitory control effects in adolescent binge eating and consumption of sugar-sweetened beverages and snacks. *Appetite*, *0*, 180–192. <https://doi.org/10.1016/j.appet.2014.06.013>
- Anda, R. F., Felitti, V. J., Douglas Bremner, J., Walker, J. D., Whitfield, C., Perry, B. D., Dube, S. R., & Giles, W. H. (2006). The enduring effects of abuse and related adverse experiences in childhood: A convergence of evidence from neurobiology and epidemiology. *Eur Arch Psychiatry Clin Neurosci*, *256*(3), 174–186. <https://doi.org/10.1007/s00406-005-0624-4>

- Antonucci, A. S., Gansler, D. A., Tan, S., Bhadelia, R., Patz, S., & Fulwiler, C. (2006). Orbitofrontal correlates of aggression and impulsivity in psychiatric patients. *Psychiatry Research - Neuroimaging*, *147*(2–3), 213–220.
<https://doi.org/10.1016/j.psychresns.2005.05.016>
- Aoyama, K., & Nagano, A. (2020). Effects of Saccharin Consumption on Operant Responding for Sugar Reward and Incubation of Sugar Craving in Rats. *Foods*, *9*, 1–12. <https://doi.org/10.3390/foods9121823>
- Ariano, M. A., Fisher, R. S., Smyk-Randall, E., Sibley, D. R., & Levine, M. S. (1993). D2 dopamine receptor distribution in the rodent CNS using anti-peptide antisera. In *Brain Research* (Vol. 609). [https://doi.org/0006-8993/93/\\$06.00](https://doi.org/0006-8993/93/$06.00)
- Arnold, D. L., Krewski, D., & Munro, I. C. (1983). Saccharin: A toxicological and historical perspective. *Toxicology*, *27*(3–4), 179–256.
[https://doi.org/10.1016/0300-483X\(83\)90021-5](https://doi.org/10.1016/0300-483X(83)90021-5)
- Artigas, F. (2015). Developments in the field of antidepressants, where do we go now? *European Neuropsychopharmacology*, *25*, 667–670.
<https://doi.org/10.1016/j.euroneuro.2013.04.013>
- Augustine, J. R. (1996). Circuitry and functional aspects of the insular lobe in primates including humans. *Brain Research Reviews*, *22*, 229–244.
- Avale, M. E., Chabout, J., Pons, S., Serreau, P., De Chaumont, F., Olivo-Marin, J.-C., Bourgeois, J.-P., Maskos, U., Changeux, J.-P., & Granon, S. (2011). Prefrontal nicotinic receptors control novel social interaction between mice. *The FASEB Journal*, *25*(7), 2145–2155. <https://doi.org/10.1096/fj.10-178558>
- Avale, Maria Elena, Chabout, J., Serreau, P., Chaumont, F. De, Bourgeois, J., Maskos, U., Changeux, J., & Granon, S. (2011). Prefrontal nicotinic receptors control novel social interaction between mice. *The FASEB Journal*, *25*, 2145–2155.
<https://doi.org/10.1096/fj.10-178558>
- Avena, N. M., Rada, P., & Hoebel, B. G. (2008). Evidence for sugar addiction: Behavioral and neurochemical effects of intermittent, excessive sugar intake. In

Neurosci Biobehav Rev (Vol. 32, Issue 1).

Awad, G., Roeckel, L. A., Massotte, D., Olmstead, M. C., & Befort, K. (2020). Deletion of mu opioid receptors reduces palatable solution intake in a mouse model of binge eating. *Behavioural Pharmacology*, 249–255.

<https://doi.org/10.1097/FBP.0000000000000496>

Bachmanov, A. A., & Beauchamp, G. K. (2007). Taste receptor genes. *Annual Review of Nutrition*, 27(170), 389–414.

<https://doi.org/10.1146/annurev.nutr.26.061505.111329>

Bagneux, V., Thomassin, N., Gonthier, C., & Roulin, J.-L. (2013). Working Memory in the Processing of the Iowa Gambling Task: An Individual Differences Approach.

PLoS ONE, 8(11), 81498. <https://doi.org/10.1371/journal.pone.0081498>

Baik, J.-H. (2013). Dopamine signaling in reward-related behaviors. *Neural Circuits*, 7(152), 1–16. <https://doi.org/10.3389/fncir.2013.00152>

Ball, B. H., & Bugg, J. M. (2018). Context Cue Focality Influences Strategic Prospective Memory Monitoring HHS Public Access. *Psychon Bull Rev*, 25(4), 1405–1415.

<https://doi.org/10.3758/s13423-018-1442-9>

Balleine, B. W., Delgado, M. R., & Hikosaka, O. (2007). The Role of the Dorsal Striatum in Reward and Decision-Making. *The Journal of Neuroscience*, 27(31), 8161–8165.

<https://doi.org/10.1523/JNEUROSCI.1554-07.2007>

Balleine, B. W., Killcross, A. S., & Dickinson, A. (2003). The Effect of Lesions of the Basolateral Amygdala on Instrumental Conditioning. *The Journal of Neuroscience*, 23(2), 666–675. <https://doi.org/10.1523/JNEUROSCI.0270-02.2003>

Balleine, B. W., & O’doherly, J. P. (2010). Human and Rodent Homologies in Action Control: Corticostriatal Determinants of Goal-Directed and Habitual Action.

Neuropsychopharmacology, 35, 48–69. <https://doi.org/10.1038/npp.2009.131>

Bari, A., & Robbins, T. W. (2013). Inhibition and impulsivity: Behavioral and neural basis of response control. *Progress in Neurobiology*, 108, 44–79.

<https://doi.org/10.1016/j.pneurobio.2013.06.005>

- Barker, J. M., Taylor, J. R., & Chandler, L. J. (2014). A unifying model of the role of the infralimbic cortex in extinction and habits. *Learning and Memory, 21*, 441–448. <https://doi.org/10.1101/lm.035501.114>
- Barry, A. B., Koeppel, J. A., & Ho, B.-C. (2020). Impulsive decision making, brain cortical thickness and familial schizophrenia risk ☆. *Schizophrenia Research, 220*, 54–60. <https://doi.org/10.1016/j.schres.2020.03.072>
- Bassareo, V., & Di Chiara, G. (1999). Differential responsiveness of dopamine transmission to food-stimuli in nucleus accumbens shell/core compartments. In *Neuroscience* (Vol. 89, Issue 3).
- Beauchamp, G. K. (2016). Why do we like sweet taste: A bitter tale? In *Physiology and Behavior* (Vol. 164, Issue Pt B, pp. 432–437). Elsevier Inc. <https://doi.org/10.1016/j.physbeh.2016.05.007>
- Beaulieu, J.-M., Espinoza, S., & Gainetdinov, R. R. (2015). Dopamine receptors. *British Journal of Pharmacology, 172*, 1–23. <https://doi.org/10.1111/bph.12445/abstract>
- Beaulieu, J. M., & Gainetdinov, R. R. (2011). The physiology, signaling, and pharmacology of dopamine receptors. *Pharmacological Reviews, 63*(1), 182–217. <https://doi.org/10.1124/pr.110.002642>
- Bechara, a, Damasio, H., Damasio, a R., & Lee, G. P. (1999). Different contributions of the human amygdala and ventromedial prefrontal cortex to decision-making. *The Journal of Neuroscience: The Official Journal of the Society for Neuroscience, 19*(13), 5473–5481. <https://doi.org/10.1523/JNEUROSCI.0950-99.2000>
- Bechara, a, Damasio, H., Tranel, D., & Damasio, a R. (1997). Deciding advantageously before knowing the advantageous strategy. *Science (New York, N.Y.), 275*(5304), 1293–1295. <https://doi.org/10.1126/science.275.5304.1293>
- Bechara, A., Dolan, S., Denburg, N., Hinds, A., Anderson, S. W., & Nathan, P. E. (2001). Decision-making deficits, linked to a dysfunctional ventromedial prefrontal cortex, revealed in alcohol and stimulant abusers. *Neuropsychologia, 39*(4), 376–

389. [https://doi.org/10.1016/S0028-3932\(00\)00136-6](https://doi.org/10.1016/S0028-3932(00)00136-6)
- Bechara, A., Dolan, S., & Hindes, A. (2002). Decision-making and addiction (part II): myopia for the future or hypersensitivity to reward? *Neuropsychologia*, *40*, 1690–1705.
- Bechara, A., Tranel, D., & Damasio, H. (2000). Characterization of the decision-making deficit of patients with ventromedial prefrontal cortex lesions. *Brain*, *123* (Pt 1, 2189–2202. <https://doi.org/10.1093/brain/123.11.2189>
- Behrens, M., & Meyerhof, W. (2011). Gustatory and extragustatory functions of mammalian taste receptors. *Physiology and Behavior*, *105*(1), 4–13. <https://doi.org/10.1016/j.physbeh.2011.02.010>
- Behrens, M., Meyerhof, W., Hellfritsch, C., & Hofmann, T. (2011). Sweet and umami taste: Natural products, their chemosensory targets, and beyond. *Angewandte Chemie - International Edition*, *50*(10), 2220–2242. <https://doi.org/10.1002/anie.201002094>
- Belin-Rauscent, A., Daniel, M.-L., Jupp, B., Sawiak, S., Howett, D., McKenzie, C., Caprioli, D., Besson, M., Everitt, B. J., Dalley, J. W., & Belin, D. (2016). From impulses to maladaptive actions: the insula is a neurobiological gate for the development of compulsive behavior. *Molecular Psychiatry*, *21*, 491–499.
- Belin-Rauscent, Aude, Everitt, B. J., & Belin, D. (2012). Intrastratial shifts mediate the transition from drug-seeking actions to habits. *Biological Psychiatry*, *72*(5), 343–345. <https://doi.org/10.1016/j.biopsych.2012.07.001>
- Belin, D., Jonkman, S., Dickinson, A., Robbins, T. W., & Everitt, B. J. (2009). Parallel and interactive learning processes within the basal ganglia: Relevance for the understanding of addiction. *Behavioural Brain Research*, *199*, 89–102. <https://doi.org/10.1016/j.bbr.2008.09.027>
- Berridge, C. W., & Waterhouse, B. D. (2003). The locus coeruleus-noradrenergic system: Modulation of behavioral state and state-dependent cognitive processes. *Brain Research Reviews*, *42*(1), 33–84. <https://doi.org/10.1016/S0165->

0173(03)00143-7

- Berridge, K. C., & Robinson, T. E. (2003). Parsing reward. *Trends in Neurosciences*, *26*(9), 507–513. [https://doi.org/10.1016/S0166-2236\(03\)00233-9](https://doi.org/10.1016/S0166-2236(03)00233-9)
- Berridge, K. C., Robinson, T. E., & Aldridge, J. W. (2008). Dissecting components of reward: “liking”, “wanting”, and learning. *Curr Opin Pharmacol*, *9*(1), 65–73. <https://doi.org/10.1016/j.coph.2008.12.014>
- Berthoud, H.-R. (2011). Metabolic and hedonic drives in the neural control of appetite: Who’s the boss? *Curr Opin Pharmacol*, *21*(6), 888–896. <https://doi.org/10.1016/j.conb.2011.09.004>
- Berthoud, H. R., & Morrison, C. (2008). The brain, appetite, and obesity. *Annual Review of Psychology*, *59*, 55–92. <https://doi.org/10.1146/annurev.psych.59.103006.093551>
- Biezonski, D. K., Trifilieff, P., Meszaros, J., Javitch, J. A., & Kellendonk, C. (2015). Evidence for Limited D1 and D2 Receptor Co-Expression and Co-Localization Within the Dorsal Striatum of the Neonatal Mouse HHS Public Access. *J Comp Neurol*, *523*(8), 1175–1189. <https://doi.org/10.1002/cne.23730>
- Blakemore, S. J. (2008). The social brain in adolescence. *Nature Reviews Neuroscience*, *9*(4), 267–277. <https://doi.org/10.1038/nrn2353>
- Blakemore, S. J., & Robbins, T. W. (2012). Decision-making in the adolescent brain. In *Nature Neuroscience* (Vol. 15, Issue 9, pp. 1184–1191). Nature Publishing Group. <https://doi.org/10.1038/nn.3177>
- Blankenstein, N. E., Schreuders, E., Peper, J. S., Crone, E. A., & Van Duijvenvoorde, A. C. K. (2018). Individual differences in risk-taking tendencies modulate the neural processing of risky and ambiguous decision-making in adolescence. *NeuroImage*, *172*, 663–673. <https://doi.org/10.1016/j.neuroimage.2018.01.085>
- Blass, E. M., & Watt, L. B. (1999). Suckling- and sucrose-induced analgesia in human newborns. *Pain*, *83*(3), 611–623. [https://doi.org/10.1016/S0304-3959\(99\)00166-9](https://doi.org/10.1016/S0304-3959(99)00166-9)
- Blaustein, J. D., & Ismail, N. (2013). Enduring influence of pubertal stressors on

- behavioral response to hormones in female mice. *Hormones and Behavior*, *64*, 390–398. <https://doi.org/10.1016/j.yhbeh.2013.01.015>
- Bolla, K. I., Eldreth, D. A., Matochik, J. A., & Cadet, J. L. (2004). Sex-related Differences in a Gambling Task and Its Neurological Correlates. *Cerebral Cortex November*, *14*, 1226–1232. <https://doi.org/10.1093/cercor/bhh083>
- Boukersi, H., Lebaili, N., Samson, N., & Granon, S. (2018). Implication of regional brain serotonergic neurons in dorsal and median Raphé nuclei in adaptation to water lacking in *Gerbillus tarabuli*. *Journal of Chemical Neuroanatomy*, *93*, 57–61. <https://doi.org/10.1016/j.jchemneu.2018.03.003>
- Bramen, J. E., Hranilovich, J. A., Dahl, R. E., Chen, J., Rosso, C., Forbes, E. E., Dinov, I. D., Worthman, C. M., & Sowell, E. R. (2012). Sex Matters during Adolescence: Testosterone-Related Cortical Thickness Maturation Differs between Boys and Girls. *PLoS One*, *7*(3), 1–9. <https://doi.org/10.1371/journal.pone.0033850>
- Bramen, J. E., Hranilovich, J. A., Dahl, R. E., Forbes, E. E., Chen, J., Toga, A. W., Dinov, I. D., Worthman, C. M., & Sowell, E. R. (2011). Puberty influences medial temporal lobe and cortical gray matter maturation differently in boys than girls matched for sexual maturity. *Cerebral Cortex*, *21*(3), 636–646. <https://doi.org/10.1093/cercor/bhq137>
- Bray, G. A., Kim, K. K., & Wilding, J. P. H. (2017). Obesity: a chronic relapsing progressive disease process. A position statement of the World Obesity Federation. *Obesity Reviews*, *18*(7), 715–723. <https://doi.org/10.1111/obr.12551>
- Brown, J. W., & Braver, T. S. (2005). Learned predictions of error likelihood in the anterior cingulate cortex. *Science*, *307*(5712), 1118–1121. <https://doi.org/10.1126/science.1105783>
- Brumback, T. Y., Worley, M., Nguyen-Louie, T. T., Squeglia, L. M., Jacobus, J., Tapert, S. F., San, V. A., & System, D. H. (2016). Neural predictors of alcohol use and psychopathology symptoms in adolescents HHS Public Access. *Dev Psychopathol*, *28*(4), 1209–1216. <https://doi.org/10.1017/S0954579416000766>

- Burton, A. C., Nakamura, K., & Roesch, M. R. (2014). From ventral-medial to dorsal-lateral striatum: Neural correlates of reward-guided decision-making. *Neurobiol Learn Mem*, *0*, 51–59. <https://doi.org/10.1016/j.nlm.2014.05.003>
- Busse, S., Schwarting, R. K. W., Kalenscher, T., & Delgado-García, J. M. (2016). Decoupling Actions from Consequences: Dorsal Hippocampal Lesions Facilitate Instrumental Performance, but Impair Behavioral Flexibility in Rats. *Frontiers in Behavioral Neuroscience*, *10*(118), 1–16. <https://doi.org/10.3389/fnbeh.2016.00118>
- Caballero, A., Granberg, R., & Tseng, K. Y. (2016). Mechanisms contributing to Prefrontal Cortex Maturation during Adolescence. *Neuroscience & Biobehavioral Reviews*, *70*, 4–12. <https://doi.org/10.1016/j.neubiorev.2016.05.013>
- Cardinal, R. N., Pennicott, D. R., Sugathapala, C. L., Robbins, T. W., & Everitt, B. J. (2001). Impulsive choice induced in rats by lesions of the nucleus accumbens core. *Science*, *292*(5526), 2499–2501. <https://doi.org/10.1126/science.1060818>
- Carlén, M. (2017). What constitutes the prefrontal cortex? In *Science* (Vol. 358, Issue 6362, pp. 478–482). American Association for the Advancement of Science. <https://doi.org/10.1126/science.aan8868>
- Carlson, H. N., Murphy, C., & Pratt, W. E. (2021). Shifting motivational states: The effects of nucleus accumbens dopamine and opioid receptor activation on a modified effort-based choice task. *Behavioural Brain Research*, *399*, 112999. <https://doi.org/10.1016/j.bbr.2020.112999>
- Carocho, M., Morales, P., & Ferreira, I. C. F. R. (2017). Sweeteners as food additives in the XXI century: A review of what is known, and what is to come. *Food and Chemical Toxicology*, *107*, 302–317. <https://doi.org/10.1016/j.fct.2017.06.046>
- Casey, B., Getz, S., & Galvan, A. (2008). The adolescent brain. *Developmental Review*, *28*(1), 62–77. <https://doi.org/10.1016/j.dr.2007.08.003>
- Catanese, J., & vanderMeer, M. (2013). A network state linking motivation and action in the nucleus accumbens. *Neuron*, *78*(5), 753–754.

<https://doi.org/10.1016/j.neuron.2013.05.021>

Cazalis, F., Valabrègue, R., Péligrini-Issac, M., Asloun, S., Robbins, T. W., & Granon, S. (2003). Individual differences in prefrontal cortical activation on the Tower of London planning task: Implication for effortful processing. *European Journal of Neuroscience*, *17*(10), 2219–2225. <https://doi.org/10.1046/j.1460-9568.2003.02633.x>

Chabout, J., Serreau, P., Ey, E., Bellier, L., Aubin, T., Bourgeron, T., & Granon, S. (2012). Adult Male Mice Emit Context-Specific Ultrasonic Vocalizations That Are Modulated by Prior Isolation or Group Rearing Environment. *PLoS ONE*, *7*(1), 1–9. <https://doi.org/10.1371/journal.pone.0029401>

Chandrashekar, J., Hoon, M. A., Ryba, N. J. P., & Zuker, C. S. (2006). The receptors and cells for mammalian taste. *Nature*, *444*(7117), 288–294. <https://doi.org/10.1038/nature05401>

Chang, J. Y., Chen, L., Luo, F., Shi, L. H., & Woodward, D. J. (2002). Neuronal responses in the frontal cortico-basal ganglia system during delayed matching-to-sample task: Ensemble recording in freely moving rats. *Experimental Brain Research*, *142*(1), 67–80. <https://doi.org/10.1007/s00221-001-0918-3>

Changeux, J. P., & Danchin, A. (1976). Selective stabilisation of developing synapses as a mechanism for the specification of neuronal networks. In *Nature* (Vol. 264, Issue 5588, pp. 705–712). Nature Publishing Group. <https://doi.org/10.1038/264705a0>

Charnay, Y., & Léger, L. (2010). Brain serotonergic circuitries. *Dialogues Clin Neurosci*, *12*, 471–487. www.dialogues-cns.org

Chaua, B. K. H., Jarvis, H., Lawa, C. K., & Chong, T. J. (2018). Dopamine and reward: A view from the prefrontal cortex. *Behavioural Pharmacology*, *29*(7), 569–583. <https://doi.org/10.1097/FBP.0000000000000424>

Chauveau, F., Laudereau, K., Libourel, P. A., Gervasoni, D., Thomasson, J., Poly, B., Pierard, C., & Beracochea, D. (2014). Ciproxifan improves working memory

- through increased prefrontal cortex neural activity in sleep-restricted mice. *Neuropharmacology*, *85*, 349–356.
<https://doi.org/10.1016/j.neuropharm.2014.04.017>
- Chen, B. T., Yau, H. J., Hatch, C., Kusumoto-Yoshida, I., Cho, S. L., Hopf, F. W., & Bonci, A. (2013). Rescuing cocaine-induced prefrontal cortex hypoactivity prevents compulsive cocaine seeking. *Nature*, *496*(7445), 359–362.
<https://doi.org/10.1038/nature12024>
- Chen, X., Gabito, M., Peng, Y., Ryba, N. J. P., & Zuker, C. S. (2011). A Gustotopic Map of Taste Qualities in the Mammalian Brain. *Science*, *333*(6047), 1262–1266.
<https://doi.org/10.1126/science.1204076>
- Chiara Varazzani, X., San-Galli, A., Gilardeau, S., & Bouret, X. (2015). Noradrenaline and Dopamine Neurons in the Reward/Effort Trade-Off: A Direct Electrophysiological Comparison in Behaving Monkeys. *Behavioral/Cognitive*, *35*(20), 7866–7877. <https://doi.org/10.1523/JNEUROSCI.0454-15.2015>
- Chris, E., Iii, M., Szigeti, K., & Goldman-Rakic, P. S. (1998). D1 Receptor in Interneurons of Macaque Prefrontal Cortex: Distribution and Subcellular Localization. In *The Journal of Neuroscience* (Vol. 17, Issue 24).
- Christakou, A., Robbins, T. W., & Everitt, B. J. (2004). Prefrontal Cortical-Ventral Striatal Interactions Involved in Affective Modulation of Attentional Performance: Implications for Corticostriatal Circuit Function. *The Journal of Neuroscience*, *24*(4), 773–780. <https://doi.org/10.1523/JNEUROSCI.0949-03.2004>
- Cinotti, F., Fresno, V., Aklil, N., Coutureau, E., Girard, B., Marchand, A. R., & Khamassi, M. (2018). Dopamine blockade impairs the exploration-exploitation trade-off in rats. *Scientific Reports*, 1–14. <https://doi.org/10.1038/s41598-019-43245-z>
- Clayton, E. C., Rajkowski, J., Cohen, J. D., & Aston-Jones, G. (2004). Phasic Activation of Monkey Locus Ceruleus Neurons by Simple Decisions in a Forced-Choice Task. *The Journal of Neuroscience*, *24*(44), 9914–9920.
<https://doi.org/10.1523/JNEUROSCI.2446-04.2004>

- Collier, G., & Novell, K. (1967). Saccharin As a Sugar Surrogate. *Journal of Comparative and Physiological Psychology*, *64*(3), 404–408.
<https://doi.org/10.1037/h0025203>
- Connors, B. L., Rende, R., & Colton, T. J. (2016). Beyond Self-Report: Emerging Methods for Capturing Individual Differences in Decision-Making Process. *Frontiers in Psychology*, *7*, 1–5. <https://doi.org/10.3389/fpsyg.2016.00312>
- Cooper, S., Robison, A. J., & Mazei-Robison, M. S. (2017). Reward Circuitry in Addiction. *Neurotherapeutics*, *14*, 687–697. <https://doi.org/10.1007/s13311-017-0525-z>
- Corbit, L. H., & Balleine, B. W. (2003). The role of prelimbic cortex in instrumental conditioning. *Behavioural Brain Research*, *146*(1–2), 145–157.
<https://doi.org/10.1016/j.bbr.2003.09.023>
- Coutureau, E., Esclassan, F., Scala, D. Di, & Marchand, G. R. (2012). The Role of the Rat Medial Prefrontal Cortex in Adapting to Changes in Instrumental Contingency. *PLoS ONE*, *7*(4), 33302. <https://doi.org/10.1371/journal.pone.0033302>
- Craig, A. D. (2002). How do you feel? Interoception: The sense of the physiological condition of the body. *Nature Reviews Neuroscience*, *3*(8), 655–666.
<https://doi.org/10.1038/nrn894>
- Crézé, C., Candal, L., Cros, J., Knebel, J.-F., Seyssel, K., Stefanoni, N., Schneiter, P., Murray, M. M., Tappy, L., & Toepel, U. (2018). The Impact of Caloric and Non-Caloric Sweeteners on Food Intake and Brain Responses to Food: A Randomized Crossover Controlled Trial in Healthy Humans. *Nutrients*, *10*, 615.
<https://doi.org/10.3390/nu10050615>
- Cyr, M., Sotnikova, T. D., Gainetdinov, R. R., Caron, M. G., Cyr, M., Sotnikova, T. D., Gainetdinov, R. R., & Caron, M. G. (2006). Dopamine enhances motor and neuropathological consequences of polyglutamine expanded huntingtin. *The FASEB Journal*, *20*(14), 2541–2543. <https://doi.org/10.1096/fj.06-6533fje>
- Dalley, J. W., & Roiser, J. P. (2012). Dopamine, serotonin and impulsivity.

- Neuroscience*, 215, 42–58. <https://doi.org/10.1016/j.neuroscience.2012.03.065>
- Dalton, G. L., Wang, N. Y., Phillips, A. G., & Floresco, S. B. (2016). Behavioral/Cognitive Multifaceted Contributions by Different Regions of the Orbitofrontal and Medial Prefrontal Cortex to Probabilistic Reversal Learning. *The Journal of Neuroscience*, 36(6), 1996–2006. <https://doi.org/10.1523/JNEUROSCI.3366-15.2016>
- Damasio, H., Grabowski, T., Frank, R., Galaburda, A. M., & Damasio, A. R. (1994). The Return of Phineas Gage: Clues About the Brain from the Skull of a Famous Patient. *Science*, 264, 1102–1105. <http://science.sciencemag.org/>
- Daniel, M. L., Cocker, P. J., Lacoste, J., Mar, A. C., Houeto, J. L., Belin-Rauscent, A., & Belin, D. (2017). The anterior insula bidirectionally modulates cost-benefit decision-making on a rodent gambling task. *European Journal of Neuroscience*, 46, 2620–2628. <https://doi.org/10.1111/ejn.13689>
- Darrell, J., Horn, V., Grafton, S. T., & Miller, M. B. (2008). Individual Variability in Brain Activity: A Nuisance or an Opportunity? *Brain Imaging Behav*, 2(4), 327–334. <https://doi.org/10.1007/s11682-008-9049-9>
- Daumas, S., Halley, H., & Lassalle, J. M. (2004). Disruption of hippocampal CA3 network: Effects on episodic-like memory processing in C57BL/6J mice. *European Journal of Neuroscience*, 20(2), 597–600. <https://doi.org/10.1111/j.1460-9568.2004.03484.x>
- David Klonsky, E., & May, A. (2000). Rethinking Impulsivity in Suicide. *Suicide and Life-Threatening Behavior*, 40(6), 612–613.
- De Chaumont, F., Coura, R. D.-S., Serreau, P., Cressant, A., Chabout, J., Granon, S., & Olivo-Marin, J.-C. (2012a). computerized video analysis of social interactions in mice. *Articles*, 410(4). <https://doi.org/10.1038/nMeth.1924>
- De Chaumont, F., Coura, R. D. S., Serreau, P., Cressant, A., Chabout, J., Granon, S., & Olivo-Marin, J. C. (2012b). Computerized video analysis of social interactions in mice. *Nature Methods*, 9(4), 410–417. <https://doi.org/10.1038/nmeth.1924>
- De Wit, S., Kosaki, Y., Walter Balleine, B., & Dickinson, A. (2006). Dorsomedial

- Prefrontal Cortex Resolves Response Conflict in Rats. *The Journal of Neuroscience*, 26(19), 5224–5229. <https://doi.org/10.1523/JNEUROSCI.5175-05.2006>
- Delaere, F., Akaoka, H., De Vadder, F., Duchamp, A., & Mithieux, G. (2013). Portal glucose influences the sensory, cortical and reward systems in rats. *European Journal of Neuroscience*, 38(10), 3476–3486. <https://doi.org/10.1111/ejn.12354>
- Delatour, B., & Gisquet-Verrier, P. (1996). Prelimbic cortex specific lesions disrupt delayed-variable response tasks in the rat. *Behavioral Neuroscience*, 110(6), 1282–1298. <https://doi.org/10.1037/0735-7044.110.6.1282>
- Dias-Ferreira, E., Sousa, J. C., Melo, I., Morgado, P., Mesquita, A. R., Cerqueira, J. J., Costa, R. M., & Sousa, N. (2009). Chronic stress causes frontostriatal reorganization and affects decision-making. *Science*, 325(5940), 621–625. <https://doi.org/10.1126/science.1171203>
- DiNicolantonio, J. J., O'Keefe, J. H., & Wilson, W. L. (2018). Sugar addiction: Is it real? A narrative review. *British Journal of Sports Medicine*, 52(14), 910–913. <https://doi.org/10.1136/bjsports-2017-097971>
- Domenech, P., Redouté, J., Koechlin, E., & Dreher, J. C. (2018). The Neuro-Computational Architecture of Value-Based Selection in the Human Brain. *Cerebral Cortex*, 28(2), 585–601. <https://doi.org/10.1093/cercor/bhw396>
- Doya, K. (2008). Modulators of decision making. *Nature Neuroscience*, 11(4), 410–416. <https://doi.org/10.1038/nn2077>
- Drevets, W. C., & Raichle, M. E. (1998). Suppression of Regional Cerebral Blood during Emotional versus Higher Cognitive Implications for Interactions between Emotion and Cognition. *Cognition and Emotion*, 12(3), 353–385. <https://doi.org/10.1080/026999398379646>
- Droutman, V., Bechara, A., Read, S. J., Mazzola, V., Chang, L. J., & Noonan, M. P. (2015). Roles of the Different Sub-Regions of the Insular Cortex in Various Phases of the Decision-Making Process. *Frontiers in Behavioral Neuroscience*, 9(309), 1–14.

<https://doi.org/10.3389/fnbeh.2015.00309>

Eiden, L. E., & Weihe, E. (2011). VMAT2: a dynamic regulator of brain monoaminergic neuronal function interacting with drugs of abuse. *Ann N Y Acad Sci*, *1216*, 86–98. <https://doi.org/10.1111/j.1749-6632.2010.05906.x>

Erbaş, O., Erdoğan, M. A., Khalilnezhad, A., Solmaz, V., Gürkan, F. T., Yiğittürk, G., Eroglu, H. A., & Taskiran, D. (2018). Evaluation of long-term effects of artificial sweeteners on rat brain: a biochemical, behavioral, and histological study. *Journal of Biochemical and Molecular Toxicology*, *32*(6).

<https://doi.org/10.1002/jbt.22053>

Ernst, M., & Paulus, M. P. (2005). Neurobiology of decision making: A selective review from a neurocognitive and clinical perspective. In *Biological Psychiatry* (Vol. 58, Issue 8, pp. 597–604). <https://doi.org/10.1016/j.biopsych.2005.06.004>

Esmaili, V., & Diamond, M. E. (2019). Neuronal Correlates of Tactile Working Memory in Prefrontal and Vibrissal Somatosensory Cortex. *Cell Reports*, *27*(11), 3167–3181.e5. <https://doi.org/10.1016/j.celrep.2019.05.034>

Esslinger, C., Englisch, S., Inta, D., Rausch, F., Schirmbeck, F., Mier, D., Kirsch, P., Meyer-Lindenberg, A., & Zink, M. (2012). Ventral striatal activation during attribution of stimulus saliency and reward anticipation is correlated in unmedicated first episode schizophrenia patients. *Schizophrenia Research*, *140*(1–3), 114–121. <https://doi.org/10.1016/j.schres.2012.06.025>

Farrer, C., & Frith, C. D. (2002). Experiencing oneself vs another person as being the cause of an action: The neural correlates of the experience of agency. *NeuroImage*, *15*(3), 596–603. <https://doi.org/10.1006/nimg.2001.1009>

Fatahi, Z., Haghparast, A., Khani, A., & Kermani, M. (2018). Functional connectivity between anterior cingulate cortex and orbitofrontal cortex during value-based decision making. *Neurobiol Learn Mem*, *147*, 74–78. <https://doi.org/10.1016/j.nlm.2017.11.014>

Faure, A., Nosjean, A., Pittaras, E., Duchêne, A., Andrieux, A., Gory-Fauré, S., Charvériat,

- M., & Granon, S. (2019). Dissociated features of social cognition altered in mouse models of schizophrenia: Focus on social dominance and acoustic communication. *Neuropharmacology*, 159. <https://doi.org/10.1016/j.neuropharm.2018.09.009>
- Faye, C., Hen, R., Guiard, B. P., Denny, C. A., Gardier, A. M., Mendez-David, I., & David, D. J. (2020). Rapid Anxiolytic Effects of RS67333, a Serotonin Type 4 Receptor Agonist, and Diazepam, a Benzodiazepine, Are Mediated by Projections From the Prefrontal Cortex to the Dorsal Raphe Nucleus. In *Biological Psychiatry* (Vol. 87, Issue 6). Society of Biological Psychiatry. <https://doi.org/10.1016/j.biopsych.2019.08.009>
- Feijó, F. de M., Ballard, C. R., Foletto, K. C., Batista, B. A. M., Neves, A. M., Ribeiro, M. F. M., & Bertoluci, M. C. (2013). Saccharin and aspartame, compared with sucrose, induce greater weight gain in adult Wistar rats, at similar total caloric intake levels. *Appetite*, 60(1), 203–207. <https://doi.org/10.1016/j.appet.2012.10.009>
- Feldmanhall, O., Glimcher, P., Baker, A. L., & Phelps, E. A. (2016). Emotion and Decision-Making Under Uncertainty: Physiological arousal predicts increased gambling during ambiguity but not risk. *J Exp Psychol Gen*, 145(10), 1255–1262. <https://doi.org/10.1037/xge0000205>
- Fellows, L. K. (2016). The Neuroscience of Human Decision-Making Through the Lens of Learning and Memory. *Behavioral Neuroscience of Learning and Memory*, 231–251. <https://doi.org/10.1007/7854>
- Ferenczi, E. A., Zalocusky, K. A., Liston, C., Grosenick, L., Warden, M. R., Amatya, D., Katovich, K., Mehta, H., Patenaude, B., Ramakrishnan, C., Kalanithi, P., Etkin, A., Knutson, B., Glover, G. H., & Deisseroth, K. (2016). Prefrontal cortical regulation of brainwide circuit dynamics and reward-related behavior. *Science*, 351(6268), 41–54. <https://doi.org/10.1126/science.aac9698>
- Fernandes, C., Gonçalves, A., Pasion, R., Ferreira-Santos, F., Barbosa, F., Martins, I., & Marques-Teixeira, J. (2018). Age-related changes in social decision-making: An

- electrophysiological analysis of unfairness evaluation in the Ultimatum Game. *Neuroscience Letters*, *692*, 122–126. <https://doi.org/10.1016/j.neulet.2018.10.061>
- Fernstrom, J. D., Munger, S. D., Sclafani, A., de Araujo, I. E., Roberts, A., & Molinary, S. (2012). Mechanisms for Sweetness. *J. Nutr*, *142*, 1134–1141. <https://doi.org/10.3945/jn.111.149567>
- Figlewicz, D. P., Bennett-Jay, J. L., Kittleson, S., Sipols, A. J., & Zavosh, A. (2011). Sucrose self-administration and CNS activation in the rat. *American Journal of Physiology. Regulatory, Integrative and Comparative Physiology*, *300*(4), R876–R884. <https://doi.org/10.1152/ajpregu.00655.2010>
- Fitoussi, A., Renault, P., Le Moine, C., Coutureau, E., Cador, M., & Dellu-Hagedorn, F. (2018). Inter-individual differences in decision-making, flexible and goal-directed behaviors: novel insights within the prefronto-striatal networks. *Brain Structure and Function*, *223*(2), 897–912. <https://doi.org/10.1007/s00429-017-1530-z>
- Fiuzat, E. C., Rhodes, S. E. V., & Murray, E. A. (2017). The role of orbitofrontal-amygdala interactions in updating action-outcome valuations in macaques. *Journal of Neuroscience*, *37*(9), 2463–2470. <https://doi.org/10.1523/JNEUROSCI.1839-16.2017>
- Fletcher, M. L., Ogg, M. C., Lu, X. L., Robert, X., Ogg, J., & Boughter, J. D. (2017). Overlapping Representation of Primary Tastes in a Defined Region of the Gustatory Cortex. *Journal of Neurophysiology*, *37*, 7595–7605. <https://doi.org/10.1523/JNEUROSCI.0649-17.2017>
- Flores-Barrera, E., Thomases, D. R., Heng, L.-J., Cass, D. K., Caballero, A., & Tseng, K. Y. (2013). Late adolescent expression of GluN2B transmission in the prefrontal cortex is input-specific and requires postsynaptic PKA and D1 dopamine receptor signaling. *Biol Psychiatry*, *75*(6), 508–516. <https://doi.org/10.1016/j.biopsych.2013.07.033>
- Floresco, S. B. (2015). The nucleus accumbens: An interface between cognition, emotion, and action. *Annual Review of Psychology*, *66*(September 2014), 25–32.

<https://doi.org/10.1146/annurev-psych-010213-115159>

Floresco, S. B., West, A. R., Ash, B., Moorel, H., & Grace, A. A. (2003). Afferent modulation of dopamine neuron firing differentially regulates tonic and phasic dopamine transmission. *Nature Neuroscience*, *6*(9), 968–973.

<https://doi.org/10.1038/nn1103>

Florian, C., Mons, N., & Rouillet, P. (2006). CREB antisense oligodeoxynucleotide administration into the dorsal hippocampal CA3 region impairs long-but not short-term spatial memory in mice *Learning & Memory* 465. *Learning and Memory*, *13*, 465–472. <https://doi.org/10.1101/lm.249306>

Foote, S. L., Berridge, C. W., Adams, L. M., & Pineda, J. A. (1991). Electrophysiological evidence for the involvement of the locus coeruleus in alerting, orienting, and attending. *Progress in Brain Research*, *88*(C), 521–532.

[https://doi.org/10.1016/S0079-6123\(08\)63831-5](https://doi.org/10.1016/S0079-6123(08)63831-5)

Foote, Stephen L, Bloom, F. E., Aston-Jones, G., & Vining, A. (1983). Nucleus Locus Ceruleus: New Evidence of Anatomical and Physiological Specificity. In *PHYSIOLOGICAL REVIEWS* (Vol. 63). <http://physrev.physiology.org/>

Ford, H. E., Peters, V., Martin, N. M., Sleeth, M. L., Ghatei, M. A., Frost, G. S., & Bloom, S. R. (2011). Effects of oral ingestion of sucralose on gut hormone response and appetite in healthy normal-weight subjects. *European Journal of Clinical Nutrition*, *65*(4), 508–513. <https://doi.org/10.1038/ejcn.2010.291>

Fowler, S. P. G. (2016). Low-calorie sweetener use and energy balance: Results from experimental studies in animals, and large-scale prospective studies in humans. *Physiology and Behavior*, *164*, 517–523.

<https://doi.org/10.1016/j.physbeh.2016.04.047>

Fox, C. A., Mansour, A., Thompson, R. C., Bunzow, J. R., Civelli, O., & Watson, S. J. (1993). The Distribution of Dopamine D2 Receptor Heteronuclear RNA (hnRNA) in the Rat Brain. In *Journal of Chemical Neuroanatomy* (Vol. 6).

Frazier, C. R. M., Mason, P., Zhuang, X., & Beeler, J. A. (2008). Sucrose exposure in

- early life alters adult motivation and weight gain. *PloS One*, 3(9), e3221.
<https://doi.org/10.1371/journal.pone.0003221>
- Freund, N., Macgillivray, H. T., Thompson, B. S., Lukkes, J. L., Stanis, J. J., Brenhouse, H. C., & Andersen, S. L. (2014). Sex-dependent changes in ADHD-like behaviors in juvenile rats following cortical dopamine depletion HHS Public Access. *Behav Brain Res*, 270, 357–363. <https://doi.org/10.1016/j.bbr.2014.05.024>
- Fuhrmann, D., Knoll, L. J., & Blakemore, S. J. (2015). Adolescence as a Sensitive Period of Brain Development. *Trends in Cognitive Sciences*, 19(10), 558–566.
<https://doi.org/10.1016/j.tics.2015.07.008>
- Fujita, Y., Wideman, R. D., Speck, M., Asadi, A., King, D. S., Webber, T. D., Haneda, M., & Kieffer, T. J. (2009). Incretin release from gut is acutely enhanced by sugar but not by sweeteners in vivo. *Am J Physiol Endocrinol Metab*, 296, 473–479.
<https://doi.org/10.1152/ajpendo.90636.2008>.-Glucose-dependent
- Gabbott, P. L. A., Warner, T. A., Jays, P. R. L., & Bacon, S. J. (2003). Areal and synaptic interconnectivity of prelimbic (area 32), infralimbic (area 25) and insular cortices in the rat. *Brain Research*, 993, 59–71.
<https://doi.org/10.1016/j.brainres.2003.08.056>
- Gallagher, M., & Chiba, A. A. (1996). The amygdala and emotion. In *Current Opinion in Neurobiology* (Vol. 6). [https://doi.org/10-1016/s0959-4388\(96\)80076-6](https://doi.org/10-1016/s0959-4388(96)80076-6)
- Gamache, P., Ryan, E., Svendsen, C., Murayama, K., & Acworth, I. N. (1993). Simultaneous measurement of monoamines, metabolites and amino acids in brain tissue and microdialysis perfusates. *Journal of Chromatography B: Biomedical Sciences and Applications*, 614(2), 213–220.
[https://doi.org/10.1016/0378-4347\(93\)80311-Q](https://doi.org/10.1016/0378-4347(93)80311-Q)
- Gardner, M. P. H., & Fontanini, A. (2014). Encoding and Tracking of Outcome-Specific Expectancy in the Gustatory Cortex of Alert Rats. *Journal of Neuroscience*, 34(39), 13000–13017. <https://doi.org/10.1523/JNEUROSCI.1820-14.2014>
- Gaspar, P., Bloch, B., & Le Moine, C. (1995). D1 and D2 Receptor Gene Expression in

- the Rat Frontal Cortex: Cellular Localization in Different Classes of Efferent Neurons. *European Journal of Neuroscience*, 7(5), 1050–1063.
<https://doi.org/10.1111/j.1460-9568.1995.tb01092.x>
- Geier, C. F., Terwilliger, R., Teslovich, T., Velanova, K., & Luna, B. (2010). Immaturities in Reward Processing and Its Influence on Inhibitory Control in Adolescence. *Cerebral Cortex*, 20, 1613–1629. <https://doi.org/10.1093/cercor/bhp225>
- Giedd, J. N., Blumenthal, J., Jeffries, N. O., X., C. F., Liu, H., Zijdenbos, A., Paus, T., Evans, A. C., & Rapoport, J. L. (1969). Brain development during childhood and adolescence: a longitudinal MRI study. *Applied Physics Letters*, 14(2), 59–61.
<https://doi.org/10.1063/1.1652711>
- Gogolla, N. (2017). The insular cortex. *Current Biology*, 27, 580–586.
<https://doi.org/10.1016/j.cub.2017.05.010>
- Gogtay, N., Giedd, J. N., Lusk, L., Hayashi, K. M., Greenstein, D., Vaituzis, A. C., Nugent Iii, T. F., Herman, D. H., Clasen, L. S., Toga, A. W., Rapoport, J. L., & Thompson, P. M. (2004). Dynamic mapping of human cortical development during childhood through early adulthood. *PNAS*, 101(21), 8174–8179.
www.pnas.org/cgi/doi/10.1073/pnas.0402680101
- Goodman, E. L., Breithaupt, L., Watson, H. J., Peat, C. M., Baker, J. H., Bulik, C. M., & Brownley, K. A. (2018). Sweet taste preference in binge-eating disorder: A preliminary investigation. *Eating Behaviors*, 28(April 2017), 8–15.
<https://doi.org/10.1016/j.eatbeh.2017.11.005>
- Grace, A. A., Floresco, S. B., Goto, Y., & Lodge, D. J. (2007). Regulation of firing of dopaminergic neurons and control of goal-directed behaviors. *Trends in Neurosciences*, 30(5), 220–227. <https://doi.org/10.1016/j.tins.2007.03.003>
- Granon, S., Vidal, C., Thinus-Blanc, C., Changeux, J. P., & Poucet, B. (1994). Working memory, response selection, and effortful processing in rats with medial prefrontal lesions. *Behavioral Neuroscience*, 108(5), 883–891.
<https://doi.org/10.1037/0735-7044.108.5.883>

- Granon, S, Passetti, F., Thomas, K. L., Dalley, J. W., Everitt, B. J., & Robbins, T. W. (2000). Enhanced and impaired attentional performance after infusion of D1 dopaminergic receptor agents into rat prefrontal cortex. *The Journal of Neuroscience: The Official Journal of the Society for Neuroscience*, *20*(3), 1208–1215. <https://doi.org/10.1038/nrg1871>
- Granon, Sylvie, & Changeux, J.-P. (2012). Deciding between conflicting motivations: What mice make of their prefrontal cortex. *Behavioural Brain Research*, *229*, 419–426. <https://doi.org/10.1016/j.bbr.2011.11.011>
- Granon, Sylvie, Faure, P., & Changeux, J. P. (2003). Executive and social behaviors under nicotinic receptor regulation. *Proceedings of the National Academy of Sciences of the United States of America*, *100*(16), 9596–9601. <https://doi.org/10.1073/pnas.1533498100>
- Granon, Sylvie, & Floresco, S. (2009). Functional neuroanatomy of flexible behaviors in mice and rats. *Endophenotypes of Psychiatric and Neurodegenerative Disorders in Rodent Models*, 83–103.
- Granon, Sylvie, & Poucet, B. (1995). Medial Prefrontal Lesions in the Rat and Spatial Navigation: Evidence for Impaired Planning. *Behavioral Neuroscience*, *109*(3), 474–484. <https://doi.org/10.1037/0735-7044.109.3.474>
- Grant, S., Contoreggi, C., & London, E. D. (2000). Drug abusers show impaired performance in a laboratory test of decision making. In *Neuropsychologia* (Vol. 38, Issue 8, pp. 1180–1187). [https://doi.org/10.1016/S0028-3932\(99\)00158-X](https://doi.org/10.1016/S0028-3932(99)00158-X)
- Green, E., & Murphy, C. (2012). Altered processing of sweet taste in the brain of diet soda drinkers. *Physiol Behav*, *107*(4), 560–567. <https://doi.org/10.1016/j.physbeh.2012.05.006>
- Gremel, C. M., & Costa, R. M. (2013). Orbitofrontal and striatal circuits dynamically encode the shift between goal-directed and habitual actions HHS Public Access. *Nat Commun*, *4*, 2264. <https://doi.org/10.1038/ncomms3264>
- Grice, H. C., & Goldsmith, L. A. (2000). Sucralose - An overview of the toxicity data.

- Food and Chemical Toxicology*, 38(SUPPL.2), 1–6. [https://doi.org/10.1016/s0278-6915\(00\)00023-5](https://doi.org/10.1016/s0278-6915(00)00023-5)
- Guldin, W. O., Pritzel, M., & Markowitsch, H. J. (1981). Prefrontal cortex of the mouse defined as cortical projection area of the thalamic mediodorsal nucleus. *Brain Behav Evol.*, 19, 93–107. <https://doi.org/10.1159/000121636>
- Gunaydin, L. A., & Deisseroth, K. (2014). Dopaminergic dynamics contributing to social behavior. *Cold Spring Harbor Symposia on Quantitative Biology*, 79, 221–227. <https://doi.org/10.1101/sqb.2014.79.024711>
- Gunaydin, L. A., Grosenick, L., Finkelstein, J. C., Kauvar, I. V., Fenno, L. E., Adhikari, A., Lammel, S., Mirzabekov, J. J., Airan, R. D., Zalocusky, K. A., Tye, K. M., Anikeeva, P., Malenka, R. C., & Deisseroth, K. (2014). Natural neural projection dynamics underlying social behavior. *Cell*, 157(7), 1535–1551. <https://doi.org/10.1016/j.cell.2014.05.017>
- Gupta, R., Duff, M. C., Denburg, N. L., Cohen, N. J., Bechara, A., & Tranel, D. (2009). Declarative memory is critical for sustained advantageous complex decision-making. *Neuropsychologia*, 47(7), 1686–1693. <https://doi.org/10.1016/j.neuropsychologia.2009.02.007>
- Gupta, R., Koscik, T. R., Bechara, A., & Tranel, D. (2011). The amygdala and decision-making. *Neuropsychologia*, 49(4), 760–766. <https://doi.org/10.1016/j.neuropsychologia.2010.09.029>
- Hadland, K. A., Rushworth, M. F. S., Gaffan, D., Passingham, R. E., & Rushworth, M. F. S. (2002). The Anterior Cingulate and Reward-Guided Selection of Actions. *J Neurophysiol*, 89, 1161–1164. <https://doi.org/10.1152/jn.00634.2002>
- Hakim, J. D., & Keay, K. A. (2019). Prolonged ad libitum access to low-concentration sucrose changes the neurochemistry of the nucleus accumbens in male Sprague-Dawley rats. *Physiology & Behavior*, 201, 95–103. <https://doi.org/10.1016/j.physbeh.2018.12.016>
- Hamilton, R. B., & Norgren, R. (1984). Central projections of gustatory nerves in the

- rat. *Journal of Comparative Neurology*, 222(4), 560–577.
<https://doi.org/10.1002/cne.902220408>
- Hampton, W. H., Alm, K. H., Venkatraman, V., Nugiel, T., & Olson, I. R. (2017). Dissociable Frontostriatal White Matter Connectivity Underlies Reward and Motor Impulsivity HHS Public Access. *Neuroimage*, 150, 336–343.
<https://doi.org/10.1016/j.neuroimage.2017.02.021>
- Hantzidiamantis, P. J., & Lappin, S. L. (2020). Physiology, Glucose. In *StatPearls*. StatPearls Publishing. <http://www.ncbi.nlm.nih.gov/pubmed/31424785>
- Harrison, D., Stevens, B., Bueno, M., Yamada, J., Adams-Webber, T., Beyene, J., & Ohlsson, A. (2010). Efficacy of sweet solutions for analgesia in infants between 1 and 12 months of age: a systematic review. *Arch Dis Child*, 95, 406–413.
<https://doi.org/10.1136/adc.2009.174227>
- Hauber, W., & Sommer, S. (2009). Prefrontostriatal circuitry regulates effort-related decision making. *Cerebral Cortex*, 19(10), 2240–2247.
<https://doi.org/10.1093/cercor/bhn241>
- Havelock, J. C., Auchus, R. J., & Rainey, W. E. (2004). The rise in adrenal androgen biosynthesis: Adrenarche. *Seminars in Reproductive Medicine*, 22(4), 337–347.
<https://doi.org/10.1055/s-2004-861550>
- Heshmati, M., & Russo, S. J. (2015). Anhedonia and the brain reward circuitry in depression. *Curr Behav Neurosci Rep*, 2, 146–153.
<https://doi.org/10.1007/s40473-015-0044-3>
- Hikosaka, O., Nakamura, K., Sakai, K., & Nakahara, H. (2002). Central mechanisms of motor skill learning. In *Current Opinion in Neurobiology* (Vol. 12, Issue 2, pp. 217–222). Elsevier Ltd. [https://doi.org/10.1016/S0959-4388\(02\)00307-0](https://doi.org/10.1016/S0959-4388(02)00307-0)
- Höflich, A., Michenthaler, P., Kasper, S., & Lanzenberger, R. (2019). Circuit Mechanisms of Reward, Anhedonia, and Depression. *International Journal of Neuropsychopharmacology*, 22(2), 105–118. <https://doi.org/10.1093/ijnp/pyy081>
- Holec, V., Pirot, H. L., Euston, D. R., Roberts, A., & Wallis, J. D. (2014). Not all effort is

- equal: the role of the anterior cingulate cortex in different forms of effort-reward decisions. *Frontiers in Behavioral Neuroscience*, *8*(12), 1–17.
<https://doi.org/10.3389/fnbeh.2014.00012>
- Holesh, J. E., & Martin, A. (2020). Physiology, Carbohydrates. In *StatPearls*. StatPearls Publishing. <http://www.ncbi.nlm.nih.gov/pubmed/29083823>
- Holland, P. C., & Gallagher, M. (2004). Amygdala-frontal interactions and reward expectancy. *Current Opinion in Neurobiology*, *14*, 148–155.
<https://doi.org/10.1016/j.conb.2004.03.007>
- Hollerman, J. R., & Schultz, W. (1998). Dopamine neurons report an error in the temporal prediction of reward during learning. *Nature Neuroscience*, *1*(4), 304–309. <https://doi.org/10.1038/1124>
- Homberg, J. R., Karel, P., & Verheij, M. M. M. (2014). Individual differences in cocaine addiction: Maladaptive behavioural traits. *Addiction Biology*, *19*(4), 517–528.
<https://doi.org/10.1111/adb.12036>
- Hoops, D., & Flores, C. (2018). Making Dopamine Connections in Adolescence. *Trends in Neurosciences*, *40*(12), 709–719. <https://doi.org/10.1016/j.tins.2017.09.004>
- Hoops, D., Reynolds, L. M., Restrepo-Lozano, J. M., & Flores, C. (2018). Dopamine development in the mouse orbital prefrontal cortex is protracted and sensitive to amphetamine in adolescence. *ENeuro*, *5*(1), 1–9.
<https://doi.org/10.1523/ENEURO.0372-17.2017>
- Hoover, W. B., & Vertes, R. P. (2007). Anatomical analysis of afferent projections to the medial prefrontal cortex in the rat. *Brain Structure and Function*, *212*(2), 149–179.
<https://doi.org/10.1007/s00429-007-0150-4>
- Housden, C. R., O'sullivan, S. S., Joyce, E. M., Lees, A. J., & Roiser, J. P. (2010). Intact Reward Learning but Elevated Delay Discounting in Parkinson's Disease Patients With Impulsive-Compulsive Spectrum Behaviors. *Neuropsychopharmacology*, *35*, 2155–2164. <https://doi.org/10.1038/npp.2010.84>
- Howard, J. D., & Kahnt, T. (2017). Identity-Specific Reward Representations in

- Orbitofrontal Cortex Are Modulated by Selective Devaluation. *The Journal of Neuroscience*, *37*(10), 2627–2638. <https://doi.org/10.1523/JNEUROSCI.3473-16.2017>
- Howarth, C., Gleeson, P., & Attwell, D. (2012). Updated energy budgets for neural computation in the neocortex and cerebellum. *Journal of Cerebral Blood Flow & Metabolism*, *32*, 1222–1232. <https://doi.org/10.1038/jcbfm.2012.35>
- Howland, J. G., Taepavarapruk, P., & Phillips, A. G. (2002). Glutamate Receptor-Dependent Modulation of Dopamine Efflux in the Nucleus Accumbens by Basolateral, But Not Central, Nucleus of the Amygdala in Rats. *The Journal of Neuroscience*, *22*(3), 1137–1145. <https://doi.org/10.1523/JNEUROSCI.22-01137.2002>
- Hu, D., Cheng, L., & Jiang, W. (2018). Sugar-sweetened beverages consumption and the risk of depression: A meta-analysis of observational studies ☆. *Journal of Affective Disorders*, *245*, 348–355. <https://doi.org/10.1016/j.jad.2018.11.015>
- Ibañez, A., Gleichgerrcht, E., & Manes, F. (2010). Clinical effects of insular damage in humans. In *Brain structure & function* (Vol. 214, Issues 5–6, pp. 397–410). Springer. <https://doi.org/10.1007/s00429-010-0256-y>
- Ikemoto, S. (2010). Brain reward circuitry beyond the mesolimbic dopamine system: A neurobiological theory. *Neuroscience & Biobehavioral Reviews*, *35*(2), 129–150. <https://doi.org/10.1016/j.neubiorev.2010.02.001>
- Istin, M., Thiriet, N., & Solinas, M. (2017). Istin et al 1 Behavioral flexibility predicts increased ability to resist excessive methamphetamine self-administration
Running Title: Flexibility and METH addiction Corresponding Author Title: Flexibility and METH addiction Corresponding Author. *Addiction Biology*, *22*(4), 958–966. <https://doi.org/10.1111/adb.12384>
- Jacques, A., Chaaya, N., Beecher, K., Ali, S. A., Belmer, A., & Bartlett, S. (2019). The impact of sugar consumption on stress driven, emotional and addictive behaviors. In *Neuroscience and Biobehavioral Reviews* (Vol. 103, pp. 178–199).

- Elsevier Ltd. <https://doi.org/10.1016/j.neubiorev.2019.05.021>
- Jadhav, K. S., & Boutrel, B. (2019). Prefrontal cortex development and emergence of self-regulatory competence: the two cardinal features of adolescence disrupted in context of alcohol abuse. *European Journal of Neuroscience*, *50*(3), 2274–2281. <https://doi.org/10.1111/ejn.14316>
- Jasmin, L., Granato, A., & Ohara, P. T. (2004). Rostral Agranular Insular Cortex and Pain Areas of the Central Nervous System: A Tract-Tracing Study in the Rat. *Journal of Comparative Neurology*, *468*(3), 425–440. <https://doi.org/10.1002/cne.10978>
- Jenni, N. L., Larkin, J. D., & Floresco, S. B. (2017). Prefrontal Dopamine D1 and D2 Receptors Regulate Dissociable Aspects of Decision Making via Distinct Ventral Striatal and Amygdalar Circuits. *The Journal of Neuroscience*, *37*(26), 6200–6213. <https://doi.org/10.1523/JNEUROSCI.0030-17.2017>
- Jentsch, J. D., & Taylor, J. R. (1999). Impulsivity resulting from frontostriatal dysfunction in drug abuse: Implications for the control of behavior by reward-related stimuli. *Psychopharmacology*, *146*(4), 373–390. <https://doi.org/10.1007/PL00005483>
- Johansen, C. M., Reynolds, K. D., Xie, B., Unger, J. B., & Ames, S. L. (2019). Acculturation and sugar-sweetened beverage consumption among Hispanic adolescents: The moderating effect of impulsivity. *Appetite*, *134*(April 2018), 142–147. <https://doi.org/10.1016/j.appet.2018.12.026>
- Juraska, J. M., Sisk, C. L., & DonCarlos, L. L. (2013). Sexual differentiation of the adolescent rodent brain: Hormonal influences and developmental mechanisms. *Hormones and Behavior*, *64*, 203–210. <https://doi.org/10.1016/j.yhbeh.2013.05.010>
- Kahn, L. E., Peake, S. J., Dishion, T. J., Stormshak, E. A., & Pfeifer, J. H. (2015). Learning to Play It Safe (or Not): Stable and Evolving Neural Responses during Adolescent Risky Decision-making. *J Cogn Neurosci*, *27*(1), 1–26. https://doi.org/10.1162/jocn_a_00694

- Kalani, M. Y. S., Kalani, M. A., Gwinn, R., Keogh, B., & Tse, V. C. K. (2009). Embryological development of the human insula and its implications for the spread and resection of insular gliomas. *Neurosurgical Focus*, *27*(2), 1–6.
<https://doi.org/10.3171/2009.5.FOCUS0997>
- Kebabian, J. W. (1978). Multiple classes of dopamine receptors in mammalian central nervous system: The involvement of dopamine-sensitive adenylyl cyclase. *Life Sciences*, *23*(5), 479–483. [https://doi.org/10.1016/0024-3205\(78\)90157-1](https://doi.org/10.1016/0024-3205(78)90157-1)
- Kelley, A. E., & Berridge, K. C. (2002). The Neuroscience of Natural Rewards: Relevance to Addictive Drugs. *The Journal of Neuroscience*, *22*(9), 3306–3311.
<https://doi.org/10.1523/JNEUROSCI.22-09-03306.2002>
- Kema, I. P., Schellings, A. M. J., Hoppenbrouwers, C. J. M., Rutgers, H. M., de Vries, E. G. E., & Muskiet, F. A. J. (1993). High performance liquid chromatographic profiling of tryptophan and related indoles in body fluids and tissues of carcinoid patients. *Clinica Chimica Acta*, *221*(1–2), 143–158. [https://doi.org/10.1016/0009-8981\(93\)90029-4](https://doi.org/10.1016/0009-8981(93)90029-4)
- Khamassi, M., Quilodran, R., Enel, P., Dominey, P. F., & Procyk, E. (2015). Behavioral regulation and the modulation of information coding in the lateral prefrontal and cingulate cortex. *Cerebral Cortex*, *25*(9), 3197–3218.
<https://doi.org/10.1093/cercor/bhu114>
- Kircher, T. T. J., Senior, C., Phillips, M. L., Benson, P. J., Bullmore, E. T., Brammer, M., Simmons, A., Williams, S. C. R., Bartels, M., & David, A. S. (2000). Towards a functional neuroanatomy of self processing: effects of faces and words. *Cognitive Brain Research*, *10*, 133–144. [https://doi.org/10.1016/s0926-6410\(00\)00036-7](https://doi.org/10.1016/s0926-6410(00)00036-7)
- Kirchhoff, B. A., & Buckner, R. L. (2006). Functional-Anatomic Correlates of Individual Differences in Memory. *Neuron*, *51*(2), 263–274.
<https://doi.org/10.1016/j.neuron.2006.06.006>
- Klein, M. O., Battagello, D. S., Cardoso, A. R., Hauser, D. N., Bittencourt, J. C., & Correa, R. G. (2019). Dopamine: Functions, Signaling, and Association with Neurological

- Diseases. *Cellular and Molecular Neurobiology*, 39(1), 31–59.
<https://doi.org/10.1007/s10571-018-0632-3>
- Kolb, B., & Teskey, G. C. (2012). Age, experience, injury, and the changing brain. *Developmental Psychobiology*, 54(3), 311–325.
<https://doi.org/10.1002/dev.20515>
- Kolb, B., & Wishaw, I. Q. (2019). *Cerveau et comportement* (De boeck superieur (ed.)). <https://www.unitheque.com/cerveau-comportement/neurosciences-cognition/de-boeck-superieur/Livre/1787>
- Krawczyk, D. C. (2002). Contributions of the prefrontal cortex to the neural basis of human decision making. *Neuroscience and Biobehavioral Reviews*, 26, 631–664.
[https://doi.org/10.1016/s0149-7634\(02\)00021-0](https://doi.org/10.1016/s0149-7634(02)00021-0)
- Kusumoto-Yoshida, I., Liu, H., Chen, B. T., Fontanini, A., Bonci, A., & Huganir, R. L. (2015). Central role for the insular cortex in mediating conditioned responses to anticipatory cues. *PNAS*, 112(4), 1190–1195.
<https://doi.org/10.1073/pnas.1416573112>
- Laatikainen, L. M., Sharp, T., Harrison, P. J., & Tunbridge, E. M. (2013). Sexually Dimorphic Effects of Catechol-O-Methyltransferase (COMT) Inhibition on Dopamine Metabolism in Multiple Brain Regions. *PLoS ONE*, 8(4), 61839.
<https://doi.org/10.1371/journal.pone.0061839>
- Laffitte, A., Neiers, F., & Briand, L. (2014). Functional roles of the sweet taste receptor in oral and extraoral tissues. *Current Opinion*, 17(4), 379–385.
<https://doi.org/10.1097/MCO.0000000000000058>
- Lalumiere, R. T. (2014). Optogenetic dissection of amygdala functioning. *Frontiers in Behavioral Neuroscience*, 8(10), 1–7. <https://doi.org/10.3389/fnbeh.2014.00107>
- Land, B. B., Narayanan, N. S., Liu, R.-J., Gianessi, C. A., Brayton, C. E., Grimaldi, D., Sarhan, M., Guarnieri, D. J., Deisseroth, K., Aghajanian, G. K., & Dileone, R. J. (2014). Medial prefrontal D1 dopamine neurons control food intake. *Nat Commun*, 17(2), 248–253. <https://doi.org/10.1038/nn.3625>

- Larquet, M., Coricelli, G., Opolczynski, G., & Thibaut, F. (2009). Impaired decision making in schizophrenia and orbitofrontal cortex lesion patients. *Schizophrenia Research, 116*, 266–273. <https://doi.org/10.1016/j.schres.2009.11.010>
- Lavin, J. H., French, S. J., & Read, N. W. (1997). The effect of sucrose- and aspartame-sweetened drinks on energy intake, hunger and food choice of female, moderately restrained eaters. *International Journal of Obesity, 21*(1), 37–42. <https://doi.org/10.1038/sj.ijo.0800360>
- Le Heron, C., Plant, O., Manohar, S., Ang, Y.-S., Jackson, M., Lennox, G., Hu, M. T., Husain, M., & Hospital, J. R. (2018). Distinct effects of apathy and dopamine on effort-based decision-making in Parkinson's disease. *Brain, 141*, 1455–1469. <https://doi.org/10.1093/brain/awy110>
- LeDoux, J. (1992). The Amygdala. *Current Biology, 17*(20). <https://doi.org/10.1093/ojls/12.3.440>
- LeDoux, J. E. (2000). Emotion Circuits in the Brain. *Annu. Rev. Neurosci, 23*, 155–184. <https://doi.org/10.1146/ANNUREV.NEURO.23.1.155>
- Lee, A. A., & Owyang, C. (2017). Sugars, sweet taste receptors, and brain responses. *Nutrients, 9*(653), 1–13. <https://doi.org/10.3390/nu9070653>
- Lee, B., Gentry, R. N., Bissonette, G. B., Herman, R. J., Mallon, J. J., Bryden, D. W., Calu, D. J., Schoenbaum, G., Coutureau, E., Marchand, A. R., Khamassi, M., & Roeschid, M. R. (2018). Manipulating the revision of reward value during the intertrial interval increases sign tracking and dopamine release. *PLoS Biology, 16*(9), 1–20. <https://doi.org/10.1371/journal.pbio.2004015>
- Lee, P. C., & Dixon, J. B. (2017). Food for Thought: Reward Mechanisms and Hedonic Overeating in Obesity. *Current Obesity Reports, 6*(4), 353–361. <https://doi.org/10.1007/s13679-017-0280-9>
- Lemon, C. H. (2015). Perceptual and neural responses to sweet taste in humans and rodents. *Chemonsens Percept, 8*(2), 46–52. <https://doi.org/10.1007/s12078-015-9177-8>

- Lenoir, M., Serre, F., Cantin, L., & Ahmed, S. H. (2007). Intense sweetness surpasses cocaine reward. *PLoS ONE*, *2*(8). <https://doi.org/10.1371/journal.pone.0000698>
- Lenz, J. D., & Lobo, M. K. (2013). Optogenetic insights into striatal function and behavior. *Behavioural Brain Research*, *255*, 44–54. <https://doi.org/10.1016/j.bbr.2013.04.018>
- Leopoldo, A. S., Sugizaki, M. M., Lima-Leopoldo, A. P., Do Nascimento, A. F., Luvizotto, R. D. A. M., De Campos, D. H. S., Okoshi, K., Pai-Silva, M. D., Padovani, C. R., & Cicogna, A. C. (2010). Cardiac remodeling in a rat model of diet-induced obesity. *Canadian Journal of Cardiology*, *26*(8), 423–429. [https://doi.org/10.1016/S0828-282X\(10\)70440-2](https://doi.org/10.1016/S0828-282X(10)70440-2)
- Lesaint, F., Sigaud, O., Flagel, S. B., Robinson, T. E., & Khamassi, M. (2014). Modelling Individual Differences in the Form of Pavlovian Conditioned Approach Responses: A Dual Learning Systems Approach with Factored Representations. *PLoS Comput Biol*, *10*(2), 1003466. <https://doi.org/10.1371/journal.pcbi.1003466>
- Li, B.-J., Liu, P., Chu, Z., Shang, Y., Huan, M.-X., Dang, Y.-H., & Gao, C.-G. (2017). Social isolation induces schizophrenia-like behavior potentially associated with HINT1, NMDA receptor 1, and dopamine receptor 2. *NeuroReport*, *28*, 462–469. <https://doi.org/10.1097/WNR.0000000000000775>
- Li, X., Lu, Z.-L., D'argembeau, A., Ng, M., & Bechara, A. (2010). The Iowa Gambling Task in fMRI Images. *Human Brain Mapping*, *31*, 410–423. <https://doi.org/10.1002/hbm.20875>
- Lichtenberg, N. T., Pennington, Z. T., Holley, S. M., Greenfield, V. Y., Cepeda, X., Levine, M. S., & Wassum, K. M. (2017). Basolateral Amygdala to Orbitofrontal Cortex Projections Enable Cue-Triggered Reward Expectations. *The Journal of Neuroscience*, *37*(35), 8374–8384. <https://doi.org/10.1523/JNEUROSCI.0486-17.2017>
- Lien, L., Lien, N., Heyerdahl, S., Thoresen, M., & Bjertness, E. (2006). Consumption of soft drinks and hyperactivity, mental distress, and conduct problems among

- adolescents in Oslo, Norway. In *American Journal of Public Health* (Vol. 96, Issue 10, pp. 1815–1820). American Public Health Association.
<https://doi.org/10.2105/AJPH.2004.059477>
- Lindemann, B. (2001). Receptors and transduction in taste. *Nature*, *413*(6852), 219–225. <https://doi.org/10.1038/35093032>
- Lindemann, Bernd. (1996). Taste Reception. *Physiological Reviews*, *76*(3), 719–766.
<https://doi.org/10.1152/phyrev.1996.76.3.719>
- Lobo, M. K., Korb, S., Götzendorfer, S. J., Massaccesi, C., Sezen, P., Graf, I., Us Willeit, M., Eisenegger, C., & Silani, G. (2020). Dopaminergic and opioidergic regulation during anticipation and consumption of social and nonsocial rewards. *eLife*, 1–22.
<https://doi.org/10.7554/eLife.55797>
- Lovero, K. L., Simmons, A. N., Aron, J. L., & Paulus, M. P. (2009). Anterior Insular Cortex Anticipates Impending Stimulus Significance. *NeuroImage*, *43*(3), 976–983.
<https://doi.org/10.1016/j.neuroimage.2008.12.070>
- Lucantonio, F., Stalnaker, T. A., Shaham, Y., Niv, Y., Schoenbaum, G., & Author, N. N. (2013). The impact of orbitofrontal dysfunction on cocaine addiction NIH Public Access Author Manuscript. *Nat Neurosci*, *15*(3), 358–366.
<https://doi.org/10.1038/nn.3014>
- Lustig, R. H., Schmidt, L. A., & Brindis, C. D. (2012). The toxic truth about sugar. *Nature*, *482*(7383), 27–29. <https://doi.org/10.1038/482027a>
- Macoveanu, J., Fisher, P. M., Haahr, M. E., Frokjaer, V. G., Knudsen, G. M., & Siebner, H. R. (2014). Effects of selective serotonin reuptake inhibition on neural activity related to risky decisions and monetary rewards in healthy males. *NeuroIm*, *98*, 434–442. <https://doi.org/10.1016/j.neuroimage.2014.05.040>
- Magnuson, B. A., Carakostas, M. C., Moore, N. H., Poulos, S. P., & Renwick, A. G. (2016). Biological fate of low-calorie sweeteners. *Nutrition Reviews*, *74*(11), 670–689. <https://doi.org/10.1093/nutrit/nuw032>
- Maltais, S., Côte, S., Drolet, G., & Falardeau, P. (2000). Cellular colocalization of

- dopamine D1 mRNA and D2 receptor in rat brain using a D2 dopamine receptor specific polyclonal antibody. *Prog. Neuro. Psychopharmacol & Biol. Psychiat.*, *24*, 1127–1149. [https://doi.org/10.1016/s0278-5846\(00\)00125-1](https://doi.org/10.1016/s0278-5846(00)00125-1)
- Malvaez, M., Shieh, C., Murphy, M. D., Greenfield, V. Y., & Wassum, K. M. (2019). Distinct cortical-amygdala projections drive reward value encoding and retrieval HHS Public Access. *Nat Neurosci*, *22*(5), 762–769. <https://doi.org/10.1038/s41593-019-0374-7>
- Mammarella, N., Domenico, A. Di, Palumbo, R., & Fairfield, B. (2016). Noradrenergic modulation of emotional memory in aging. *Ageing Research Reviews*, *27*, 61–66. <https://doi.org/10.1016/j.arr.2016.03.004>
- Mann, J. J., Brent, D. A., & Arango, V. (2001). The neurobiology and genetics of suicide and attempted suicide: A focus on the serotonergic system. In *Neuropsychopharmacology* (Vol. 24, Issue 5, pp. 467–477). [https://doi.org/10.1016/S0893-133X\(00\)00228-1](https://doi.org/10.1016/S0893-133X(00)00228-1)
- Marquis, J. P., Killcross, S., & Haddon, J. E. (2007). Inactivation of the prelimbic, but not infralimbic, prefrontal cortex impairs the contextual control of response conflict in rats. *European Journal of Neuroscience*, *25*(2), 559–566. <https://doi.org/10.1111/j.1460-9568.2006.05295.x>
- Martin-Rodriguez, E., Guillen-Grima, F., Martí, A., & Brugos-Larumbe, A. (2015). Comorbidity associated with obesity in a large population: The APNA study. *Obesity Research and Clinical Practice*, *9*(5), 435–447. <https://doi.org/10.1016/j.orcp.2015.04.003>
- Maskos, U., Molles, B. E., Pons, S., Besson, M., Guiard, B. P., Guilloux, J. P., Evrard, A., Cazala, P., Cormier, A., Mameli-Engvall, M., Dufour, N., Cloëz-Tayarani, I., Bemelmans, A. P., Mallet, J., Gardier, A. M., David, V., Faure, P., Granon, S., & Changeux, J. P. (2005). Nicotine reinforcement and cognition restored by targeted expression of nicotinic receptors. *Nature*, *436*(7047), 103–107. <https://doi.org/10.1038/nature03694>

- Matsuo, K., Nicoletti, M., Nemoto, K., Hatch, J. P., Peluso, M. A. M., Nery, F. G., & Soares, J. C. (2009). A Voxel-Based Morphometry Study of Frontal Gray Matter Correlates of Impulsivity. *Human Brain Mapping, 30*, 1188–1195.
<https://doi.org/10.1002/hbm.20588>
- McCormick, C. M., Mathews, I. Z., Thomas, C., & Waters, P. (2010). Investigations of HPA function and the enduring consequences of stressors in adolescence in animal models. *Brain and Cognition, 72*(1), 73–85.
<https://doi.org/10.1016/j.bandc.2009.06.003>
- Mengod, G., Villaró, M. T., Landwehrmeyer, G. B., Martinez-Mir, M. I., Niznik, H. B., Sunahara, R. K., Seeman, P., O'Dowd, B. F., Probst, A., & Palacios, J. M. (1992). Visualization of dopamine D1, D2 and D3 receptor mRNA's in human and rat brain. *Neurochemistry International, 20*(SUPPL.), 33–43.
[https://doi.org/10.1016/0197-0186\(92\)90208-9](https://doi.org/10.1016/0197-0186(92)90208-9)
- Mergenthaler, P., Lindauer, U., Dienel, G. A., & Meisel, A. (2013). Sugar for the brain: the role of glucose in physiological and pathological brain function. *Trends Neurosci, 36*(10), 587–597. <https://doi.org/10.1016/j.tins.2013.07.001>
- Missale, C., Russel Nash, S., Robinson, S. W., Jaber, M., & Caron, M. G. (1998). Dopamine receptors: From structure to function. *Physiological Reviews, 78*(1), 189–225. <https://doi.org/10.1152/physrev.1998.78.1.189>
- Missier, F. Del, Mäntylä, T., Hansson, P., Bruine De Bruin, W., Parker, A. M., & Nilsson, L.-G. (2013). The Multifold Relationship Between Memory and Decision Making: An Individual-differences Study NIH Public Access. *J Exp Psychol Learn Mem Cogn, 39*(5), 1344–1364. <https://doi.org/10.1037/a0032379>
- Mitra, A., Lenglos, C., Martin, J., Mbende, N., Gagné, A., & Timofeeva, E. (2011). Sucrose modifies c-fos mRNA expression in the brain of rats maintained on feeding schedules. *Neuroscience, 192*, 459–474.
<https://doi.org/10.1016/j.neuroscience.2011.06.033>
- Miyazaki, K., Miyazaki, K. W., & Doya, K. (2011). Activation of dorsal raphe serotonin

- neurons underlies waiting for delayed rewards. *Journal of Neuroscience*, *31*(2), 469–479. <https://doi.org/10.1523/JNEUROSCI.3714-10.2011>
- Mogenson, G. J., Jones, D. L., & Yim, C. Y. (1980). From motivation to action : functional interface between the limbic system and the motor system. *Progress in Neurobiology*, *14*, 69–97.
- Mohebi, A., Pettibone, J. R., Hamid, A. A., Wong, J.-M., Vinson, L. T., Patriarchi, T., Tian, L., Kennedy, R. T., & Berke, J. D. (2019). Dissociable dopamine dynamics for learning and motivation. HHS Public Access. *Nature*, *570*(7759), 65–70. <https://doi.org/10.1038/s41586-019-1235-y>
- Moheet, A., Mangia, S., & Seaquist, E. R. (2015). Impact of diabetes on cognitive function and brain structure. *Annals of the New York Academy of Sciences*, *1353*(1), 60–71. <https://doi.org/10.1111/nyas.12807>
- Moscovitch, M., Cabeza, R., Winocur, G., & Nadel, L. (2016). Episodic Memory and Beyond: The Hippocampus and Neocortex in Transformation HHS Public Access. *Annu Rev Psychol*, *67*, 105–134. <https://doi.org/10.1146/annurev-psych-113011-143733>
- Moses, L. (2008). Serotonin : a review. *J. Vet. Pharmacol. Therap*, *31*, 187–199. <https://doi.org/10.1111/j.1365-2885.2008.00944.x.REVIEW>
- Mukherjee, A., & Caroni, P. (2018). Infralimbic cortex is required for learning alternatives to prelimbic promoted associations through reciprocal connectivity. *Nature Communications*, *9*, 1–14. <https://doi.org/10.1038/s41467-018-05318-x>
- Mulvihill, K. G. (2018). Presynaptic regulation of dopamine release: Role of the DAT and VMAT2 transporters. *Neurochemistry International*, *122*, 94–105. <https://doi.org/10.1016/j.neuint.2018.11.004>
- Murray, E. A., Moylan, E. J., Saleem, K. S., Basile, B. M., & Turchi, J. (2015). Specialized areas for value updating and goal selection in the primate orbitofrontal cortex. *ELife*, 1–18. <https://doi.org/10.7554/eLife.11695.001>
- Murray, J. D., Jaramillo, J., & Wang, X. J. (2017). Working memory and decision-

- making in a frontoparietal circuit model. *Journal of Neuroscience*, *37*(50), 12167–12186. <https://doi.org/10.1523/JNEUROSCI.0343-17.2017>
- Murray, R. D. (2017). Savoring Sweet: Sugars in Infant and Toddler Feeding. *Annals of Nutrition and Metabolism*, *70*(3), 38–46. <https://doi.org/10.1159/000479246>
- Must, A., Szabó, Z., Bódi, N., Szász, A., Janka, Z., & Kéri, S. (2006). Sensitivity to reward and punishment and the prefrontal cortex in major depression. *Journal of Affective Disorders*, *90*(2–3), 209–215. <https://doi.org/10.1016/j.jad.2005.12.005>
- Naneix, F., Tantot, F., Glangetas, C., Kaufling, J., Janthakhin, Y., Boitard, C., De Smedt-Peyrusse, V., Pape, J. R., Vancassel, S., Trifilieff, P., Georges, F., Coutureau, E., & Ferreira, G. (2017). Impact of early consumption of high-fat diet on the mesolimbic dopaminergic system. *ENeuro*, *4*(3). <https://doi.org/10.1523/ENEURO.0120-17.2017>
- Naneix, Fabien, Darlot, F., Coutureau, E., & Cador, M. (2016). Long-lasting deficits in hedonic and nucleus accumbens reactivity to sweet rewards by sugar overconsumption during adolescence. *European Journal of Neuroscience*, *43*(5), 671–680. <https://doi.org/10.1111/ejn.13149>
- Naneix, Fabien, Marchand, A. R., Pichon, A. A., Pape, J.-R. M., & Coutureau, E. (2013). Adolescent Stimulation of D2 Receptors Alters the Maturation of Dopamine-dependent Goal-Directed Behavior. *Neuropsychopharmacology*, *38*, 1566–1574. <https://doi.org/10.1038/npp.2013.55>
- Naneix, Fabien, Marchand, A. R., Scala, G. Di, Pape, J.-R., & Coutureau, E. (2012). Parallel Maturation of Goal-Directed Behavior and Dopaminergic Systems during Adolescence. *The Journal of Neuroscience*, *32*(46), 16223–16232. <https://doi.org/10.1523/JNEUROSCI.3080-12.2012>
- Naqvi, N. H., & Bechara, A. (2009). The hidden island of addiction: The insula evidence for the role of the insula in addiction. *Trends in Neuroscience*, *32*(1), 56–67. <https://doi.org/10.1016/j.tins.2008.09.009.The>
- Nautiyal, K. M., Tanaka, K. F., Barr, M. M., Tritschler, L., Le Dantec, Y., David, D. J.,

- Gardier, A. M., Blanco, C., Hen, R., & Ahmari, S. E. (2015). Distinct Circuits Underlie the Effects of 5-HT_{1B} Receptors on Aggression and Impulsivity. *Neuron*, *86*(3), 813–826. <https://doi.org/10.1016/j.neuron.2015.03.041>
- Nectow, A. R., Schneeberger, M., Zhang, H., Tessier-lavigne, M., Han, M., & Friedman, J. M. (2017). Identification of a Brainstem Circuit Controlling Feeding. *Cell*, *170*, 429–442. <https://doi.org/10.1016/j.cell.2017.06.045>
- Nelson, S. M., Dosenbach, N. U. F., Cohen, A. L., Wheeler, M. E., Schlaggar, B. L., & Petersen, S. E. (2010). Role of the anterior insula in task-level control and focal attention. *Brain Structure & Function*, *214*, 669–680. <https://doi.org/10.1007/s00429-010-0260-2>
- Neumann, J. Y., & Morgenstern, O. (1944). *Theory of games and economic behavior*.
- Noble, E. E., Hsu, T. M., Liang, J., Kanoski, S. E., Section, E. B., California, S., Angeles, L., & Angeles, L. (2019). Early life sugar consumption has long-term negative effects on memory function in male rats. *Nature Neuroscience*, *22*(4), 273–283. <https://doi.org/10.1080/1028415X.2017.1378851.Early>
- Norgren, R., & Leonard, C. M. (1971). Taste pathways in rat brainstem. *Science*, *173*(4002), 1136–1139. <https://doi.org/10.1126/science.173.4002.1136>
- Olds, J., & Milner, P. (1954). Positive Reinforcement Produced By Electrical Stimulation of Septal Area and Other Regions of Rat Brain. *Journal of Comparative and Physiological Psychology*, *47*(6), 419–427. <https://doi.org/10.1037/h0058775>
- Olivier-Van Stichelen, S., Rother, K. I., & Hanover, J. A. (2019). Maternal Exposure to Non-nutritive Sweeteners Impacts Progeny's Metabolism and Microbiome. *Frontiers in Microbiology*, *10*(1360), 1–13. <https://doi.org/10.3389/fmicb.2019.01360>
- OMS, W. H. O. (1965). *Health problems of adolescence*.
- OMS, W. H. O. (2018). Guideline: Sugars intake for adults and children. *World Health Organization*, *57*(6), 1716–1722. <https://doi.org/10.1007/s10773-018-3697-3>

- Otis, J. M., Namboodiri, V. M. K., Matan, A. M., Voets, E. S., Mohorn, E. P., Kosyk, O., Mchenry, J. A., Robinson, J. E., Resendez, S. L., Rossi, M. A., & Stuber, G. D. (2017). Prefrontal cortex output circuits guide reward seeking through divergent cue encoding. *Nature*, *543*(7643), 103–107. <https://doi.org/10.1038/nature21376>
- Oualian, C., & Gisquet-Verrier, P. (2010). The differential involvement of the prelimbic and infralimbic cortices in response conflict affects behavioral flexibility in rats trained in a new automated strategy-switching task. *Learning and Memory*, *17*, 654–668. <https://doi.org/10.1101/lm.1858010>
- Palombo, D. J., Keane, M. M., & Verfaellie, M. (2015). How does the hippocampus shape decisions? *Neurobiology of Learning and Memory*, *125*, 93–97. <https://doi.org/10.1016/j.nlm.2015.08.005>
- Panksepp, J. B., Lahvis, G. P., & Training Program, N. (2007). Social reward among juvenile mice. *The Authors Journal Compilation #, 6*, 661–671. <https://doi.org/10.1111/j.1601-183X.2006.00295.x>
- Parasuraman, R., & Jiang, Y. (2012). Individual differences in cognition, affect, and performance: Behavioral, neuroimaging, and molecular genetic approaches. *NeuroImage*, *59*(1), 70_82. <https://doi.org/10.1016/j.neuroimage.2011.04.040>
- Pase, M. P., Himali, J. J., Beiser, A. S., Aparicio, H. J., Satizabal, C. L., Vasan, R. S., Seshadri, S., & Jacques, P. F. (2017). Sugar and artificially sweetened beverages and the risks of incident stroke and dementia: A prospective cohort study. *Stroke*, *48*(5), 1139–1146. <https://doi.org/10.1161/STROKEAHA.116.016027>
- Paulus, M. P. (2005). Neurobiology of decision-making: Quo vadis? *Cognitive Brain Research*, *23*(1), 2–10. <https://doi.org/10.1016/j.cogbrainres.2005.01.001>
- Paus, T. (2001). Primate anterior cingulate cortex: Where motor control, drive and cognition interface. In *Nature Reviews Neuroscience* (Vol. 2, Issue 6, pp. 417–424). Nature Publishing Group. <https://doi.org/10.1038/35077500>
- Pavěl, D. (2017). A Dopamine Hypothesis of Autism Spectrum Disorder. *Developmental Neuroscience*, *39*(5), 355–360.

<https://doi.org/10.1159/000478725>

Pavlov, I. P. (1927). Conditioned Reflexes. An Investigation of the Physiological Activity of the Cerebral Cortex. *Annals of Neuroscience*, 17, 136–141.

<https://doi.org/10.2307/1134737>

Paxinos, G., & Franklin, K. B. J. (2004). Mouse Brain in Stereotaxic Coordinates. In *Academic Press* (Vol. 2nd). [https://doi.org/10.1016/S0306-4530\(03\)00088-X](https://doi.org/10.1016/S0306-4530(03)00088-X)

Peet, M. (2004). International variations in the outcome of schizophrenia and the prevalence of depression: a theoretical review in relation to national dietary practices: an ecological analysis. *British Journal of Psychiatry*, 184, 404–408.

<https://doi.org/10.1192/bjp.184.5.404>

Peng, Y., Gillis-Smith, S., Jin, H., Tränkner, D., Ryba, N. J. P., & Zuker, C. S. (2015). Sweet and bitter taste in the brain of awake behaving animals. *Nature*, 527(7579), 512–515. <https://doi.org/10.1038/nature15763>.

Petanjek, Z., Judaš, M., Šimić, G., Rašin, M. R., Uylings, H. B. M., Rakic, P., & Kostović, I. (2011). Extraordinary neoteny of synaptic spines in the human prefrontal cortex. *Proceedings of the National Academy of Sciences of the United States of America*, 108(32), 13281–13286. <https://doi.org/10.1073/pnas.1105108108>

Petrides, M., Tomaiuolo, F., Yeterian, E. H., & Pandya, D. N. (2012). The prefrontal cortex: Comparative architectonic organization in the human and the macaque monkey brains. *Cortex*, 48, 46–57. <https://doi.org/10.1016/j.cortex.2011.07.002>

Pickens, C. L., Saddoris, M. P., Setlow, B., Gallagher, M., Holland, P. C., & Schoenbaum, G. (2003). Behavioral/Systems/Cognitive Different Roles for Orbitofrontal Cortex and Basolateral Amygdala in a Reinforcer Devaluation Task. *The Journal of Neuroscience*, 23(35), 11078–11084. <https://doi.org/10.1523/JNEUROSCI.23-35611078.2003>

Pitman, R. K., & Delahanty, D. L. (2005). Conceptually driven pharmacologic approaches to acute trauma. *CNS Spectrums*, 10(2), 99–106.

<https://doi.org/10.1017/S109285290001943X>

- Pittaras, E. C., Faure, A., Leray, X., Moraitopoulou, E., Cressant, A., Rabat, A. A., Meunier, C., Fossier, P., & Granon, S. (2016). Neuronal nicotinic receptors are crucial for tuning of E/I balance in prelimbic cortex and for decision-making processes. *Frontiers in Psychiatry*, *7*(171), 1–17.
<https://doi.org/10.3389/fpsy.2016.00171>
- Pittaras, E., Callebert, J., Dorey, R., Chennaoui, M., Granon, S., Rabat, A., Biochimie, S. De, & Lariboisière, H. (2018). *Original Article Mouse Gambling Task reveals differential effects of acute sleep debt on decision-making and associated neurochemical changes. (2018)*, 1–14. <https://doi.org/10.1093/sleep/zsy168>
- Pittaras, E., Callebert, J., Mounir, C., Rabat, A., & Granon, S. (2016). Individual behavioral and neurochemical markers of unadapted decision-making processes in healthy inbred mice. *Brain Structure and Function*, *221*, 4615–4629.
<https://doi.org/10.1007/s00429-016-1192-2>
- Pittaras, E., Cressant, A., Serreau, P., Bruijtel, J., Dellu-Hagedorn, F., Callebert, J., Rabat, A., & Granon, S. (2013a). Hierarchical Control of Dopamine Neuron-Firing Patterns by Nicotinic Receptors View project Mice Gamble for Food: Individual Differences in Risky Choices and Prefrontal Cortex Serotonin. *Article in Journal of Addiction Research & Therapy*. <https://doi.org/10.4172/2155-6105.S4-011>
- Pittaras, E., Cressant, A., Serreau, P., Bruijtel, J., Dellu-Hagedorn, F., Callebert, J., Rabat, A., & Granon, S. (2013b). Mice Gamble for Food: Individual Differences in Risky Choices and Prefrontal Cortex Serotonin. *Journal of Addiction Research & Therapy*. <https://doi.org/10.4172/2155-6105.s4-011>
- Podzimek, Š., Dušková, M., Broukal, Z., Rácz, B., Stárka, L., & Dušková, J. (2018). The Evolution of Taste and Perinatal Programming of Taste Preferences. *Physiol. Res*, *67*, 421–429. <https://doi.org/10.33549/physiolres.934026>
- Poizat, G., Alexandre, C., Al Rifai, S., Riffault, L., Crepin, D., Benomar, Y., & Taouisid, M. (2019). Maternal resistin predisposes offspring to hypothalamic inflammation and body weight gain. *PLoS ONE*, *14*, 1–15.

<https://doi.org/10.1371/journal.pone.0213267>

Polyák, É., Gombos, K., Hajnal, B., Bonyár-Müller, K., Szabó, S., Gubicskó-Kisbenedek, A., Marton, K., & Ember, I. (2010). Effects of artificial sweeteners on body weight, food and drink intake. *Acta Physiologica Hungarica*, *97*(4), 401–407.

<https://doi.org/10.1556/APhysiol.97.2010.4.9>

Porreca, F., & Navratilova, E. (2017). Reward, motivation and emotion of pain and its relief. *Physiology & Behavior*, *158*(1), 43–49.

<https://doi.org/10.1097/j.pain.0000000000000798.Reward>

Porter, B. S., Hillman, K. L., & Bilkey, D. K. (2019). Anterior cingulate cortex encoding of effortful behavior. *Journal of Neurophysiology*, *121*(2), 701–714.

<https://doi.org/10.1152/jn.00654.2018>

Pradhan, A. (2007). Obesity, Metabolic Syndrome, and Type 2 Diabetes: Inflammatory Basis of Glucose Metabolic Disorders. *Nutrition Reviews*, *65*(12), 152–156.

<https://doi.org/10.1301/nr.2007.dec.S152-S156>

Pulgarón, E. R. (2013). Childhood Obesity: A Review of Increased Risk for Physical and Psychological Comorbidities. *Clinical Therapeutics*, *35*(1), A18–A32.

<https://doi.org/10.1016/j.clinthera.2012.12.014>

Quilodran, R., Rothé, M., & Procyk, E. (2008). Behavioral Shifts and Action Valuation in the Anterior Cingulate Cortex. *Neuron*, *57*(2), 314–325.

<https://doi.org/10.1016/j.neuron.2007.11.031>

Rademacher, L., Schulte-Rüther, M., Hanewald, B., & Lammertz, S. (2017). Reward: From Basic Reinforcers to Anticipation of Social Cues. *Curr Topics Behav Neurosci*, *30*, 207–221. <https://doi.org/10.1007/7854>

Ramirez, I. (1990). Why do sugars taste good? *Neuroscience and Biobehavioral Reviews*, *14*(2), 125–134. [https://doi.org/10.1016/S0149-7634\(05\)80213-1](https://doi.org/10.1016/S0149-7634(05)80213-1)

Ratiu, P., Talos, I.-F., Haker, S., Lieberman, D., & Everett, P. (2004). The Tale of Phineas Gage, Digitally Remastered. *JOURNAL OF NEUROTRAUMA*, *21*(5), 637–643.

www.liebertpub.com

- Reber, J., & Tranel, D. (2017). Sex differences in the functional lateralization of emotion and decision-making in the human brain. *Journal of Neuroscience Research, 95*(1–2), 270–278. <https://doi.org/10.1002/jnr.23829>
- Reichelt, A. C., Abbott, K. N., Westbrook, R. F., & Morris, M. J. (2016). Differential motivational profiles following adolescent sucrose access in male and female rats. *Physiology & Behavior, 157*, 13–19. <https://doi.org/10.1016/j.physbeh.2016.01.038>
- Reichelt, A. C., & Rank, M. M. (2017). The impact of junk foods on the adolescent brain. *Birth Defects Research, 109*(20), 1649–1658. <https://doi.org/10.1002/bdr2.1173>
- Reis, D. J., Ilardi, S. S., Namekata, M. S., Wing, E. K., & Fowler, C. H. (2019). The depressogenic potential of added dietary sugars. *Medical Hypotheses, 134*, 1–8. <https://doi.org/10.1016/j.mehy.2019.109421>
- Ren, K., Blass, E. M., Zhou, Q.-Q., & Dubner, R. (1997). Suckling and sucrose ingestion suppress persistent hyperalgesia and spinal Fos expression after forepaw inflammation in infant rats. In *Neurobiology* (Vol. 94). www.pnas.org.
- Ren, X., Zhou, L., Terwilliger, R., Newton, S. S., & De Araujo, I. E. (2009). Sweet taste signaling functions as a hypothalamic glucose sensor. *Frontiers in Integrative Neuroscience, 3*, 1–15. <https://doi.org/10.3389/neuro.07.012.2009>
- Renwick, A. G. (1982). Tissue levels of saccharin in the rat during 2-generation feeding studies. AU - SWEATMAN TW. *Toxicol Appl Pharmacol, 62*(3), 465–473. [https://doi.org/10.1016/0041-008x582\)90147-8](https://doi.org/10.1016/0041-008x582)90147-8)
- Reynolds, B. W., Basso, M. R., Miller, A. K., Whiteside, D. M., & Combs, D. (2019). Executive function, impulsivity, and risky behaviors in young adults. *Neuropsychology, 33*(2), 212–221. <https://doi.org/10.1037/neu0000510>
- Rich, E. L., & Wallis, J. D. (2016). Decoding subjective decisions from orbitofrontal cortex. *Nat Neurosci, 19*(7), 973–980. <https://doi.org/10.1038/nn.4320>
- Rivalan, M., Ahmed, S. H., & Dellsu-Hagedorn, F. (2009). Risk-prone individuals prefer

- the wrong options on a rat version of the Iowa Gambling Task. *Biological Psychiatry*, 66(8), 743–749. <https://doi.org/10.1016/j.biopsych.2009.04.008>
- Rivalan, M., Coutureau, E., Fitoussi, A., & Dellu-Hagedorn, F. (2011). Inter-individual decision-making differences in the effects of cingulate, orbitofrontal, and prelimbic cortex lesions in a rat gambling task. *Frontiers in Behavioral Neuroscience*, 5(April), 22. <https://doi.org/10.3389/fnbeh.2011.00022>
- Rivalan, M., Valton, V., Seriès, P., Marchand, A. R., & Dellu-Hagedorn, F. (2013). Elucidating poor decision-making in a rat gambling task. *PLoS ONE*, 8(12). <https://doi.org/10.1371/journal.pone.0082052>
- Robbins, T. W., & Everitt, B. J. (1999). Drug addiction: Bad habits add up. *Nature*, 398(6728), 567–570. <https://doi.org/10.1038/19208>
- Robinson, O. J., Bond, R. L., & Roiser, J. P. (2015). The impact of stress on financial decision-making varies as a function of depression and anxiety symptoms. *PeerJ*, 1–12. <https://doi.org/10.7717/peerj.770>
- Roenneberg, T., Kuehne, T., Pramstaller, P. P., Ricken, J., Havel, M., Guth, A., & Merrow, M. (2004). A marker for the end of adolescence. *Current Biology*, 14(24), 1038–1039. <https://doi.org/10.1016/j.cub.2004.11.039>
- Rogers-Carter, M. M., & Christianson, J. P. (2019). An Insular View of the Social Decision-Making Network. *Neuroscience & Biobehavioral Reviews*, 103, 119–132. <https://doi.org/10.1016/j.neubiorev.2019.06.005>
- Rogers, R. D., Lancaster, M., Wakeley, J., & Bhagwagar, Z. (2004). Effects of beta-adrenoceptor blockade on components of human decision-making. *Psychopharmacology*, 172(2), 157–164. <https://doi.org/10.1007/s00213-003-1641-5>
- Rogers, R. D., Everitt, B. J., Baldacchino, A., Blackshaw, A. J., Swainson, R., Wynne, K., Baker, N. B., Hunter, J., Carthy, T., Booker, E., London, M., Deakin, J. F. W., Sahakian, B. J., & Robbins, T. W. (1999). Dissociable Deficits in the Decision-Making Cognition of Chronic Amphetamine Abusers, Opiate Abusers, Patients

- with Focal Damage to Prefrontal Cortex, and Tryptophan-Depleted Normal Volunteers: Evidence for Monoaminergic Mechanisms. *Neuropsychopharmacology*, 20(4), 322–339. [https://doi.org/10.1016/S0893-133X\(98\)00091-8](https://doi.org/10.1016/S0893-133X(98)00091-8)
- Rogers, Robert D. (2011). The roles of dopamine and serotonin in decision making: evidence from pharmacological experiments in humans. *Neuropsychopharmacology: Official Publication of the American College of Neuropsychopharmacology*, 36(1), 114–132. <https://doi.org/10.1038/npp.2010.165>
- Rolls, E. T. (2015). Taste, olfactory, and food reward value processing in the brain. *Progress in Neurobiology*, 127–128, 64–90. <https://doi.org/10.1016/j.pneurobio.2015.03.002>
- Rolls, E. T. (2019). The cingulate cortex and limbic systems for emotion, action, and memory. *Brain Structure and Function*, 224, 3001–3018. <https://doi.org/10.1007/s00429-019-01945-2>
- Rosenberg, D. R., & Lewis, D. A. (1994). Changes in the dopaminergic innervation of monkey prefrontal cortex during late postnatal development: A tyrosine hydroxylase immunohistochemical study. *Biological Psychiatry*, 36(4), 272–277. [https://doi.org/10.1016/0006-3223\(94\)90610-6](https://doi.org/10.1016/0006-3223(94)90610-6)
- Ruan, Y. L. (2014). Sucrose metabolism: Gateway to diverse carbon use and sugar signaling. *Annual Review of Plant Biology*, 65, 33–67. <https://doi.org/10.1146/annurev-arplant-050213-040251>
- Rubin, R. D., Watson, P. D., Duff, M. C., Cohen, N. J., Shepherd, S. V, & Ryan, J. D. (2014). HUMAN NEUROSCIENCE The role of the hippocampus in flexible cognition and social behavior. *Human Neuroscience*, 8(742), 1–15. <https://doi.org/10.3389/fnhum.2014.00742>
- Rudebeck, P. H., & Murray, E. A. (2014). The orbitofrontal oracle: Cortical mechanisms for the prediction and evaluation of specific behavioral outcomes. In *Urology*

- (Vol. 84, Issue 6, pp. 1143–1156). Elsevier Inc.
<https://doi.org/10.1016/j.neuron.2014.10.049>
- Rudebeck, P. H., & Rich, E. L. (2018). Orbitofrontal cortex. In *Current Biology* (Vol. 28, Issue 18, pp. R1083–R1088). Cell Press. <https://doi.org/10.1016/j.cub.2018.07.018>
- Rudebeck, P. H., Saunders, R. C., Prescott, A. T., Chau, L. S., & Murray, E. A. (2013). Prefrontal mechanisms of behavioral flexibility, emotion regulation and value updating. *Nat Neurosci*, *16*(8), 1140–1145. <https://doi.org/10.1038/nn.3440>
- Rudebeck, P. H., Walton, M. E., Smyth, A. N., Bannerman, D. M., & Rushworth, M. F. S. (2006). Separate neural pathways process different decision costs. *Nature Neuroscience*, *9*(9), 1161–1168. <https://doi.org/10.1038/nn1756>
- Rushworth, M. F. S., Behrens, T. E. J., Rudebeck, P. H., & Walton, M. E. (2007). Contrasting roles for cingulate and orbitofrontal cortex in decisions and social behaviour. *Trends in Cognitive Sciences*, *11*(4), 168–176.
<https://doi.org/10.1016/j.tics.2007.01.004>
- Samanez-Larkin, G. R., & Knutson, B. (2015). Decision making in the ageing brain: Changes in affective and motivational circuits. *Nature Reviews Neuroscience*, *16*(5), 278–289. <https://doi.org/10.1038/nrn3917>
- Samuels, B. A., Mendez-David, I., Faye, C., David, S. A., Pierz, K. A., Gardier, A. M., Hen, R., & David, D. J. (2016). Serotonin 1A and Serotonin 4 Receptors: Essential Mediators of the Neurogenic and Behavioral Actions of Antidepressants HHS Public Access. *Neuroscientist*, *22*(1), 26–45.
<https://doi.org/10.1177/1073858414561303>
- Saperia, S., Da Silva, S., Siddiqui, I., Agid, O., Daskalakis, Z. J., Ravindran, A., Voineskos, A. N., Zakzanis, K. K., Remington, G., & Foussias, G. (2019). Reward-driven decision-making impairments in schizophrenia. *Schizophrenia Research*, *206*(xxxx), 277–283. <https://doi.org/10.1016/j.schres.2018.11.004>
- Savasta, M., Dubois, A., & Scatfon, B. (1986). Autoradiographic Localization of D 1 Dopamine Receptors in the Rat Brain with [3H]SCH 23390. *Brain Research*, *375*,

- 291–301. [https://doi.org/10.1016/0006-8993\(86\)90749-3](https://doi.org/10.1016/0006-8993(86)90749-3)
- Sawyer, S. M., Azzopardi, P. S., Wickremarathne, D., & Patton, G. C. (2018). The age of adolescence. *The Lancet Child and Adolescent Health*, *2*(3), 223–228. [https://doi.org/10.1016/S2352-4642\(18\)30022-1](https://doi.org/10.1016/S2352-4642(18)30022-1)
- Schienle, A., Schäfer, A., Hermann, A., & Vaitl, D. (2009). Binge-Eating Disorder: Reward Sensitivity and Brain Activation to Images of Food. *Biological Psychiatry*, *65*(8), 654–661. <https://doi.org/10.1016/j.biopsych.2008.09.028>
- Schneider, M. (2013). Adolescence as a vulnerable period to alter rodent behavior. In *Cell and Tissue Research* (Vol. 354, Issue 1, pp. 99–106). Springer. <https://doi.org/10.1007/s00441-013-1581-2>
- Schultz, W. (1998). Predictive reward signal of dopamine neurons. In *Journal of Neurophysiology* (Vol. 80, Issue 1, pp. 1–27). American Physiological Society. <https://doi.org/10.1152/jn.1998.80.1.1>
- Schultz, W. (2007). Behavioral dopamine signals. *Trends in Neuroscience*, *30*(5), 203–210. <https://doi.org/10.1016/j.tins.2007.03.007>
- Schultz, W. (2015). Neuronal reward and decision signals: From theories to data. *Physiological Reviews*, *95*(3), 853–951. <https://doi.org/10.1152/physrev.00023.2014>
- Schweimer, J., & Hauber, W. (2005). Involvement of the rat anterior cingulate cortex in control of instrumental responses guided by reward expectancy. *Learning and Memory*, *12*, 334–342. <https://doi.org/10.1101/lm.90605>
- Schweimer, J., & Hauber, W. (2006). Dopamine D1 receptors in the anterior cingulate cortex regulate effort-based decision making. *Learning and Memory*, *13*(6), 777–782. <https://doi.org/10.1101/lm.409306>
- Scott-Van Zeeland, A. A., Dapretto, M., Ghahremani, D. G., Poldrack, R. A., & Bookheimer, S. Y. (2010). Reward processing in autism. *Autism Research*, *3*(2), 53–67. <https://doi.org/10.1002/aur.122>
- Scott, T. R., & Small, D. M. (2009). The role of the parabrachial nucleus in taste

- processing and feeding. *Annals of the New York Academy of Sciences*, 1170, 372–377. <https://doi.org/10.1111/j.1749-6632.2009.03906.x>
- Sekeres, M. J., Moscovitch, M., Grady, C. L., Gregory, D., & Winocur, G. (2004). Reminders reinstate context-specificity to generalized remote memories in rats: relation to activity in the hippocampus and aCC. *Learning and Memory*, 27, 1–5. <https://doi.org/10.1101/lm.050161>
- Sescousse, G., Redouté, J., & Dreher, J.-C. (2010). The Architecture of Reward Value Coding in the Human Orbitofrontal Cortex. *The Journal of Neuroscience*, 30(39), 13095–13104. <https://doi.org/10.1523/JNEUROSCI.3501-10.2010>
- Shankar, P., Ahuja, S., & Sriram, K. (2013). Non-nutritive sweeteners: Review and update. *Nutrition*, 29(11–12), 1293–1299. <https://doi.org/10.1016/j.nut.2013.03.024>
- Sharp, B. M. (2017). Basolateral amygdala and stress-induced hyperexcitability affect motivated behaviors and addiction. *Nature Publishing Group*, 7, 1–13. <https://doi.org/10.1038/tp.2017.161>
- Shaw, P., Greenstein, D., Lerch, J., Clasen, L., Lenroot, R., Gogtay, N., Evans, A., Rapoport, J., & Giedd, J. (2006). Intellectual ability and cortical development in children and adolescents. *Nature*, 440(7084), 676–679. <https://doi.org/10.1038/nature04513>
- Sherrill, L. K., & Gulley, J. M. (2018). Effects of amphetamine exposure during adolescence on behavior and prelimbic cortex neuron activity in adulthood HHS Public Access. *Brain Res*, 1694, 111–120. <https://doi.org/10.1016/j.brainres.2018.05.028>
- Shipman, M. L., Johnson, G. C., Bouton, M. E., & Green, J. T. (2019). Chemogenetic Silencing of Prelimbic Cortex to Anterior Dorsomedial Striatum Projection Attenuates Operant Responding. *ENeuro*, 6(5), 1–10. <https://doi.org/10.1523/ENEURO.0125-19.2019>
- Shipman, M. L., Trask, S., Bouton, M. E., & Green, J. T. (2018). Inactivation of prelimbic

- and infralimbic cortex respectively affects minimally-trained and extensively-trained goal-directed actions. *Neurobiol Learn Mem*, 155, 164–172.
<https://doi.org/10.1016/j.nlm.2018.07.010>
- Singer, T., Critchley, H. D., & Preuschoff, K. (2009). A common role of insula in feelings, empathy and uncertainty. *Cell*, 13(8), 334–340.
<https://doi.org/10.1016/j.tics.2009.05.001>
- Sinz, H., Zamarian, L., Benke, T., Wenning, G. K., & Delazer, M. (2008). Impact of ambiguity and risk on decision making in mild Alzheimer's disease. *Neuropsychologia*, 46, 2043–2055.
<https://doi.org/10.1016/j.neuropsychologia.2008.02.002>
- Sisk, C. L., & Foster, D. L. (2004). The neural basis of puberty and adolescence. *Nature Neuroscience*, 7(10), 1040–1047. <https://doi.org/10.1038/nn1326>
- Slovic, P., & Tversky, A. (1974). Who accepts Savage's axiom? *Behavioral Science*, 19(6), 368–373. <https://doi.org/10.1002/bs.3830190603>
- Small, D. M. (2010). Taste representation in the human insula. *Brain Structure & Function*, 214(5–6), 551–561. <https://doi.org/10.1007/s00429-010-0266-9>
- Small, D. M., Gregory, M. D., Mak, Y. E., Gitelman, D., Mesulam, M. M., & Parrish, T. (2003). Dissociation of neural representation of intensity and affective valuation in human gustation. *Neuron*, 39(4), 701–711. [https://doi.org/10.1016/S0896-6273\(03\)00467-7](https://doi.org/10.1016/S0896-6273(03)00467-7)
- Smith, J. C., & Sclafani, A. (2002). Saccharin as a sugar surrogate revisited. *Appetite*, 38, 155–160. <https://doi.org/10.1006/appe.2001.0467>
- Smolders, I., Van Loo, J., Sarre, S., Ebinger, G., & Michotte, Y. V. (2007). Effects of dietary sucrose on hippocampal serotonin release: a microdialysis study in the freely-moving rat. *British Journal of Nutrition*, 86(02), 151–155.
<https://doi.org/10.1079/BJN2001360>
- Soty, M., Gautier-Stein, A., Rajas, F., & Mithieux, G. (2017). Gut-Brain Glucose Signaling in Energy Homeostasis. *Cell Metabolism*, 25(6), 1231–1242.

<https://doi.org/10.1016/j.cmet.2017.04.032>

Spagna, A., Dufford, A. J., Wu, Q., Wu, T., Zheng, W., Coons, E. E., Hof, P. R., Hu, B., Wu, Y., & Fan, J. (2018). Gray matter volume of the anterior insular cortex and social networking. *The Journal of Comparative Neurology, September 2017*, 1183–1194. <https://doi.org/10.1002/cne.24402>

Spear, L. P. (2000). The adolescent brain and age-related behavioral manifestations. *Neuroscience & Biobehavioral Reviews, 24*, 417–463. [https://doi.org/10.1016/s0149-7634\(00\)00014-2](https://doi.org/10.1016/s0149-7634(00)00014-2)

Spear, Linda Patia. (2009). Heightened stress responsivity and emotional reactivity during pubertal maturation: Implications for psychopathology. *Dev Psychopathol, 21*(1), 87–97. <https://doi.org/10.1017/S0954579409000066>

St Onge, J. R., Stopper, C. M., Zahm, D. S., & Floresco, S. B. (2012). Separate Prefrontal-Subcortical Circuits Mediate Different Components of Risk-Based Decision Making. *The Journal of Neuroscience, 32*(8), 2886–2899. <https://doi.org/10.1523/JNEUROSCI.5625-11.2012>

Stapleton, J. R., Lavine, M. L., Nicoletis, M. A. L., Simon, S. A., Bermudez-Rattoni, F., & Devor, M. (2007). Ensembles of gustatory cortical neurons anticipate and discriminate between tastants in a single lick. *Frontiers in Neuroscience, 7*(1), 161–174. www.frontiersin.org

Steinberg, L. (2007). Risk taking in adolescence: New perspectives from brain and behavioral science. *Current Directions in Psychological Science, 16*(2), 55–59. <https://doi.org/10.1111/j.1467-8721.2007.00475.x>

Stiedl, O., Pappa, E., Konradsson-Geuken, Å., & Ögren, S. O. (2015). The role of the serotonin receptor subtypes 5-HT 1A and 5-HT 7 and its interaction in emotional learning and memory. *Frontiers in Pharmacology, 6*, 1–17. <https://doi.org/10.3389/fphar.2015.00162>

Stuber, G. D., Sparta, D. R., Stamatakis, A. M., Van Leeuwen, W. A., Hardjoprajitno, J. E., Cho, S., Tye, K. M., Kempadoo, K. A., Zhang, F., Deisseroth, K., & Bonci, A. (2013).

- Amygdala to nucleus accumbens excitatory transmission facilitates reward seeking. *Nature*, 475(7356), 377–380. <https://doi.org/10.1038/nature10194>
- Sugam, J. A., Sadoris, M. P., & Carelli, R. M. (2014). Nucleus Accumbens Neurons Track Behavioral Preferences and Reward Outcomes During Risky Decision Making. *Biological Psychiatry*, 75(10), 807–816. <https://doi.org/10.1016/j.biopsych.2013.09.010>
- Swann, A. C., Lijffijt, M., Lane, S. D., Cox, B., Steinberg, J. L., & Moeller, F. G. (2013). Norepinephrine and impulsivity: Effects of acute yohimbine. *Psychopharmacology (Berl)*, 229(1), 83–94. <https://doi.org/10.1007/s00213-013-3088-7>
- Sweatman, T. W., & Renwick, A. G. (1980). The Tissue Distribution and Pharmacokinetics of Saccharin in the Rat. *TOXICOLOGY AND APPLIED PHARMACOLOGY*, 55, 18–31. [https://doi.org/10.1016/0041-008x\(80\)90215-x](https://doi.org/10.1016/0041-008x(80)90215-x)
- Tanaka, S. C., Samejima, K., Okada, G., Ueda, K., Okamoto, Y., Yamawaki, S., & Doya, K. (2006). Brain mechanism of reward prediction under predictable and unpredictable environmental dynamics. *Neural Networks*, 19, 1233–1241. <https://doi.org/10.1016/j.neunet.2006.05.039>
- Tarazi, F. I., & Baldessarini, R. J. (2000). Comparative postnatal development of dopamine D1, D2 and D4 receptors in rat forebrain. *International Journal of Developmental Neuroscience*, 18(1), 29–37. [https://doi.org/10.1016/S0736-5748\(99\)00108-2](https://doi.org/10.1016/S0736-5748(99)00108-2)
- Teffer, K., & Semendeferi, K. (2012). Human prefrontal cortex: Evolution, development, and pathology. *Progress in Brain Research*, 195(9), 191–218. <https://doi.org/10.1016/B978-0-444-53860-4.00009-X>
- Terbeck, S., Savulescu, J., Chesterman, L. P., & Cowen, P. J. (2016). Noradrenaline effects on social behaviour, intergroup relations, and moral decisions. *Neuroscience and Biobehavioral Reviews*, 66, 54–60. <https://doi.org/10.1016/j.neubiorev.2016.03.031>

- Thorndike, E. L. (1911). *Animal Intelligence*.
- Tian, Y. J., Li, D., Ma, Q., Gu, X. Y., Guo, M., Lun, Y. Z., Sun, W. P., Wang, X. Y., Cao, Y., & Zhou, S. S. (2013). Excess nicotinamide increases plasma serotonin and histamine levels. *Sheng Li Xue Bao : [Acta Physiologica Sinica]*, *65*(1), 33–38.
- Trask, S., Shipman, M. L., Green, J. T., & Bouton, M. E. (2017). Inactivation of the Prelimbic Cortex Attenuates Context-Dependent Operant Responding. *The Journal of Neuroscience*, *37*(9), 2317–2324.
<https://doi.org/10.1523/JNEUROSCI.3361-16.2017>
- Trezza, V., Campolongo, P., & JMJ Vanderschuren, L. (2011). Evaluating the rewarding nature of social interactions in laboratory animals. *Accident Analysis and Prevention*, *1*, 444–458. <https://doi.org/10.1016/j.dcn.2011.05.007>
- Tritschler, L., Felice, D., Colle, R., Guilloux, J. P., Corruble, E., Gardier, A. M., & David, D. J. (2014). Vortioxetine for the treatment of major depressive disorder. *Expert Review of Clinical Pharmacology*, *7*(6), 731–745.
<https://doi.org/10.1586/17512433.2014.950655>
- Tseng, K. Y., & O'Donnell, P. (2004). Dopamine-glutamate interactions controlling prefrontal cortical pyramidal cell excitability involve multiple signaling mechanisms. *Journal of Neuroscience*, *24*(22), 5131–5139.
<https://doi.org/10.1523/JNEUROSCI.1021-04.2004>
- Ungerstedt, U. (1971). Stereotaxic Mapping of the Monoamine Pathways in the Rat Brain. *Acta Physiologica Scandinavica*, *82*(367 S), 1–48.
<https://doi.org/10.1111/j.1365-201X.1971.tb10998.x>
- Upton, D. J., Bishara, A. J., Ahn, W.-Y., & Stout, J. C. (2011). Propensity for risk taking and trait impulsivity in the Iowa Gambling Task. *Pers Individ Dif*, *50*(4), 492–495.
<https://doi.org/10.1016/j.paid.2010.11.013>
- Uy, J. P., & Galván, A. (2020). Individual differences in accumbens tract integrity relate to risky decisions under stress in adolescents and adults. *Developmental Cognitive Neuroscience*, *45*, 1–11. <https://doi.org/10.1016/j.dcn.2020.100859>

- Uylings, H. B. M., Groenewegen, H. J., & Kolb, B. (2003). Do rats have a prefrontal cortex? *Behavioural Brain Research*, *146*, 3–17.
<https://doi.org/10.1016/j.bbr.2003.09.028>
- Van De Werd, H. J. J. M., Rajkowska, G., Evers, P., & Uylings, H. B. M. (2010). Cytoarchitectonic and chemoarchitectonic characterization of the prefrontal cortical areas in the mouse. *Brain Structure and Function*, *214*(4), 339–353.
<https://doi.org/10.1007/s00429-010-0247-z>
- van den Bos, R., Homberg, J., & de Visser, L. (2013). A critical review of sex differences in decision-making tasks: Focus on the Iowa Gambling Task. *Behavioural Brain Research*, *238*(1), 95–108. <https://doi.org/10.1016/j.bbr.2012.10.002>
- Van den Bos, R., Jolles, J., Van der Knaap, L., Baars, A., & De Visser, L. (2012). Male and female Wistar rats differ in decision-making performance in a rodent version of the Iowa Gambling Task. *Behavioural Brain Research*, *234*(2), 375–379.
<https://doi.org/10.1016/j.bbr.2012.07.015>
- Van Duinkerken, E., Farme, J., Landeira-Fernandez, J., Dourado, M. C., Laks, J., & Mograbi, D. C. (2018). Medical and research consent decision-making capacity in patients with Alzheimer's disease: A systematic review. *Journal of Alzheimer's Disease*, *65*(3), 917–930. <https://doi.org/10.3233/JAD-180311>
- Van Leijenhorst, L., Zanolie, K., Van Meel, C. S., Westenberg, P. M., Rombouts, S. A. R. B., & Crone, E. A. (2010). What motivates the adolescent? brain regions mediating reward sensitivity across adolescence. *Cerebral Cortex*, *20*(1), 61–69.
<https://doi.org/10.1093/cercor/bhp078>
- Vendruscolo, L. F., Gueye, A. B., Darnaudéry, M., Ahmed, S. H., & Cador, M. (2010). Sugar Overconsumption during Adolescence Selectively Alters Motivation and Reward Function in Adult Rats. *PLoS ONE*, *5*(2), e9296.
<https://doi.org/10.1371/journal.pone.0009296>
- Venton, B. J., Zhang, H., Garris, P. A., Phillips, P. E. M., Sulzer, D., & Wightman, R. M. (2003). Real-time decoding of dopamine concentration changes in the caudate-

- putamen during tonic and phasic firing. *Journal of Neurochemistry*, *87*(5), 1284–1295. <https://doi.org/10.1046/j.1471-4159.2003.02109.x>
- Ventura, A. K., & Mennella, J. A. (2011). Innate and learned preferences for sweet taste during childhood. *Curr Opin Clin Nutr Metab Care*, *14*(4), 379–384. <https://doi.org/10-1097/MCO.0b013e328346df65>
- Vertes, R. P. (2004). Differential Projections of the Infralimbic and Prelimbic Cortex in the Rat. *Synapse*, *51*(1), 32–58. <https://doi.org/10.1002/syn.10279>
- Vertes, R. P. (2006). Interactions among the medial prefrontal cortex, hippocampus and midline thalamus in emotional and cognitive processing in the rat. *Neuroscience*, *142*, 1–20. <https://doi.org/10.1016/j.neuroscience.2006.06.027>
- Vidal, F., Hasbroucq, T., Grapperon, J., & Bonnet, M. (2000). Is the “error negativity” specific to errors? *Biological Psychology*, *51*, 109–128. [https://doi.org/10.1016/s0301-0511\(99\)00032-0](https://doi.org/10.1016/s0301-0511(99)00032-0)
- Viejo, G., Girard, B., Procyk, E., & Khamassi, M. (2018). Adaptive coordination of working-memory and reinforcement learning in non-human primates performing a trial-and-error problem solving task. *Behavioural Brain Research*, *355*, 76–89. <https://doi.org/10.1016/j.bbr.2017.09.030>
- Viejo, G., Khamassi, M., Brovelli, A., & Girard, B. (2015). Modeling choice and reaction time during arbitrary visuomotor learning through the coordination of adaptive working memory and reinforcement learning. *Frontiers in Behavioral Neuroscience*, *9*(225), 1–19. <https://doi.org/10.3389/fnbeh.2015.00225>
- Vijayakumar, N., Op De Macks, Z., Shitcliff, E. A., & Pfeifer, J. H. (2018). Puberty and the human brain: insights into adolescent development HHS Public Access. *Neurosci Biobehav Rev*, *92*, 417–436. <https://doi.org/10.1016/j.neubiorev.2018.06.004>
- Vohs, K. D., Baumeister, R. F., & Vohs, K. D. (2009). Addiction and free will. *Addict Res Theory*, *17*(3), 231–235. <https://doi.org/10.1080/16066350802567103>
- Volz, K. G., Schubotz, R. I., & Von Cramon, D. Y. (2006). Decision-making and the

- frontal lobes. *Current Opinion in Neurology*, 19(4), 401–406.
<https://doi.org/10.1097/01.wco.0000236621.83872.71>
- Voon, V., Reynolds, B., Brezing, C., Gallea, C., Skaljic, M., Ekanayake, V., Fernandez, H., Potenza, M. N., Dolan, R. J., & Hallett, M. (2010). Impulsive choice and response in dopamine agonist-related impulse control behaviors. *Psychopharmacology (Berl)*, 207(4), 645–659. <https://doi.org/10.1007/s00213-009-1697-y>
- Wallis, J. D. (2019). Reward. *Handbook of Clinical Neurology*, 163, 281–294.
<https://doi.org/10.1016/B978-0-12-804281-6.00015-X>
- 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. *The Journal of Neuroscience*, 23(16), 6475–6479. <https://doi.org/10.1523/JNEUROSCI.23-16-06475.2003>
- Walvin, J. (2020). *Histoire du sucre, histoire du monde*. <https://www.en-attendant-nadeau.fr/2020/08/29/histoire-empoisonnement-walvin/>
- 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(8), 1601–1608. <https://doi.org/10.1038/oby.2011.27>
- Wang, X., Wu, Q., Egan, L., Gu, X., Liu, P., Gu, H., Yang, Y., Luo, J., Wu, Y., Gao, Z., & Fan, J. (2019). Anterior insular cortex plays a critical role in interoceptive attention. *ELife*, 8, 1–31. <https://doi.org/10.7554/eLife.42265>
- Warden, M. R., Selimbeyoglu, A., Mirzabekov, J. J., Lo, M., Thompson, K. R., Kim, S. Y., Adhikari, A., Tye, K. M., Frank, L. M., & Deisseroth, K. (2012). A prefrontal cortex-brainstem neuronal projection that controls response to behavioural challenge. *Nature*, 492(7429), 428–432. <https://doi.org/10.1038/nature11617>
- Waterhouse, B. D., & Navarra, R. L. (2019). The locus coeruleus-norepinephrine system and sensory signal processing: A historical review and current perspectives. *Brain Research*, 1709, 1–15. <https://doi.org/10.1016/j.brainres.2018.08.032>

- Weiskrantz, L. (1956). Behavioral changes associated with ablation of the amygdaloid complex in monkeys. *Journal of Comparative and Physiological Psychology*, *49*(4), 381–391. <https://doi.org/10.1037/h0088009>
- Weller, J. A., Levin, I. P., Shiv, B., & Bechara, A. (2007). Neural correlates of adaptive decision making for risky gains and losses. *Psychological Science*, *18*(11), 958–964. <https://doi.org/10.1111/j.1467-9280.2007.02009.x>
- Weller, J. A., Levin, I. P., Shiv, B., & Bechara, A. (2009). The effects of insula damage on decision-making for risky gains and losses. *Social Neuroscience*, *4*(4), 347–358. <https://doi.org/10.1080/17470910902934400>
- Westover, A. N., & Marangell, L. B. (2002). A cross-national relationship between sugar consumption and major depression? *Depression and Anxiety*, *16*(3), 118–120. <https://doi.org/10.1002/da.10054>
- WHO. (2004). *Neuroscience of psychoactive substance use and dependence*.
- Wimmer, X. G. E., & Büchel, C. (2016). Reactivation of Reward-Related Patterns from Single Past Episodes Supports Memory-Based Decision Making. *The Journal of Neuroscience*, *36*(10), 2868–2880. <https://doi.org/10.1523/JNEUROSCI.3433-15.2016>
- Winstanley, C. A. (2004). Contrasting Roles of Basolateral Amygdala and Orbitofrontal Cortex in Impulsive Choice. *Journal of Neuroscience*, *24*(20), 4718–4722. <https://doi.org/10.1523/JNEUROSCI.5606-03.2004>
- Winter, S., Dieckmann, M., & Schwabe, K. (2009). Dopamine in the prefrontal cortex regulates rats behavioral flexibility to changing reward value. *Behavioural Brain Research*, *198*(1), 206–213. <https://doi.org/10.1016/j.bbr.2008.10.040>
- Wise, R. a. (2002). Brain reward circuitry: Insights from unsensed incentives. *Neuron*, *36*, 229–240. [https://doi.org/10.1016/S0896-6273\(02\)00965-0](https://doi.org/10.1016/S0896-6273(02)00965-0)
- Wittmann, M. K., Fouragnan, E., Folloni, D., Klein-Flügge, M. C., Chau, B. K. H., Khamassi, M., & Rushworth, M. F. S. (2020). Global reward state affects learning and activity in raphe nucleus and anterior insula in monkeys. *Nature*

- Communications*, 11(1), 1–17. <https://doi.org/10.1038/s41467-020-17343-w>
- Wong, A., Dogra, V. R., & Reichelt, A. C. (2017). High-sucrose diets in male rats disrupt aspects of decision making tasks, motivation and spatial memory, but not impulsivity measured by operant delay-discounting. *Behavioural Brain Research*, 327, 144–154. <https://doi.org/10.1016/j.bbr.2017.03.029>
- Woon, E. P., Sequeira, M. K., Barbee, B. R., & Gourley, S. L. (2020). Involvement of the rodent prelimbic and medial orbitofrontal cortices in goal-directed action: A brief review. *Journal of Neuroscience Research*, 98(6), 1020–1030. <https://doi.org/10.1002/jnr.24567>
- Xu, P., Klaasen, N. G., Opmeer, E. M., Pijnenborg, G. H. M., van Tol, M. J., Liemburg, E. J., & Aleman, A. (2019). Intrinsic mesocorticolimbic connectivity is negatively associated with social amotivation in people with schizophrenia. *Schizophrenia Research*, 208, 353–359. <https://doi.org/10.1016/j.schres.2019.01.023>
- Yang, X. hua, Huang, J., Zhu, C. ying, Wang, Y. fei, Cheung, E. F. C., Chan, R. C. K., & Xie, G. rong. (2014). Motivational deficits in effort-based decision making in individuals with subsyndromal depression, first-episode and remitted depression patients. *Psychiatry Research*, 220(3), 874–882. <https://doi.org/10.1016/j.psychres.2014.08.056>
- Yarmolinsky, D. A., Zuker, C. S., & Ryba, N. J. P. (2009). Common sense about taste: From mammals to insects. *Cell*, 139(2), 234–244. <http://linkinghub.elsevier.com/retrieve/pii/S0092867409012495>
- Yarmolinsky, David A, Zuker, C. S., & Ryba, N. J. P. (2009). *Common Sense about Taste: From Mammals to Insects* (Vol. 139, Issue 2).
- Ye, X., Kapeller-Libermann, D., Travaglia, A., Carmen Inda, M., & Alberini, C. M. (2017). Direct dorsal hippocampal-prelimbic cortex connections strengthen fear memories. *Nat Neurosci*, 20(1), 52–61. <https://doi.org/10.1038/nn.4443>
- Yin, H. H., Ostlund, S. B., & Balleine, B. W. (2008). Reward-guided learning beyond dopamine in the nucleus accumbens: The integrative functions of cortico-basal

- ganglia networks. *Eur J Neurosci*, *28*(8), 1437–1448.
<https://doi.org/10.1111/j.1460-9568.2008.06422.x>
- Yu, Y.-H., Vasselli, J. R., Zhang, Y., Mechanick, J. I., Korner, J., & Peterli, R. (2015). Metabolic vs. hedonic obesity: a conceptual distinction and its clinical implications. *Obesity Reviews*, *16*, 234–247. <https://doi.org/10.1111/obr.12246>
- Yu, Y., Yu, Y., & Lin, Y. (2020). Anxiety and depression aggravate impulsiveness: the mediating and moderating role of cognitive flexibility. *Psychology, Health and Medicine*, *25*(1), 25–36. <https://doi.org/10.1080/13548506.2019.1601748>
- Zhou, J., Jia, C., Feng, Q., Bao, J., & Luo, X. M. (2015). Prospective Coding of Dorsal Raphe Reward Signals by the Orbitofrontal Cortex. *The Journal of Neuroscience*, *35*(6), 2717–2730. <https://doi.org/10.1523/JNEUROSCI.4017-14.2015>
- Zhou, L., Zhang, Y., Lian, H., Li, Y., & Wang, Z. (2020). Colocalization of dopamine receptors in BDNF-expressing peptidergic neurons in the paraventricular nucleus of rats. *Journal of Chemical Neuroanatomy*, *106*, 1–8.
<https://doi.org/10.1016/j.jchemneu.2020.101794>
- Zoli, M., Torri, C., Ferrari, R., Jansson, A., Zini, I., Fuxe, K., & Agnati, L. F. (1998). The emergence of the volume transmission concept. *Brain Research Reviews*, *26*(2–3), 136–147. [https://doi.org/10.1016/S0165-0173\(97\)00048-9](https://doi.org/10.1016/S0165-0173(97)00048-9)

Titre : Perturbation des processus décisionnels : mise en évidence de vulnérabilité à la consommation de sucre et d'édulcorant chez la souris.

Mots clés : Prise de décision, récompense, adulte, adolescent, neurochimie, variabilité

Résumé : La prise de décision est un processus cognitif adaptatif essentiel à la survie. Effectuer des choix adaptés repose sur l'intégration de plusieurs processus mentaux aboutissant à choisir l'option la plus efficace. Les choix sont motivés par des récompenses primaires, telles que la nourriture ou la reproduction ; ou indirectement liées à la survie ; l'exploration de la nouveauté (l'argent, le jeu...). Des décisions adaptées à long terme, dans un environnement dynamique, nécessitent de développer une flexibilité comportementale, apprendre et évaluer les situations de choix et leurs résultats afin de les anticiper dans le futur. Ces décisions, normales ou pathologiques, sont construites et fortement modulées au cours de la vie grâce à l'activité du système de la récompense. Ces travaux de thèse questionnent l'impact de perturbations non pathologique du système de la récompense sur les processus décisionnels et leurs substrats neuronaux et neurochimiques. Nous avons étudié les effets d'une consommation continue à faible dose de sucrose et d'édulcorants, chez la souris adulte et adolescente, mode de consommation proche de l'usage humain. Pour cela, nous avons employé différents paradigmes comportementaux classiquement utilisés au laboratoire : le *Mouse Gambling Task* (MGT), et le *Social Interaction Task* (SIT), qui placent, respectivement, l'individu dans un contexte de recherche alimentaire ou d'interaction avec un congénère de même sexe, nécessitant la planification et l'adaptation des actions. Nous nous sommes également intéressés à l'étude de la variabilité individuelle de la réponse comportementale afin de déterminer si certains individus sont plus susceptibles de développer des troubles comportementaux que d'autres.

Mes résultats révèlent qu'une perturbation du système de la récompense par la consommation prolongée de sucre ou d'édulcorants altère les comportements décisionnels, que la récompense obtenue soit alimentaire ou sociale. Ces altérations comportementales s'accompagnent de remaniements de l'activité neuronale et de la neurochimie, notamment dopaminergique dans le cortex préfrontal et le striatum, largement impliqués dans l'évaluation de la récompense, l'apprentissage et flexibilité comportementale.

Les consommations de substances au goût sucré durant l'adolescence amplifient les modifications neurochimiques observées chez l'adulte, entraînant de surcroît des modifications sérotoninergiques.

Enfin, nous avons identifié des marqueurs de vulnérabilité que ces consommations précoces ou tardive permettent de révéler : suivant les produits consommés, entre 55 et 65% des individus présentent des profils décisionnels extrêmes contre 45% chez les souris ne consommant que de l'eau. La rigidité comportementale est en outre très marquée chez les souris consommant des édulcorants alors que celles consommant du sucre sont plus indécises et accentuent leur prise de risque.

Ainsi, ces résultats montrent qu'une perturbation du système de la récompense par la consommation prolongée de substances sucrées ou édulcorées, suffit à entraîner des altérations comportementales et cérébrales importantes, de l'activité neuronale et de la neurochimie, indépendamment d'altérations métaboliques. Ces altérations, pointant sur des vulnérabilités et résistances individuelles sont des pistes nouvelles de marqueurs de vulnérabilité à développer des troubles comportementaux.

Title : Alterations of decision-making processes: evidence for vulnerability to sweet and sweetener consumption in mice

Keywords : Decision making, reward, adolescent, adult, variability

Abstract : Decision making is a cognitive and adaptative process essential to survival. Adapted choices rely on several mental processes integration which lead to choose the most efficient option. Choices are driven by primary rewards, such as food or reproduction, or by secondary rewards, indirectly related to survival, such as novelty exploration. In a dynamic environment, long term adapted decisions require the development of behavioral flexibility, learning and evaluation of choices and their consequences in order to better anticipate them in the future. This Ph.D. work aimed to assess non pathological impacts on decision process, neural substrate and neurochemistry, of reward system perturbation. We have studied, in adult and adolescent mice, a continuous consumption of low doses of sucrose and sweeteners. For this purpose, we have used different behavioral paradigms classically used in the lab : the *Mouse Gambling Task* (MGT) and the *Social Interaction Task* (SIT) which place respectively the mouse in a food seeking context or a context of interaction with a same-sex congener, asking planification, and flexible adaptation of actions. Individual variability of behavioral responses was studied to determine if some individuals are more vulnerable than others to develop behavioral disorders. My results show that reward system perturbations by long term sweet or sweeteners consumption affect decision behavior, whatever the

reward, food or social interaction.

These behavioral alterations come with neuronal activity and neurochemistry modifications, especially concerning dopamine levels and turn over, in the prefrontal cortex, and the striatum structures markedly involved in reward evaluation, learning and behavioral flexibility.

Sweet, and sweeteners consumptions that start from adolescence amplified neurochemical modifications observed after adult consumption, leading to additional serotonergic modifications.

Finally, early or late consumption revealed vulnerability markers : according to the consumed products, between 55 and 65% of mice display extreme decision profiles as compared to only 45% of mice that consumed plain water. Mice which consumed sweeteners showed significantly more pronounced behavioral rigidity while those consuming sucrose were more hesitant and emphasized risk taking. My results show that reward system perturbation by extended sweet, or sweeteners consumption is sufficient to cause high behavioral, and cerebral alterations, independently of any metabolic adjustment. These alterations, pointing to individual vulnerability, and resilience, are new clues for unraveling vulnerability markers to develop behavioral disorders.