

# Neurobiologie du comportement alimentaire : le modèle porcin en neurosciences comportementales appliquées à l'alimentation et à la santé humaines

D. VAL-LAILLET<sup>1</sup>, M.-C. MEUNIER-SALAÛN<sup>2</sup>, C. CLOUARD<sup>3</sup>

<sup>1</sup> INRA, ADNC, 35590, St Gilles, France

<sup>2</sup> INRA, PEGASE, Agrocampus Ouest, 35590, Saint-Gilles, France

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

Courriel : david.val-laillet@inra.fr

Le porc représente un modèle d'exception pour étudier le comportement alimentaire humain et les mécanismes neurobiologiques qui le régissent. L'implémentation chez le modèle porcin d'approches modernes d'imagerie cérébrale *in vivo* permet aujourd'hui d'étudier les signaux ou facteurs capables de modifier l'activité et le métabolisme du cerveau, en vue d'améliorer demain l'alimentation de l'Homme, mais aussi de l'animal.

Le comportement alimentaire est un comportement complexe faisant intervenir deux voies principales de régulation : la voie homéostatique et la voie hédonique (Berthoud et Morrison 2008). Alors que la voie homéostatique se réfère davantage à la régulation interne du comportement alimentaire (signaux peptidiques, hormonaux et nerveux transmis par le système digestif au circuit central), la voie de régulation hédonique prend en compte l'influence de facteurs externes comme les signaux extéroceptifs liés à l'aliment (vue, odeur...) ainsi que le contexte environnemental et social de la prise alimentaire. Tous ces facteurs vont moduler la perception affective des propriétés organoleptiques de l'aliment et façonner l'expérience de l'individu (mémoire, apprentissage). L'ensemble des signaux intervenant dans la régulation hédonique ou homéostatique du comportement alimentaire, d'origine périphérique, gastro-intestinale, endocrinologique et métabolique, véhicule les informations jusqu'au système nerveux central où elles sont intégrées dans un processus cognitif régulant l'alternance entre états de faim/appétit et satiété/rassasiement.

L'étude des mécanismes comportementaux et neurobiologiques qui sous-tendent l'expression du comportement alimentaire et sa modulation *via* notamment l'établissement des choix alimentaires chez le porc représente d'importants enjeux en termes d'application dans le

domaine de la recherche biomédicale. En effet, le porc, qui est une espèce omnivore, partage de nombreuses caractéristiques communes avec l'Homme en termes d'anatomie, fonction et développement de l'appareil digestif et du cerveau (Lind *et al* 2007, Sauleau *et al* 2009, Guilloteau *et al* 2010), et s'avère donc un modèle intéressant en recherche biomédicale, et plus particulièrement dans les études en nutrition et neurosciences. L'intégration des informations passées et du contexte environnemental et social pour la régulation du comportement alimentaire nécessite également de bonnes capacités d'apprentissage et de mémorisation. De nombreuses études ont mis en évidence des capacités cognitives développées chez le porc dans des tests comportementaux variés (Lind *et al* 2007, Kornum et Knudsen 2011), soulignant la pertinence du modèle porcin pour l'étude de la modulation du comportement alimentaire, mais également de l'impact des nutriments ingérés sur les fonctions cognitives. Ainsi, comprendre sur quelles bases les choix alimentaires se mettent en place, et comment se forme l'image sensorielle de l'aliment au niveau central en fonction de l'expérience de l'individu peut notamment aider à comprendre l'origine de certains troubles du comportement alimentaire chez l'Homme (aversions, préférences exacerbées, addictions alimentaires) et de pathologies liées à la nutrition, comme l'obésité ou le syndrome métabolique.

Dans cette revue, nous allons donc décrire les similitudes entre le porc et l'Homme dans le contexte du développement du comportement et des choix alimentaires, mais aussi au niveau des réponses cérébrales liées au comportement alimentaire et à ses pathologies. Les tableaux 1 et 2 résument les principales similitudes et différences aux niveaux comportemental, digestif et cérébral entre le porc et l'humain. Dans la seconde partie de cette revue, l'accent sera porté sur les approches d'imagerie cérébrale fonctionnelle adaptées au modèle porcin dans le cadre des études en alimentation et nutrition. Les études en neurosciences menées chez le modèle porcin ont rapidement progressé au cours des dernières années et justifient de s'intéresser à ce modèle comme à un « animal médical » capable d'aider chercheurs et médecins à comprendre les mécanismes neurobiologiques et cognitifs qui sous-tendent le comportement alimentaire et ses troubles.

## 1 / Le comportement alimentaire chez le modèle porcin

### 1.1 / Préférences spontanées pour différents goûts

La saveur de la nourriture joue un rôle majeur dans l'établissement des choix alimentaires. Un bon modèle animal doit donc avoir des capacités sensorielles

bien développées et partager certaines caractéristiques avec les humains en termes de réponses au goût et à l'odeur.

Le nouveau-né humain, chez qui le goût est le sens le plus important et le plus développé, et qui présentera plus tard une forte acceptation culturelle

pour le goût sucré, réagit spontanément à une solution sucrée fortement diluée par une mimique faciale de plaisir et de satisfaction (Berridge 2000). À l'inverse, le goût acide de l'acide citrique provoque un pincement de lèvres et les saveurs amères sont fortement rejetées, alors que les solutions salées ou acides diluées ne

déclenchent aucune réponse. Du point de vue de l'évolution de l'espèce humaine, la préférence pour le sucré peut être interprétée par le fait que ce goût signale une source d'énergie (glucides) non toxique et par conséquent sans danger. L'aversion pour le goût amer, à l'opposé, pourrait prémunir l'ingestion d'aliments

**Tableau 1.** Comparaison entre le porc et l'Homme en termes de comportement alimentaire et de système digestif.

Thème	Paramètre	Porc	Humain	Pertinence du porc comme modèle de l'Homme	Références
<b>Comportement</b>					
Alimentaire	Perception goût primaire sucré	Attrait pour le sucre : test de préférence	Attrait pour le sucre : évaluation de l'intensité gustative du caractère sucré du composé	Modèle pour l'obésité et les préférences exacerbées pour le sucre	Glaser <i>et al</i> (2000), Val-Laillet <i>et al</i> (2010a)
	Régime alimentaire	Omnivore	Omnivore	Convergence besoins nutritionnels	Gandarillas et Bas (2009)
	Troubles alimentaires associés à l'obésité	Hyperphagie, appétence exacerbée pour le sucre	Hyperphagie, compulsion pour le sucre	Bonne.	Val-Laillet <i>et al</i> (2010a, c ; 2015), Ochoa <i>et al</i> (2015)
Emotion/ Cognition	Réponses émotionnelles et capacités cognitives	Processus de néophobie d'apprentissage	Processus de néophobie d'apprentissage	- Etude sur réponses aux nouveaux aliments, rôle de l'expérience - Etude des processus d'apprentissage alimentaire - Modèle pour anorexie	Clouard <i>et al</i> (2012c)
<b>Anatomie et physiologie du système digestif</b>					
Organes de manière générale	Taille	Taille proportionnelle similaire		Très bonne	Spurlock et Gabler (2008)
Tractus gastro-intestinal : Intestin grêle Colon	Longueur (m)	18-20 m 4-5 m	4-7 m 1-1,5 m	Assez bonne	
Physiologie digestive	Processus absorption	Similaire		Très bonne	Gandarillas et Bas (2009), Guilloteau <i>et al</i> (2010)
Récepteurs au goût	GLUT5 (fructose), SGLT1 (Glucose et Galactose), T1R2+T1R3 (gustatory G-protein gustducin)	Similaire		Bonne	Hellekant et Danilova (1996,1999), Wood et Trayhurn (2003), Shirazi-Beechey <i>et al</i> (2011)
Microbiote intestinal	Entérotypes	<i>Prevotella Ruminococcus</i>	<i>Prevotella Ruminococcus Bacteroides</i>	Assez bonne	Arumugam <i>et al</i> (2011), Mach <i>et al</i> (2015)
	Colonisation précoce	<i>Bacteroidetes Escherichia/Shigella Lactobacillus Streptococcus</i>	<i>Bacteroidetes Escherichia/Shigella Bifidobacteria</i>	Assez bonne	Fallani <i>et al</i> (2010), Wang <i>et al</i> (2013)
	Phylas dominants chez les adultes sains	<i>Firmicutes</i> (68-79%) <i>Bacteroidetes</i> (12-16%)	<i>Firmicutes</i> (74%) <i>Bacteroidetes</i> (26%)	Très bonne	Ley <i>et al</i> (2006), Guo <i>et al</i> (2008)
	Phylas dominants chez les adultes obèses	<i>Firmicutes</i> (71%) <i>Bacteroidetes</i> (5%)	<i>Firmicutes</i> (89%) <i>Bacteroidetes</i> (2%)	Très bonne	Ley <i>et al</i> (2006), Guo <i>et al</i> (2008)

potentiellement toxiques. Il en va de même pour les autres goûts : le goût acide peut par exemple constituer une mise en garde contre des aliments avariés, alors que le goût salé signale l'apport de minéraux. La saveur « umami »

(savoureux) est un indicateur en japonais d'une bonne source de protéines car il est naturellement présent dans les aliments d'origine animale. Les effets des saveurs fondamentales (sucré, salé, amer et acide) ont aussi été étudiés chez

l'animal. Ainsi, Berridge (2000) montre une convergence des mimiques faciales entre l'Homme et certains animaux, comme les primates ou les rongeurs, en réponse à la perception, sur la langue, de ces différentes saveurs.

**Tableau 2.** Comparaison entre le porc et l'Homme en termes de cerveau et d'imagerie cérébrale.

Thème	Paramètre	Porc	Humain	Pertinence du porc comme modèle de l'Homme	Références
Anatomie cérébrale	Poids du cerveau	180 g	1,3-1,4 kg	Assez bonne. La masse du cerveau de porc est comparable à celle du cerveau de primates non humains, ce qui permet d'obtenir une bonne résolution spatiale en imagerie.	Sauleau <i>et al</i> (2009)
	Forme du cerveau (facteur d'isomorphisme)	50	65	Bonne. En comparaison, le facteur d'isomorphisme est de 10 chez le rat.	Lind <i>et al</i> (2007), Sauleau <i>et al</i> (2009)
	Nombre total de neurones néocorticaux	325-430 millions	19-23 milliards	Assez bonne. En comparaison, le nombre total de neurones néocorticaux est de 21 millions chez le rat, 1,35 milliards chez le singe rhésus.	Pakkenberg et Gundersen (1997), Jelsing <i>et al</i> (2006), Christensen <i>et al</i> (2007)
	Anatomie générale et vascularisation			Bonne. Le cerveau de porc est semblable à celui de l'Homme en termes d'anatomie et de vascularisation.	Vodicka <i>et al</i> (2005), Lind <i>et al</i> (2007)
	Présence de circonvolutions corticales	Oui	Oui	Bonne. Contrairement au cerveau de rat, qui est lissencéphale, le cerveau de porc est gyrencéphale tout comme le cerveau humain.	Sauleau <i>et al</i> (2009)
	Description de neurotransmetteurs impliqués dans le comportement alimentaire	Sérotonine, dopamine, opioïdes, etc.	Sérotonine, dopamine, opioïdes, etc.	Bonne	Niblock <i>et al</i> (2005), Lind <i>et al</i> (2007)
Développement cérébral	Pic de croissance cérébrale	Depuis la fin de gestation jusqu'au début de la période postnatale	Depuis la fin de gestation jusqu'au début de la période postnatale	Très bonne	Lind <i>et al</i> (2007), Conrad <i>et al</i> (2012)
	Maturation du cerveau postnatal (% du volume cérébral adulte)	50% entre 3,81-4,08 semaines	36% entre 2-4 semaines	Bonne. L'augmentation importante du volume cérébral durant la période postnatale est similaire celle observée chez le nouveau-né humain, ce qui indique que le porc est un bon modèle pour étudier le développement cérébral.	Conrad <i>et al</i> (2012)
Imagerie cérébrale	Techniques validées d'imagerie cérébrale	CT, PET, SPECT, MRI, MEG, ECG, NIRS	CT, PET, SPECT, MRI, MEG, ECG, NIRS	Très bonne. Les principales techniques d'imagerie cérébrale chez l'Homme ont été implémentées avec succès chez le porc.	Bowyer <i>et al</i> (1999), Lind <i>et al</i> (2007), Sauleau <i>et al</i> (2009), Clouard <i>et al</i> (2012c), Uga <i>et al</i> (2014)
	Radioligands TEP validés	39	178 (spécifiquement pour l'imagerie cérébrale sur 569 radioligands TEP dans la base MICAD)	Bonne. Des radioligands TEP ont été validés chez le porc pour étudier le flux sanguin cérébral, le métabolisme du glucose, la dopamine, la sérotonine, la noradrénaline, le NMDA, des antidépresseurs à cibles multiples, la nicotine, l'oxygène, les monoamines, la phosphodiesterase, les benzodiazépines, les acides aminés et la neurokinine.	Lind <i>et al</i> (2007), Alstrup et Smith (2012), Zimmer et Luxen (2012)
	Nombre maximum de labels/structures dans les atlas cérébraux stéréotaxiques	219	1,105	Assez bonne. Bien que le nombre de structures cérébrales dans l'atlas porcine soit plus faible que dans l'atlas humain, les principales structures sont identifiées et labellisées. De plus, un atlas numérique du cerveau de porc est disponible gratuitement en ligne, comme chez l'Homme.	Talairach et Tournoux (1988), Felix <i>et al</i> (1999), Lancaster <i>et al</i> (2000), Saikali <i>et al</i> (2010)

Parallèlement, des études comportementales ou utilisant des méthodes de mesures électrophysiologiques ont démontré que le porc était capable de percevoir les saveurs fondamentales telles que le sucré, l'acide, l'amer et le salé (Hellekant et Danilova 1999), et ont souligné plusieurs similitudes avec l'Homme en termes de réponses gustatives envers différents composés. Sur la base de préférences lors de tests de choix, tests fondés sur l'hypothèse que la nourriture préférée est généralement la plus consommée (Meunier-Salaün et Picard 1996), Kennedy et Baldwin (1972) ont démontré que le porc montre une forte préférence pour la saveur sucrée, caractérisée par l'ingestion de quantités dépassant largement le niveau normal d'abreuvement, le volume pouvant aller jusqu'à 17 L d'eau sucrée en 12 heures contre 3 L d'eau consommée par jour pour des porcs d'un poids similaire. Cette préférence spontanée pour une solution sucrée se manifestait aussi par des réponses comportementales, comme une posture de la tête tournée davantage vers le stimulus, la succession de mouvements de succion-déglutition, et une vitesse de consommation élevée (Kennedy et Baldwin 1972). Les porcs montrent ainsi une préférence gustative pour tous les hydrates de carbone perçus comme sucrés par l'Homme, par exemple le saccharose, le fructose et le glucose testés en solution aqueuse, comme pour tous les polyols (par exemple xylitol), avec des degrés de réponses similaires à ceux observés chez l'Homme (Glaser *et al* 2000). Parmi les édulcorants naturels ou artificiels testés dans cette étude, le sucralose ou la saccharine ont également induit des réactions gustatives positives chez les porcs, mais d'une intensité plus faible que chez les humains. De même, Tinti *et al* (2000) ont décrit chez le porc des préférences gustatives similaires pour de nombreux acides aminés perçus comme ayant un goût sucré par l'Homme, alors que Nelson et Sanregret (1997) ont démontré que les porcs évitaient systématiquement des solutions perçues comme amères par l'Homme. Ces résultats suggèrent une convergence forte entre le porc et l'humain pour des préférences (ou aversions) spontanées à l'égard de différents stimuli gustatifs, comme le sucré et l'amer, malgré des différences dans les méthodologies employées chez l'Homme et l'animal comme souligné par Nofre *et al* (2002). En effet, chez les humains, l'évaluation de la préférence est fondée sur une évaluation subjective de l'intensité gustative du composé, alors que chez les porcs, l'évaluation des préférences se réfère à la palatabilité de solutions, évaluée sur la seule base des taux de consommation et du comportement alimentaire lors de tests de choix, ce qui peut expliquer certaines différences entre les deux espèces.

## 1.2 / Importance de l'expérience précoce et de l'exposition préalable à l'aliment pour l'établissement des choix alimentaires

Comme indiqué précédemment, le porc, comme l'humain, exprime des réponses gustatives spontanées vis-à-vis de différentes saveurs fondamentales comme le sucré ou l'amer. Au-delà de l'aspect évolutif de telles réponses en termes de survie (éviter des aliments toxiques, préférences pour les éléments nutritifs), la sélection des aliments dépend aussi de facteurs liés à l'expérience précoce (apprentissage et mémoire) et au contexte social de la prise alimentaire chez les deux espèces. Les interactions avec l'environnement, et en particulier les interactions mère-jeune, jouent un rôle important dans la formation des préférences précoces (Campbell 1976). Chez l'Homme, des études ont montré que l'alimentation de la mère pouvait influencer les choix alimentaires ultérieurs de l'enfant. Ainsi, Mennella et Beauchamp (1999) ont démontré chez des femmes allaitantes que la consommation de jus de carotte pouvait modifier les propriétés sensorielles de leur lait et que les enfants nés de ces mères réagissaient différemment par rapport à des enfants témoins face à des céréales préparées avec du jus de carotte. Leur consommation de ces céréales aromatisées à la carotte a donc été modifiée par l'alimentation de la mère durant la période d'allaitement. Langendijk *et al* (2007) ont montré que l'exposition pré- et post-natale à certaines saveurs (ail ou anis) augmente, après le sevrage, la prise d'aliments présentant cette même saveur chez les porcs. De même, l'exposition aux saveurs grâce à l'alimentation de la truie pendant la gestation et la lactation augmente aussi leur acceptation par les porcelets (Oostindjer *et al* 2010). La simple présence maternelle et l'observation de son comportement peuvent également inciter les porcelets à goûter de nouveaux aliments et donc à réduire leur néophobie alimentaire (Oostindjer *et al* 2011). Dans l'ensemble, ces résultats suggèrent que l'environnement social, et particulièrement l'influence de la mère et de son comportement alimentaire périnatal, est un facteur important pour l'établissement des choix alimentaires, suggérant que les facteurs génétiques joueraient un rôle minime dans ces processus. L'association entre ces deux facteurs peut néanmoins expliquer la variabilité inter-individuelle considérable entre les enfants et entre adultes dans leurs préférences alimentaires en particulier chez l'Homme (Wardle et Cooke 2008).

Outre l'influence du comportement et des pratiques alimentaires de la mère autour de la naissance (Remy *et al* 2015),

des études ont montré que l'éducation alimentaire (Reverdy *et al* 2008), la diversification alimentaire préalable à la phase néophobique (Nicklaus 2009), ou l'exposition répétée à des aliments chez l'enfant augmentaient l'acceptation d'aliments nouveaux ou peu appréciés (Keller 2014). Des résultats similaires ont été décrits par notre équipe chez le porcelet sevré. L'ajout d'un additif alimentaire à base d'extrait d'orange dans l'aliment offert pendant les 15 premiers jours suivant le sevrage a accru l'appétence pour un aliment nouveau contenant le même additif et son acceptation le jour de la transition alimentaire, au seizième jour suivant le sevrage (Clouard et Val-Laillet 2014). De même, la néophobie pour une nouvelle flaveur était diminuée au fur et à mesure des présentations successives. En résumé, l'établissement des choix alimentaires repose sur des phénomènes complexes sous l'influence de nombreux facteurs, comme la génétique, l'environnement précoce, et en particulier l'influence de la mère, ou encore l'exposition préalable aux aliments. De tels résultats chez le porc ouvrent des pistes prometteuses sur la possibilité d'utiliser le modèle porcin pour développer des stratégies afin de contrer des réponses néophobiques ou d'induire un attrait pour des aliments spécifiques chez l'enfant ou la personne âgée en malnutrition.

## 1.3 / Conditionnement expérimental des choix alimentaires chez le modèle porcin

Comme nous l'avons souligné précédemment, la mise en place des choix (préférences ou aversions) alimentaires repose sur des mécanismes complexes sous l'influence de multiples facteurs, comme les capacités sensorielles de l'animal, le contexte social (et maternel) entourant la prise alimentaire, les facteurs génétiques ou encore l'expérience. L'impact de l'expérience passée avec l'aliment repose sur la capacité de l'animal à apprendre et mémoriser les associations entre l'aliment et les conséquences de son ingestion, ce qui peut être assimilé à une forme de conditionnement classique décrit par Pavlov (1960). Le concept de conditionnement classique repose sur l'association entre un stimulus conditionné (CS) et un stimulus non conditionné (US). Dans le cas des préférences et des aversions alimentaires conditionnées, les animaux viennent à consommer ou éviter un aliment (CS) qui produit des symptômes (post-)ingestifs positifs (par exemple un goût sucré) ou négatifs (par exemple un malaise gastrique ; US), respectivement (Pavlov 1960).

Par exemple, lorsque l'ingestion alimentaire est suivie par un malaise viscéral (nausées, diarrhée...), l'organisme

apprend à éviter la consommation de cet aliment ou d'autres aliments qui présentent les mêmes caractéristiques sensorielles (Ferreira 2004). Cette capacité à apprendre à éviter les aliments toxiques a été démontrée chez le porc par l'ajout de concanavaline dans l'aliment (Meunier-Salaün *et al* 1997) ou induites expérimentalement par injection intra-gastrique ou intrapéritonéale de chlorure de lithium (LiCl) suite à l'apport d'aliment, ce qui a pour effet de provoquer un malaise viscéral (Gaultier *et al* 2011, Clouard *et al* 2012b). Cette association entre malaise intestinal et l'aliment a induit un évitement drastique et à long-terme de la nourriture précédemment associée au LiCl, validant ainsi un modèle porcin de l'aversion alimentaire conditionnée (Clouard *et al* 2012b). Les effets post-ingestifs négatifs engendrés par l'administration intraduodénale de LiCl représentent un stimulus particulièrement efficace pour l'établissement d'une aversion conditionnée robuste chez le porc juvénile, confirmant ce qui a été largement rapporté chez une grande variété d'espèces, en particulier chez le rongeur.

Des conséquences post-ingestives positives peuvent également conduire à la mise en place de préférences alimentaires, avec deux grandes catégories de conditionnement préférentiel : l'association entre la saveur d'un aliment neutre et une saveur qui est familière et/ou a une valeur hédonique élevée (par exemple le goût sucré ; Sclafani et Ackroff 1994 chez le rat, Brunstrom et Fletcher 2008 chez l'humain), ou l'association entre la saveur d'un aliment inconnu et un apport d'énergie, qui induit des conséquences post-ingestives positives (par exemple l'état de satiété ; Myers et Sclafani 2006). Le développement d'une préférence alimentaire conditionnée (*via*, par exemple, l'infusion intraduodénale de glucose) se révèle en général plus difficile à mettre en place qu'une aversion conditionnée chez le porc (Clouard *et al* 2012b). Un ensemble de travaux réalisés par notre équipe suggère que l'utilisation d'un renforcement calorique et sucré se révèle être le stimulus le plus efficace pour induire une préférence alimentaire conditionnée, bien que les préférences ainsi conditionnées demeurent peu robustes. Clouard *et al* (2012a) ont ainsi démontré que l'addition de saccharose 10% (US) dans une solution aromatisée (CS) permettait de conditionner une préférence à court-terme pour la solution aromatisée en question lors de tests de choix en l'absence de saccharose. Dans une autre étude, Clouard *et al* (2014a) ont associé une solution aromatisée (CS) à un renforcement (US) gustatif (goût sucré du saccharose) et/ou calorique (injection intra-intestinale de saccharose). Ils ont ainsi démontré que seule l'association entre renforcement gustatif et calorique

provoquait une augmentation des réponses motivationnelles pour la solution pendant le conditionnement, et des modifications sensibles de la microstructure de l'abreuvement (augmentation du temps total passé à boire et de la durée des épisodes d'abreuvement) pendant les tests de choix ultérieurs en l'absence de renforcement.

En conclusion, le porc et l'Homme partagent de nombreuses similitudes concernant les mécanismes sous-tendant l'établissement du comportement et des choix alimentaires. Les deux espèces produisent en effet des réponses gustatives similaires vis-à-vis de différents stimuli gustatifs, tels que le sucre ou l'amer, et la mise en place des choix alimentaires est sous l'influence de nombreux facteurs, tels que l'environnement social précoce entourant la prise alimentaire, et en particulier l'influence du comportement et de l'alimentation maternelle périnatale. En plus de ces similitudes, les études expérimentales de conditionnement classique ont confirmé la pertinence du modèle porcin, qui possède des capacités d'apprentissage et de mémoire importantes dans de nombreux tests comportementaux, pour l'étude du développement des choix alimentaires sur la base de l'expérience passée (Clouard *et al* 2012c).

## 2 / Les relations entre nutrition et cerveau chez le modèle porcin

L'un des avantages du modèle porcin est de pouvoir travailler sur des questions qui ne pourraient pas être traitées chez l'Homme, ou bien de manière indirecte *via* l'épidémiologie et les études rétrospectives, par exemple. Pour des raisons éthiques ou simplement pratiques, il est difficile de manipuler les régimes alimentaires et l'environnement des sujets humains. Le modèle porcin permet de réaliser des études exploratoires contrôlées et standardisées, de minimiser les facteurs confondants, voire de tester des traitements invasifs impossibles à mettre en œuvre chez l'Homme. Par exemple, de nombreux facteurs autres que ceux liés à l'alimentation entrent en jeu dans l'établissement des désordres alimentaires et en particulier de l'obésité, tels que les facteurs sociaux, génétiques, environnementaux ou psychologiques. Le modèle porcin permet de s'affranchir de ces facteurs, de minimiser leur influence ou même de les contrôler. Il est aussi possible de réaliser des explorations en imagerie nucléaire, examens relativement invasifs, puisqu'impliquant l'injection d'un radioélément, difficilement justifiable chez l'Homme sans impératif médical. Toutes ces approches sont pour-

tant nécessaires dans le cadre d'explorations mécanistiques visant à comprendre les processus d'établissement, d'évolution et de traitement des pathologies alimentaires. Dans cette section de la revue, nous résumerons les études sur modèle porcin, principalement *in vivo*, ainsi que les explorations neurocognitives minimalement invasives faisant écho à des études chez l'Homme et pouvant ouvrir sur des études prospectives chez le modèle porcin, dans le domaine de la santé et de l'alimentation.

### 2.1 / L'imagerie cérébrale pour étudier les corrélats centraux du comportement alimentaire chez le porc

#### a) Réponses cérébrales à des signaux alimentaires

La description des réponses cérébrales à des signaux alimentaires est une étape importante dans la compréhension des mécanismes du plaisir et de la motivation alimentaires, ou dans la description des réseaux cérébraux impliqués dans la perception sensorielle de l'aliment et des nutriments (cf. encadré). De très nombreuses références existent chez l'Homme, décrivant notamment *via* des études en Imagerie par Résonance Magnétique fonctionnelle (IRMf) les réponses cérébrales à divers signaux alimentaires, en fonction de différents états internes (par exemple faim vs satiété) ou différentes conditions (par exemple normopondéral vs obèse), et de nombreuses revues existent sur le sujet (Stice *et al* 2009, Carnell *et al* 2012). Les études utilisant des modèles de gros mammifères n'ont pas encore exploité tout le potentiel offert par les techniques d'imagerie cérébrale *in vivo*. Les premières études utilisant l'imagerie fonctionnelle pour décrire les réponses cérébrales induites par des stimuli alimentaires chez le porc ont utilisé la tomographie d'émission monophotonique au  $^{99m}\text{Tc}$ -HMPAO (*technetium hexamethylpropyleneamine oxime*) et la tomographie d'émission positronique au  $^{18}\text{F}$ -fluorodeoxyglucose pour cartographier le flux sanguin cérébral (Gaultier *et al* 2011) et le métabolisme du glucose (Clouard *et al* 2012b), respectivement. Ces études ont utilisé un paradigme classique de conditionnement alimentaire (voir la première section de la revue) pour observer les modulations métaboliques du circuit cérébral de la récompense en réponse à l'exposition à des flaveurs ayant des valeurs hédoniques positives ou négatives (Gaultier *et al* 2011, Clouard *et al* 2012b). Ces études ont produit deux résultats majeurs : 1) l'imagerie fonctionnelle cérébrale pour l'exploration des réponses cérébrales à différents signaux alimentaires peut être implémentée chez des porcs anesthésiés, tout

**Encadré.** Les réseaux cérébraux impliqués dans la perception sensorielle de l'aliment et des nutriments.

**La faim, la satiété, mais aussi le plaisir, sont régulés par le cerveau qui intègre de nombreux signaux internes et externes à l'organisme, contribuant au contrôle de la prise alimentaire et à l'équilibre nutritionnel.**

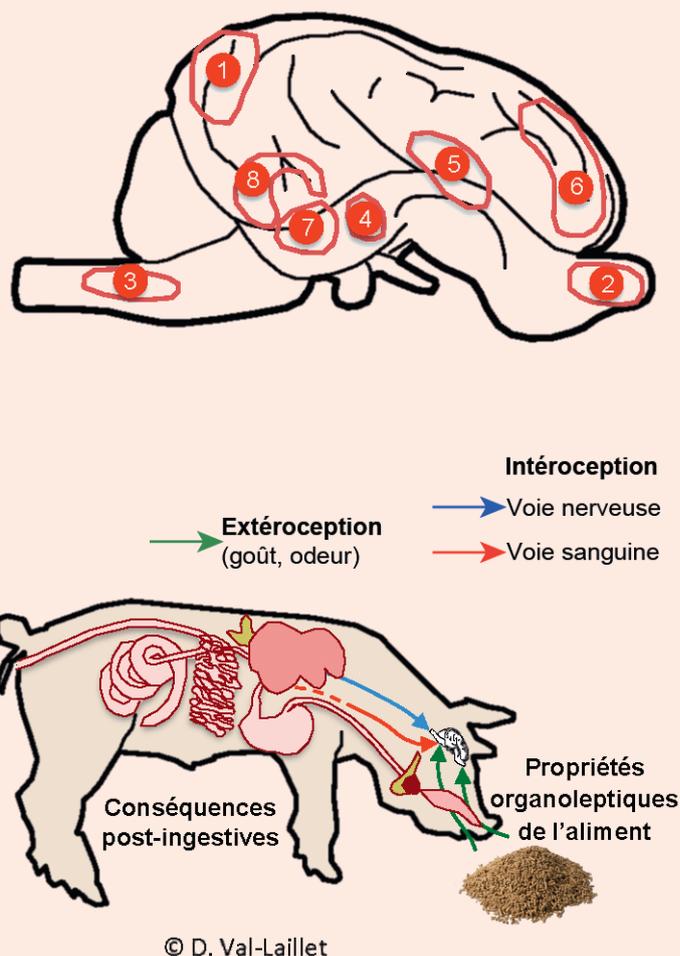
Le fait de se nourrir implique des comportements (prospéction, sélection, ingestion) et des processus multiples (digestion, absorption) qui sont contrôlés par des **circuits neuronaux** interagissant entre eux au niveau cérébral mais aussi avec le **système nerveux périphérique** et le **système endocrinien**.

La plupart des préférences et aversions alimentaires se construisent *via* les expériences individuelles et l'association des caractéristiques sensorielles d'un aliment avec ses conséquences en termes hédoniques (plaisir) et post-ingestifs.

Lors de la prise alimentaire, des informations sensorielles telles que des images, des goûts et des odeurs sont intégrées par le système nerveux central, au niveau du **cortex visuel** (1) ou des **bulbes olfactifs** (2) par exemple. Des signaux mécaniques (*e.g.* distension gastrique) et chimiosensoriels sont aussi transmis au **tronc cérébral** (3) par le nerf vague ou à l'**hypothalamus** (4) via des messagers hormonaux.

L'hypothalamus est le chef d'orchestre de la régulation homéostatique de la prise alimentaire (faim/satiété). Mais la dimension hédonique de la prise alimentaire est capitale. Elle repose notamment sur l'interaction entre les **noyaux du plaisir** (5) et le **cortex préfrontal** (6). Les informations positives ou négatives sont encodées dans l'amygdale (7) puis stockées dans les zones de la mémoire comme l'**hippocampe** (8).

Grâce à ces phénomènes d'intégration et d'apprentissage, l'individu construit ses préférences et habitudes alimentaires.



comme chez l'Homme, et 2) les circuits cérébraux activés par la perception de signaux alimentaires sont similaires à ceux décrits chez l'Homme (c'est à dire aires fronto-striatales, amygdale, cortex insulaire...) (figure 1). Boubaker *et al* (2012) ont montré chez le porc que des infusions duodénales ou portales de glucose pouvaient conduire à des réponses systémiques et cérébrales différentes, notamment dans des aires connues pour réguler la prise alimentaire et le plaisir. Clouard *et al* (2014b) ont quant à eux comparé la perception congruente et la perception dissociée de saccharose aux niveaux oral et duodéal, mettant en évidence différentes réponses cérébrales dans les circuits limbiques et hédoniques en fonction du niveau où est perçu le sucre (figure 1). Il est intéressant de noter que les études chez l'Homme ont montré que les réponses cérébrales au sucre ou à des édulcorants non caloriques ne sont pas les mêmes dans le circuit de la récompense (pour revue Low *et al* 2014, Ochoa *et al* 2015), ce qui peut être mis en relation avec les résul-

tats obtenus par Clouard *et al* (2014b) chez le porc. Ces études sont donc très importantes pour comprendre les corrélats neurobiologiques de la perception du sucre et de son attractivité chez l'Homme, de même que les changements neurocomportementaux qui pourraient émerger de la consommation chronique de sucre ou d'édulcorants.

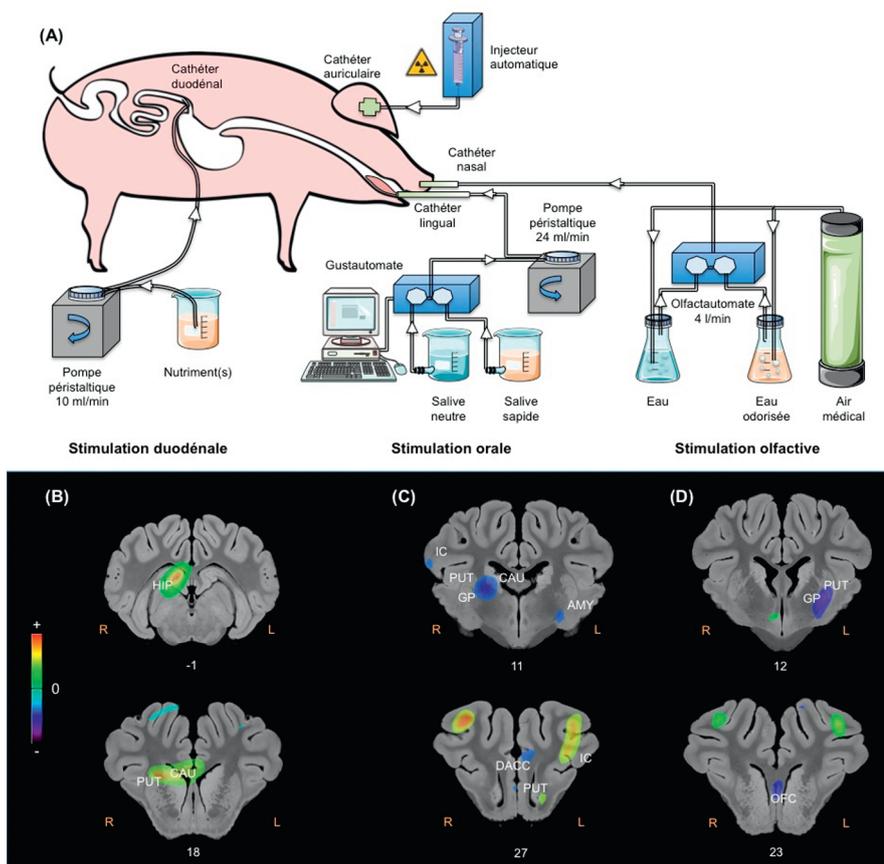
#### *b) Impact du régime alimentaire sur l'activité cérébrale, la neurotransmission et la cognition*

Le miniporc est aujourd'hui un modèle largement reconnu pour étudier l'obésité et le syndrome métabolique (Johansen *et al* 2001, Val-Laillet *et al* 2010b, Val-Laillet *et al* 2010c). Ce modèle particulièrement pertinent peut être utilisé pour explorer les modifications centrales induites par l'obésité, incluant notamment chez l'Homme une diminution du métabolisme basal du cortex préfrontal (Le *et al* 2006, Volkow *et al* 2009) ainsi qu'une fonction dopaminergique altérée

(Wang *et al* 2001, Volkow *et al* 2009). Val-Laillet *et al* (2011) ont démontré que les altérations cérébrales observées chez le miniporc Göttingen sont similaires à celles décrites chez l'humain et sont une caractéristique acquise de l'obésité, corrélée au poids corporel. Chez le miniporc, Pitman-Moore, Val-Laillet *et al* (2013) ont également décrit les effets de trois régimes hyperlipidiques différant sur la base de leurs sources de lipides, et ont montré un métabolisme basal du glucose dans le cortex antérieur préfrontal et le noyau accumbens supérieur avec un régime enrichi en huile de tournesol, intermédiaire avec un régime enrichi en saindoux, et inférieur avec un régime enrichi en huile de poisson. Ces résultats démontrent que des nutriments spécifiques peuvent modifier le métabolisme cérébral indépendamment du poids corporel, et qu'un excès de certains nutriments peut favoriser la mise en place d'anomalies cérébrales. Ces données cérébrales sont à mettre en relation avec d'autres études qui ont exploré les effets du régime, notamment hypergras et/ou

**Figure 1.** Utilisation de l'imagerie nucléaire pour l'étude des réponses cérébrales du porc à des stimulations sensorielles et digestives.

La partie haute de la figure présente un (A) schéma du dispositif expérimental permettant d'exposer en condition d'imagerie cérébrale nucléaire des porcs anesthésiés à des stimulations sensorielles duodénales, gustatives et/ou olfactives, de manière combinée ou dissociée. Ce dispositif a été utilisé dans plusieurs études publiées (Gaultier *et al* 2011, Boubaker *et al* 2012, Clouard *et al* 2012b, Clouard *et al* 2014b) et permet de synchroniser les stimulations sensorielles avec l'injection du radioligand utilisé pour explorer l'activité et/ou le métabolisme cérébral. La partie basse de la figure présente des sections coronales IRM de cerveau de porc montrant les zones où des différences d'activité cérébrale ont été détectées lorsque les animaux étaient exposés à (B) la perception duodénale de saccharose (Clouard *et al* 2014b), (C) la perception olfactogustative de la saveur d'un aliment préalablement associé à une infusion intraduodénale de glucose, ou (D) la perception olfactogustative de la saveur d'un aliment préalablement associé à une infusion intraduodénale de chlorure de lithium (Clouard *et al* 2012b). Les coordonnées dans l'axe CA-CP (commissure antérieure-commissure postérieure) sont indiquées sous chaque image. Les valeurs positives indiquent une augmentation de métabolisme cérébral en comparaison de la situation contrôle, tandis que les valeurs négatives indiquent une diminution du métabolisme cérébral. Sous anesthésie, le cerveau du porc est non seulement capable de traiter des informations sensorielles alimentaires complexes, mais il peut aussi discriminer l'origine de ces informations et surtout la valeur hédonique qui leur est associée, en faisant notamment appel à son expérience individuelle et donc à sa mémoire. AMY : amygdale ; CAU : noyau caudé ; DACC : cortex cingulaire antérieur dorsal ; GP : Globus Pallidus ; HIP : hippocampe ; IC : cortex insulaire ; OFC : cortex orbitofrontal ; PUT : putamen.



hypersucré, sur les compétences cognitives des (mini)porcs. Ainsi, Haagensen *et al* (2013, 2014) ont montré chez le miniporc Göttingen qu'un régime enrichi en gras et/ou en sucre pouvait non seulement modifier l'expression de comportements de peur et d'agressivité mais aussi altérer les capacités cognitives des animaux lors d'un test d'apprentissage et de mémorisation spatiale, le test du « holeboard ». Plus récemment enco-

re, Clouard *et al* (2016) sont parvenus à décrire un effet d'un régime maternel hyper-gras et hyper-sucré durant la gestation sur les performances cognitives des porcelets nés de ces mères lors de ce même test cognitif.

Chez l'Homme, certains scores de tests cognitifs sont positivement corrélés à la proportion de DHA « docosahexaenoic acid » dans le lait maternel et négative-

ment corrélés à la proportion d'acide linoléique, ce qui suggère que des taux élevés d'acide linoléique dans l'alimentation pourrait impacter négativement la cognition (Lassek et Gaulin 2014). La consommation individuelle d'acides gras alimentaires peut également avoir un impact sur certaines mesures cognitives réalisées chez l'enfant (Lassek et Gaulin 2011), les acides gras oméga 3 étant positivement corrélés aux scores de tests cognitifs chez les garçons et les filles, tandis que les acides gras oméga 6 montrent la relation inverse. Des scores plus élevés en tests de neuro-développement ont été trouvés chez des enfants nourris avec des laits artificiels enrichis en DHA en comparaison d'enfants nourris avec des formules sans DHA (Willatts *et al* 1998), et la supplémentation en DHA chez de jeunes garçons scolarisés a accru l'activité du cortex préfrontal durant une tâche cognitive nécessitant une attention soutenue (McNamara *et al* 2010). Ces résultats sont cohérents avec l'hypothèse selon laquelle le DHA est assimilé par le cerveau et a une influence positive sur la cognition. De manière intéressante, des données obtenues après autopsie montrent de plus faibles taux de DHA dans le cerveau de nourrissons nourris avec des formules lactées artificielles plutôt qu'allaités par la mère (Farquharson *et al* 1992, Makrides *et al* 1994), ce qui est cohérent avec les résultats obtenus chez le porcelet par différents auteurs (Alessandri *et al* 1996, Goustard-Langelier *et al* 1999). Chez le porc, les acides gras alimentaires impactent significativement les concentrations en neurotransmetteurs (par exemple dopamine, sérotonine) dans le cortex frontal et le striatum (de la Presa Owens et Innis 1999, 2000). Une autre étude a montré que les porcs recevant un régime avec peu d'acides gras poly-insaturés exploraient moins de bras dans un labyrinthe destiné à étudier leurs capacités cognitives que les porcs recevant un régime enrichi en acides gras poly-insaturés, cet effet étant probablement dépendant du métabolisme dopaminergique central (Ng et Innis 2003). Des études épidémiologiques et cliniques ont aussi suggéré chez l'Homme une relation entre les acides gras alimentaires et les (dys)fonctions du système nerveux, incluant les désordres neurodégénératifs (Grosso *et al* 2014). Les acides gras oméga 3 pourraient aussi protéger le cerveau en agissant au niveau de la neurotransmission, de la neuroprotection et de la neurogenèse (Denis *et al* 2015). Néanmoins, à l'heure actuelle, les données manquent chez le porc, ce qui justifie d'explorer chez ce modèle les relations existant entre régime alimentaire, activité cérébrale et fonctions cognitives pertinentes en santé humaine en utilisant les stratégies d'imagerie *in vivo* actuellement disponibles.

## 2.2 / Imagerie et neuromodulation du comportement alimentaire chez le porc

### a) Neuromodulation périphérique pour réguler le comportement alimentaire chez le porc

La Stimulation du Nerf Vague (SNV) est une thérapie classiquement utilisée pour traiter l'épilepsie pharmacorésistante et certains troubles psychiatriques (Hotujac et Kuzman 2008, Vonck *et al* 2009), mais reçoit également un intérêt particulier dans l'objectif de moduler les comportements alimentaires. Des modèles animaux, comme le porc, ont été largement utilisés pour explorer cette question (Val-Laillet *et al* 2010a). Dias-Guemes *et al* (2007) ont montré que la SNV accroît l'activité cérébrale sans avoir d'effet sur d'autres paramètres, mais d'autres auteurs ont montré une perte de poids corporel, une diminution du gain d'adiposité et des IGF-I plasmatiques (Sobocki *et al* 2005), ou une diminution de la prise alimentaire et des activations cérébrales spécifiques associées à une activité myoélectrique gastrique altérée (Matyja *et al* 2004) chez le porc en croissance (Biraben *et al* 2008). Une autre étude en cours (Malbert *et al* 2014) a montré des différences de métabolisme cérébral dans des régions du circuit de la récompense seulement sept jours après induction de la SNV, ce qui signifie sans doute que des phénomènes rapides de neuroplasticité centrale peuvent être induits par la SNV, possiblement au travers d'une modulation des processus homéostatiques et hédoniques. Chez le miniporc Göttingen nourri avec un régime hypercalorique enrichi en gras et en sucre, la SNV a permis de prévenir une prise de poids ultérieure, et de diminuer la prise alimentaire et l'attrait pour le sucre (Val-Laillet *et al* 2010a), apportant un argument supplémentaire au potentiel thérapeutique de cette stratégie de neurostimulation. De manière similaire, des études chez l'Homme évaluant l'impact de la SNV sur les comportements alimentaires et le poids corporel chez des patients avec divers troubles psychiatriques ou neurologiques ont montré une modulation significative des pulsions alimentaires et du poids corporel (pour revues, Val-Laillet *et al* 2010a, 2015), bien que des différences significatives existent entre ces différentes études. Globalement, l'imagerie fonctionnelle chez le porc peut aider à valider ou optimiser des thérapies avant leur application à des patients humains.

### b) Neuromodulation centrale pour réguler le comportement alimentaire chez le porc

Des développements récents suggèrent que la stimulation intracérébrale profonde, une procédure déjà utilisée dans

le cadre du traitement de la maladie de Parkinson ou la dépression, pourrait également être utilisée pour lutter contre l'obésité (Halpern *et al* 2008, Whiting *et al* 2013). Le miniporc représente donc un modèle idéal pour des études basiques ou précliniques sur la stimulation intracérébrale profonde (Sorensen *et al* 2011). La stimulation hypothalamique a été validée sur le miniporc Göttingen (Bjarkam *et al* 2008, Ettrup *et al* 2011) et a résulté en une réduction de la prise de poids corporel (Melega *et al* 2012) ainsi qu'en des modifications comportementales et physiologiques pouvant être reliées à l'activation de réseaux neuronaux limbiques et autonomes (Ettrup *et al* 2012), comme cela a été décrit chez l'Homme (pour revue, McClelland *et al* 2013, Val-Laillet *et al* 2015). De manière intéressante, Shon *et al* (2010) ont montré que la stimulation du noyau sous-thalamique chez le porc peut stimuler la libération striatale de dopamine, connue pour participer à la motivation alimentaire et pour être altérée en condition d'obésité (Volkow *et al* 2011, Narayanaswami *et al* 2013). Sauleau *et al* (2009) sont même parvenus à modifier la motivation alimentaire et certaines facultés d'apprentissage. Knight *et al* (2013) ont démontré que la stimulation du noyau accumbens, une cible potentielle pour lutter contre l'obésité (Halpern *et al* 2008), a modulé l'activité des cortex préfrontal, cingulaire et insulaire, connus pour être impliqués dans le comportement alimentaire. De manière intéressante, une diminution du métabolisme du cortex préfrontal a été trouvée chez des sujets obèses humains (Le *et al* 2006, Volkow *et al* 2009) ou miniporcs (Val-Laillet *et al* 2011), une anomalie qui pourrait être normalisée en envoyant des signaux excitateurs vers le cortex préfrontal *via* la stimulation de noyaux profonds. La combinaison de la stimulation intracérébrale profonde et de l'IRM a été explorée chez le porc, en termes de navigation cérébrale guidée par l'image (White *et al* 2011), d'activation de réseaux cérébraux (Knight *et al* 2013), et de sécurité des procédures de descente d'électrodes (Shrivastava *et al* 2012, Gorny *et al* 2013). Tous ces arguments montrent que le (mini)porc est un modèle particulièrement pertinent pour étudier l'impact de la stimulation intracérébrale profonde sur le comportement alimentaire et les maladies nutritionnelles, mais aussi pour tester des innovations médicales au cours d'essais précliniques avant leur application à l'Homme en toute sécurité.

### c) Nouvelles approches d'imagerie cérébrale chez le porc

En complément des études de neuro-modulation déjà citées, il existe de nombreuses méthodes innovantes chez

l'Homme pour étudier la relation entre nutrition et activité cérébrale et qui pourraient être explorées chez le modèle porcin. Dans une revue relativement récente, Alstrup et Smith (2012) ont compilé dix ans de recherche en tomographie cérébrale sur les processus neuromoléculaires chez le porc et ont listé tous les radioligands qui ont été validés chez ce modèle, incluant plusieurs molécules d'intérêt pour les recherches en nutrition. D'autres méthodes peuvent être utilisées pour l'imagerie moléculaire chez le porc, comme le système de mesure instantanée de la concentration en neurotransmetteurs qui permet de suivre la libération de neurotransmetteurs dans des régions spécifiques du cerveau (Agnesi *et al* 2009, Van Gompel *et al* 2010). Les méthodes non-invasives de magnétoencéphalographie et d'électro-encéphalographie (Bowyer *et al* 1999), ainsi que la spectroscopie proche infrarouge et l'imagerie corticale (Uga *et al* 2014) ont toutes été implémentées avec succès chez le modèle porcin et pourraient être utilisées dans le futur pour cartographier les réponses cérébrales aux stimulations alimentaires.

## 3 / Conclusions sur les relations entre alimentation et cerveau chez le porc

Cette revue montre que le porc et l'humain présentent de grandes similitudes en termes de comportement alimentaire et de mécanismes sous-jacents. Il est ainsi possible d'identifier de nombreux points communs entre ces deux espèces au niveau de l'existence d'attractions gustatives spontanées, de la mise en place de préférences et d'habitudes alimentaires acquises par l'expérience individuelle et influencées par l'environnement et les interactions sociales, notamment avec la mère. Même la mise en place de troubles du comportement alimentaire comme l'hyperphagie, par exemple, peut être décrite chez le modèle porcin. La comparaison générale entre le cerveau porcin et humain (tableau 2) montre que, même s'il existe des différences en termes de taille et de structure, l'anatomie générale et le développement du cerveau de porc sont très similaires à ceux du cerveau humain. De plus, des approches de neuroimagerie similaires à celles employées chez l'Homme ont été implémentées avec succès chez le modèle porcin. La plupart des explorations cérébrales *in vivo* et des thérapies décrites chez le modèle porcin trouvent écho dans les études humaines, ce qui met en lumière le fantastique potentiel du modèle porcin pour la recherche translationnelle dans le domaine des neurosciences et du

comportement alimentaire. De plus, le modèle porcin représente un atout majeur pour réaliser des études mécanistiques, toxicologiques et épigénétiques qui ne pourraient pas être menées chez l'Homme pour d'évidentes raisons éthiques et pratiques. Cette revue montre donc l'importance des études neurophysiologiques menées chez le porc, qui est un modèle privilégié pour comprendre et explorer les troubles du comportement alimentaire humain. Mais ces travaux ouvrent aussi un champ exploratoire majeur dans la compréhension du comportement alimentaire du porc comme espèce d'élevage, avec des opportunités d'application visant au maintien

et à la stimulation de la prise alimentaire en production animale, en particulier lors des phases de transitions alimentaires ou environnementales. Par exemple, la forte attraction observée chez le porc pour le goût sucré pourrait ouvrir la voie à des stratégies alimentaires reposant sur l'utilisation d'additifs alimentaires à saveur sucrée pour maintenir la prise alimentaire au moment du sevrage. Il s'agit en effet d'une période sensible en production porcine caractérisée par une forte diminution de la prise alimentaire, et accompagnée par des retards de croissance et des problèmes gastro-intestinaux pouvant avoir des conséquences délétères à long-terme sur le bien-être et les

performances en élevage. La caractérisation des propriétés hédoniques de l'aliment influençant les préférences et la prise alimentaires chez le porc représente donc un enjeu sociétal et économique important non seulement en recherche biomédicale, mais également en production porcine. La neuroimagerie représente ainsi un outil extrêmement prometteur pour comprendre les mécanismes et les leviers par lesquels le comportement alimentaire peut être modulé, mais aussi comment la productivité et le bien-être animal peuvent être améliorés par le biais d'ingrédients alimentaires ou de facteurs environnementaux et sociaux spécifiques.

## Références

- Agnesi F., Tye S.J., Bledsoe J.M., Griessenauer C.J., Kimble C.J., Sieck G.C., Bennet K.E., Garris P.A., Blaha C.D., Lee K.H., 2009. Wireless Instantaneous Neurotransmitter Concentration System-based amperometric detection of dopamine, adenosine, and glutamate for intraoperative neurochemical monitoring. *J. Neurosurg.*, 111, 701-711.
- Alessandri J.M., Goustard B., Guesnet P., Durand G., 1996. Polyunsaturated fatty acids status in blood, heart, liver, intestine, retina and brain of newborn piglets fed either sow milk or a milk replacer diet. *Reprod. Nutr. Dev.*, 36, 95-109.
- Alstrup A.K.O., Smith D.F., 2012. PET neuroimaging in pigs. *Scand. J. Lab. Anim. Sci.*, 39, 25-45.
- Arumugam M., Raes J., Pelletier E., Le Paslier D., Yamada T., Mende D.R., Fernandes G.R., Tap J., Bruls T., Batto J.M., Bertalan M., Borruel N., Casellas F., Fernandez L., Gautier L., Hansen T., Hattori M., Hayashi T., Kleerebezem M., Kurokawa K., Leclerc M., Levenez F., Manichanh C., Nielsen H.B., Nielsen T., Pons N., Poulain J., Qin J., Sicheritz-Ponten T., Tims S., Torrents D., Ugarte E., Zoetendal E.G., Wang J., Guarner F., Pedersen O., de Vos W.M., Brunak S., Dore J., Meta H.I.T.C., Antolin M., Artiguenave F., Blottiere H.M., Almeida M., Brechot C., Cara C., Chervaux C., Cultrone A., Delorme C., Denari G., Dervyn R., Foerster K.U., Friss C., van de Guchte M., Guedon E., Haimet F., Huber W., van Hylckama-Vlieg J., Jamet A., Juste C., Kaci G., Knol J., Lakhdari O., Layec S., Le Roux K., Maguin E., Merieux A., Melo Minardi R., M'Rini C., Muller J., Oozeer R., Parkhill J., Renault P., Rescigno M., Sanchez N., Sunagawa S., Torrejon A., Turner K., Vandemeulebrouck G., Varela E., Winogradsky Y., Zeller G., Weissenbach J., Ehrlich S.D., Bork P., 2011. Enterotypes of the human gut microbiome. *Nature*, 473, 174-180.
- Berridge K.C., 2000. Measuring hedonic impact in animals and infants: microstructure of affective taste reactivity patterns. *Neurosci. Biobehav. Rev.*, 24, 173-198.
- Berthoud H.R., Morrison C., 2008. The brain, appetite, and obesity. *Annu. Rev. Psychol.*, 59, 55-92.
- Biraben A., Guérin S., Bobillier E., Val-Laillet D., Malbert C.H., 2008. Central activation after chronic vagus nerve stimulation in pigs: contribution of functional imaging. *Bull. Acad. Vet. France*, 161, 441-448.
- Bjarkam C.R., Nielsen M.S., Glud A.N., Rosendal F., Mogensen P., Bender D., Doudet D., Moller A., Sorensen J.C., 2008. Neuro-modulation in a minipig MPTP model of Parkinson disease. *Br. J. Neurosurg.*, 22, S9-12.
- Boubaker J., Val-Laillet D., Guerin S., Malbert C.H., 2012. Brain processing of duodenal and portal glucose sensing. *J. Neuroendocrinol.*, 24, 1096-1105.
- Bowyer S.M., Tepley N., Papuashvili N., Kato S., Barkley G.L., Welch K.M., Okada Y.C., 1999. Analysis of MEG signals of spreading cortical depression with propagation constrained to a rectangular cortical strip. II. Gyrencephalic swine model. *Brain Res.*, 843, 79-86.
- Brunstrom J.M., Fletcher H.Z., 2008. Flavour-flavour learning occurs automatically and only in hungry participants. *Physiol. Behav.*, 93, 13-19.
- Campbell A., 1976. The feed intake of weaner pigs. *Anim. Prod.*, 23, 417-419.
- Carnell S., Gibson C., Benson L., Ochner C.N., Geliebter A., 2012. Neuroimaging and obesity: current knowledge and future directions. *Obes. Rev.*, 13, 43-56.
- Christensen J.R., Larsen K.B., Lisanby S.H., Scalia J., Arango V., Dwork A.J., Pakkenberg B., 2007. Neocortical and hippocampal neuron and glial cell numbers in the rhesus monkey. *Anat. Rec.*, 290, 330-340.
- Clouard C., Val-Laillet D., 2014. Impact of sensory feed additives on feed intake, feed preferences, and growth of female piglets during the early postweaning period. *J. Anim. Sci.*, 92, 2133-2140.
- Clouard C., Chataignier M., Meunier-Salaün M.C., Val-Laillet D., 2012a. Flavour preference acquired via a beverage-induced conditioning and its transposition to solid food: Sucrose but not maltodextrin or saccharin induced significant flavour preferences in pigs. *Appl. Anim. Behav. Sci.*, 136, 26-36.
- Clouard C., Jouhannau M., Meunier-Salaün M.C., Malbert C.H., Val-Laillet D., 2012b. Exposures to conditioned flavours with different hedonic values induce contrasted behavioural and brain responses in pigs. *PLoS One*, 7, e37968.
- Clouard C., Meunier-Salaün M.C., Val-Laillet D., 2012c. Food preferences and aversions in human health and nutrition: how can pigs help the biomedical research? *Animal*, 6, 118-136.
- Clouard C., Loison F., Meunier-Salaün M.C., Val-Laillet D., 2014a. An attempt to condition flavour preference induced by oral and/or postoral administration of 16% sucrose in pigs. *Physiol. Behav.*, 124, 107-115.
- Clouard C., Meunier-Salaün M.C., Meurice P., Malbert C.H., Val-Laillet D., 2014b. Combined compared to dissociated oral and intestinal sucrose stimuli induce different brain hedonic processes. *Front. Psychol.*, 5, 861.
- Clouard C., Kemp B., Val-Laillet D., Gerrits W.J., Bartels A.C., Bolhuis J.E., 2016. Prenatal, but not early postnatal, exposure to a Western diet improves spatial memory of pigs later in life and is paired with changes in maternal prepartum blood lipid levels. *FASEB J.*, 30, 2466-2475.
- Conrad M.S., Dilger R.N., Johnson R.W., 2012. Brain growth of the domestic pig (*Sus scrofa*) from 2 to 24 weeks of age: a longitudinal MRI study. *Dev. Neurosci.*, 34, 291-298.
- de la Presa Owens S., Innis S.M., 1999. Docosahexaenoic and arachidonic acid prevent a decrease in dopaminergic and serotonergic neurotransmitters in frontal cortex caused by a linoleic and alpha-linolenic acid deficient diet in formula-fed piglets. *J. Nutr.*, 129, 2088-2093.
- de la Presa Owens S., Innis S.M., 2000. Diverse, region-specific effects of addition of arachidonic and docosahexanoic acids to formula with low or adequate linoleic and alpha-linolenic acids on piglet brain monoaminergic neurotransmitters. *Pediatr. Res.*, 48, 125-130.
- Denis I., Potier B., Heberden C., Vancassel S., 2015. Omega-3 polyunsaturated fatty acids and brain aging. *Curr. Opin. Clin. Nutr. Metab. Care*, 18, 139-146.
- Diaz-Guemes I., Sanchez F.M., Luis L., Sun F., Pascual S., Uson J., 2007. Continuous vagus nerve stimulation effects on the gut-brain axis in Swine. *Neuroimaging*, 10, 52-58.

- Ettrup K.S., Tornøe J., Sørensen J.C., Bjarkam C.R., 2011. A surgical device for minimally invasive implantation of experimental deep brain stimulation leads in large research animals. *J. Neurosci. Methods*, 200, 41-46.
- Ettrup K.S., Sørensen J.C., Rodell A., Alstrup A.K., Bjarkam C.R., 2012. Hypothalamic deep brain stimulation influences autonomic and limbic circuitry involved in the regulation of aggression and cardiocerebrovascular control in the Gottingen minipig. *Stereotact Funct Neurosurg*, 90, 281-291.
- Fallani M., Young D., Scott J., Norin E., Amarrì S., Adam R., Aguilera M., Khanna S., Gil A., Edwards C.A., Dore J., Other Members of the I.T., 2010. Intestinal microbiota of 6-week-old infants across Europe: geographic influence beyond delivery mode, breast-feeding, and antibiotics. *J. Pediatr. Gastroenterol. Nutr.*, 51, 77-84.
- Farquharson J., Cockburn F., Patrick W.A., Jamieson E.C., Logan R.W., 1992. Infant cerebral cortex phospholipid fatty-acid composition and diet. *Lancet*, 340, 810-813.
- Felix B., Leger M.E., Albe-Fessard D., Marcilloux J.C., Rampin O., Laplace J.P., 1999. Stereotaxic atlas of the pig brain. *Brain Res. Bull.*, 49, 1-137.
- Ferreira G., 2004. Apprentissages alimentaires : mécanismes neurobiologiques impliqués dans le développement de l'aversion gustative chez le rat. *Sci. Alim.*, 24, 53-69.
- Gandarillas M., Bas F., 2009. The domestic pig (*Sus scrofa domestica*) as a model for evaluating nutritional and metabolic consequences of bariatric surgery practiced on morbid obese humans. *Ciencia e investigación agraria*, 36, 163-176.
- Gaultier A., Meunier-Salaün M.C., Malbert C.H., Val-Laillet D., 2011. Flavour exposures after conditioned aversion or preference trigger different brain processes in anaesthetized pigs. *Eur. J. Neurosci.*, 34, 1500-1511.
- Glaser D., Manner M., Tinti J.M., Nofre C., 2000. Gustatory responses of pigs to various natural and artificial compounds known to be sweet in man. *Food Chemistry*, 68, 375-385.
- Gorny K.R., Presti M.F., Goerss S.J., Hwang S.C., Jang D.P., Kim I., Min H.K., Shu Y., Favazza C.P., Lee K.H., Bernstein M.A., 2013. Measurements of RF heating during 3.0-T MRI of a pig implanted with deep brain stimulator. *Magn. Reson. Imaging*, 31, 783-788.
- Goustard-Langelier B., Guesnet P., Durand G., Antoine J.M., Alessandri J.M., 1999. n-3 and n-6 fatty acid enrichment by dietary fish oil and phospholipid sources in brain cortical areas and nonneural tissues of formula-fed piglets. *Lipids*, 34, 5-16.
- Grosso G., Galvano F., Marventano S., Malaguarnera M., Bucolo C., Drago F., Caraci F., 2014. Omega-3 fatty acids and depression: scientific evidence and biological mechanisms. *Oxid. Med. Cell. Longev.*, doi.org/10.1155/2014/313570
- Guilloteau P., Zabielski R., Hammon H.M., Metges C.C., 2010. Nutritional programming of gastrointestinal tract development. Is the pig a good model for man? *Nutr. Res. Rev.*, 23, 4-22.
- Guo X., Xia X., Tang R., Zhou J., Zhao H., Wang K., 2008. Development of a real-time PCR method for Firmicutes and Bacteroidetes in faeces and its application to quantify intestinal population of obese and lean pigs. *Lett. Appl. Microbiol.*, 47, 367-373.
- Haagensen A.M., Klein A.B., Ettrup A., Matthews L.R., Sørensen D.B., 2013. Cognitive performance of Gottingen minipigs is affected by diet in a spatial hole-board discrimination test. *PLoS One*, 8, e79429.
- Haagensen A.M., Sørensen D.B., Sandoe P., Matthews L.R., Birck M.M., Fels J.J., Astrup A., 2014. High fat, low carbohydrate diet limit fear and aggression in Gottingen minipigs. *PLoS One*, 9, e93821.
- Halpern C.H., Wolf J.A., Bale T.L., Stunkard A.J., Danish S.F., Grossman M., Jaggi J.L., Grady M.S., Baltuch G.H., 2008. Deep brain stimulation in the treatment of obesity. *J. Neurosurg.*, 109, 625-634.
- Hellekant G., Danilova V., 1996. Species differences toward sweeteners. *Food Chem.*, 56, 323-328.
- Hellekant G., Danilova V., 1999. Taste in domestic pig, *Sus scrofa*. *J. Anim. Physiol. Anim. Nutr.*, 82, 8-24.
- Hotujac L., Kuzman M.R., 2008. Vagus nerve stimulation in the treatment of pharmacoresistant depression. *Neuro. Endocrinol. Lett.*, 29, 133-146.
- Jelsing J., Nielsen R., Olsen A.K., Grand N., Hemmingsen R., Pakkenberg B., 2006. The postnatal development of neocortical neurons and glial cells in the Gottingen minipig and the domestic pig brain. *J. Exp. Biol.*, 209, 1454-1462.
- Johansen T., Hansen H.S., Richelsen B., Malmlof R., 2001. The obese Gottingen minipig as a model of the metabolic syndrome: dietary effects on obesity, insulin sensitivity, and growth hormone profile. *Comp. Med.*, 51, 150-155.
- Keller K.L., 2014. The use of repeated exposure and associative conditioning to increase vegetable acceptance in children: explaining the variability across studies. *J. Acad. Nutr. Diet.*, 114, 1169-1173.
- Kennedy J.M., Baldwin B.A., 1972. Taste preferences in pigs for nutritive and non-nutritive sweet solutions. *Anim. Behav.*, 20, 706-718.
- Knight E.J., Min H.K., Hwang S.C., Marsh M.P., Paek S., Kim I., Felmlee J.P., Abulseoud O.A., Bennet K.E., Frye M.A., Lee K.H., 2013. Nucleus accumbens deep brain stimulation results in insula and prefrontal activation: a large animal fMRI study. *PLoS One*, 8, e56640.
- Kornum B., Knudsen G., 2011. Cognitive testing of pigs (*Sus scrofa*) in translational biobehavioral research. *Neurosci. Biobehav. Rev.*, 35, 437-451
- Lancaster J.L., Woldorff M.G., Parsons L.M., Liotti M., Freitas C.S., Rainey L., Kochunov P.V., Nickerson D., Mikiten S.A., Fox P.T., 2000. Automated Talairach atlas labels for functional brain mapping. *Hum. Brain Mapp*, 10, 120-131.
- Langendijk P., Bolhuis J.E., Laurensen B.F.A., 2007. Effects of pre- and postnatal exposure to garlic and aniseed flavour on pre- and post-weaning feed intake in pigs. *Livest. Sci.*, 108, 284-287.
- Lassek W.D., Gaulin S.J., 2011. Sex differences in the relationship of dietary Fatty acids to cognitive measures in american children. *Front. Evol Neurosci*, 3, 5.
- Lassek W.D., Gaulin S.J., 2014. Linoleic and docosahexaenoic acids in human milk have opposite relationships with cognitive test performance in a sample of 28 countries. *Prostaglandins Leukot Essent Fatty Acids*, 91, 195-201.
- Le D.S., Pannacciulli N., Chen K., Del Parigi A., Salbe A.D., Reiman E.M., Krakoff J., 2006. Less activation of the left dorsolateral prefrontal cortex in response to a meal: a feature of obesity. *Am. J. Clin. Nutr.*, 84, 725-731.
- Ley R.E., Turnbaugh P.J., Klein S., Gordon J.I., 2006. Microbial ecology: human gut microbes associated with obesity. *Nature*, 444, 1022-1023.
- Lind N.M., Moustgaard A., Jelsing J., Vajta G., Cumming P., Hansen A.K., 2007. The use of pigs in neuroscience: modeling brain disorders. *Neurosci. Biobehav. Rev.*, 31, 728-751.
- Low Y.Q., Lacy K., Keast R., 2014. The role of sweet taste in satiation and satiety. *Nutrients*, 6, 3431-3450.
- Mach N., Berri M., Estelle J., Levenez F., Lemonnier G., Denis C., Leplat J.J., Chevaleyre C., Billon Y., Dore J., Rogel-Gaillard C., Lepage P., 2015. Early-life establishment of the swine gut microbiome and impact on host phenotypes. *Environ. Microbiol. Rep.*, 7, 554-569.
- Makrides M., Neumann M.A., Byard R.W., Simmer K., Gibson R.A., 1994. Fatty acid composition of brain, retina, and erythrocytes in breast- and formula-fed infants. *Am. J. Clin. Nutr.*, 60, 189-194.
- Malbert C.H., Guérin S., Bobillier E., Chauvin A., Legouevéc F., Divoux J.L., 2014. Early changes in brain metabolism following vagal stimulation. In: 2<sup>nd</sup> Nuclear Technologies for Health Symposium. Nantes, France.
- Matyja A., Thor P.J., Sobocki J., Laskiewicz J., Kekus J., Tuz R., Koczanowski J., Zaraska W., 2004. Effects of vagal pacing on food intake and body mass in pigs. *Folia Med. Cracov.*, 45, 55-62.
- McClelland J., Bozhilova N., Campbell I., Schmidt U., 2013. A systematic review of the effects of neuromodulation on eating and body weight: evidence from human and animal studies. *Eur. Eat Disord. Rev.*, 21, 436-455.
- McNamara R.K., Able J., Jandacek R., Rider T., Tso P., Eliassen J.C., Alfieri D., Weber W., Jarvis K., DelBello M.P., Strakowski S.M., Adler C.M., 2010. Docosahexaenoic acid supplementation increases prefrontal cortex activation during sustained attention in healthy boys: a placebo-controlled, dose-ranging, functional magnetic resonance imaging study. *Am. J. Clin. Nutr.*, 91, 1060-1067.
- Melega W.P., Lacan G., Gorgulho A.A., Behnke E.J., De Salles A.A., 2012. Hypothalamic deep brain stimulation reduces weight gain in an obesity-animal model. *PLoS One*, 7, e30672.
- Mennella J.A., Beauchamp G.K., 1999. Experience with a flavor in mother's milk modifies the infant's acceptance of flavored cereal. *Dev. Psychobiol.*, 35, 197-203.

- Meunier-Salaün M.C., Picard M., 1996. Les facteurs de choix alimentaires chez le porc et les volailles. *INRA Prod. Anim.*, 9, 339-348.
- Meunier-Salaün M.C., Turro-Vincent I., Picard M., 1997. Early feeding experience in chicks and piglets: effect of social factors. In: *Animal Choices*. BSAS Occasional Publication No 20. Forbes J.M., Lawrence T.L.J., Rodway R.G., Varley M.A. (Eds). *Br. Soc. Anim. Sci.*, Edinburgh, UK, 115-116.
- Myers K.P., Sclafani A., 2006. Development of learned flavor preferences. *Dev. Psychobiol.*, 48, 380-388.
- Narayananwami V., Thompson A.C., Cassis L.A., Bardo M.T., Dvoskin L.P., 2013. Diet-induced obesity: dopamine transporter function, impulsivity and motivation. *Int. J. Obes.*, 37, 1095-1103.
- Nelson S.L., Sanregret J.D., 1997. Response of pigs to bitter-tasting compounds. *Chem. Senses*, 22, 129-132.
- Ng K.F., Innis S.M., 2003. Behavioral responses are altered in piglets with decreased frontal cortex docosahexaenoic acid. *J. Nutr.*, 133, 3222-3227.
- Niblock M.M., Luce C.J., Belliveau R.A., Paterson D.S., Kelly M.L., Sleeper L.A., Filiano J.J., Kinney H.C., 2005. Comparative anatomical assessment of the piglet as a model for the developing human medullary serotonergic system. *Brain Res. Rev.*, 50, 169-183.
- Nicklaus S., 2009. Development of food variety in children. *Appetite*, 52, 253-255.
- Nofre C., Glaser D., Tinti J.M., Wanner M., 2002. Gustatory responses of pigs to sixty compounds tasting sweet to humans. *J. Anim. Physiol. Anim. Nutr.*, 86, 90-96.
- Ochoa M., Lalles J.P., Malbert C.H., Val-Laillet D., 2015. Dietary sugars: their detection by the gut-brain axis and their peripheral and central effects in health and diseases. *Eur. J. Nutr.*, 54, 1-24.
- Oostindjer M., Bolhuis J.E., van den Brand H., Roura E., Kemp B., 2010. Prenatal flavor exposure affects growth, health and behavior of newly weaned piglets. *Physiol. Behav.*, 99, 579-586.
- Oostindjer M., Munoz J.M., Van den Brand H., Kemp B., Bolhuis J.E., 2011. Maternal presence and environmental enrichment affect food neophobia of piglets. *Biol. Lett.*, 7, 19-22.
- Pakkenberg B., Gundersen H.J., 1997. Neocortical neuron number in humans: effect of sex and age. *J. Comp. Neurol.*, 384, 312-320.
- Pavlov I.P., 1960. *Conditioned reflexes*. Dover 1927, New-York.
- Remy E., Issanchou S., Chabanet C., Boggio V., Nicklaus S., 2015. Impact of adiposity, age, sex and maternal feeding practices on eating in the absence of hunger and caloric compensation in preschool children. *Int. J. Obes.*, 39, 925-930.
- Reverdy C., Chesnel F., Schlich P., Koster E.P., Lange C., 2008. Effect of sensory education on willingness to taste novel food in children. *Appetite*, 51, 156-165.
- Saikali S., Meurice P., Sauleau P., Eliat P.A., Bellaud P., Randuineau G., Verin M., Malbert C.H., 2010. A three-dimensional digital segmented and deformable brain atlas of the domestic pig. *J. Neurosci. Methods*, 192, 102-109.
- Sauleau P., Lapouble E., Val-Laillet D., Malbert C.H., 2009. The pig model in brain imaging and neurosurgery. *Animal*, 3, 1138-1151.
- Sclafani A., Ackroff K., 1994. Glucose- and fructose-conditioned flavor preferences in rats: taste versus postingestive conditioning. *Physiol. Behav.*, 56, 399-405.
- Shirazi-Beechey S.P., Moran A.W., Bravo D., Al-Rammahi M., 2011. Nonruminant Nutrition Symposium: intestinal glucose sensing and regulation of glucose absorption: implications for swine nutrition. *J. Anim. Sci.*, 89, 1854-1862.
- Shon Y.M., Lee K.H., Goerss S.J., Kim I.Y., Kimble C., Van Gompel J.J., Bennet K., Blaha C.D., Chang S.Y., 2010. High frequency stimulation of the subthalamic nucleus evokes striatal dopamine release in a large animal model of human DBS neurosurgery. *Neurosci. Lett.*, 475, 136-140.
- Shrivastava D., Abosch A., Hughes J., Goerke U., DelaBarre L., Visaria R., Harel N., Vaughan J.T., 2012. Heating induced near deep brain stimulation lead electrodes during magnetic resonance imaging with a 3 T transverse volume head coil. *Phys. Med. Biol.*, 57, 5651-5665.
- Sobocki J., Krolczyk G., Herman R.M., Matyja A., Thor P.J., 2005. Influence of vagal nerve stimulation on food intake and body weight—results of experimental studies. *J. Physiol. Pharmacol.*, 56, 27-33.
- Sorensen J.C., Nielsen M.S., Rosendal F., Deding D., Etrup K.S., Jensen K.N., Jorgensen R.L., Glud A.N., Meier K., Fitting L.M., Moller A., Alstrup A.K., Ostergaard L., Bjarkam C.R., 2011. Development of neuro-modulation treatments in a large animal model—do neurosurgeons dream of electric pigs? *Prog. Brain Res.*, 194, 97-103.
- Spurlock M.E., Gabler N.K., 2008. The development of porcine models of obesity and the metabolic syndrome. *J. Nutr.*, 138, 397-402.
- Stice E., Spoor S., Ng J., Zald D.H., 2009. Relation of obesity to consummatory and anticipatory food reward. *Physiol. Behav.*, 97, 551-560.
- Talairach J., Tournoux P., 1988. *Co-planar stereotaxic atlas of the human brain*. Thieme, New York.
- Tinti J.M., Glaser D., Wanner M., Nofre C., 2000. Comparison of gustatory responses to amino acids in pigs and in humans. *Lebensmittel-Wissenschaft und-Technologie*, 33, 578-583.
- Uga M., Saito T., Sano T., Yokota H., Oguro K., Rizki E.E., Mizutani T., Katura T., Dan I., Watanabe E., 2014. Direct cortical hemodynamic mapping of somatotopy of pig nostril sensation by functional near-infrared cortical imaging (fNCI). *Neuroimage*, 91, 138-145.
- Val-Laillet D., Biraben A., Randuineau G., Malbert C.H., 2010a. Chronic vagus nerve stimulation decreased weight gain, food consumption and sweet craving in adult obese minipigs. *Appetite*, 55, 245-252.
- Val-Laillet D., Blat S., Louveau I., Malbert C.H., 2010b. A computed tomography scan application to evaluate adiposity in a minipig model of human obesity. *Br. J. Nutr.*, 104, 1719-1728.
- Val-Laillet D., Guerin S., Malbert C.H., 2010c. Slower eating rate is independent to gastric emptying in obese minipigs. *Physiol. Behav.*, 101, 462-468.
- Val-Laillet D., Layec S., Guerin S., Meurice P., Malbert C.H., 2011. Changes in brain activity after a diet-induced obesity. *Obesity*, 19, 749-756.
- Val-Laillet D., Meurice P., Lalles J.P., Malbert C.H., 2013. Central functions altered by chronic high-lipids diets enriched with omega-3, omega-6 or saturated fat. *Gastroenterology*, 144, S837-S837.
- Val-Laillet D., Aarts E., Weber B., Ferrari M., Quaresima V., Stoeckel L.E., Alonso-Alonso M., Audette M., Malbert C.H., Stice E., 2015. Neuroimaging and neuromodulation approaches to study eating behavior, prevent and treat eating disorders and obesity. *Neuroimage: Clinical*, 8, 1-31.
- Van Gompel J.J., Chang S.Y., Goerss S.J., Kim I.Y., Kimble C., Bennet K.E., Lee K.H., 2010. Development of intraoperative electrochemical detection: wireless instantaneous neurochemical concentration sensor for deep brain stimulation feedback. *Neurosurg. Focus*, 29, E6.
- Vodicka P., Smetana K., Jr., Dvorankova B., Emerick T., Xu Y.Z., Ourednik J., Ourednik V., Motlik J., 2005. The miniature pig as an animal model in biomedical research. *Ann. N. Y. Acad. Sci.*, 1049, 161-171.
- Volkow N.D., Wang G.J., Telang F., Fowler J.S., Goldstein R.Z., Alia-Klein N., Logan J., Wong C., Thanos P.K., Ma Y., Pradhan K., 2009. Inverse association between BMI and prefrontal metabolic activity in healthy adults. *Obesity*, 17, 60-65.
- Volkow N.D., Wang G.J., Baler R.D., 2011. Reward, dopamine and the control of food intake: implications for obesity. *Trends Cogn. Sci.*, 15, 37-46.
- Vonck K., De Herdt V., Boon P., 2009. Vagal nerve stimulation—a 15-year survey of an established treatment modality in epilepsy surgery. *Adv. Tech. Stand. Neurosurg.*, 34, 111-146.
- Wang G.J., Volkow N.D., Logan J., Pappas N.R., Wong C.T., Zhu W., Netusil N., Fowler J.S., 2001. Brain dopamine and obesity. *Lancet*, 357, 354-357.
- Wang M., Radlowski E.C., Monaco M.H., Fahey G.C., Jr., Gaskins H.R., Donovan S.M., 2013. Mode of delivery and early nutrition modulate microbial colonization and fermentation products in neonatal piglets. *J. Nutr.*, 143, 795-803.
- Wardle J., Cooke L., 2008. Genetic and environmental determinants of children's food preferences. *Br. J. Nutr.*, 99, S15-21.
- White E., Woolley M., Bienemann A., Johnson D.E., Wyatt M., Murray G., Taylor H., Gill S.S., 2011. A robust MRI-compatible system to facilitate highly accurate stereotactic administration of therapeutic agents to targets within the brain of a large animal model. *J. Neurosci. Methods*, 195, 78-87.

Whiting D.M., Tomycz N.D., Bailes J., de Jonge L., Lecoultré V., Wilent B., Alcindor D., Prostko E.R., Cheng B.C., Angle C., Cantella D., Whiting B.B., Mizes J.S., Finnis K.W., Ravussin E., Oh M.Y., 2013. Lateral hypothalamic area deep brain stimulation for refractory obesity: a pilot study with preliminary data on safety, body weight, and energy metabolism. *J. Neurosurg.*, 119, 56-63.

Willatts P., Forsyth J.S., DiModugno M.K., Varma S., Colvin M., 1998. Effect of long-chain polyunsaturated fatty acids in infant formula on problem solving at 10 months of age. *Lancet*, 352, 688-691.

Wood I.S., Trayhurn P., 2003. Glucose transporters (GLUT and SGLT): expanded families of sugar transport proteins. *Br. J. Nutr.*, 89, 3-9.

Zimmer L., Luxen A., 2012. PET radiotracers for molecular imaging in the brain: past, present and future. *Neuroimage*, 61, 363-370.

## Résumé

Le porc représente un excellent modèle pour étudier le comportement alimentaire humain et ses déterminants neurobiologiques. Outre le fait que le porc soit un omnivore et que son système digestif soit particulièrement proche du nôtre, la mise en place de son comportement et de ses préférences alimentaires obéit aux mêmes règles et influences que celles identifiées chez l'Homme. Il est ainsi possible de décrire des parallèles au niveau des attractions spontanées pour certaines saveurs fondamentales, de la mise en place de préférences conditionnées ou apprises grâce aux expériences individuelles, mais aussi aux signaux perçus dans l'environnement ou transmis par la mère. Le porc possède également un cerveau particulièrement proche de celui des primates, ce qui permet des explorations précises grâce aux outils modernes de l'imagerie fonctionnelle cérébrale. Les mécanismes neurobiologiques sous-tendant la mise en place de préférences ou d'aversion alimentaires ont été décrits chez le modèle porcin, tout comme certaines anomalies neurocognitives associées à l'obésité ou à la consommation chronique de régimes délétères. Le porc peut ainsi être utilisé comme un modèle privilégié pour explorer de nouvelles thérapies pour lutter contre l'obésité et les troubles du comportement alimentaire, telles que la stimulation du nerf vague ou la stimulation intracérébrale profonde. C'est tout un champ exploratoire et préclinique que le modèle porcin permet d'ouvrir en recherche biomédicale, dans le domaine des neurosciences appliquées à l'alimentation et à la nutrition.

## Abstract

*Neurobiology of eating behaviour: The pig model in behavioural neuroscience applied to human alimentation and health*

The pig is an excellent model to study human eating behaviour and its neurobiological determinants. The pig is omnivorous and has a digestive system that closely resembles that of humans. Furthermore, the establishment of eating behaviour and food preferences in the pig follows the same rules and influences as those identified in humans. It is thus possible to observe similar behavioural responses related to food in both species, like for instance spontaneous attractions for certain basic flavours, or the development of preferences that have been conditioned or learned through individual experiences or signals perceived in the environment or transmitted by the mother. In addition, the brain of pigs and humans shares common developmental, anatomical and functional features, thus enabling precise explorations *via* the use of modern techniques of brain functional imaging. The neurobiological mechanisms underlying the development of food preferences or aversions have been described in the pig model, as well as some neurocognitive abnormalities associated with obesity or the chronic consumption of deleterious diets. Therefore, the pig can be used as a pertinent model to explore new therapies, such as vagus nerve stimulation or deep brain stimulation, to fight against obesity and eating disorders. The pig model thus offers many opportunities for exploratory and preclinical biomedical research in the field of food and nutritional neuroscience.

VAL-LAILLET D., MEUNIER-SALAÜN M.-C., CLOUARD C., 2016. Neurobiologie du comportement alimentaire : le modèle porcin en neurosciences comportementales appliquées à l'alimentation et à la santé humaines. In : Neurobiologie des fonctions et des comportements. Chaillou E., Tillet Y., Baumont R. (Eds). Dossier, INRA Prod. Anim., 29, 279-290.