UNIVERSITE DE BOURGOGNE

UFR Sciences de la Vie, de la Terre et de l'Environnement

THESE
Pour obtenir le grade de
Docteur de l'Université de Bourgogne
Discipline : Sciences de la Vie

par Agnès JACQUIN-PIQUES

le 13 Octobre 2016

Etude du contrôle hédonique de la prise alimentaire par l'analyse des potentiels évoqués gustatifs

Directeur de thèse : Pr Laurent BRONDEL

Jury :
Pr MOURAUX André, Rapporteur, Institute of Neurosciences, Université catholique de Louvain, Bruxelles, Belgique
Pr DAVENNE Damien, Rapporteur, UMR-S 1075, Université de Caen Normandie
Pr DEMONET Jean-François, Département des Neurosciences cliniques, CHUV Lausanne, Suisse
Pr BEJOT Yannick, Neurologie, EA 4184, Université de Bourgogne-Franche-Comté
Pr NARCE Michel, INSERM 866, Université de Bourgogne-Franche-Comté
Pr BRONDEL Laurent, Directeur de thèse, CSGA, UMR 6265 CNRS, 1324 INRA, Université de Bourgogne-Franche-Comté

Remerciements

A Monsieur le Professeur Laurent Brondel,

Je te remercie de m’avoir accordé ta confiance pour réaliser ce travail de thèse sous ta direction et de m’avoir accompagnée dans l’élaboration de ce travail grâce à de précieux conseils. Je te remercie également pour ton soutien permanent. Je suis très fière d’avoir pu intégrer l’équipe de physiologie à tes côtés pour transmettre cette belle matière aux générations futures.

A Messieurs les Professeurs André Mouraux et Damien Davenne,

Je vous remercie de me faire l’honneur d’être rapporteurs de cette thèse.

A Monsieur le Professeur Jean-François Démonet,

Je vous remercie de me faire l’honneur de juger cette thèse. Je tiens également à vous remercier de m’avoir donné l’opportunité de travailler quelques mois dans votre unité à Lausanne, au Centre Leenaards de la Mémoire. Cette expérience a été très enrichissante, aussi bien sur le plan pédagogique que sur le plan humain, l’équipe du CLM ayant été très accueillante. J’en garde un très bon souvenir.

A Monsieur le Professeur Michel Narce,

Je vous remercie de me faire l'honneur de juger cette thèse.

A Monsieur le Professeur Yannick Béjot,

Je te remercie de me faire l'honneur de juger cette thèse. Je tiens également à te remercier pour tes précieux conseils cliniques, pédagogiques et en recherche, depuis le début de mon internat de neurologie. Je suis très fière de pouvoir continuer à collaborer avec toi en Neurologie au service des patients et dans quelques publications ! Avec toute mon amitié.

A Monsieur le Professeur Giroud,

Je vous remercie de m'avoir accordé votre confiance et de m'avoir orientée vers la voie de la neurophysiologie. Merci pour vos conseils avisés et votre soutien.

A Monsieur le Docteur Soichot, que je remercie pour m'avoir transmis son savoir et sa passion pour l'électromyographie.

A Monsieur Luc Pénicaud, directeur du CSGA, et Madame Corinne Leloup, chef de l'équipe 5,

Je vous remercie de m'avoir permis de réaliser mes travaux de recherche au cours de ces quatre années de thèse, et de me permettre de continuer à collaborer au sein du Centre du Goût.

A Thomas Mouillot,

Merci beaucoup Thomas pour toute l'aide apportée pour les dernières expériences de potentiels évoqués ; ton enthousiasme pour la recherche est un exemple à suivre. Je suis heureuse que nous puissions continuer à travailler ensemble dans les années à venir.

Je tiens à remercier Vincent Gigot, Michel Tavan et Cédric Serrano, au CSGA, pour leur aide technique apportée tout au long des expériences, mais surtout lors de la mise en place de la technique de potentiels évoqués.

Je remercie également tous les stagiaires de Master 1 que j'ai encadrés et qui m'ont aidée dans la réalisation des potentiels évoqués, ainsi que toutes les personnes qui se sont prêtées avec enthousiasme aux tests de potentiels évoqués : neurologues, chercheurs du CSGA, internes de neurologie, externes et étudiants en médecine, étudiants du CSGA…

A mes parents, qui m'ont soutenue et encouragée, et à qui j'ai même enregistré les potentiels évoqués gustatifs !

A mon mari Jean-François, qui est venu de nombreuses fois tester l'enregistrement des potentiels évoqués le soir et le week-end lorsque la technique n'était pas encore au point ! Merci de m'avoir toujours encouragée, soutenue et apporté des conseils précieux tout au long de cette thèse. Merci d'être à mes côtés pour toujours.

Table des matières

Pages

Résumé **1**

Abstract **2**

Liste des tableaux et figures **3**

Introduction **5**

Partie I : Contrôle hédonique de la prise alimentaire et exploration de la voie gustative – revue de la littérature **8**

1. Contrôle physiologique de la prise alimentaire 9

1.1. Homéostasie énergétique 9

1.2. Contrôle ou régulation de la prise alimentaire ? 9

1.3. Rythmicité des prises alimentaires 11

1.4. Centres nerveux impliqués dans le contrôle de la prise alimentaire 12

1.5. Signaux de contrôle périphérique de la prise alimentaire 12

1.5.1. Signaux de contrôle à court terme de la prise alimentaire 12

1.5.1.1. Les signaux sensoriels 15

1.5.1.2. Les signaux digestifs 15

1.5.1.3. L'oxydation des nutriments 17

1.5.2. Signaux de contrôle à long terme de la prise alimentaire 17

1.5.2.1. L'insuline 17

1.5.2.2. La leptine 18

1.6. Facteurs modulant le contrôle homéostasique de la prise alimentaire 18

1.7. Mécanismes physiologiques liés au contrôle hédonique de la 20

prise alimentaire
1.7.1. La satiété conditionnée 21
1.7.2. Le système de récompense 21
1.7.3. Le rassasiement sensoriel spécifique 24
1.7.4. L'alliesthésie négative 25

2. Mécanismes physiologiques de la gustation 27
2.1. Qu'est-ce que le goût ? 27
2.2. Physiologie de la gustation 28
2.2.1. Récepteurs gustatifs et bourgeons du goût 28
2.2.2. Voie ascendante gustative jusqu'au cortex cérébral 32
2.2.3. Autres sensibilités mises en jeu dans la gustation 34
2.3. Perception et sensation gustative 36
2.4. Limites de la gustation 38
2.5. Rôles du goût 39

3. Plaisir alimentaire et goût du « sucre » 42
3.1. Sensibilité et appréciation innées pour la saveur sucrée ; différences interindividuelles 42
3.2. Les édulcorants 44
3.3. Voie sensorielle afférente gustative : sucres naturels versus édulcorants 46
3.4. Intégration sensorielle du message gustatif sucré : sucres naturels versus édulcorants 47

4. Plaisir alimentaire et goût du « gras » 50
4.1. Le gras est-il la sixième saveur primaire ? 50
4.2. Activation du circuit de la récompense par le goût du gras 55

5. Centres nerveux contrôlant la prise alimentaire 56
5.1. Le cortex gustatif primaire 58
5.1.1. Le cortex gustatif primaire chez les primates 58
5.1.2. Le cortex gustatif primaire chez l'Homme 59
5.1.3. Existe-t-il un contrôle hédonique de la prise alimentaire par le cortex gustatif primaire ? 61
5.2. Le cortex olfactif primaire ou cortex pyriforme 62
5.3. Les cortex gustatif et olfactif secondaires 63
5.3.1. Codage des stimuli gustatifs au niveau du cortex secondaire chez les primates 63
5.3.2. Codage des stimuli gustatifs au niveau du cortex secondaire chez l'Homme 64
5.3.3. Codage des stimuli olfactifs au niveau du cortex secondaire chez les primates 65
5.3.4. Codage des stimuli olfactifs au niveau du cortex secondaire chez l'Homme 65
5.3.5. Codage des stimuli somesthésiques au niveau du cortex secondaire 66
5.3.6. Cas particulier du cortex cingulaire 68
5.3.7. Convergence des stimuli gustatifs, olfactifs et visuels au niveau des cortex orbito-frontal et cingulaire antérieur 68
5.3.8. Contrôle de la prise alimentaire et cortex orbito-frontal 69
5.4. L'amygdale 70
5.5. L'hypothalamus 72
5.5.1. Hypothalamus et contrôle de la prise alimentaire 72
5.5.2. Hypothalamus et contrôle hédonique de la prise alimentaire 75
5.6. L'hippocampe et le cortex parahippocampique 76
5.7. Le thalamus 77
5.8. Le striatum 77
5.9. La substantia nigra 78

6. Exploration de la voie sensorielle gustative chez l'Homme par des techniques d'électrophysiologie non invasives 79

6.1. Pourquoi utiliser des techniques d'électrophysiologie non invasives chez l'Homme ? 79

6.2. Etat actuel des connaissances concernant l'étude de la voie sensorielle gustative par les potentiels évoqués gustatifs 83

6.2.1. Méthode de recueil des potentiels évoqués gustatifs 83

6.2.2. Description des potentiels évoqués gustatifs 85

6.2.3. Résultats 85

6.3. Localisation de la source cérébrale génératrice des potentiels évoqués gustatifs 90

6.4. Limites de la technique de GERP 92

6.4.1. Contrôle temporel du stimulus gustatif 92

6.4.2. Impact d'une possible stimulation somesthésique concomitante 93

6.4.3. Méthodes de stimulation gustative utilisées dans les études 93

6.4.4. Adaptation et habituation de la voie afférente gustative 95

Partie II : Synthèse de la littérature, hypothèses de travail et objectifs de la thèse 96

1. Synthèse de la littérature 97

2. Objectifs de la thèse et hypothèses de travail 99

Partie III : Prandial states modify the reactivity of the gustatory cortex using gustatory evoked potentials in humans 102

Partie IV : Preference for sucrose solutions modulates taste cortical activity in humans **114**

Partie V : Cerebral gustatory activation in response to long-chain fatty acids using gustatory evoked potentials in humans **126**

Partie VI : Differential cerebral gustatory responses to sucrose, aspartame and Stevia using gustatory evoked potentials in humans **165**

Partie VII : Discussion générale **198**

1. Développement de la technique de recueil des potentiels évoqués gustatifs 199
2. Etude des variations de la réponse cérébrale en fonction du plaisir alimentaire 203
3. Perspectives 208

Conclusion **209**

Résumé

Les techniques d'électrophysiologie chez les animaux et d'imagerie fonctionnelle chez l'Homme ont permis d'étudier le contrôle hédonique de la prise alimentaire. Ce contrôle hédonique n'a cependant jamais été exploré chez l'Homme par l'étude des potentiels évoqués gustatifs (PEG), de meilleure résolution temporelle que l'imagerie fonctionnelle. Le premier objectif de la thèse a été de mettre au point une technique fiable et reproductible de recueil des PEG, en regard des aires cérébrales gustatives, en réponse à une stimulation sapide. Le deuxième objectif a été d'étudier les variations des PEG en fonction de la valeur hédonique de la prise alimentaire. Le travail de thèse a permis de mettre au point l'enregistrement des PEG, réalisés chez plus de 100 jeunes sujets sains. Les comparaisons effectuées entre les enregistrements cérébraux obtenus en réponse à l'eau seule ou à l'huile de paraffine, solutions non palatables, et après stimulation par une solution sapide ont permis d'apporter des arguments forts en faveur de l'origine gustative des potentiels évoqués enregistrés. L'analyse des PEG a permis de mettre en évidence des modifications de l'activation cérébrale en fonction du plaisir alimentaire, traduites par des changements de latence ou d'amplitude des PEG. Plusieurs situations connues pour faire varier le plaisir alimentaire ont été étudiées : avant/après repas ; stimulation par des solutions sucrées d'intensités différentes ou de valeurs énergétiques différentes ; stimulation par des acides gras. Des PEG en réponse aux acides gras à longue chaine (acides linoléiques) ont été enregistrés par ce biais, renforçant l'hypothèse du «gras» en tant que sixième saveur primaire.

Mots-clés : potentiels évoqués gustatifs – plaisir alimentaire – contrôle hédonique de la prise alimentaire – saccharose – acides gras à longue chaine

Abstract

Hedonic control of food intake has been studied using neurophysiological investigations in animals and functional imaging in humans. Gustatory evoked potentials (GEPs), a higher time resolution technique than functional imaging, have never been used for this purpose. The first aim of this thesis was to establish a reliable recording of GEPs in humans, in response to a sapid stimulus. The second aim was to determine the GEPs modifications according to the hedonic value of food intake. GEPs recording was performed in response to an intermittent stimulation of a sapid solution in more than 100 young healthy subjects. The comparisons between cerebral recordings in response to water or paraffin oil, non palatable solutions, and in response to sapid solutions (sucrose, sodium chlorure and fatty acids) allow us to advance strong arguments for the gustative nature of the recorded evoked potentials. GEPs analysis underlined changes in cerebral activation according to the hedonic value of the stimulus. These changes in cerebral activation were highlighted by modifications of GEPs latency or amplitude. Several physiological situations, marked by different pleasantness of food stimulation, were studied: before/after food intake, stimulation by sweet solutions with different concentrations or different caloric contents, stimulation by fatty acids. Moreover, GEPs in response to long chain fatty acids (linoleic acids) were recorded, reinforcing the hypothesis that fatty acids could be the sixth primary flavor.

Key-words: gustatory evoked potentials – food pleasantness – hedonic control of food intake – sucrose – long chain fatty acids

Liste des tableaux et figures

Pages

Tableaux :

Tableau 1 : conditions de bases requises pour définit un goût primaire (d'après Besnard 2016) ; × indique que la condition a été vérifiée ; ? indique que la condition n'est pas encore vérifiée ; +/- indique que la condition est en passe d'être vérifiée. 54

Figures:

Figure 1 : La cascade de la satiété (Blundell 2010) 14

Figure 2 : Mécanismes de la gustation permettant d'accepter ou de rejeter un aliment grâce à son caractère hédonique (Brondel et al. 2013) 20

Figure 3 : Représentation schématique des structures cérébrales impliquées dans le circuit de la récompense chez l'Homme (Kenny 2011, Nicklaus & Divert 2013) 23

Figure 4 : récepteurs linguaux (Brondel et al. 2013) 29

Figure 5 : les différences types de cellules des bourgeons du goût (Chaudhari et Roper 2010) 30

Figure 6 : Récepteurs gustatifs métabotropiques et ioniques (Chaudhari et Roper. 2010) 31

Figure 7 : sémiologie des dysgueusies (Brondel et al. 2013) 37

Figure 8 : Description des structures cérébrales impliquées dans la voie afférente gustative, et leurs interactions avec les voies olfactives, sensitives et visuelles mises en jeu lors de la prise alimentaire, chez les primates, y compris l'Homme (Rolls 2011, 2012, 2015a, 2015b) 57

Figure 9 : Activation du cortex gustatif primaire (insula et cortex operculaire), du cortex orbito-frontal (OFC) et du cortex cingulaire antérieur (ACC) par différents stimuli : glucose, deux solutions représentant la saveur umami (monosodium glutamate MSG et inosine monophosphate IMP), et l'association de ces deux solutions, par IRM fonctionnelle. « Taste conj » est une image de synthèse correspondant à l'addition de toutes les zones activées lors des différentes stimulations (de Araujo et al 2003a). 60

Figure 10 : Anatomie de l'hypothalamus : A. coupe frontale ; B. coupe sagittale ; Positions respectives des différents noyaux de l'hypothalamus impliqués dans le contrôle de la prise alimentaire : ARC noyau arqué, VMH hypothalamus ventro-médian, PVN noyau paraventriculaire, DMH hypothalamus dorso-médian, LHA hypothalamus latéral (D'après Williams et al. 2001). 73

Figure 11 : exemple d'enregistrement de potentiels évoqués, avec technique de moyennage des réponses. 81

Figure 12 : disposition des électrodes de recueil de l'électroencéphalogramme ou des potentiels évoqués selon la nomenclature internationale 10/20. 84

Figure 13 : exemple de potentiels évoqués gustatifs obtenus en regard de l'électrode Cz (vertex), en réponse à une stimulation par une solution acide, en fonction du sexe du sujet (Hummel et al. 2010). 86

Introduction

La prise alimentaire est un processus complexe et multifactoriel dont la principale fonction physiologique est d'assurer l'apport des substrats énergétiques et des composés biochimiques nécessaires à l'ensemble des cellules de l'organisme. Le comportement alimentaire, qui régit la prise alimentaire, est un processus finement ajusté. Son contrôle entre dans le cadre plus général de la régulation de l'homéostasie énergétique qui vise à assurer une situation d'équilibre énergétique et permet de maintenir constant un niveau donné de masse grasse. Il existe un contrôle quantitatif des apports énergétiques mais également un contrôle qualitatif du choix des nutriments, démontré par des expériences provoquant une carence protéique ou ionique qui observent que l'animal carencé oriente son choix vers les aliments qui compensent cette carence. Toutefois, ce contrôle n'a que partiellement été démontré pour les glucides et les lipides chez l'Homme (Brondel et al. 2011), ou pour l'attirance pour le sel chez des personnes atteintes de maladie d'Addison. Les mécanismes mis en jeu sont mal connus.

Comme tous les comportements, la prise alimentaire est contrôlée par le système nerveux central. Les principaux centres de contrôle se trouvent au niveau de l'hypothalamus et de l'insula. Ils entretiennent des liens étroits avec les centres du contrôle hédonique de la prise alimentaire, en particulier l'amygdale et le noyau accumbens impliqués dans le système de la récompense, et les cortex orbito-frontal et cingulaire antérieur. Il est ainsi reconnu que deux types de facteurs sont impliqués dans le contrôle de la prise alimentaire : des facteurs homéostasiques et des facteurs hédoniques (Berthoud 2007, Gautron et Elmquist 2011). Les deux systèmes qui sous-tendent ces facteurs sont étroitement interconnectés. S'ajoute à cela un contrôle cognitif de la prise alimentaire lié aux habitudes, aux croyances et aux contraintes alimentaires (Pénicaud et al. 2016).

Les notions classiques opposant un centre de la faim et un centre de la satiété au niveau de l'hypothalamus ont été mises à mal par la découverte progressive d'un grand nombre de neuromédiateurs, de récepteurs et de populations neuronales. Ces circuits neuronaux reçoivent par voie nerveuse et humoro-hormonale des informations sur le statut énergétique de l'organisme permettant ainsi d'adapter avec une très grande précision les apports aux besoins énergétiques. Ce contrôle physiologique homéostatique de la prise alimentaire est modulé par des facteurs

hédoniques (la palatabilité par exemple) et par des facteurs psychologiques, sociaux et environnementaux, qui peuvent la perturber et être à l'origine d'une perte ou d'une prise de poids excessive.

La plupart des travaux étudiant le contrôle de la prise alimentaire ont utilisés des techniques d'électrophysiologie chez les animaux et d'imagerie fonctionnelle chez l'Homme (Rolls 2012, 2015). Peu d'études se sont intéressées à l'enregistrement des potentiels évoqués gustatifs, basés sur l'électroencéphalographie, technique non invasive et peu coûteuse (Ohla et al. 2012a).

L'objectif général de la thèse a donc été d'étudier le contrôle hédonique de la prise alimentaire par l'analyse des potentiels évoqués gustatifs enregistrés par électrodes de scalp chez l'Homme sain.

Partie I

Contrôle hédonique de la prise alimentaire et exploration de la voie gustative

Revue de la littérature

1. Contrôle physiologique de la prise alimentaire

1.1. Homéostasie énergétique

La prise alimentaire, comme la plupart des processus physiologiques vitaux, obéit au principe général d'homéostasie. L'homéostasie énergétique, qui vise à assurer une situation d'équilibre énergétique, constitue ainsi le principal facteur de contrôle du comportement alimentaire. Le contrôle de la prise alimentaire ne représente qu'un des éléments de la régulation de l'homéostasie énergétique, dont la deuxième composante, le contrôle de la dépense énergétique, s'opère de façon coordonnée.

Le caractère régulé du niveau des réserves énergétiques, en particulier de la masse grasse, a été mis en évidence par de nombreuses expériences réalisées chez l'animal, comme chez l'Homme, observant une augmentation des apports alimentaires après une restriction énergétique. A l'opposé, si la masse grasse est augmentée par une période de suralimentation forcée, une diminution compensatoire de la prise alimentaire survient jusqu'à restauration du niveau antérieur de la masse grasse. Cette régulation diffère toutefois de celle de la plupart des paramètres biologiques comme la température corporelle ou la glycémie, caractérisée par la présence d'une valeur de référence ou valeur consigne endogène (par exemple, la température centrale de consigne concernant la température corporelle), vers laquelle les phénomènes de contrôle et de rétrocontrôle ramènent rapidement la variable lors d'un déséquilibre (Kandel et al. 2000). En outre, les réserves énergétiques varient au cours de la vie (on parle d'homéorheusie).

1.2. Contrôle ou régulation de la prise alimentaire ?

Dans la littérature, les termes « contrôle » et « régulation » de la prise alimentaire sont souvent employés à tord. Pourtant, dès 1976, Bell (Bell 1976), puis Cabanac et Russek en 1982 (Cabanac et Russek 1982), ont indiqué que ces deux termes n'étaient pas synonymes.

En effet, la régulation est un mécanisme ayant des boucles de rétrocontrôle permettant de minimiser les variations de ce système (Cabanac et Russek 1982) et de ramener un paramètre représentatif du système à une valeur donnée (valeur consigne ou set-point). Le concept de régulation du milieu intérieur a initialement été avancé par le physiologiste français Claude Bernard (Mayer 1995), puis par le neurologue et physiologiste américain Walter Bradford Cannon (Drinker 1945). Le terme « régulation » est ainsi utilisé actuellement pour définir les adaptations permettant le maintien d'un état de base grâce à la mise en jeu de mécanismes physiologiques qui dépendent de récepteurs présents dans l'organisme, ces récepteurs détectant tout changement de l'état de base. La finalité des systèmes de régulation est de maintenir constante la valeur de base de la variable considérée et donc de maintenir l'homéostasie. C'est le cas de la pression artérielle ou de la glycémie par exemple. Le contrôle de l'homéostasie, quant à lui, met en jeu trois composantes : un récepteur, un centre de contrôle, et un effecteur. Le récepteur détecte un changement au sujet de la variable considérée, envoie un signal au centre de contrôle, en général le cerveau, qui, à son tour, après avoir défini l'ampleur de la variation, va transmettre un signal à l'effecteur pour corriger la valeur de la variable.

Les mécanismes de contrôle permettent eux aussi la stabilité d'un système, mais il n'existe pas de valeur consigne et pas de boucle de régulation. Ainsi, une variable contrôlée varie lorsque le système est perturbé pour atteindre un nouvel état stable qui va permettre de maintenir constantes les variables régulées. Par exemple, la fréquence cardiaque et le diamètre des artérioles sont contrôlées et donc varient pour maintenir la pression artérielle constante qui est donc la variable régulée (Cabanac et Russek 1982).

Ainsi, la prise alimentaire est contrôlée, c'est-à-dire qu'elle s'ajuste aux dépenses énergétiques grâce à de nombreux mécanismes : les influences corticales, les conséquences de la prise alimentaire au niveau de la digestion et de l'absorption digestive, l'homéostasie énergétique en tant que telle et diverses variables physiologiques (glycémie, sécrétions hormonales) (Dadoun 2002, Dadoun et Romon 2004). Le comportement alimentaire, et en particulier la prise alimentaire, est contrôlé afin de réguler le poids corporel.

1.3. Rythmicité des prises alimentaires

Le comportement alimentaire se caractérise par des épisodes discontinus de prise alimentaire (Dadoun et Romon 2004).

Il existe une variation circadienne de la prise alimentaire. On oppose une période de prise alimentaire qui se fait pendant la période active (période de vigilance), correspondant à la journée pour les espèces diurnes comme l'Homme, et une période de jeûne, qui correspond à la phase de repos ou de sommeil. Ce caractère discontinu de la prise alimentaire, s'opposant à l'utilisation continue de substrats énergétiques par les cellules, implique une orientation différente des flux énergétiques (stockage ou libération de substrats énergétiques à partir des réserves énergétiques) pendant ces deux phases.

Pendant la période d'alimentation, la prise alimentaire est épisodique dans la plupart des espèces. Chez l'animal, l'intervalle entre deux prises alimentaires est un facteur régulant le niveau énergétique (Le Magnen 1957). Chez l'homme, la répartition des épisodes de prise alimentaire est influencée par les normes sociales et culturelles qui codifient le nombre et parfois la composition des prises alimentaires (repas).

Un épisode de prise alimentaire comprend trois phases :

- Une phase pré-ingestive, caractérisée par la sensation de faim. Cette phase pré-ingestive comporte deux étapes : d'une part, la phase céphalique pendant laquelle des stimuli visuels, olfactifs, tactiles vont stimuler la sensation de faim ; cette phase est caractérisée par une sécrétion précoce d'insuline, et d'autre part, la phase d'initiation, pendant laquelle la prise alimentaire est déclenchée sous l'effet de la faim.
- Une phase ingestive ou prandiale correspondant à la période de prise alimentaire et au processus de rassasiement.
- Une phase post-ingestive ou post-prandiale, caractérisée par l'état de satiété et par le processus d'alliesthésie, dont la durée est variable.

Le contrôle des apports alimentaires peut se faire à la fois sur la quantité d'aliments ingérés au cours d'un épisode de prise alimentaire, ce qui met en jeu le

processus de rassasiement sensoriel spécifique, et également lors de l'intervalle entre deux prises alimentaires, qui correspond à la période de satiété. Le comportement alimentaire est également dépendant de la disponibilité alimentaire qui constitue un facteur de contrôle environnemental.

1.4. Centres nerveux impliqués dans le contrôle de la prise alimentaire

La prise alimentaire est contrôlée par le système nerveux central. L'hypothalamus, principal centre de contrôle de la prise alimentaire, est en connexion permanente avec d'autres structures cérébrales : système limbique, noyaux gris centraux, insula, cortex orbito-frontal.

Les différentes structures cérébrales impliquées seront exposées dans le chapitre 5 par la description des explorations neurophysiologiques chez les animaux, en particulier les primates, et des études en neuroimagerie chez l'Homme : Imagerie par Résonance Magnétique fonctionnelle (IRMf) et Tomographie par Emission de Positrons (TEP).

1.5. Signaux de contrôle périphérique de la prise alimentaire

Le système nerveux central reçoit un ensemble de signaux afférents, interagissant entre eux. Ces signaux peuvent être séparés en deux catégories : les signaux de régulation à court terme, et les signaux de régulation à long terme.

1.5.1. Signaux de contrôle à court terme de la prise alimentaire

Ces signaux sont directement liés à la prise alimentaire, et ne sont donc pas générés proportionnellement à la masse adipeuse. Ils incluent des informations sensorielles neurales et humorales élaborées pendant la prise alimentaire, la digestion et la métabolisation des nutriments. La durée d'action de ces signaux correspond à l'intervalle interprandial. Ils interviennent sur le volume et la durée de la prise alimentaire qui les génère, sur la durée de la période de satiété qui fait suite,

mais aussi sur le rassasiement lors de la prise alimentaire suivante (Dadoun et Romon 2004).

- ✓ Déclenchement de la prise alimentaire : la faim :

Historiquement, l'initiation de la prise alimentaire était considérée comme la réponse comportementale à la perception par le cerveau d'un déficit énergétique. La nature du signal a été identifiée d'abord chez le rat, puis chez l'Homme, comme une baisse transitoire de la glycémie, atteignant en moyenne 10 à 12% du niveau basal. Cette baisse très transitoire ne peut être observée que par un dosage continu de la glycémie. La prise alimentaire ou la faim surviennent dans les minutes qui suivent cette inflexion glycémique (Louis-Sylvestre et Le Magnen 1980, Campfield et Smith 1990).

- ✓ Le rassasiement et la satiété :

Dès le début du repas, le système nerveux intègre des signaux périphériques interagissant entre eux et désignés collectivement par le terme de « cascade de la satiété » par John Blundell (Blundell 2010) (*Figure 1*).

Le rassasiement et la satiété sont deux mécanismes physiologiques distincts, dont la définition diffère par la nature du processus physiologique impliqué et par le délai existant entre la prise alimentaire et la survenue du processus physiologique considéré.

Le rassasiement (« satiation » en anglais) est défini par le processus physiologique qui conduit à la fin de la prise alimentaire, et qui peut être accompagné d'une sensation de bien-être (Benelam 2009). Le rassasiement est lié à des facteurs sensoriels et digestifs qui prennent naissance pendant la phase ingestive (Nicolaidis et Even 1985, de Graaf et al. 2004).

La satiété (« satiety » en anglais) fait suite à la phase de rassasiement dans la « cascade de la satiété ». Elle se définit par la sensation d'être rassasié après un repas, sensation qui persiste jusqu'à la sensation de faim suivante et qui inhibe la prise alimentaire (Benelam 2009). La satiété contrôle la période post-prandiale et inter-prandiale. Elle est liée à des facteurs digestifs et métaboliques (Nicolaidis et Even 1985, de Graaf et al. 2004).

1.5.1.1. Les signaux sensoriels

Pendant la phase ingestive, la prise alimentaire est modulée par des facteurs sensoriels : aspect, goût, odeur et texture des aliments. Elle est augmentée si la palatabilité des aliments est élevée, alors qu'elle s'arrête très vite si la sensation est désagréable.

Ce contrôle sensoriel de la prise alimentaire est modulé par le phénomène de l'adaptation anticipatoire ou satiété conditionnée (Booth 1972) : l'expérience antérieure permet d'associer la saveur d'un aliment aux réactions postingestives et ainsi d'associer par anticipation l'ensemble des caractéristiques sensorielles à la valeur énergétique et nutritionnelle d'un aliment. L'adaptation anticipatoire peut, dans des situations plus rares, conduire au phénomène d'aversion, qui amène, par un phénomène de conditionnement, à refuser la consommation d'un aliment lorsque ses caractéristiques sensorielles sont associées à une expérience antérieure négative. Ce phénomène sera décrit plus en détail dans le chapitre 1.7.

1.5.1.2. Les signaux digestifs

- La distension gastrique : l'arrivée des aliments dans l'estomac stimule les mécanorécepteurs de la paroi gastrique qui, par voie vagale, transmettent les

informations au système nerveux central (Dadoun et Romon 2004). Cet effet est transitoire.

- Les hormones et peptides entéro-digestifs : l'arrivée des aliments dans le tube digestif entraîne la sécrétion d'un certain nombre d'hormones ou de peptides (insuline, cholécystokinine, PYY 3-36, bombésine, entérostatine, glucagon-like peptide-1 (GLP-1), apoprotéine A-IV…) qui réduisent la prise alimentaire. L'importance physiologique de la plupart de ces peptides n'est pas encore établie. Trois d'entre aux jouent un rôle important et démontré chez l'Homme dans la satiété post-prandiale : la cholécystokinine, l'insuline et le PYY 3-36 :
  - La cholécystokinine (CCK). Ce peptide est sécrété par certains entérocytes dans la circulation en réponse à l'arrivée de lipides et de protéines dans la lumière intestinale (Dockray 2009, Dockray 2014). L'administration de CCK chez l'animal et chez l'Homme diminue la prise alimentaire.
  - L'insuline (Dadoun et Romon 2004). La sécrétion d'insuline pendant la période post-prandiale est stimulée par l'arrivée de glucose dans la circulation porte. L'effet de l'insuline sur la prise alimentaire dépend de la dose et de la voie d'administration. L'insuline injectée dans la veine porte hépatique n'affecte pas la prise alimentaire, mais lorsqu'elle est injectée en intra-cérébro-ventriculaire, elle la diminue.
  - Le Peptide YY 3-36. Il est sécrété par le tube digestif proportionnellement au contenu énergétique du repas (Le Roux et Bloom 2005, Beglinger et Degen 2006).
  - La ghréline, hormone augmentant la prise alimentaire. La ghréline est un peptide sécrété par l'estomac et le duodénum. Elle augmente la prise alimentaire chez le rat et chez l'Homme. Son taux est diminué chez les sujets obèses et augmente après amaigrissement. Au niveau de l'hypothalamus, la ghréline a une action antagoniste par rapport à la leptine : elle active les voies orexigènes et inhibe l'action anorexigène de la leptine (Suzuki et al. 2010). La ghréline active ainsi le circuit de la récompense (Skibicka et al. 2011, Overduin et al 2012, Goldstone et al. 2014).

- La présence de nutriments dans l'intestin grêle : la perfusion de nutriments dans le tube digestif avant et pendant un repas induit une sensation prématurée de satiété et une diminution de la prise alimentaire. Les chémorécepteurs intestinaux situés le long de l'intestin grêle jouent un rôle important dans la durée de la satiété et sont spécifiques de chaque type de nutriment (Raybould 1998, 1999, Tracy et al. 2004).

1.5.1.3. L'oxydation des nutriments

Le métabolisme des substrats énergétiques génère des signaux qui permettent au cerveau de contrôler la prise alimentaire (Campfield 1997). La diminution de l'utilisation du glucose, de l'oxydation des acides gras ou du contenu intra-hépatique d'ATP augmentent la prise alimentaire. Le catabolisme des glucides et des lipides conduit à la phosphorylation oxydative et à la production d'ATP. Ainsi, il apparait que l'oxydation intra-hépatique et/ou intra-cérébrale de substrats génère des signaux qui modifient la prise alimentaire du repas suivant. Un certain nombre d'observations suggèrent que la production hépatique d'ATP est un mécanisme contrôlant la prise alimentaire (Dadoun et Romon 2004).

1.5.2. Signaux de contrôle à long terme de la prise alimentaire

Ces facteurs sont essentiellement de nature hormonale. L'intensité de leur action est liée au degré d'adiposité. Leur action est retardée par rapport à la prise alimentaire. Ils agissent en modulant l'impact des signaux à court terme sur les régions cérébrales qui contrôlent la prise alimentaire et en exerçant des effets directs sur les voies hypothalamiques contrôlant l'équilibre énergétique. Le contrôle à long terme de la prise alimentaire est ainsi sous la dépendance d'hormones inhibitrices de la prise alimentaire : insuline et leptine.

1.5.2.1. L'insuline

La sécrétion d'insuline lors de la période post-prandiale est stimulée par l'arrivée de glucose dans la circulation porte hépatique (Dadoun et Romon 2004). L'action de l'insuline sur la prise alimentaire dépend du taux d'insuline d'une part, et de la voie d'administration d'autre part. Les taux d'insuline circulants sont proportionnels à la masse du tissu adipeux. La demi-vie de l'insuline est courte et sa sécrétion s'ajuste très rapidement aux changements métaboliques. Elle apparait donc comme un signal reflétant l'interaction entre les processus métaboliques immédiats et le niveau d'adiposité.

1.5.2.2. La leptine

Elle est sécrétée par les adipocytes (Pénicaud et al. 2012, Dockray 2014). Les taux circulants de leptine reflètent la totalité de la masse adipeuse, ce qui explique que le taux de leptine s'élève avec l'obésité (Considine et al. 1996). Toutefois, le niveau de masse adipeuse n'est pas le seul déterminant de la sécrétion de leptine. Ainsi, à adiposité égale, le taux de leptine est plus élevé chez la femme que chez l'homme. La leptine est sensible à l'apport alimentaire : son taux diminue lors du jeûne et s'élève après le repas. Cette augmentation post-prandiale du taux plasmatique de leptine est tardive : elle commence 4 à 5 heures après la prise alimentaire et est proportionnelle à la quantité d'insuline sécrétée. L'activité physique diminue les taux de leptine circulante. Ainsi, la leptine est un marqueur de variation des stocks énergétiques, et elle semble jouer un rôle important dans les situations de carence énergétique. La leptine inhibe la prise alimentaire et augmente la dépense énergétique par l'intermédiaire de son interaction avec ses récepteurs spécifiques de l'hypothalamus. Au niveau de l'hypothalamus, elle active les voies anorexigènes et inhibe les voies orexigènes (Suzuki et al. 2010). La leptine jouerait également un rôle dans le contrôle hédonique de la prise alimentaire, puisqu'elle inhibe certaines zones cérébrales impliquées dans le circuit de la récompense (Hommel et al. 2006, Scott et al. 2009)

1.6. Facteurs modulant le contrôle homéostasique de la prise alimentaire

Des signaux élaborés reflétant l'humeur, les émotions, un état d'anxiété ou de stress psychique, la mémoire d'expériences antérieures ou un conditionnement éducatif, familial ou social ont une incidence importante sur la prise alimentaire, en renforçant ou au contraire en antagonisant les signaux liés au statut énergétique (Dadoun et Romon 2004).

Les facteurs socioculturels et familiaux interviennent notamment en réglant les temps et les normes de la prise alimentaire. Ainsi, le temps séparant deux prises alimentaires chez l'Homme n'est pas uniquement réglé par des phénomènes homéostasiques ou hédoniques, mais également par des règles sociales (les heures des repas) ou les impératifs de l'emploi du temps. L'apprentissage alimentaire de l'enfance et les habitudes alimentaires familiales conditionnent également le comportement alimentaire futur de façon notable. En outre, la perception culturelle de l'idéal corporel peut influencer également la prise alimentaire.

Des facteurs psychoaffectifs, tels que l'humeur, les émotions, l'anxiété, influencent nettement le comportement alimentaire. Ils peuvent interagir en particulier avec les signaux sensoriels liés à la prise alimentaire (aspect, goût, odeur des aliments). Ainsi, l'intégration des informations sensorielles par les structures limbiques et le cortex cérébral permet une interprétation de ces données et une confrontation à l'expérience antérieure, l'état émotionnel ou l'humeur. Les signaux sensoriels peuvent ainsi prendre une dimension émotionnelle et susciter des sensations ou sentiments élaborés qui influencent la prise alimentaire (par exemple, l'envie ou le plaisir anticipé pour un aliment).

Même s'il s'agit d'un comportement motivé par des nécessités internes d'ordre énergétique, la prise alimentaire reste un comportement volontaire, qui obéit à la décision consciente de l'individu. Ainsi, si des nécessités internes conduisent à une sensation de faim et à un niveau élevé de motivation vis-à-vis de la prise alimentaire, le sujet conserve le pouvoir volontaire de ne pas consommer l'aliment. Ce contrôle cognitif peut exercer une influence importante sur le comportement alimentaire. La volonté de perdre du poids peut également conduire à une restriction volontaire de la prise alimentaire. Dans cette dernière situation, appelée restriction cognitive, ce ne

sont plus les sensations de faim et de satiété qui contrôlent la prise alimentaire, mais la décision consciente de s'autoriser à manger ou de s'interdire un aliment. Le pouvoir de décision peur cependant se trouver dépassé par des facteurs externes ou psychoaffectifs qui prennent une importance accrue par rapport aux nécessités internes qui régissent la faim et la satiété et qui vont être le point de départ des troubles du comportement alimentaire.

Enfin, l'abondance des aliments disponibles a un impact notable sur la quantité d'aliments ingérés par un individu.

1.7. Mécanismes physiologiques liés au contrôle hédonique de la prise alimentaire

La prise alimentaire est adaptée aux besoins énergétiques de l'organisme grâce à l'intégration des signaux de faim et de satiété. Chez l'Homme, le maintien de l'équilibre énergétique ne peut expliquer, à lui seul, les comportements alimentaires. La palatabilité des aliments semble ainsi être un facteur déterminant du comportement alimentaire (Yeomans et al. 2004). La palatabilité désigne les caractéristiques de l'aliment qui provoquent la réponse des sens de l'individu et donc un appétit plus ou moins développé pour cet aliment (Greenhalgh and Reid 1971). La palatabilité d'un aliment est définie par son odeur, son goût, sa texture, sa température et son apparence, mais elle dépend aussi de l'expérience de l'individu, du statut énergétique de l'organisme, et d'autres facteurs environnementaux tels le stress (de Castro et al. 2000).

Quatre mécanismes physiologiques liés aux sensations hédoniques permettent de rejeter ou d'accepter l'aliment : la satiété conditionnée, le système de récompense, le rassasiement sensoriel spécifique, et l'alliesthésie négative (*Figure 2).*

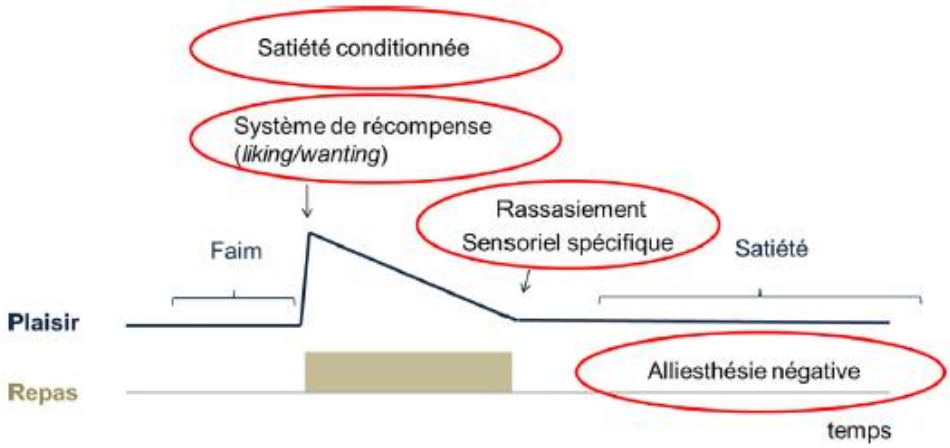


Figure 2 : Mécanismes de la gustation permettant d'accepter ou de rejeter un aliment grâce à son caractère hédonique (Brondel et al. 2013)

1.7.1. La satiété conditionnée

Ce phénomène a été observé chez les rats dès les années 50 par Jacques Le Magnen (Le Magnen 1951), puis décrit dans les années 70 chez le rat et chez l'Homme par David Allen Booth (Booth 1972).

La satiété conditionnée est considérée comme une forme de « satiété apprise », en cela qu'elle requiert des prises alimentaires répétées afin de déterminer les qualités organoleptiques des aliments ingérés. Ces prises alimentaires répétées d'un même aliment vont alors pouvoir être reliées, de manière inconsciente, aux effets post-ingestifs qu'elles produisent (distension gastrique, stimulation de récepteurs intestinaux, sécrétion d'hormones digestives, par exemple) : au fur et à mesure des prises alimentaires, une association est alors créée entre le goût d'un aliment et les conséquences physiologiques de son ingestion. Par la suite, la satiété conditionnée va intervenir dans le contrôle de la prise alimentaire via des mécanismes anticipatoires permettant de limiter cette prise alimentaire. Les signaux anticipatoires de la satiété conditionnée pourront ensuite être ajustés lors de chaque ingestion d'un aliment ayant des qualités organoleptiques identiques (Booth et al. 1976, Booth et al. 1982).

La satiété conditionnée est ainsi basée sur le principe du conditionnement classique comme l'avait décrit Pavlov. Cependant, l'intervalle de temps entre la première présentation du stimulus, chez un individu naïf, et la présentation du stimulus conditionné est beaucoup plus long dans le phénomène de satiété conditionnée que lors d'un conditionnement pavlovien (plusieurs heures versus quelques minutes). Ainsi, la satiété conditionnée est décrite par certains auteurs comme un conditionnement de longue durée, et par d'autres, comme un réflexe conditionné (Stunkard 1975, Booth 1981).

1.7.2. Le système de récompense

Le système de récompense est également appelé circuit de renforcement, car il est impliqué dans les effets des drogues et des renforçateurs naturels comme l'activité sexuelle et la prise alimentaire. La palatabilité de la nourriture est un renforçateur positif (Epstein et al. 2007). Elle dépend de plusieurs paramètres, tels que la composition de l'aliment en sucres et en lipides (de Castro et al. 2000). Cette propriété de la nourriture palatable est avantageuse d'un point de vue évolutif puisqu'elle permet d'assurer une consommation de nourriture riche en énergie qui sera ensuite stockée pour subvenir aux futurs besoins de l'organisme dans les cas de carence alimentaire. Dans les sociétés modernes occidentales, dans lesquelles la nourriture est disponible en permanence, cette propriété peut s'avérer inutile voire défavorable, car la sensation de plaisir associée à la prise alimentaire peut devenir prépondérante et outrepasser les signaux de satiété et de faim aboutissant à une consommation de nourriture indépendante des besoins énergétiques de l'organisme et donc à une augmentation du poids corporel.

Le système de récompense a deux composantes principales : le « liking » et le « wanting » (Berridge 2009, Berridge et al. 2009, 2010). Le « liking », composante purement hédonique, est le plaisir associé à la récompense : il se définit par le fait que l'on aime ou on n'aime pas l'aliment en tenant compte de ses qualités organoleptiques. Le « wanting », l'incitation à manger, est la valeur motivationnelle de la récompense : il correspond au fait d'avoir envie ou de ne pas avoir envie d'ingérer l'aliment. Bien qu'ils soient dissociables d'un point de vue théorique et

neurobiologique, « liking » et « wanting » représentent deux aspects d'un seul et même phénomène : le plaisir alimentaire. Toutefois, la dissociation de ces deux concepts reste très difficile à mettre en évidence chez l'Homme tant au niveau comportemental que neuronal. Il a également été défini une troisième composante : le « learning ». Il s'agit de l'apprentissage de la récompense, c'est-à-dire l'association d'un comportement à une récompense (Berridge et al. 2009). Cette composante est à la base des préférences et des aversions conditionnées.

Les deux composantes du système de récompense, « liking » et « wanting », font appel à des circuits neuronaux et des neurotransmetteurs distincts (*Figure 3*).

Les études chez l'animal ont permis de mettre en évidence différentes zones cérébrales dont l'activation génèrerait une augmentation du « liking » et entraînerait une sensation de plaisir (Smith et al. 2010). Certaines de ces zones ont été localisées au niveau du noyau accumbens et du pallidum ventral. Les supports anatomiques responsables de la sensation de « wanting » se situeraient également au niveau du noyau accumbens et plus largement au niveau du striatum et de l'amygdale. (Berridge, 2009, Berridge et al. 2009, Berridge et al. 2010, Smith et al. 2010).

La dopamine est le neurotransmetteur le plus impliqué dans le système de récompense, essentiellement via la voie aire tegmentale ventrale – noyau accumbens. En effet, la nourriture palatable et les signaux qui prédisent l'obtention de cette nourriture palatable entrainent un relargage de dopamine dans le noyau accumbens (Hernandez et Hoebel 1988, Bassareo et Di Chiara 1999). La dopamine semble impliquée préférentiellement dans le « wanting » plutôt que dans le « liking », chez l'Homme (Berridge 2009) comme chez l'animal (Pecina et al 1997, Cannon et Palmiter 2003).

Les endocannabinoïdes et les opioïdes endogènes joueraient un rôle préférentiel dans le « liking » (Berridge 2009). En effet, le système endocannabinoïde est impliqué dans le contrôle de la prise alimentaire au niveau central et périphérique, en lien avec l'hypothalamus (Kirkham et al. 2002, Cota et al. 2003). En outre, les

endocannabinoïdes moduleraient l'encodage de la récompense associée à la nourriture via une modulation des niveaux de dopamine dans le striatum (Di Marzo et Matias 2005). Enfin, l'activation du système opioïde dans le noyau accumbens encode la composante « liking » de la récompense associée à la prise alimentaire Ce système opioïde agirait au niveau de diverses autres aires cérébrales : aire tegmentale ventrale, pallidum, amygdale (Smith et Berridge 2005), hypothalamus, noyau du tractus solitaire (Le Merrer et al. 2009).

1.7.3. Le rassasiement sensoriel spécifique

Le rassasiement sensoriel spécifique (RSS) a été défini et particulièrement étudié par Barbara Rolls. Il se décline ainsi (Rolls 1986, de Graaf et al. 2004) : lorsqu'un aliment est ingéré ad libitum, le niveau du plaisir induit diminue progressivement jusqu'à devenir si faible qu'il n'incite plus à poursuivre l'ingestion. Cette réduction du plaisir est spécifiquement liée à l'aliment ingéré et elle ne modifie donc quasiment pas le plaisir induit pour d'autres aliments à condition qu'ils aient des caractéristiques sensorielles différentes. Ce mécanisme limite la quantité ingérée, prévenant le risque d'intoxication si l'aliment mangé est avarié, tout en favorisant la diversité alimentaire, réduisant alors le risque de carences. A chaque repas, pour chaque aliment, le rassasiement sensoriel spécifique se met en place, ce qui, avec la distension gastrique, indique la fin de l'ingestion.

La spécificité du RSS a été essentiellement observée en fonction des caractéristiques sensorielles des aliments (Sorensen et al. 2003). Ainsi, un rassasiement sensoriel spécifique partiel peut survenir grâce à stimulation sensorielle par l'aliment, sans ingestion de celui-ci : par exemple, par l'odeur ou la mastication d'un aliment sans déglutition. Cependant, un rassasiement sensoriel spécifique complet requiert obligatoirement l'ingestion de l'aliment (Rolls et Rolls 1997). En effet, il est très probable que des afférences ayant pour origine la stimulation des parois digestives (œsophage, estomac, duodénum en particulier) participent au rassasiement sensoriel spécifique.

Parmi les caractéristiques sensorielles des aliments, il existe donc un rassasiement spécifique de la flaveur de l'aliment, ce qui implique que le RSS n'est pas spécifique d'un seul aliment, mais concerne tous les aliments ayant des propriétés organoleptiques similaires (par exemple, des aliments sucrés) (de Graaf et al. 1993, Johnson et Vickers 1993, Guinard et Brun 1998, Snoek et al. 2004, Maier et al. 2007, Brondel et al. 2009). Le RSS est également spécifique du goût et de l'odeur des aliments (Rolls et Rolls 1997). En effet, des études en IRM fonctionnelle chez l'Homme ont observé que l'activation cérébrale lors d'une stimulation par une odeur de banane était moindre après ingestion de bananes, alors que la présentation d'une odeur de vanille n'était pas affectée par l'ingestion préalable des bananes (O'Doherty et al. 2000). Enfin, le RSS est également spécifique de la texture de l'aliment (Guinard et Brun 1998), son apparence visuelle (Rolls et al. 1983, Critchley et Rolls 1996), et de la motivation su sujet (Rolls et al. 1983).

Les mécanismes physiologiques qui sous-tendent le RSS semblent pouvoir être reliés à l'adaptation et l'habituation. La diminution de la palatabilité des aliments qui s'accompagne d'une baisse de la consommation de l'aliment, caractérisant le RSS, semble être liée à une adaptation corticale, entrainant une réduction de l'intensité ressentie de la flaveur de l'aliment (Rolls et al. 1983, Rolls 1986, de Graaf et al. 2004, Zverev 2004). Un deuxième mécanisme peut expliquer la diminution du plaisir alimentaire observée lors du RSS : il s'agit de l'habituation des neurones du cortex orbitofrontal, eux-mêmes impliqués dans la genèse du RSS (Rolls 1989).

1.7.4. L'alliesthésie négative

L'alliesthésie a été décrite au début des années 1970 par Michel Cabanac (Cabanac et Duclaux 1970, Cabanac 1971). Elle est définie par les variations de l'impression agréable ou désagréable produite par un stimulus externe, en fonction de l'état interne du sujet qui le reçoit (température, poids, différentes constantes du milieu intérieur). Ainsi, la notion de « milieu intérieur » est au centre du concept d'alliesthésie (Gross 1998). L'alliesthésie peut être qualifiée de positive lorsque la sensation ressentie par le sujet tend vers quelques chose de plus agréable (Briese et quijada 1979). Dans le cas contraire, on parle d'alliesthésie négative. L'alliesthésie

est un terme générique et n'est pas toujours appliquée à la prise alimentaire (Brondel et Cabanac 2007).

En ce qui concerne l'alliesthésie négative liée à la prise alimentaire, celle-ci joue un rôle dans la période post-prandiale (ou inter-prandiale), en participant aux mécanismes de satiété. En effet, l'absorption des substances sucrées, salées, ou riches en acides aminés modifie l'état interne de l'individu et, par la suite, diminue le plaisir pour la solution ingérée, interdisant alors toute reprise de sa consommation (Cabanac et Zhao 1994, Zhao et Cabanac 1994). Ainsi, le rôle de l'alliesthésie est de limiter la prise alimentaire en empêchant toute reprise alimentaire pendant la phase post-prandiale. Au niveau temporel, elle entre en jeu entre le rassasiement sensoriel spécifique et la satiété conditionnée (Brondel et al. 2013).

Plusieurs facteurs peuvent moduler l'alliesthésie négative liée à la prise alimentaire : d'une part, des facteurs liés directement au contenu alimentaire, tels que le contenu calorique de la ration alimentaire ingérée (l'importance de l'alliesthésie négative est liée à la quantité de glucose ingérée par exemple (Cabanac et al. 1973)) et les propriétés organoleptiques des aliments, d'autre part, des facteurs internes propres à l'individu, tels que la glycémie, le sexe, les préférences alimentaires innées, en particulier les préférences pour les aliments sucrés, l'humeur, le poids corporel, un tabagisme actif, ou la présence d'une maladie ou d'un état inflammatoire (Aubert et Dantzer 2005), et enfin des facteurs environnementaux tels que la température ambiante (une augmentation de la température ambiante diminuera le plaisir lié à la prise alimentaire, alors que la diminution de la température ambiante supprimera presque complètement l'alliesthésie négative liée aux aliments sucrés (Russek et al. 1979).

2. Mécanismes physiologiques de la gustation

2.1. Qu'est-ce que le goût ?

Lorsqu'on parle de goût on évoque *stricto sensu* celui des cinq sens par lequel l'Homme et les animaux perçoivent les saveurs. Souvent, le goût se rapporte improprement à la flaveur résultant des stimulations conjointes olfactives et gustatives, ou même à une image globale de l'aliment faisant intervenir l'ensemble de ses qualités sensorielles. Ces qualités stimulent, outre la gustation et l'olfaction, la somesthésie (texture, chaleur de l'aliment), la sensibilité trigéminale, la vision et même l'audition. Parfois aussi, on inclut dans le goût la sensation hédonique (préférences, aversions) et les facteurs cognitifs (culturels ou gastronomiques) qu'il fait naître. Dans le langage courant, le goût a une dimension tout autre encore, correspondant à la faculté de discerner la beauté et les défauts dans les productions de l'esprit, les œuvres d'art ou les personnes, voire même, en voulant qualifier ce qui a trait à l'existentiel (le goût de vivre).

Au sens large du terme, la gustation est une activation sensorielle multimodale qui, par un mécanisme central, permet la détection et l'identification de très nombreux stimuli (Rolls 2012). La diversité des récepteurs sensoriels mis en jeu dans « le goût » (chémorécepteurs gustatifs, olfactifs et trigéminaux, récepteurs somesthésiques, récepteurs de la vue et de l'audition) permet la création d'une image sensorielle globale de l'aliment basée et renforcée par les apprentissages. La complémentarité des systèmes sensoriels permet ainsi l'identification d'un très grand nombre de substances (650 molécules dans le cacao, 800 composés à la base des arômes de café, 300 substances dans l'arôme de fraise et 250 dans l'arôme de banane, par exemple). En outre ces systèmes sont extrêmement sensibles puisqu'ils permettent la détection de quelques parties par million (ppm) d'une substance donnée. La sphère orale peut donc être considérée comme un véritable chromatographe situé à l'entrée du tube digestif, chromatographe extrêmement performant et sensible, permettant de garantir l'ingestion des nutriments sains ou le rejet des substances toxiques (Brondel et al. 2013).

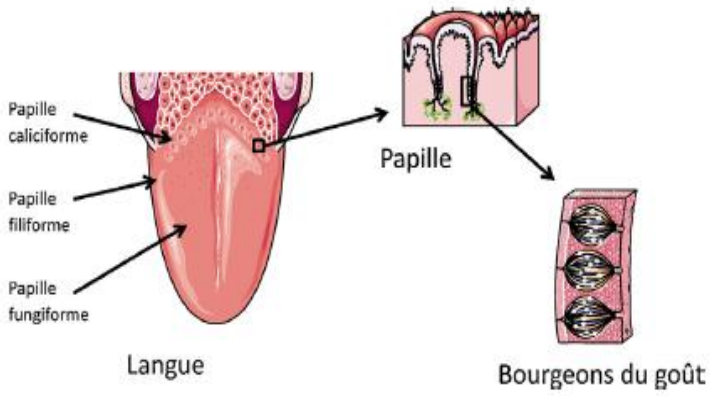
Les molécules sapides, molécules chimiques en phase aqueuse, stimulent les récepteurs gustatifs pour générer les saveurs. Aristote décrivait huit saveurs : le doux, l'amer, l'onctueux, le salé, l'aigre, l'âpre, l'astringent et l'acide (Faurion 2000). En 1916, Henning en a retenu quatre : le sucré, le salé, l'acide, l'amer (Faurion 2000). La reconnaissance de ces saveurs fait appel à l'analogie avec des goûts intégrés dans le patrimoine culturel et qui correspondent, non pas à une entité physicochimique, mais plutôt à des descriptions sémantiques. Une cinquième saveur, déjà connue dans la Rome antique, a été ajoutée aux précédentes. Il s'agit de la saveur umami (qui signifie « délicieux » en japonais) (Kurihara 2009). Il a été nécessaire de l'individualiser en tant que telle, car cette saveur, issue des préparations culinaires d'Extrême-Orient et introduite dans la culture occidentale, ne pouvait être décrite par aucune autre saveur déjà existante. Elle est reconnue comme étant le goût du glutamate et correspond au goût de la sauce soja, de la viande grillée ou de certains fromages... On discute actuellement l'existence d'une sixième saveur liée au goût du gras (Laugerette et al. 2005, Mattes 2011). A côté de ces saveurs primaires ou élémentaires, s'ajoute la combinaison des divers goûts de base entrainant à l'évidence la multiplication des sensations gustatives élaborées en fonction, d'une part, de configurations moléculaires particulières des stimuli, et d'autre part, d'un codage effectué par le système gustatif périphérique. La caractérisation des saveurs n'est donc pas arbitraire ; elle répond à une réalité neurosensorielle (Serratrice 2006).

2.2. Physiologie de la gustation

2.2.1. Récepteurs gustatifs et bourgeons du goût

Les récepteurs gustatifs, à la base de la perception des saveurs, sont localisés sur la langue et plus accessoirement sur le palais, le pharynx et le larynx (épiglotte). Sur la langue (*Figure 4*), ils sont situés dans les papilles caliciformes (en arrière, formant le V lingual), foliées (en arrière sur les côtés) et fongiformes (éparpillés à la surface de la langue). Chez l'individu normal, il existe environ 5000 papilles, nombre variable d'un individu à l'autre. Au niveau des replis que forment les papilles se

trouvent des amas cellulaires sphériques appelés bourgeons du goût (*Figure 4*). Chaque bourgeon du goût contient 50 à 100 cellules gustatives qui sont des cellules neuro-épithéliales. Il y a donc très peu de cellules gustatives (environ 500 000) en comparaison des 5 à 20 millions de cellules olfactives, des 5 millions de cônes et des 120 millions de bâtonnets pour la vision. Le renouvellement des cellules gustatives est extrêmement rapide (dix jours environ), du fait de leur abrasion par les aliments, ce qui les distingue de tous les autres récepteurs sensoriels de l'organisme (30 jours pour les cellules olfactives, toute une vie pour les récepteurs visuels protégés du milieu extérieur). Les bourgeons du goût émergent dans la cavité buccale par des pores laissant passer les microvillosités des cellules (Chaudhari et Roper 2010).



<u>Figure 4</u> : récepteurs linguaux (Brondel et al. 2013)

On note quatre types de cellules dans les bourgeons du goût (*Figure 5*) (Chaudhari et Roper 2010). Les cellules gliales ou de type I, les plus nombreuses, ont des expansions cytoplasmiques enserrant les autres cellules. Elles assurent le maintien d'une certaine homéostasie à l'intérieur des bourgeons du goût. En outre, elles sont sensibles aux substances sapides salées. Les cellules réceptrices ou de type II ont des récepteurs sensibles aux substances sapides sucrées, amères et umami (chaque cellule est spécifiquement sensible à un seul type de saveur). Activées, elles libèrent un neurotransmetteur, l'ATP, dans le milieu interstitiel, par un canal pannexine (Panx). Elles peuvent aussi se dépolariser et transmettre cette information aux axones qui les entourent sans faire intervenir de véritables synapses. Les cellules présynaptiques ou de type III sont spécifiquement sensibles aux

substances acides ainsi qu'à l'ATP libéré par les cellules réceptrices (les cellules présynaptiques sont alors des intermédiaires signalant aux axones, de façon non spécifique et intégrative, une stimulation en provenance des cellules réceptrices). Activées, elles secrètent, par exocytose dans les fentes synaptiques axonales, de la sérotonine (5-HT) et de la noradrénaline. Les cellules basales ou de type IV sont des cellules ovoïdes, peu différenciées, précurseurs des cellules précédentes.

Les récepteurs gustatifs, situés sur les microvillosités des cellules gustatives, sont de type métabotropiques ou ioniques (*Figure 6*) (Chaudhari et Roper 2010). Les récepteurs métabotropiques permettent la détection des substances sapides sucrées, amères et umami (cellules de type II). Ils sont formés par les récepteurs du goût (*taste receptors*, TRs) couplés aux protéines G (*G protein coupled receptors*, GPCRs). L'activation de ces récepteurs augmente le calcium intracellulaire, d'où la sécrétion d'ATP dans le milieu interstitiel, mais aussi la modification de la perméabilité de certains canaux ioniques, entraînant la dépolarisation des cellules. Les hétérodimères T1R2/T1R3 interviennent dans la détection des substances sapides sucrées (sucres, édulcorants, certains acides aminés ou protéines sucrées) ; les récepteurs T2R dans celle des substances sapides amères ; les récepteurs hétérodimériques T1R1/T1R3 dans celle des substances sapides umami (glutamate et aspartate, IMP et GMP). Les récepteurs ioniques, quant à eux, permettent de détecter le sodium par les cellules gliales (*epithelial Na channel* - ENac) ou les substances sapides acides par les cellules présynaptiques.

Contrairement à une idée répandue, il n'existe pas de zone spécifique à la détection des saveurs sur la langue (Faurion 2000) : chaque saveur est ressentie sur toute la langue, avec cependant une variation quantitative de la sensibilité (corrélée à la densité des papilles). Des sensibilités préférentielles peuvent donc apparaître localement. Par ailleurs de nombreuses zones sont totalement agueusiques. L'ensemble conduit à de grandes différences interindividuelles de la sensibilité gustative linguale.

Considérant la perception d'une saveur donnée, celle-ci peut être générée par de nombreuses substances (la caféine et la quinine, de structures chimiques très différentes, génèrent la même perception d'amertume). Ceci est lié au fait qu'il n'existe pas un récepteur, mais une famille de récepteurs générant la même saveur et que chacun de ces récepteurs peut se lier à plusieurs ligands. Par exemple, pour la détection de l'amer, 25 récepteurs de la famille des T2R ont été identifiés chez l'Homme, chacun se liant à deux ou quatre ligands voire pour certains à une cinquantaine de ligands, ce qui permet la détection de plus de 1 000 composés (Meyerhof et al. 2010). La mutation de certains récepteurs au sein d'une même famille explique aussi la variation de la perception des saveurs (Garcia-Bailo et al. 2009), en particulier pour les composés amers (Bartoshuk et al. 1994) : le récepteur pour le phénylthiocarbamide (PTC) et le propylthiouracile (PROP) peut avoir une mutation (T2R38) qui rend inapte certaines personnes à détecter ces substances. Bien qu'il existe des variations ethniques, on peut considérer globalement que 25% de la population ne perçoivent pas ces substances (*nontasters*) alors que 75% les perçoivent (*tasters*) dont un tiers fortement (*supertasters*). De même, une préférence pour les aliments protéiques a été observée chez certaines personnes, ce qui pourrait être expliqué, au moins en partie, par des modifications génétiques des récepteurs umami (Shigemura et al. 2009).

2.2.2. Voie ascendante gustative jusqu'au cortex cérébral

Une fois stimulées, les cellules gustatives transmettent l'information au cortex via différentes voies ascendantes (de Araujo and Simon 2009) : la corde du tympan (branche gustative du nerf facial ou nerf VII) pour les deux tiers antérieurs de la langue ; le nerf glossopharyngien (ou nerf IX) pour le tiers postérieur de la langue (en arrière du V lingual) et le nerf laryngé supérieur (branche du nerf vague ou nerf X) pour le pharynx et le larynx. Les corps cellulaires des axones sont respectivement situés dans les ganglions géniculé (nerf VII), pétreux (nerf IX) et plexiforme (nerf X). Les neurones font un premier relais dans le noyau solitaire (ou noyau gustatif de Nageotte) situé à la partie dorso-latérale du bulbe, puis dans le noyau ventro-postéro-médian du thalamus, avant de se projeter sur les aires gustatives primaires

ipsilatérales (cortex insulaire antérieur et cortex operculaire : opercules frontal, rolandique et temporal). Le codage des informations gustatives n'est pas connu : il pourrait y avoir des axones dédiés à une saveur donnée, un codage spécifique pour chaque saveur ou une modalité combinant les deux procédés précédents. Le système de codage de l'intensité de la saveur n'est pas connu (Chandrashekar et al. 2006). Dans la partie rostrale du noyau solitaire convergent de façon homolatérale les afférences gustatives mais aussi de nombreuses afférences chémosensibles en provenance du tube digestif. Une carte gustotopique pour les saveurs sucrée, salée, amère et umami a même été retrouvée dans le noyau solitaire du bulbe (Serratrice G et al. 2006), ainsi que dans l'insula de la souris (Chen et al. 2011) à l'instar de la somatotopie ou de la visuotopie. A partir du thalamus, on note également des projections de la sensibilité gustative sur l'hypothalamus (la gustation influence la faim, la soif et le comportement alimentaire) et l'amygdale (impliquée dans la reconnaissance et l'évaluation de la valence émotionnelle des stimuli, dans l'apprentissage associatif et dans les réponses comportementales et végétatives). Les aires gustatives primaires reçoivent les afférences somesthésiques en provenance de la cavité orale ce qui les font considérer comme des aires intégratives multi-sensorielles permettant un traitement global du « goût » (Small DM et al. 1999). Les aires secondaires (cortex orbitofrontal et cortex cingulaire antérieur), communes aux sensations gustatives et olfactives, permettent l'intégration des informations sensorielles et sont impliquées dans certains processus cognitifs (les mots, les descriptions et l'attention modulent les sensations gustatives). Il ressort donc que les projections sur le cortex gustatif primaire sous-tendent les aspects sensoriels de la perception permettant la détection des caractéristiques discriminatives des saveurs (nature et intensité) alors que les aires secondaires sous-tendent les aspects hédoniques globaux induits par l'aliment et contribuent à l'organisation du comportement alimentaire en lien avec l'hypothalamus (Rolls 2005).

2.2.3. Autres sensibilités mises en jeu dans la gustation

Toutes les sensibilités (sauf l'équilibre) sont impliquées dans le goût (Brondel et al. 2013).

Au premier rang de celles-ci, les sensibilités somesthésiques y jouent un rôle important par l'activation des mécanorécepteurs, tactiles, kinesthésiques (tension des muscles) et même proprioceptifs (sens des articulations). Les premiers informent sur la texture (sensation de granuleux, de moelleux, de fondant, d'onctueux…) et les suivants sur la consistance de l'aliment (dure, tendre, molle, élastique…). En outre, l'activation des récepteurs du tact par les mouvements de la langue stimule les récepteurs du goût : les sensations gustatives augmentent lorsqu'on remue la langue dans la bouche même vide ; c'est ce mécanisme physiologique qui est employé lors de la dégustation du vin. La langue serait même le lieu le plus riche de l'organisme en récepteurs tactiles. Ces mécanorécepteurs sont situés dans le socle des papilles filiformes localisées sur la face antérieure de la langue (toute variation de direction des papilles est transmise et amplifiée) et dans celui des papilles fungiformes. Les voies nerveuses, communes à celles de la gustation, se projettent essentiellement dans le cortex gustatif primaire ipsilatéral. Les thermorécepteurs localisés dans les papilles fungiformes modulent aussi les sensations gustatives : le chaud augmente les sensations sucrée et salée, diminue celles de l'amer et de l'acide ; le chaud augmente la sensation piquante alors qu'il diminue l'astringence ; le froid diminue les saveurs amère et sucrée.

Une des sensibilités somesthésiques est particulière. Il s'agit de la sensibilité trigéminale à la base des sensations de piquant (pétillant des boissons gazeuses), d'irritant (poivre ou moutarde qui « montent au nez »), d'astringent, d'âpreté (tanins du vin) ou de goût métallique (cresson, certains fromages dits « bleus »), de « resserrement des gencives » (noix), ainsi que certaines sensations de brûlure (piments), de chaleur (cognac) ou de fraîcheur (pastille de menthe). Des canaux ioniques (*transient receptor potential channels* - TRP) sont activés par des molécules constituantes des épices comme l'ail (allicine), le poivre (pipérine), le piment (capsaïne), le wasabi (isothiocyanate d'allyle), le vinaigre (acide acétique), d'autres sont activés par le menthol, la menthe poivrée, le camphre, d'autres encore sont

activés par des molécules constituantes du cannabis (THC, CBD et CBN). Cette chémosensibilité trigéminale, peu discriminative, est liée aux terminaisons sensitives libres du nerf trijumeau innervant les deux tiers antérieurs de la langue et le palais. On peut ainsi perdre le goût ou l'odorat tout en conservant le caractère piquant ou brûlant d'un aliment. Des interactions existent entre le système trigéminal et les systèmes gustatif et somesthésique : les saveurs acide et amère peuvent augmenter l'astringence alors que le sucré la masque (l'astringence dans le vin se découvre quelques secondes après la disparition de la saveur sucrée); l'activation du système trigéminal a la capacité de modifier la sensibilité gustative (la chaleur augmente la sensation de brûlure des piments alors que le froid la diminue, c'est pourquoi la sensation de brûlure induite par un aliment très pimenté est calmée par une gorgée d'eau fraiche). La sensation trigéminale pourrait être un signal d'alerte pour un nombre important de stimulations potentiellement dangereuses ou irritantes mais également une source de plaisir liée aux apprentissages et aux cultures (sensations rafraichissantes, piquantes…).

Parmi les autres sensibilités, l'olfaction joue également un rôle dans la gustation. Par voie rétronasale (ce qui correspond aux odeurs provenant de la cavité buccale *via* le pharynx et permet la détection et l'identification des arômes libérés des aliments), l'olfaction renseigne sur la flaveur de l'aliment, en lien avec la gustation. Les systèmes olfactif et gustatif sont complémentaires : le premier permet la détection des molécules chimiques volatiles, dont la libération est favorisée par la mastication, la destruction de l'aliment en bouche et l'évaporation par la chaleur régnant dans la bouche alors que le second, permet la détection des molécules chimiques solubles dans l'eau et les lipides. A eux deux, ils permettent l'identification d'un très grand nombre de substances chimiques. En outre, ces systèmes, grâce à leurs projections communes au niveau des cortex orbitofrontal et cingulaire (Small and Prescott 2005), se potentialisent : la sensation de flaveur est souvent plus complexe que la somme des sensations liées à la saveur et à l'arôme. Par exemple, un odorant est moins bien perçu en l'absence de stimulation gustative ; de même, l'odeur de vanille ou de fraise augmente la sensation de sucré et inversement. D'ailleurs il est bien connu qu'un rhume ou que l'obstruction du nez pendant l'ingestion limite la perception de la flaveur de l'aliment et qu'à l'inverse, pour

percevoir de façon optimale la flaveur du vin, il convient de le grumer (après avoir mis du vin en bouche, il faut aspirer de l'air par la bouche avant de le faire ressortir par le nez).

La vision influence aussi la gustation. Ainsi un nectar de poire coloré en vert est perçu comme moins sucré qu'un nectar incolore ; un vin blanc coloré en vert semble plus acide que le même vin non coloré. Globalement, l'intensité de la flaveur augmente avec la couleur (un vin blanc coloré en rouge est décrit comme un vin rouge), ce qui dépend bien sûr des expériences antérieures du sujet. Même la couleur du contenant influence le goût : une boisson au chocolat servie dans une tasse orange semble avoir un goût plus intense que la même boisson servie dans une tasse blanche.

L'audition enfin joue sur la gustation : on salive devant le croustillant d'une chips ou le craquant d'une pomme et au-delà d'une exposition à 60 décibels, l'acuité gustative diminue.

2.3. Perception et sensation gustative

Les récepteurs sensoriels donnent naissance aux sensations, phénomènes psychophysiques conscients permettant d'identifier les stimuli externes ou internes. Il est classique de reconnaitre trois composantes dans la sensation (Cabanac 1971, Katz et al. 2002, Cabanac 2003, Small et al. 2003) : la nature du stimulus, son intensité et le plaisir qu'il procure. De ce fait, une fois l'information envoyée et traitée par le cerveau, il est possible de décrire la sensation gustative en termes de qualité (est-ce sucré, salé, amer, acide ?), d'intensité (est-ce très ou peu salé ?) et d'hédonisme (est-ce plaisant ou non ?). La séméiologie des troubles du goût (dysgueusies) distingue d'ailleurs les altérations en fonction des anomalies de chacune de ces composantes (*Figure 7*) (Kettaneh et al. 2002) : une anomalie peut porter sur l'identification de la saveur (une saveur apparaît à la place d'une autre [hétérogueusie] ou apparaît sans raison [phantogueusie]), sur l'intensité de la saveur (agueusie, hypogueusie ou hypergueusie), ou sur la sensation hédonique qu'elle procure (mauvais goût [cacogueusie] ou goût métallique [torquegueusie]).

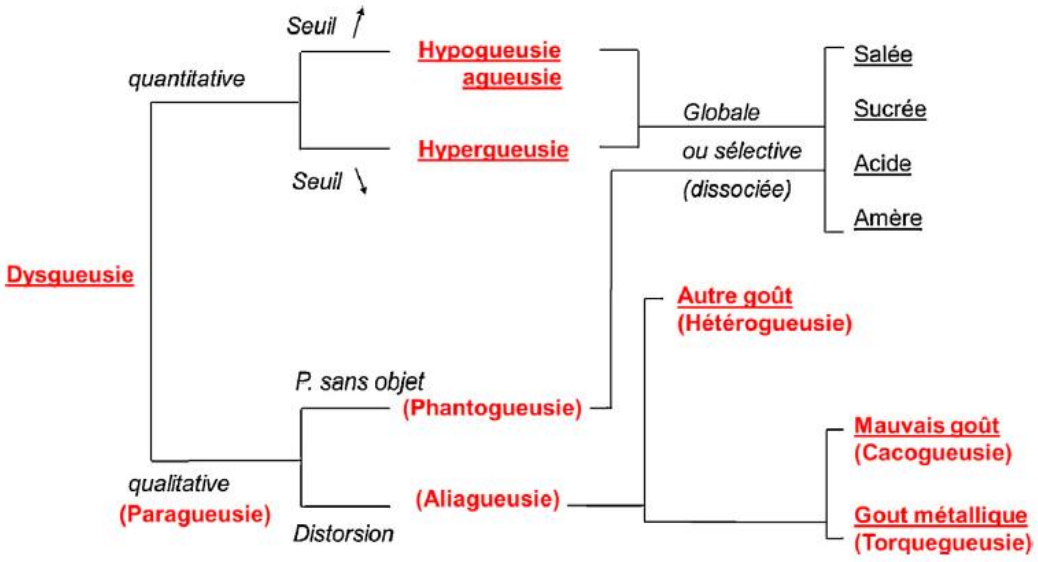


Figure 7 : sémiologie des dysgueusies (Brondel et al. 2013)

La conscience ne se limite pas à la sensation ; elle incorpore le message sensoriel aux informations venues d'autres modalités sensorielles et compare, à chaque instant, ces messages au stock mnésique pour donner lieu à la perception (Cabanac 2003). De ce fait, la perception correspond à la fonction par laquelle l'esprit se représente les objets qui l'entourent selon l'état interne et les expériences du sujet. On conçoit donc l'importance des facteurs cognitifs, des habitudes, des expériences, des apprentissages, de l'environnement et de la culture dans la perception du goût et sa construction, ainsi que de l'importance des facteurs internes (faim, état nutritionnel, douleur…), de l'attention, de l'humeur… Ainsi, le goût d'un aliment peut être agréable indépendamment de sa flaveur car il rappelle une situation de l'enfance, ou devant le caractère agréable de l'environnement est agréable, ou à cause des besoins nutritionnels du sujet.

2.4. Limites de la gustation

La gustation a toutefois des limites, expliquant qu'il n'y ait pas de valeurs normales (seuils de perception, d'identification et de discrimination) dans l'exploration fonctionnelle de la gustation.

Les récepteurs n'échappent pas au mécanisme d'adaptation et le cortex à celui de l'habituation (Brondel et al. 2013). L'adaptation indique que, selon la durée d'exposition ou la répétition de la stimulation, les récepteurs sont de plus en plus sensibles à une substance donnée (sensibilisation) ou au contraire le sont de moins en moins (désensibilisation). A titre d'exemple, la sensation de brûlure induite par un aliment très pimenté augmente lorsque celui-ci est mangé toutes les minutes (sensibilisation), mais diminue si l'aliment pimenté est mangé à nouveau après un intervalle libre d'une dizaine de minutes (désensibilisation). L'habituation, quant à elle, implique le cortex, notamment le cortex orbitofrontal. Lors de l'habituation, les sensations gustatives diminuent progressivement au cours de l'ingestion mais sont restaurées par l'attention ou par l'application d'un phénomène permettant la déshabituation qui peut être un temps d'arrêt, un évènement extérieur ou l'introduction d'un nouvel aliment. C'est un peu comme si on oubliait le goût de l'aliment en train d'être mangé. Ce mécanisme est mis en évidence par les techniques d'électrophysiologie ou d'imagerie cérébrale (Small et al. 2001, Rolls 2012) : le cortex orbitofrontal s'active au début de l'ingestion d'un aliment puis progressivement s'inactive au fur et à mesure de l'ingestion ; il se réactive à l'introduction d'un aliment nouveau. L'habituation pourrait ainsi être à la base du rassasiement sensoriel spécifique comme il a été décrit plus haut.

La seconde limite de la gustation est son manque de fidélité (Brondel et al. 2013). En effet, une faible concentration de sel peut donner une saveur sucrée alors qu'une forte concentration peut donner un goût amer ; les substances acides peuvent engendrer une saveur sucrée ou amère ; la saveur sucrée masque l'acidité ; le fructose est plus sucré que le saccharose dans le jus de citron mais moins dans le jus de pamplemousse ; la saccharine ou l'aspartame (édulcorants) ont une saveur sucré à faible concentration mais une saveur amère à forte concentration ; le glutamate renforce les autres saveurs (raison pour laquelle le glutamate est utilisé

dans l'industrie agro-alimentaire comme exhausteur de goût). En outre, et indépendamment des différences interindividuelles, les habitudes alimentaires peuvent modifier le goût : les personnes avec une alimentation très relevée en sel voient leur sensibilité au salé diminuer et inversement, les personnes ayant une alimentation peu sucrée (personnes atteintes de diabète) voient leur sensibilité aux saveurs sucrées augmenter. Ce mécanisme répond à une compensation comportementale basée sur les apprentissages.

Enfin, la perception du goût varie avec l'âge et l'imprégnation hormonale. A partir de 50-60 ans, le vieillissement physiologique des récepteurs du goût et de l'olfaction altère la détection des flaveurs et diminue le plaisir de manger (Welge-Lussen 2009). Par ailleurs, certaines hormones augmentent alors que d'autres diminuent la sensibilité gustative, ce qui permet d'établir un lien étroit entre la perception des saveurs et le contrôle endocrinien de la prise alimentaire, la satiété et l'état métabolique (Martin et al. 2009). En effet, la leptine et l'insuline (hormones anorexigènes) diminuent la perception des saveurs sucrées : il existe en effet une variation circadienne de la leptinémie (taux plasmatiques élevés le matin) qui induit une variation circadienne de la perception de la saveur sucrée (Nakamura Y et al. 2008). Au contraire, le glucagon-like peptide-1 (GLP1) et les endocannabinoïdes (hormones orexigènes) augmentent la perception des saveurs sucrées.

2.5. Rôles du goût

Trois rôles principaux sont attribués au goût (Brondel et al. 2013).

Le goût permet tout d'abord de détecter et d'identifier les aliments sur le point d'être ingérés. Les aliments sont analysés lors d'une première expérience ou sont reconnus lors des expériences ultérieures. Si plusieurs milliers de composés chimiques sont détectés par le goût, seulement cinq saveurs, voire six avec le goût du gras, renseignent sur l'intérêt de l'aliment. A priori, le faible nombre de saveurs peut sembler dérisoire. Il n'en est rien, car chaque saveur porte en elle un rôle informatif majeur.

Ainsi, une saveur amère permet de signaler un produit dangereux, toxique ou, en tout cas, suspect pour l'organisme (dans la nature, les poisons, les substances nocives ou avariées ont généralement une saveur amère). Cette aversion pour l'amer est génétiquement codée : chez les nouveau-nés ou les singes, une substance amère déposée sur la langue conduit à l'ouverture de la bouche et à la protrusion de la langue (éléments permettant de rejeter l'aliment en bouche) ainsi qu'à l'apparition d'une mimique de dégoût (permettant d'informer les congénères) (Steiner 1979). Au maximum, la saveur amère engendre des nausées et des vomissements interdisant la déglutition.

Les autres saveurs renseignent sur l'intérêt potentiel des aliments. Ainsi, la saveur sucrée signale un aliment riche en glucides et donc, source d'énergie. Une attirance innée pour les substances sucrées est mise en évidence, comme l'indique la mimique des nouveau-nés ou des singes lorsque du sucre est déposé sur leur langue (la bouche se ferme, il existe des mouvements de succion, le visage se détend et sourit). La saveur umami indique un aliment riche en protéines, utile pour l'organisme par ses rôles anaboliques. Le goût du gras complèterait la détection des macronutriments en signalant l'arrivée d'un aliment lipidique riche en énergie. La saveur salée indique un aliment susceptible d'intervenir sur la balance hydro-électrolytique et la saveur acide sur un aliment pouvant influencer l'équilibre acidobasique.

Le goût par sa composante hédonique permet ensuite de rejeter ou d'accepter l'aliment en bouche. C'est en effet le plaisir qui, lorsque l'aliment est disponible, guide ou non le comportement ingestif : à l'instant présent, l'aliment est source de plaisir ou de déplaisir, le désir de l'ingérer est élevé ou au contraire est faible, l'ingestion se fait, ne se fait pas ou cesse. Quatre mécanismes liés aux sensations hédoniques permettent de rejeter ou d'accepter l'aliment : la satiété conditionnée, le système de récompense, le rassasiement sensoriel spécifique et l'alliesthésie négatives. Ces quatre mécanismes ont été décrits précédemment.

Le goût permet enfin de préparer la digestion, l'absorption et le stockage des nutriments. Les stimulations sensorielles en relation avec le goût déclenchent toute une série de phénomènes sécrétoires et moteurs, appelés réponses céphaliques

réflexes ou réactions anticipatoires (Mattes 1997, Smeets et al. 2010). Des chémorécepteurs digestifs identiques aux récepteurs gustatifs de la sphère orale sont aussi impliqués dans les réactions anticipatoires (Iakoubov et Lauffer 2012, de Araujo IE et al. 2008, Rozengurt et Sternini 2007). Ces réflexes, pour certains innés, pour d'autres conditionnés, préparent la digestion et l'absorption des nutriments. Ainsi, depuis les travaux de Pavlov, il est bien connu que les qualités organoleptiques des aliments stimulent les secrétions salivaires mais aussi gastriques, biliaires et pancréatiques permettant la lubrification de la bouche, la dissolution des stimuli chimiques, la dégradation des aliments, l'action des enzymes digestives (amylase, lipase). Le goût agit aussi sur la motricité digestive (la saveur amère diminue la motricité digestive et la vidange gastrique, par exemple). Des sécrétions hormonales sont induites par le goût comme la sécrétion céphalique reflexe d'insuline qui prépare le stockage des aliments glucidiques. Des adaptations du débit splanchnique, de la fonction rénale et du tissu adipeux sont aussi observées pour favoriser l'absorption ou minimiser les perturbations du milieu intérieur induites par le repas (maintien de l'homéostasie). Certains pensent même que les réactions anticipatoires, par le biais de la sécrétion de ghréline ou de leptine, pourraient influencer la sensation de faim ou de satiété.

Le goût est donc unique parmi les systèmes sensoriels car, outre la reconnaissance de la qualité et de l'intensité des aliments, il est naturellement associé, par les aspects hédoniques qu'il fait naître, aux choix, aux préférences, aux aversions alimentaires, mais aussi au contrôle des volumes ingérés, à la diversification de l'alimentation, tous ces éléments étant à la base du comportement alimentaire. Le goût prépare enfin la digestion, l'absorption et le stockage des nutriments dès le contact des aliments dans la cavité buccale, avant même leur arrivée dans le tube digestif.

3. Plaisir alimentaire et goût du « sucre »

3.1. Sensibilité et appréciation innées pour la saveur sucrée ; différences interindividuelles

L'Homme a une attirance innée pour la saveur sucrée, et ce, même avant d'y avoir été exposé, peut-être dès la vie utero. En outre, dès la naissance, les nouveau-nés semblent développer une préférence accrue pour les solutions sucrées, par rapport aux autres saveurs et à l'eau seule. Cette préférence innée pour la saveur sucrée avait été démontré dès 1979 par Steiner, grâce à l'étude des mimiques faciales du nourrisson âgé de quelques jours, en réponse à trois saveurs primaires : sucrée, acide et amère. Lors de l'exposition au sucré, les nourrissons avaient des mimiques faciales représentatives d'une sensation de plaisir (succion et léchage des lèvres, expression proche du sourire, rétraction des lèvres), qu'ils n'avaient pas lors de la stimulation à l'acide ou à l'amer (Steiner 1979). Cette attirance innée pour la saveur sucrée a également été soulignée dans d'autres études : l'injection d'une solution sucrée dans le liquide amniotique stimulait le comportement de succion du fœtus, alors que l'injection d'un stimulus amer l'inhibait (Mistretta et Bradley 1975, Ventura et Worobey 2013).

Cette préférence innée pour la saveur sucrée ne serait très prononcée que dans les quelques jours à semaines suivant la naissance. Les études montrent qu'elle s'atténue entre 6 et 12 mois (Schwartz et al. 2009), tout en restant élevée pendant l'enfance (Beauchamp et Moran 1984) et l'adolescence (Mennella et al. 2011), puis diminue à l'âge adulte (Zandstra et de Graaf 1998, de Graaf et Zandstra 1999, Pepino et Mennella 2005).

Il existe cependant de fortes variabilités interindividuelles dans l'appréciation de la saveur sucrée (Pepino et Mennella 2005; Mennella et al. 2005; Ventura et Mennella 2011; Mennella et Bobowski 2015). En effet, des facteurs tels que des variations génétiques, le sexe, l'ethnie sont à prendre en compte et pourraient expliquer ces différences (Nicklaus et Schwartz 2008, Pasquet 2008). Ainsi, plusieurs études ont observé des différences ethniques dans l'appréciation de la saveur sucrée, les afro-

américains ayant des préférences plus élevées pour de fortes concentrations sucrées par rapport aux caucasiens, que ce soit chez le nourrisson, l'enfant ou l'adulte (Desor et al. 1975, Beauchamp et Moran 1984, Pepino et Mennella 2005, Mennella et al. 2011). Ces différences pourraient être expliquées en partie par des pratiques alimentaires différentes entre ces deux ethnies, d'autant plus que les expériences alimentaires antérieures jouent un rôle primordial dans la mise en place des préférences alimentaires, et ce, dès le plus jeune âge (Nicklaus and Schwartz 2008, Drewnowski et al. 2012). D'autres travaux, en étudiant des sujets jumeaux monozygotes et dizygotes, ont suggéré que les déterminants du « liking » chez un individu étaient multifactoriels et polygéniques (Keskitalo et al. 2007, Knaapila et al. 2008).

Il existe également de fortes variabilités interindividuelles dans la capacité à percevoir le goût sucré, c'est-à-dire la sensibilité au goût sucré (Kamerud et Delwiche 2007, Lim et al. 2008, Cicerale et al. 2012, Kato et al. 2012, Low et al. 2014, Mennella et Bobowski 2015). Ces différences interindividuelles pourraient expliquer pourquoi les individus qui sont les moins sensibles au goût sucré, consomment plus de sucre, ou, en tout cas, ont un régime alimentaire plus sucré que les sujets qui sont les plus sensibles au goût sucré. En effet, les sujets peu sensibles au sucre, seraient obligés de consommer une quantité de sucre plus importante pour avoir la même sensation sucrée que les sujets qui perçoivent beaucoup mieux le sucre (Kato et al. 2012). Ainsi, les individus les moins sensibles au goût du sucre seraient les plus à risque de développer des problèmes de santé tels que diabète ou obésité. Ces variations interindividuelles dans la capacité à percevoir le goût sucré seraient influencées par des facteurs génétiques et environnementaux (Low et al. 2014). Concernant les facteurs génétiques, une étude récente a observé que les différences de détection du sucre entre les sujets étaient associées à des variations génétiques du gène GNAT3 qui code pour la protéine α-gustducine, protéine liée aux récepteurs gustatifs T2R de la saveur amère (Fushan et al. 2010). Ainsi, la détection du goût sucré pourrait être influencée par la perception d'autres saveurs primaires, telles l'amer (Fushan et al. 2010, Turner-McGrievy et al. 2013, Keller et al. 2014). Ce lien entre goûts sucré et amer est important à prendre en compte pour la détection des édulcorants, car il a été observé que les édulcorants tels l'aspartam, le sucralose, la

rebaudioside A (Stévia) avait un arrière-goût amer à forte concentration (Wiet et al. 1992, Schiffman et al. 1995, Hellfritsch et al. 2012). Il a été également observé une corrélation inverse entre le seuil de détection pour le saccharose et la densité de papilles fongiformes (Zhang et al. 2009) : plus le nombre de papilles fongiformes est élevé, meilleure est la sensibilité au goût sucré. Concernant les facteurs environnementaux, la perception du goût sucré semble être influencée par des facteurs tels que la prise alimentaire. Par exemple, le seuil de détection au saccharose a été mesuré plus bas chez des femmes obèses ayant bénéficié d'un régime hypocalorique de 12 semaines afin de perdre du poids (Umabiki et al. 2010). Ce résultat suggère que la perte de poids peut conduire à une amélioration du seuil de détection du sucre, dont la modification peut être médiée par les modifications des habitudes alimentaires, ou qu'un faible apport de sucre renforce la sensibilité à celui-ci dans le but de mieux le détecter dans l'alimentation. Néanmoins, le lien entre comportement alimentaire et sensibilité au goût sucré n'est pas si clair. En effet, une étude plus récente n'a pas observé d'association significative entre seuil de perception au sucre et modification de la prise alimentaire (Cicerale et al. 2012).

3.2. Les édulcorants

Les édulcorants sont des composés qui confèrent un goût sucré après liaison avec des récepteurs de la muqueuse linguale (Amouyal et Andreelli 2012). Il existe deux catégories d'édulcorants. Les plus connus sont les édulcorants intenses qui ont un pouvoir sucrant très supérieur à celui du saccharose (environ 30 à 500 fois plus). Dans cette catégorie sont classés la saccharine, les cyclamates, l'aspartame, le sucralose et les stéviols glycosides (stévia). Dans la seconde catégorie se trouvent les édulcorants nutritifs, aussi appelés édulcorants de charge, qui ont un pouvoir sucrant limité par rapport à celui du saccharose (1,5 fois). Parmi eux, on peut citer les plus connus des polyols : le sorbitol, le xylitol, le mannitol (Amouyal et Andreelli 2012).

L'aspartame a été découvert en 1961 et est probablement l'édulcorant intense artificiel le plus connu. Son pouvoir sucrant est 200 fois plus élevé que celui du

saccharose. Il est classé parmi les édulcorants non caloriques. D'abord approuvée par la Food and Drug Administration dans les années 1980, l'utilisation d'aspartame s'est rapidement répandue dans l'industrie alimentaire : en 2004, 2000 tonnes d'aspartame étaient consommées par an en Europe (Lean et Hankey 2004). La molécule d'aspartame est constituée d'un acide aspartique lié à de la phénylalanine. La dose journalière admissible est limitée à 40 mg/kg/jour. Après ingestion, il est absorbé directement au niveau de la lumière intestinale et métabolisé en phénylalamine, acide aspartique et méthanol (Ranney et al. 1976).

Les stéviols glycosides sont des édulcorants naturels extraits d'une plante d'Amérique du Sud, cultivée au Brésil et au Paraguay, la *Stevia rebaudiana* (Jaitak et al. 2008), communément appelée Stévia. La *Stevia rebaudiana* est composée de stevioside (6-10%), rebaudioside A (2-4%) et d'autres constituants en très faible concentration (0,1-1%) (Jaitak et al. 2008, Singh et al. 2011). Le pouvoir sucrant du stevioside est 250 à 300 fois plus élevé que celui du saccharose ; celui du rebaudioside-A est 300 à 400 fois plus fort que celui du saccharose (Kochikyan et al. 2006). Malgré leur fort pouvoir sucrant, l'arrière-goût amer des steviosides et leur faible solubilité dans l'eau limitent leur utilisation pour la consommation alimentaire chez l'Homme. La rebaudioside-A est préférée pour son pouvoir sucrant plus élevé, sa meilleure solubilité dans l'eau et sa moindre amertume. En 2008, la Food and Drug Administration a donné son accord pour la commercialisation d'un édulcorant à base de *Stevia rebaudiana*, reconnu dénué d'effets secondaires, pour la consommation dans les aliments et les boissons ; le produit commercialisé devait contenir au moins 95% de rebaudioside-A (Carakostas et al. 2008). En 2009, l'European Food Safety Authority (EFSA) et l'Agence Française de Sécurité Sanitaire des Aliments (AFSSA) ont également donné leur accord pour la commercialisation du nouvel édulcorant composé de *Stevia rebaudiana* (Boileau et al. 2012 pour la commercialisation en Angleterre). La dose journalière admissible de la Stévia est limitée à 4 mg/kg/jour. Faiblement absorbée, son métabolisme hépatique et son élimination urinaire ne donnent pas naissance à des composés caloriques.

L'emploi des édulcorants s'est généralisé dans l'industrie agro-alimentaire. En effet, ils permettent d'obtenir un goût sucré sans apport calorique, ce qui peut être

utile notamment dans le cadre d'un régime hypocalorique, d'un régime de maintien du poids corporel, ou encore pour les personnes diabétiques, pour lesquelles la consommation de saccharose est en général déconseillée. S'ils sont de plus en plus utilisés, ceci n'empêche que les avis divergent à leur sujet. En effet, les controverses perdurent, en particulier avec l'aspartame, mis en cause dans plusieurs publications à la fois sur le risque cancérigène chez l'animal (Soffritti et al. 2010) ou chez l'Homme, le risque de favoriser la prématurité (Halldorsson et al. 2010), la promotion du surpoids et de l'obésité (Monnier and Colette 2010), un risque neurotoxique (Christian et al. 2004, Bergstrom et al. 2007). S'il est bien prouvé que ces édulcorants ont un effet métabolique qui diffère de celui des sucres naturels caloriques tels le saccharose ou le glucose, qu'en est-il au niveau de leurs récepteurs respectifs et de leurs perceptions corticales ?

3.3. Voie sensorielle afférente gustative : sucres naturels versus édulcorants

La physiologie de la gustation, qui concerne toutes les saveurs primaires, y compris la saveur sucrée, a été décrite dans le chapitre 2.

Pour rappel, la saveur sucrée est détectée par les récepteurs métabotropiques qui sont des hétérodimètres comportant deux sous-unités T1R3 et T1R2. Ces hétérodimères T1R3/T1R2 seraient les récepteurs des sucres naturels comme dans édulcorants artificiels (Chandrashekar et al. 2006). Après transduction du signal au niveau des récepteurs, les salves de potentiels d'action sont transmises le long des voies afférentes gustatives (nerfs VII, IX et X) jusqu'au noyau du tractus solitaire du bulbe, puis font relais dans le noyau ventro-postéro-médial du thalamus pour aller se projeter dans les cortex gustatifs primaire et secondaire. Cette voie afférente gustative est commune aux sucres naturels et aux édulcorants artificiels.

Les édulcorants se lient aux sous-unités des récepteurs métabotropiques avec une affinité plus forte que le saccharose (Nie et al. 2005). D'autres différences ont été observées entre les récepteurs aux sucres naturels et aux édulcorants. En effet, une étude a comparé l'activité électrique des nerfs afférents gustatifs chez des souris knockout pour la sous-unité T1R3 à des souris wildtype (Damak et al. 2003). Il a été

observé que les souris knockout pour T1R3 avaient leurs préférences diminuées pour le saccharose par rapport aux souris wildtype, confirmant alors que les sous-unités T1R3 n'étaient pas les seules impliquées dans la détection des sucres. Par ailleurs, les souris knockout pour T1R3 ne reconnaissaient plus les édulcorants, et avaient même un comportement d'évitement vis-à-vis des édulcorants (sucralose, saccharine), suggérant que la sous-unité T1R3 était la seule sous-unité de la famille des récepteurs T1R à reconnaitre les molécules d'édulcorants, mais qu'il semblait exister d'autres familles de récepteurs gustatifs (autres que la famille T1R) pour expliquer l'aversion des souris à ces molécules. Il pourrait alors s'agir de sous-unités de la famille T2R, connues pour être les composants des récepteurs de la saveur amère, d'autant plus qu'il a été démontré que la plupart des édulcorants avaient un arrière-goût amer détectable à forte concentration (Schiffman et al. 1995). L'interaction entre les molécules d'édulcorant et les récepteurs de la famille T2R a d'ailleurs été démontrée récemment pour les stevioside et rébaudioside A, composants de la Stévia (Hellfritsch et al. 2012, Singla and Jaitak 2016).

3.4. Intégration sensorielle du message gustatif sucré : sucres naturels versus édulcorants

La mise en bouche d'un stimulus sucré et calorique (saccharose par exemple) entraine l'activation des cortex gustatifs et des régions impliquées dans le contrôle hédonique de la prise alimentaire, en partie les zones cérébrales du circuit de la récompense : insula antérieure, cortex orbito-frontal et amygdale pour Zald et al. (Zald et al. 2002), cortex gustatif primaire, striatum ventral gauche, cortex cingulaire antérieure, aire tegmentale ventrale et thalamus droit pour Franken et al. (Frank et al. 2008). Il a été également observé que l'activation des régions cérébrales impliquées dans l'intégration sensorielle du goût sucré (insula droite et striatum droit notamment) variait en fonction de l'intensité de la stimulation (Spetter et al. 2010). D'autres auteurs ont observé que l'activation de certaines zones cérébrales (cortex pré-frontal ventromédian et striatum) en réponse à des solutions sucrées variait en fonction de leur appréciation, indépendamment de l'intensité sucrée perçue (Rudenga and Small 2013).

Plusieurs études ont observé que la mise en bouche d'édulcorants (stimulus sucré non ou peu calorique) pouvait également activer les régions cérébrales impliquées dans la gustation, à des degrés divers (Nicklaus and Divert, 2013).

Une première étude (Frank et al. 2008) a comparé par IRMf l'activation cérébrale en réponse à deux stimuli sucrés et iso-intenses : une solution de saccharose et une solution de sucralose. La prise de saccharose active plus fortement les régions gustatives et les régions dopaminergiques (striatum ventral, noyau caudé, aire tegmentale ventrale, thalamus) par rapport au sucralose. Ainsi, le cerveau distinguerait de façon inconsciente les sucres caloriques naturels des édulcorants, notamment par activation différentielle des zones cérébrales impliquées dans le circuit de la récompense.

Une deuxième étude (Chambers et al. 2009) a comparé par IRMf les différences éventuelles d'activation, d'une part entre une solution sucrée calorique (glucose) et une solution sucrée non calorique (saccharine), et d'autre part, entre une solution calorique sucrée (glucose) et une solution calorique non sucrée (maltodextrine). Il a été observé que, à perception sucrée équivalente, la saccharine n'entrainait pas d'activation au niveau du striatum et du cortex cingulaire antérieur (circuit de la récompense), contrairement au glucose. En revanche, à valeur calorique équivalente, le glucose et la maltodextrine entrainaient des schémas d'activation similaire (cortex orbito-frontal et cingulaire antérieur, noyau caudé). Ainsi, même sans être perçue aussi plaisante que la solution de glucose, la solution de maltodextrine entraine l'activation de régions associées au contrôle hédonique de la prise alimentaire. Ces résultats suggèrent que la saveur sucrée seule ne suffirait pas à activer les zones cérébrales impliquées dans le système de récompense, qui répondraient préférentiellement à la valeur calorique des aliments. Néanmoins, l'association de la saveur sucrée à un aliment hautement calorique permettrait de générer une plus forte réponse au niveau du réseau dopaminergique et des régions impliquées dans le contrôle hédonique de la prise alimentaire, en particulier le circuit de la récompense.

Une troisième étude (van Rijn et al. 2015), qui a enregistré l'activité cérébrale en réponse à trois solutions (sucralose, maltodextrine, sucralose + maltodextrine), va à l'encontre des résultats précédents. En effet, les auteurs n'ont observé aucune

différence d'activation entre les solutions dans les régions étudiées (striatum, thalamus, hypothalamus, cortex orbito-frontal, amygdale, operculum, insula, hippocampe, aire tegmentale ventrale, gyri frontal, cingulaire, parahippocampal, fusiforme, pré et post central, temporal et pariétal). Cependant, il n'a pas non plus été observé de différences d'activation cérébrale entre les solutions et l'eau seule.

Ainsi, les deux premières études présentées suggèrent que les sucres caloriques et les édulcorants génèreraient des activations cérébrales différentes, et que la saveur sucrée seule ne suffit pas à activer le circuit de la récompense. Ces résultats sont corroborés par ceux d'autres études qui observent également une plus forte activation par les sucres naturels dans les régions impliquées dans le système de récompense : aire tegmentale ventrale, striatum, amygdale, cortex orbito-frontal (Haase et al. 2009, Smeets et al. 2011, Rudenga and Small 2012, Tellez et al. 2016). Le cerveau semble répondre différemment à ces deux stimuli, même s'il lui est le plus souvent impossible de les distinguer consciemment. L'association saveur sucrée et stimuli calorique semble nécessaire pour recruter les zones cérébrales impliquées dans le contrôle hédonique de la prise alimentaire. Certains auteurs ont donc émis l'hypothèse que les sucres naturels, caloriques, se fixaient à d'autres récepteurs que les récepteurs gustatifs (Frank et al. 2008, Chambers et al. 2009), ce qui corrobore les résultats exposés précédemment concernant les comportements différents des souris knockout pour les sous-unités T1R3 (Damak et al. 2003).

4. Plaisir alimentaire et goût du « gras »

4.1. Le gras est-il la sixième saveur primaire ?

Nous avons vu dans les chapitres précédents que la composition chimique des aliments joue un rôle essentiel dans les choix alimentaires chez les mammifères, et en particulier chez l'Homme. Elle est perçue grâce à l'intégration d'informations précoces d'origine olfactive, somesthésiques (texture, température, âpreté…) et gustative, déclenchées dès la mise en bouche de l'aliment, et de signaux neuro-endocriniens et métaboliques plus tardifs, d'origine post-ingestive et post-absorptive. L'ensemble de ces informations converge vers des zones spécifiques du système nerveux central pour y être intégrées, suscitant ainsi des réponses comportementales stéréotypées (préférence, aversion, rassasiement, satiété…). Ainsi, quand il en a l'opportunité, l'Homme choisit préférentiellement les aliments qu'il veut consommer en fonction de leurs caractéristiques hédoniques, physico-chimiques et nutritionnelles (palatabilité, digestibilité, composition en nutriments, efficacité métabolique, absence de toxicité).

La perception des graisses n'échappe pas à cette complexité. On a longtemps pensé que seules la texture et l'odeur des lipides étaient responsables de leur détection orale contribuant ainsi à leur effet attractif. Des données récentes, obtenues chez les rongeurs et chez l'Homme, suggèrent que la gustation est également impliquée dans la préférence spontanée pour les lipides, et que les acides gras pourraient être considérés comme la sixième saveur primaire (Stewart et al. 2011, Besnard 2013, DiPatrizio 2014, Fushiki 2014).

Sept conditions de base sont requises pour définir un goût primaire (Mattes 2011, Heinze et al. 2015, Besnard 2016, Besnard et al. 2016) : une classe unique de molécules sapides, un système de réception spécifique couplé à une cascade de signalisation localisée au niveau des cellules gustatives, une réponse physiologique, une implication des voies nerveuses gustatives, un avantage adaptatif avec un mécanisme de régulation et la production d'une sensation unique.

Plusieurs recherches concernant les acides gras, menées chez les rongeurs et chez l'Homme, permettent de satisfaire ces différentes conditions. Il a ainsi été observé une préférence plus faible pour les triglycérides et les acides gras à chaîne courte par rapport aux acides gras à longue chaîne, chez des rats soumis à des tests de double choix (Tsuruta et al. 1999). Plusieurs équipes ont observé que l'Homme était capable de détecter de très faibles quantités d'acides gras à longue chaine dans des conditions minimisant les conditions visuelles, texturales, olfactives et post-ingestives. Les acides gras libres n'étant présents que sous forme de traces dans l'alimentation, une digestion partielle des triglycérides constitutifs des graisses alimentaires a été suggérée. Il existerait ainsi une activité lipasique au niveau de la cavité orale permettant la détection des graisses alimentaires, chez la souris (Kawai and Fushiki 2003) et chez l'Homme (Pepino et al. 2012). Les acides gras à longue chaine seraient les agents déclenchant la préférence spontanée pour les lipides. Il a également été observé, chez la souris et chez l'Homme, que la protéine CD36 pourrait jouer le rôle de récepteur aux acides gras (Fukuwatari et al. 1997, Tsuruta et al. 1999). En effet, la protéine membranaire CD36 a une structure de récepteur (famille des récepteurs « scavenger »), avec une large partie extra-cellulaire comportant une poche hydrophobe pouvant lier jusqu'à trois acides gras à longue chaine avec une haute affinité et deux courtes séquences d'ancrage transmembranaires dont l'une, côté C-terminal, peut interagir avec des protéines impliquées dans la signalisation cellulaire. Cette protéine CD36 est exprimée dans l'épithélium lingual, de façon restreinte au niveau des papilles gustatives (spécifiquement au niveau du pore gustatif des bourgeons du goût), chez la souris (Laugerette et al. 2005), comme chez l'Homme (Simons et al. 2011). Un autre récepteur aux acides gras à longue chaine, GPR120, membre de la famille des récepteurs couplés aux protéines G, a également été identifié au niveau des cellules gustatives chez la souris (Hirasawa et al. 2005, Matsumura et al. 2007, Cartoni et al. 2010) et chez l'Homme (Galindo et al. 2012). Ces résultats démontrent donc qu'il existe un système de chimioréception des acides gras à longue chaine au niveau des papilles gustatives. CD36 et GPR120 joueraient ainsi un rôle prépondérant dans la détection orosensorielle des lipides chez la souris. En effet, l'absence d'un de ces deux récepteurs entraine une perte de reconnaissance d'une solution enrichie en acides gras à longue chaîne chez la souris (Cartoni et al. 2010, Martin et al. 2011).

De même, la diminution de l'expression du CD36 (observée chez les porteurs de polymorphisme génétique) chez l'Homme est associée à une moindre sensibilité pour les sources de lipides (Pepino et al. 2012). L'effet des acides gras à longue chaine sur la transduction du signal a été étudié par imagerie calcique sur cellules gustatives isolées à partir de papilles caliciformes de souris. Une augmentation de la concentration intracellulaire de calcium ionisé a été observée en présence d'acides gras à longue chaine de façon CD36 dépendante (Gaillard et al. 2008). D'autres protéines semblent être impliquées dans la réception des acides gras à longue chaine : GPR40 et TRPM5. GPR40 a en effet été découverte au niveau des papilles gustatives (Cartoni et al. 2010, Khan et He 2015). TRPM5, membre de la famille des TRP (*Transient receptor potential*) a été décrit en tant que signal de transduction des récepteurs aux acides gras, et il est co-exprimé avec GPR120 et GPR40 (Fushiki 2014). TRPM5 est un canal activé par les ions calciques ; il est exprimé au niveau des cellules gustatives linguales et participent à la réception de plusieurs molécules gustatives (Zhang et al. 2003, Damak 2006). En effet, chez des souris knockout pour TRPM5, il est observé une diminution de la préférence pour les solutions sucrées et umami, et une réponse réduite aux solutions amères (Damak 2006). En outre, ces souris knockout pour TPRM5 ne répondent pas aux stimuli gras (Sclafani et al. 2007). D'autres récepteurs de la famille des GPR, qui se lient préférentiellement soit aux acides gras à chaine courte (GPR41 et 43, Brown et al. 2003, Kles et Chang 2006) soit aux acides gras à chaine moyenne (GPR84, Wang et al. 2006) ont également été identifiés au niveau des papilles gustatives chez les rongeurs (Stewart et al. 2011, Liu et al. 2016).

Les principales étapes de la cascade de signalisation induite en présence de lipides ont également été identifiées par approches pharmacologiques (El Yassimi et al. 2008, Dramane et al. 2012). Le signal orosensoriel lipidique ainsi produit emprunte la voie nerveuse gustative périphérique, comme en témoigne les résultats obtenus sur des rongeurs : les souris dont les nerfs gustatifs VII et IX ont été sectionnés ne sont plus capables de détecter la présence d'acides gras à longue chaine lors de tests de double choix (Gaillard et al. 2008). Il a été également observé que le signal lipidique transitait par le noyau gustatif de Nageotte du bulbe, et ce de façon CD36 dépendante (Gaillard et al. 2008) puisque cela n'était pas observé en

l'absence de CD36. Une augmentation de l'activité électrique des nerfs gustatifs a aussi été observée chez des souris de type sauvage après un dépôt oral d'acides gras à longues chaines, l'absence de GPR120 s'accompagnant d'une chute de cette réponse nerveuse (Cartoni et al. 2010). Cette détection oro-sensorielle des graisses alimentaires pourrait ainsi permettre de reconnaitre et consommer préférentiellement les aliments ayant une forte densité énergétique, jouant donc un rôle dans le choix alimentaire. Cette caractéristique peut s'avérer essentielle dans un contexte de précarité alimentaire chronique et pourrait donc être un avantage évolutif permettant de survivre lorsque la source alimentaire se fait rare.

Bien que les données biochimiques et physiologiques recueillies chez la souris et chez l'Homme (présentées précédemment) soient en faveur de l'existence d'une sixième modalité gustative dédiée à la perception des lipides alimentaires, la dernière condition requise pour définit un goût primaire (production d'une sensation unique, d'après Mattes 2011) n'est pas complètement remplie, même si une étude récente semble avancer cette condition comme acquise (Running et al. 2015) (*Tableau 1*). Chez l'Homme, on constate une dispersion importante des seuils de détection des acides gras à longue chaine, certains sujets étant hypersensibles, alors que d'autres le sont peu ou pas du tout. Il est, en outre, difficile pour les sujets de décrire leur ressenti gustatif lorsqu'on les stimule avec une solution d'acides gras, contrairement aux autres modalités gustatives. La perception oro-sensorielle des acides gras libres ne semblerait donc pas être spontanément identifiable chez l'Homme.

	Etudes chez les rongeurs	Etudes chez l'Homme
Classe unique de molécules sapides	×	×
Système de réception spécifique	×	×
Cascade de signalisation localisée au niveau des cellules gustatives	×	×
Réponse physiologique	×	×
Implication des voies nerveuses gustatives	×	?
Avantage adaptatif, régulation	×	?
Production d'une sensation unique	Non applicable	+/-

Tableau 1 : conditions de bases requises pour définit un goût primaire (d'après Besnard 2016) ; × indique que la condition a été vérifiée ; ? indique que la condition n'est pas encore vérifiée ; +/- indique que la condition est en passe d'être vérifiée.

Nous avons vu dans les paragraphes précédents que le rôle fondamental de la fonction gustative est de sélectionner les aliments à consommer ou à rejeter. Les goûts salé, sucré et umami suscitent le plaisir (« hedonic taste »), alors que les goûts amer et acide induisent un comportement de méfiance (« aversive taste »), pouvant éviter par exemple la consommation de substances potentiellement toxiques. Compte tenu des propriétés nutritionnelles des lipides alimentaires (apport énergétique élevé, présence d'acides gras indispensables, vectorisation des vitamines liposolubles), le « goût du gras » pourrait être un système d'oro-détection inconscient permettant de sélectionner les aliments non pas sur la base d'une sensation primaire spécifique, mais plutôt de leur densité énergétique (« energy taste ») (Besnard 2013).

4.2. Activation du circuit de la récompense par le goût du gras

Si la présence d'énergie dans les hydrates de carbone suffit à entrainer l'activation de zones cérébrales impliquées dans le circuit de la récompense telles le striatum, le cortex cingulaire antérieur et le cortex préfrontal dorso-latéral (Chambers et al. 2009), qu'en est-il de la représentation cérébrale des lipides ? En effet, les lipides sont des nutriments très énergétiques, qui forment, avec les sucres, les composants majoritaires des aliments palatables de forte densité énergétique. La présence de lipides dans la sphère orale pourrait être détectée indépendamment de la viscosité du stimulus, en accord avec l'existence de lipido-récepteurs oraux. (Mattes 2010). Il a ainsi été observé une activation en réponse à la mise en bouche d'huile végétale (stimulus lipidique et visqueux) au niveau de l'insula, des cortex orbito-frontal et cingulaire antérieur et de l'hypothalamus. En soustrayant les activations observées en réponse à une stimulation lipidique et à une stimulation visqueuse, ces auteurs ont observé que les lipides entrainaient des activations spécifiques au niveau de deux zones : le striatum et dans le cortex cingulaire rostral et le cortex orbito-frontal médian (de Araujo et Rolls 2004). L'activation de ces mêmes zones cérébrales avait d'ailleurs déjà été observée en réponse à une solution sucrée, autre stimulation agréable (de Araujo et al 2003). De même, une autre étude avait mis en évidence que la valeur de récompense d'un stimulus lipidique (crèmes aromatisées utilisées dans l'expérience décrite) serait représentée au niveau du cortex orbito-frontal médian et du cortex cingulaire prégenual (Grabenhorst et al. 2010). Enfin, la perception d'émulsions lipidiques de différentes concentrations entraine également l'activation du cortex gustatif primaire et des régions cérébrales somato-sensorielles ainsi que les régions associées au contrôle hédonique de la prise alimentaire et au circuit de la récompense (amygdale et cortex cingulaire antérieur), dont les réponses sont fonction de la concentration lipidique (Eldeghaidy et al. 2011).

Ainsi, au même titre que les sucres, le gras peut entrainer l'activation de régions cérébrales impliquées dans le contrôle hédonique de la prise alimentaire, et en particulier dans le circuit de la récompense.

5. Centres nerveux contrôlant la prise alimentaire

Des études neurophysiologiques chez les primates et en imagerie fonctionnelle (IRMf et tomographie par émission de positons TEP) chez l'Homme ont permis de déterminer quelles étaient les zones cérébrales impliquées dans le contrôle de la prise alimentaire, et comment elles interagissaient entre elles.

Le schéma suivant (*Figure 8*) montre les différentes voies gustatives, olfactives, sensitives et visuelles mises en jeu lors de la prise alimentaire, et leurs interactions entre elles, chez les primates, y compris l'Homme (Rolls 2004, 2005, 2006, 2007, 2011, 2012, 2015a, 2015b). Ces différentes voies vont être décrites dans les paragraphes suivants.

5.1. Le cortex gustatif primaire

5.1.1. Le cortex gustatif primaire chez les primates

Pour Edmund T Rolls et ses collègues, le cortex gustatif primaire est situé, chez les primates, au niveau de l'insula antérieure et de l'operculum frontal adjacent, d'après les études d'électrophysiologie (Yaxley et al. 1988, Yaxley et al. 1990, Scott et Plata-Salamon 1999, Rolls 2005, 2006, 2007, 2011, 2012, 2015a, 2015b). L'insula avait d'ailleurs déjà été décrite chez le chien comme étant la localisation du cortex gustatif dès le début du XXème siècle par Gorshkov (Sörös 2015). Ces deux aires cérébrales contiendraient non seulement des neurones gustatifs répondant aux saveurs sucrée, salée, amère, acide (Yaxley et al. 1990, Smith-Swintosky et al. 1991, Plata-Salaman et al. 1992, 1993, 1995, 1996) et umami (Baylis et Rolls 1991, Rolls et al. 1996), mais surtout des neurones qui codent des stimuli somesthésiques provenant de la cavité buccale, tels que la viscosité, la texture, la température et le caractère piquant des aliments (testé par la capsaïcine) (Verhagen et al. 2004). Chez

les macaques, certains de ces neurones répondraient même à des signaux combinés gustatifs et somesthésiques, mais aucun d'entre eux ne répond à des stimuli olfactifs ou visuels, tels que la vue de la nourriture (Verhagen et al. 2004). Concernant les stimuli olfactifs, ces résultats sont contradictoires avec ceux des études sur les rongeurs, dans lesquelles il a été observé une intégration des signaux olfactifs et gustatifs dans l'insula, à l'origine de la flaveur des aliments (Shi et Cassell. 1998, Johnson et al. 2000, Mizoguchi et al. 2016). Cette hypothèse est supportée par l'existence de connexions bidirectionnelles entre le cortex insulaire et le cortex pyriforme chez les rongeurs (Sugai et al. 2012, Mizoguchi et al. 2016).

En outre, il a été observé, lors de plusieurs expériences, que les neurones du cortex gustatif primaire ainsi défini (insula et operculum frontal) n'étaient pas activés par la valeur hédonique des aliments. En effet, les études électrophysiologiques montrent que, lorsque les macaques sont nourris *ad libitum*, jusqu'au rassasiement (par exemple, par une solution de glucose), les neurones du cortex gustatif primaire continuent d'émettre des potentiels d'action à la même fréquence tout au long de la prise alimentaire (Rolls et al. 1988, Yaxley et al. 1988). Les réponses observées dans les neurones du noyau du tractus solitaire (Scott et al. 1986a) et dans les neurones gustatifs du noyau ventro-postéro-médian du thalamus (Pritchard et al. 1989) des macaques sont identiques à celles du cortex gustatif primaire, c'est-à-dire que leur activité ne semble pas dépendante du caractère hédonique de la prise alimentaire (Yaxley et al. 1985).

5.1.2. Le cortex gustatif primaire chez l'Homme

Chez l'Homme, la plupart des études en IRMf ont montré que les neurones du cortex gustatifs primaires étaient situés également dans l'insula antérieure et l'operculum frontal (Cerf et al. 1998, Faurion et al. 1999, Francis et al. 1999, Small et al. 1999, Cerf-Ducastel et al. 2001a, O'Doherty et al. 2001, Zald et al. 2002, de Araujo et al. 2003b, Kringelbach et al. 2004, Frank et al. 2008, Small 2010). Ainsi, ces aires cérébrales sont considérées comme le cortex gustatif primaire, chez l'Homme comme chez les primates (*Figure 9*). Il a été également observé chez l'Homme une activation des neurones du cortex gustatif primaire par la température

des aliments (Guest et al. 2007). Chez l'Homme toujours, il a été considéré que le cortex gustatif primaire donnait une représentation de la qualité et de l'intensité du stimulus gustatif, car il a été observé dans différentes études (Grabenhorst et Rolls 2008, Grabenhorst et al. 2008a) que l'activation de l'insula antérieure (cortex gustatif primaire) était corrélée de façon linéaire à l'intensité du stimulus gustatif (mesurée par une échelle subjective chez chacun des sujets), alors que l'activité des cortex orbito-frontal et cingulaire antérieur était corrélée à la valeur hédonique du stimulus. Ainsi, l'activation du cortex orbito-frontal décroit avec la prise alimentaire, jusqu'à une valeur minimale lorsque le sujet est alimenté jusqu'au rassasiement, alors que cette diminution d'activité n'a pas été observée dans le cortex gustatif insulaire (Kringelbach et al. 2003). Il existe également une représentation de la texture des aliments dans le cortex insulaire postérieur (par rapport à l'insula antérieure considérée précédemment), qui semble également s'activer lorsqu'il s'y associe une valeur hédonique aversive de l'aliment (de Araujo et Rolls 2004).

5.1.3. Existe-t-il un contrôle hédonique de la prise alimentaire par le cortex gustatif primaire ?

Le rôle exact du cortex gustatif primaire reste débattu dans la littérature. Les études cliniques et de neuroimagerie chez l'Homme ont en effet suggéré que l'insula jouait différents rôles dans le contrôle de la prise alimentaire, pouvant s'activer en réponse à des stimulations gustatives (Cerf et al. 1998, Faurion et al. 1999, Pritchard et al. 1999), à des stimulations somesthésiques (Pardo et al. 1997, Cerf-Ducastel et al. 2001a), à la soif (Denton et al. 1999, de Araujo et al 2003b) ou à la faim (Tataranni et al. 1999).

La question principale est de savoir si le cortex gustatif primaire code la représentation hédonique des stimulations gustatives, parallèlement aux données somesthésiques (telles que la texture, la viscosité, la température et le caractère piquant). Pour Edmund T Rolls et ses collègues, la réponse est claire : les réponses neuronales des cortex insulaire et operculaire frontal ne diminuent pas après une prise alimentaire effectuée jusqu'au rassasiement, que ce soit chez les macaques

(Rolls et al. 1988, Yaxley et al. 1988) ou chez l'Homme (Kringelbach et al. 2003), et ne peuvent donc pas coder la réponse hédonique de la prise alimentaire.

Pourtant, d'autres études plus récentes ont observé une baisse de la réponse neuronale du cortex insulaire chez l'Homme après une prise alimentaire *ad libitum* jusqu'au rassasiement, suggérant de ce fait un rôle de l'insula dans le contrôle hédonique de la prise alimentaire (de Araujo et al. 2012, Small et al. 2001, O'Doherty et al. 2002, Small et al. 2003, Haase et al. 2009, Small 2010, Berthoud 2011, Franck et al. 2013, Sun et al. 2014). De même, certaines études d'imagerie fonctionnelle chez l'Homme ont mis en évidence des différences d'activation du cortex insulaire en fonction de la motivation et de la récompense liées à la prise alimentaire, en incluant des stimuli gustatifs et olfactifs (Small et al. 2001, Gottfried et al. 2003, Small and Prescott 2005, Uher et al. 2006). Quelques limites dans certaines de ces études peuvent être soulignées : d'une part, la stimulation gustative n'avait pas été réalisée par des stimuli gustatifs primaires, mais par des aliments, du chocolat (Small et al. 2001) ou un milkshake (Sun et al. 2014), qui peuvent stimuler l'insula par leurs composantes somesthésiques fortes ; d'autre part, ce n'était pas l'insula antérieure qui était stimulée, mais l'insula ventrale (Sun et al. 2014) dont l'activation peut être modulée par le rassasiement ou la satiété, en lien avec le tractus digestif, ou la partie médiane de l'insula (de Araujo et Rolls 2004), dont l'activation peut être modulée par une texture grasse de l'aliment, cette texture grasse pouvant être liée à un stimulus non plaisant (de Araujo et al. 2003c, Grabenhorst et al. 2010). Néanmoins, des études réalisées chez les rongeurs ont également observé une influence de l'activation du cortex gustatif primaire par la palatabilité des substances gustatives (Fontanini et Katz 2006; Grossman et al. 2008; Sadacca et al. 2012; Jezzini et al. 2013).

Enfin, certaines zones de l'insula pourraient être activées par des stimuli de dégoût, tels que, par exemple, le fait de présenter au sujet des visages exprimant le dégoût (Ekman et al. 1983, Phillips et al. 2004). Ainsi, la présentation visuelle d'expression faciale de dégoût stimulerait l'insula antérieure ventrale, située ventralement par rapport à l'insula du cortex gustatif primaire. Cette partie ventrale de l'insula serait en relation étroite avec des efférences viscérales (Critchley 2005, Rolls 2014) et pourrait être commune, au moins en partie, avec l'insula antérieure

constituant le cortex gustatif primaire (Simmons et al. 2013). Cette insula viscérale serait en lien étroit avec le cortex orbito-frontal et pourrait véhiculer des informations hédoniques gustatives concernant les stimuli aversifs (Rolls 2014). Ces résultats sont à rapprocher de ceux des études ayant mis en évidence une activation accrue de l'insula pour des stimuli gustatifs aversifs, que ce soit par des techniques d'imagerie fonctionnelle (Nitschke et al. 2006) ou d'électroencéphalographie avec potentiels évoqués (Ohla et al. 2012b), suggérant, là encore, le rôle de l'insula dans le contrôle hédonique de la prise alimentaire. Des liens entre stimulations viscérales et système cérébral gustatif ont également été mis en évidence chez les rongeurs (Yasoshima et Yamamoto 1998, Shimura et al. 2002, Katz et al. 2002).

5.2. Le cortex olfactif primaire ou cortex pyriforme

Chez l'Homme, les stimuli olfactifs activent le cortex olfactif primaire, ou cortex pyriforme, situé dans la partie ventro-médiane du lobe temporal (Zald and Pardo 1997, Sobel et al. 2000, Poellinger et al. 2001, Gottfried 2010). L'activité du cortex pyriforme est corrélée à l'intensité des stimuli odorants, et n'est pas corrélée à la valeur hédonique de ce stimulus (Rolls et al. 2003a). Ainsi, la prise alimentaire jusqu'au rassasiement n'entraine pas de baisse d'activation neuronale du cortex pyriforme par des stimuli odorants, alors qu'il est observé l'effet inverse au niveau du cortex orbito-frontal (cortex olfactif et gustatif secondaire) : l'activation des neurones du cortex olfactif secondaire par des stimuli odorants est moindre lorsque le sujet a mangé jusqu'au rassasiement (O'Doherty et al. 2000, Kringelbach et al. 2003). Ces résultats démontrent que le cortex pyriforme est impliqué, chez l'Homme, dans la représentation de la qualité et de l'intensité des odeurs, et non dans la représentation de leur valeur hédonique, à l'instar du cortex gustatif primaire.

5.3. Les cortex gustatif et olfactif secondaires

5.3.1. Codage des stimuli gustatifs au niveau du cortex secondaire chez les primates

Un cortex gustatif secondaire a été découvert chez les primates par Edmund T Rolls et ses collègues dans les années 1980 (Thorpe et al. 1983, Rolls et al. 1989, Rolls et al. 1990). Il correspond à une zone du cortex orbito-frontal située quelques millimètres en avant du cortex gustatif primaire. Cette zone a été qualifiée de cortex gustatif secondaire car elle reçoit des influx directs du cortex gustatif primaire, mis en évidence dans des études électrophysiologiques avec corrélations anatomiques (Baylis et al. 1995). Au niveau de cette zone cérébrale, différentes populations neuronales répondent aux cinq saveurs primaires connues : sucré, salé, acide, amer (Rolls et al. 1990, Rolls 1997, Rolls et al. 2003b, Verhagen et al. 2003, Kadohisa et al. 2005a) et umami (Baylis et Rolls 1991, Rolls et al. 1996a). D'autres neurones du cortex orbito-frontal s'activent en réponse à l'eau (Rolls et al. 1990), d'autres en réponse à des stimuli somesthésiques incluant l'astringence, ce qui a été mis en évidence par des stimuli de tanins (Critchley et Rolls 1996b) ou de la capsaïcine (Rolls et al. 2003b, Kadohisa et al. 2004). La plupart des neurones du cortex orbito-frontal sont spécialisés dans le codage des informations hédoniques, quelle que soit leur nature ; de ce fait, ces neurones ne répondent pas tous à des stimuli oraux, puisque le système de récompense est impliqué dans différentes situations autres que la prise alimentaire (prise de drogues ou activité sexuelle par exemple) (Rolls and Grabenhorst 2008, Grabenhorst and Rolls 2011, Rolls 2014). Seulement 5,7 % des 2 374 neurones du cortex orbito-frontal chez l'Homme (Rolls et al. 2010) et 5,5 % des 1 122 neurones du cortex gustatif chez le macaque répondent à des stimuli oraux, et parmi ceux-ci, 56% sont activés par des stimuli gustatifs, les autres étant activés par des stimuli somesthésiques correspondant à la texture et la température des aliments (Verhagen et al. 2004). Cette proportion peut être augmentée par l'apprentissage gustatif et olfactif (Critchley and Rolls 1996c, Rolls et al 1996b). Les neurones du cortex orbito-frontal qui répondent aux stimuli gustatifs chez les macaques sont ceux situés dans une région médio-latérale large, au niveau des aires 10, 13, 14 et 25 de Brodman (Critchley and Rolls 1996b, Pritchard et al 2005, Rolls 2008, Rolls and Grabenhorst 2008), voire au niveau de l'aire 12, située latéralement par rapport à l'aire 13 (Critchley and Rolls 1996b, Kadohisa et al. 2004, 2005a, Rolls et al. 1989, 1990, 1996a, 2003b, Roll and Baylis 1994, Rolls 2008, Verhagen et al 2003). Les neurones des aires 12 et 13 répondent non seulement à des stimuli gustatifs, mais également à des stimuli somesthésiques tels que la

texture et l'astringence des aliments, et à des stimuli olfactifs (Critchley and Rolls 1996a, 1996b, 1996c, Rolls and Baylis 1994, Rolls et al 1996b, 1996c, 1999).

5.3.2. Codage des stimuli gustatifs au niveau du cortex secondaire chez l'Homme

Chez l'Homme, le cortex orbito-frontal (*Figure 9*) peut être activé par des stimuli gustatifs plaisant (des solutions sucrées, de saccharose ou de glucose par exemple) ou aversifs (des solutions amères telles que la quinine, ou des solutions salées de chlorure de sodium ont été étudiées en ce sens) (Zald et al. 1998, O'Doherty et al. 2001, Zald et al. 2002). L'association de plusieurs substances gustatives à l'origine d'une combinaison alimentaire à valeur hédonique élevée entraine une augmentation importante de l'activation du cortex orbito-frontal. Cette augmentation d'activité n'est pas l'addition de l'activation qui aurait été obtenue par l'un et l'autre des stimuli gustatifs, mais a plutôt une valeur multiplicative. Cette réponse, qui a été démontrée par IRMf en prenant comme stimulus gustatif du glutamate de sodium (saveur umami représentant le goût des protéines) à laquelle a été ajouté de l'inosine 5'-monophosphate (Rolls 2009), sous-tend l'activation cérébrale existant lorsqu'un individu ingère un aliment ou un repas plaisant.

Il a également été mis en évidence chez l'Homme que le cortex préfrontal médial était activé par des stimuli gustatifs à valeur hédonique élevée, tels le saccharose par exemple (Rudenga et Small 2013). L'activation du cortex préfrontal médial par des stimuli palatables a été aussi mise en évidence chez les rongeurs (Jezzini et al. 2013).

5.3.3. Codage des stimuli olfactifs au niveau du cortex secondaire chez les primates

Certains neurones du cortex orbito-frontal chez les primates répondent à des stimuli olfactifs (Critchley and Rolls 1996c, Rolls et al. 1996b, 2010). La réponse de la plupart de ces neurones est étroitement associée à l'activité des neurones du cortex orbito-frontal s'activant en réponse à des stimuli gustatifs (Critchley and Rolls

1996c). Leur activité peut également être modulée par l'apprentissage qui nécessite des liens entre stimuli olfactifs et gustatifs (Rolls et al. 1996b).

La plupart des neurones du cortex orbito-frontal des primates répondant aux stimuli olfactifs codent la valeur hédonique de l'odeur, non seulement par l'association goût – odeur (Critchley et Rolls 1996a, Rolls et al. 1996b), mais également parce que leur activation en réponse à une odeur donnée est moindre lorsque le sujet est dans une phase de rassasiement sensoriel spécifique à cette odeur (Critchley et Rolls 1996c).

5.3.4. Codage des stimuli olfactifs au niveau du cortex secondaire chez l'Homme

Chez l'Homme, il a été observé une activation forte et persistante du cortex orbito-frontal, surajoutée à celle du cortex pyriforme, par des stimuli olfactifs (Zatorre et al. 1992, Francis et. 1999, Rolls et al 2003a). Cette activation semble être liée à la valeur hédonique de l'odeur, comme cela a été observé dans une expérience de rassasiement sensoriel spécifique utilisant des odeurs de banane et de vanille (O'Doherty et al. 2000). Il semble même exister une carte de représentation hédonique du cortex olfactif secondaire chez l'Homme, puisque les odeurs plaisantes activeraient essentiellement le cortex orbito-frontal médial, alors que les odeurs aversives activeraient plutôt le cortex orbito-frontal latéral (Rolls et al. 2003a). Cette carte hédonique existerait également au niveau du cortex cingulaire antérieur, qui reçoit des projections du cortex orbito-frontal et qui serait ainsi considéré parfois, par certains auteurs, comme un cortex gustatif et olfactif « tertiaire » (Rolls et Grabenhorst 2008, Grabenhorst et Rolls 2011). Ainsi, contrairement au cortex olfactif primaire (cortex pyriforme), les cortex orbito-frontal et cingulaire antérieur chez l'Homme semblent coder la représentation hédonique des odeurs, soit plaisantes, soit aversives (Rolls et al. 2003a, Grabenhorst et al. 2007, Rolls and Grabenhorst 2008, Rolls et al 2008a, 2009, Grabenhorst et Rolls 2011).

5.3.5. Codage des stimuli somesthésiques au niveau du cortex secondaire

Chez les primates, certains neurones du cortex orbito-frontal codent les caractéristiques somesthésiques des aliments, tels que la viscosité (Rolls et al. 2003b) ou l'astringence (Critchley and Rolls 1996b, Kadohisa et al 2004, 2005a).

Chez les primates toujours, il a été mis en évidence une population de neurones du cortex orbito-frontal répondant à la présence de « gras » dans la bouche (Rolls et al. 1999). Cette réponse est liée à la texture grasse des aliments, et non à la présence d'acides gras au niveau des papilles gustatives. Plusieurs arguments peuvent être avancés pour conforter cette hypothèse : d'une part, ces neurones du cortex-orbito-frontal répondent lorsque les récepteurs de la cavité buccale sont stimulés non seulement par des acides gras présents dans le lait ou la crème, mais également par de l'huile de paraffine ou de l'huile de silicone, solutions ne comportant pas d'acides gras ; ainsi, ce ne sont pas les acides gras libres tels que l'acide linoléique ou l'acide laurique qui sont responsables de l'activation de cette population neuronale (Gilbertson et al 1997, Gilbertson 1998, Verhagen et al. 2003, Kadohisa et al. 2005a, Rolls 2011b), mais bien la présence d'une texture grasse dans la bouche (Rolls 2011b, 2012b) ; d'autre part, la concentration en lipase salivaire (qui dégrade les acides gras) chez les primates est bien plus faible que chez les rongeurs, chez lesquels un récepteur au gras a été identifié (Gilbertson et al 1997, Gilbertson 1998) et la réponse neuronale observée chez les macaques par stimulation d'une texture grasse est rapide, ne laissant pas le temps nécessaire à l'activité de la lipase salivaire (Verhagen et al. 2003, 2004). Certains de ces neurones orbito-frontaux répondent également, de façon concomitante, à l'odeur de l'aliment ayant la texture grasse, par exemple l'odeur de crème (Rolls et al. 1999). Ces neurones sont soumis à l'effet du rassasiement sensoriel spécifique, en cela qu'ils diminuent leur fréquence de décharge lorsque le sujet a ingéré une nourriture grasse jusqu'au rassasiement. Enfin, un petit nombre de neurones du cortex orbito-frontal, qui ne sont pas activés par la texture grasse des aliments, répondent spécifiquement à la stimulation par des acides gras tels que l'acide linoléique ou l'acide laurique et sont responsables de l'odeur rance caractéristique des acides gras libres (Verhagen et al. 2003, Rolls 2011b).

Chez les primates encore, certaines populations de neurones du cortex orbito-frontal codent la température du stimulus gustatif ou olfactif, soit de façon

indépendante, soit de façon concomitante au codage gustatif ou somesthésique de texture. (Verhagen et al. 2004, Kadohisa et al. 2004, 2005a, 2005b, Guest et al. 2007). Outre le cortex orbito-frontal, la température est également codée par des neurones du cortex insulaire et de l'amygdale.

Chez l'Homme, les caractéristiques somesthésiques des stimuli sont essentiellement codées au niveau de l'insula antérieure appartenant à l'aire gustative primaire et de la partie médiane de l'insula (de Araujo and Rolls 2004), mais aussi au niveau des cortex orbito-frontal et cingulaire. En revanche, la texture grasse des aliments est représentée fortement au niveau du cortex cingulaire (de Araujo and Rolls 2004). En outre, la représentation hédonique de la texture grasse est, quant à elle, codée chez l'Homme par le cortex orbito-frontal antérieur et la partie médiane du cortex orbito-frontal (Rolls 2009, Grabenhorst et al. 2010).

5.3.6. Cas particulier du cortex cingulaire

Les neurones du cortex orbito-frontal se projettent sur le cortex cingulaire, aire 32 de Brodman (Carmichael and Price 1996). Chez l'Homme, les études d'imagerie cérébrale ont observé l'activation de ce cortex cingulaire lors de stimulations plaisantes, tels qu'un stimulus gustatif s'une solution sucrée, ou par la texture grasse d'un aliment (*Figure 9*) (de Araujo and Rolls 2004, Rolls and Grabenhorst 2008, Granbenhorst and Rolls 2011). A l'heure actuelle, on ne sait pas si les neurones du cortex cingulaire répondent de façon différentielle aux différents types de stimulation gustative. Par enregistrement électrophysiologique des neurones du cortex cingulaire chez les macaques, il a déjà été observé une activation de ces neurones en réponse à une stimulation de glucose, de jus de fruit, de crème, d'huile de silicone, de glutamate de sodium et de quinine (Rolls 2008).

Il a été également observé que les neurones du cortex cingulaire antérieur jouaient un rôle dans le contrôle hédonique de la prise alimentaire, associé à un effet d'apprentissage, car certains neurones du cortex cingulaire sont impliqués dans les réponses comportementales et émotionnelles (système limbique). Ainsi, le cortex cingulaire antérieur pourrait permettre d'associer un comportement à un plaisir, au

niveau gustatif en particulier, puis de se souvenir de cette association dans une autre circonstance d'apparition du même stimulus (Amiez et al. 2006, Grabenhorst and Rolls 2011, Rushworth et al. 2011, Rolls 2014).

Ainsi, selon les auteurs, le cortex cingulaire antérieur est décrit, soit comme faisant partie du cortex gustatif secondaire, aux côtés du cortex orbito-frontal, soit comme étant un cortex gustatif « tertiaire ».

5.3.7. Convergence des stimuli gustatifs, olfactifs et visuels au niveau des cortex orbito-frontal et cingulaire antérieur

Les études chez l'Homme ont mis en évidence une convergence des informations olfactives et gustatives au niveau des cortex orbito-frontal et cingulaire antérieur (par exemple, un goût sucré avec une odeur de fraise), l'activation neuronale de ces deux régions cérébrales étant corrélée au plaisir ressenti par les sujets lors de la stimulation olfactive ou gustative (de Araujo et al. 2003c, Small et al. 2004 ; Small and Prescott 2005). Cette convergence des informations olfactives et gustatives est à l'origine de la production de la flaveur chez l'Homme. Elle est particulièrement importante pour caractériser la valeur hédonique de la saveur umami : lorsque le glutamate de sodium est donné à un sujet en association à une odeur agréable de légume, le glutamate est ressenti beaucoup plus plaisant que lorsqu'il est donné seul (McCabe and Rolls 2007). La convergence des informations olfactives et gustatives a également été mise en évidence dans une petite partie de l'insula, coincée entre l'insula antérieure qui constitue le cortex gustatif primaire, en arrière, et le cortex orbito-frontal, en avant. Certaines études ont ainsi observé une activation dans l'insula par des stimuli olfactifs (Small 2010, Veldhuizen et al. 2010), probablement dû au rappel d'un goût par une odeur (Rolls 2008).

Chez l'Homme, il a été également observé que des stimuli alimentaires visuels (associés par exemple au goût sucré) pouvaient activer le cortex orbito-frontal (O'Doherty et al. 2002, Wang et al. 2004, Simmons et al. 2005), en accord avec les études électrophysiologiques chez les primates (Rolls 2014).

5.3.8. Contrôle de la prise alimentaire et cortex orbito-frontal

La convergence des signaux gustatifs, olfactifs et visuels permet le contrôle hédonique de la prise alimentaire, grâce, entre autres, au rassasiement sensoriel spécifique (Critchley and Rolls 1996c) et au système de récompense (Jiang et al. 2015)

La modulation de la valeur hédonique d'un stimulus sensoriel, tel que le goût d'un aliment, par un état physiologique telle que la sensation de faim est un exemple de contrôle hédonique de la prise alimentaire (Rolls 2007, 2014). En effet, le goût de l'aliment devient plaisant lorsque le sujet a faim, et reste neutre voire déplaisant lorsque le sujet a déjà ingéré cet aliment jusqu'au rassasiement. D'abord relié à une baisse de la réponse des neurones de l'hypothalamus latéral (Rolls 1981, Rolls et al. 1986), ce phénomène de rassasiement sensoriel spécifique est également sous-tendu par une modification de la fréquence de décharge des neurones du cortex orbito-frontal, neurones qui se projettent sur ceux de l'hypothalamus (Rolls et al. 1989, Critchley and Rolls 1996c). Ce rassasiement sensoriel spécifique lié aux modifications d'activité du cortex orbito-frontal est valable pour des stimuli gustatifs, olfactifs et visuels.

Afin de déterminer comment le rassasiement sensoriel lié aux aliments (qui associent des stimuli gustatifs, olfactifs, somesthésiques et visuels) influence l'activité cérébrale, Kringelbach et al (Kringelbach et al. 2003) ont mesuré cette activité dans des régions cérébrales d'intérêt avant la prise d'un aliment donné (chocolat, lait ou jus de tomates) et après avoir ingéré cet aliment jusqu'au rassasiement. Il a été observé une diminution de l'activation du cortex orbito-frontal lors de la stimulation par l'aliment qui avait été ingéré jusqu'au rassasiement, mais pas lors de la stimulation par un des autres aliments, et pas au niveau du cortex gustatif primaire. Cette étude apporte donc un argument en faveur du contrôle hédonique de la prise alimentaire par le cortex orbito-frontal. Ainsi, la réduction du caractère plaisant du goût d'un aliment qui a été ingéré jusqu'au rassasiement et par conséquence la diversification alimentaire qui compose un repas sont sous la dépendance du cortex orbito-frontal, et non des autres structures cérébrales plutôt impliquées dans le contrôle homéostasique de la prise alimentaire (hypothalamus,

noyau du tractus solitaire et cortex gustatif primaire). Ainsi, il est très probable que d'autres signaux liés au rassasiement et à la satiété, ainsi que des signaux provenant du tractus digestif atteignent le cortex orbito-frontal afin de moduler la représentation cérébrale de l'aliment à ce niveau, pour, in fine, assurer un contrôle hédonique efficace et utile de la prise alimentaire (Rolls 2014).

5.4. L'amygdale

L'amygdale est une structure cérébrale du lobe temporal, qui présente des connexions avec le cortex orbito-frontal. Du point de vue phylogénétique, l'amygdale est plus ancienne que le cortex orbito-frontal.

Chez les primates, l'amygdale contient des neurones qui répondent à des stimuli gustatifs et somesthésiques. (Sanghera et al. 1979, Scott et al. 1993, Kadohisa et al. 2005a, 2005b). Ainsi, les neurones de l'amygdale des macaques sont capables de coder les informations somesthésiques concernant la texture grasse, la viscosité et la température des aliments, en association avec les stimuli gustatifs, mais aussi des stimuli visuels et olfactifs. Certains neurones répondent certes à des stimuli visuels, mais l'association stimuli visuels et gustatifs n'est pas possible comme dans le cortex orbito-frontal (moindres connexions collatérales). En outre, les neurones de l'amygdale sont beaucoup moins impliqués que le cortex orbito-frontal dans le contrôle hédonique de la prise alimentaire, tel que le rassasiement sensoriel spécifique (Sanghera et al. 1979, Yan and Scott 1996, Kadohisa et al. 2005a, 2005b, Wilson and Rolls 2005, Rolls 2014). En effet, la prise d'un aliment jusqu'au rassasiement ne provoque pas une diminution aussi importante de l'activité de l'amygdale après stimulation par l'aliment ingéré, qu'elle ne l'est au niveau du cortex orbito-frontal (Yan and Scott 1996). Chez les rongeurs en revanche, le conditionnement et la sensation de faim peuvent influencer les neurones de l'amygdale qui répondent aux stimuli gustatifs (de Araujo et al. 2006 ; Fontanini et al. 2009).

Chez l'Homme, il a été observé une activation des neurones de l'amygdale par un stimulus gustatif de glucose (Francis et al. 1999). Les études ultérieures ont mis en

évidence une activation de l'amygdale par des stimuli gustatifs aussi bien plaisants (saccharose, glucose), qu'aversifs (chlorure de sodium, quinine) (Zald et al. 1998, O'Doherty et al. 2001, Zald et al. 2002, Haase et al. 2009). Il a été également observé lors d'études en imagerie fonctionnelle chez l'Homme que les réponses neuronales de l'amygdale étaient modulées par la faim et la satiété : l'activation des neurones de l'amygdale par des stimuli visuels alimentaires était plus forte lorsque le sujet avait faim, par rapport au moment où il était rassasié (LaBar et al. 2001). D'autres études ont mis en évidence un rôle anticipatoire de l'amygdale dans le contrôle hédonique de la prise alimentaire (O'Doherty et al. 2002), ainsi que des rôles dans les pulsions alimentaires (« food craving ») (Pelchat et al. 2004), la mémoire des stimuli alimentaires (Morris and Dolan 2001), la motivation (Arana et al. 2003) et le système de récompense « liking » et « wanting » (Jiang et al. 2015).

5.5. L'hypothalamus

5.5.1. Hypothalamus et contrôle de la prise alimentaire

Dès les années 1940, des expériences ont observé que des stimulations électriques ou des lésions de certaines régions spécifiques de l'hypothalamus modifiaient la prise alimentaire. Ces expériences avaient conduit à considérer qu'il existait un centre de la faim (hypothalamus latéral) et un centre de la satiété (noyau ventromédial de l'hypothalamus) (Hotheriogtoa et Ranson 1940, Anand et Brobeck 1951a, 1951b).

Cette dichotomie est actuellement dépassée grâce aux travaux ayant permis de mettre en évidence chez l'animal des populations neuronales hypothalamiques exprimant des récepteurs et des neurotransmetteurs spécifiques intégrant des signaux spécifiques de l'état nutritionnel de l'organisme et déployant leurs effets dans le contrôle de la prise alimentaire et de la dépense énergétique (Wynne et al. 2005, Suzuki et al. 2010). Leurs importances fonctionnelles, leurs interactions mutuelles et leurs rôles physiologiques réels, en particulier chez l'Homme, restent cependant loin d'être définis.

Plusieurs noyaux hypothalamiques sont impliqués dans le contrôle de la prise alimentaire (*Figure 10*) :

- ✓ Le noyau arqué est considéré comme le centre intégrateur primaire des signaux provenant de l'hypothalamus (Blouet et al. 2010). Il joue un rôle fondamental dans la signalisation des messages périphériques aux autres structures. En effet, grâce à sa localisation entre le 3ème ventricule et l'éminence médiane dont la barrière hémato-méningée est assez poreuse, il est facilement accessible aux messages circulants plasmatiques comme la leptine, l'insuline, la ghréline qui ne peuvent franchir la barrière hémato-méningée. Le noyau arqué est également la seule zone de l'hypothalamus exprimant la synthèse des acides gras, ce qui le rend sensible aux métabolites intermédiaires du métabolisme des acides gras. Enfin, il exprime plusieurs populations neuronales jouant un rôle clé dans le contrôle de la prise alimentaire : les neurones uropeptide Y (NPY) et agouti-gene related peptide (AGRP), deux puissants stimulants de la prise alimentaire, et les neurones à pro-opiomélanocortine (POMC), précurseurs de l'α MSH et du cocain and amphetamine related transcript (CART), tous deux agents anorexigènes.

- ✓ Le noyau paraventriculaire de l'hypothalamus est un centre intégrateur, recevant des projections des neurones NPY/AGRP et POMC/CART (Steffens et al. 1988). Il est riche en terminaisons contenant des neurotransmetteurs impliqués dans la modification de l'appétit.

- ✓ Le noyau ventro-médian de l'hypothalamus, longtemps considéré comme le centre de la satiété, est riche en récepteurs à la leptine, peptide anorexigène (Elmquist et al. 1999).

- ✓ Le noyau dorso-médian contient des récepteurs à l'insuline et à la leptine. Il joue un rôle dans l'initiation de la prise alimentaire (Elmquist et al. 1999).

- ✓ L'hypothalamus latéral, longtemps considéré comme le centre de la faim, contient des récepteurs à NPY ainsi que des neurones sensibles au glucose (Steffens et al. 1988).

Les neurones sensibles au glucose (ou *glucosensing neurons*) sont des neurones qui utilisent le glucose non comme un substrat énergétique, mais comme un signal modifiant la fonction de la cellule et l'activité neuronale. L'importance de ces neurones a été soulignée par la démonstration d'obésité induite par l'aurothioglucose qui détruit sélectivement les neurones glucosensibles de l'hypothalamus ventro-médian. Ces neurones glucosensibles sont disséminés dans les aires hypothalamiques impliquées dans la régulation énergétique et contiennent des récepteurs à la leptine et à l'insuline. Ils sont également sensibles aux autres métabolites circulants comme les acides gras libres. Les neurones à NPY et à POMC apparaissent comme des prototypes de cette classe de neurones.

Les neurotransmetteurs synthétisés par certaines populations neuronales de l'hypothalamus affectent la prise alimentaire et le poids corporel s'ils sont injectés par voie centrale ou si leur activité est modifiée par des manipulations pharmacologiques ou génétiques. Les neurones qui expriment ces neurotransmetteurs reçoivent des informations de la périphérie de nature hormonale (leptine, insuline, ghréline) ou directement métaboliques par l'intermédiaire des neurones capteurs de glucose dont l'activité est modulée par des variations de la glycémie ou des taux d'acides gras libres circulants. Ces populations neuronales interagissent entre elles de manière antagoniste ou synergique, permettant l'adaptation aussi bien à court terme qu'à long terme de la prise alimentaire. Ces interactions permettent également l'adaptation même en cas de déficit sur l'un des circuits du contrôle de la prise alimentaire. Il semblerait toutefois que l'adaptation soit plus précise en face des situations de carence énergétique qu'en face de situation d'excès énergétique.

5.5.2. Hypothalamus et contrôle hédonique de la prise alimentaire

Le cortex orbito-frontal et l'amygdale envoient des projections sur l'hypothalamus pour le contrôle de la prise alimentaire (Rolls 2014). Chez les primates, l'hypothalamus latéral contient des neurones qui ne répondent aux stimuli gustatifs que lorsque le sujet a faim, et reflètent donc le contrôle homéostasique et hédonique de la prise alimentaire (Rolls 1981, Rolls et al. 1986). L'hypothalamus latéral contient également des neurones qui ne répondent à des stimuli alimentaires visuels que lorsque le sujet a faim ; ces neurones participent donc également au contrôle homéostasique et hédonique de la prise alimentaire (Burton et al. 1976, Mora et al. 1976, Rolls et al. 1976, 1979, 1986, Rolls 1981, 2014).

Certes, l'hypothalamus est connu pour participer au contrôle homéostasique de la prise alimentaire en intégrant des signaux digestifs et nutritionnels (Suzuki et al. 2010, Woods 2013). Mais ces études chez les primates mettent en évidence également le rôle de l'hypothalamus dans le contrôle hédonique de la prise alimentaire, en intégrant des signaux gustatifs, olfactifs, visuels et somesthésiques qui viennent moduler les signaux homéostasiques de faim, de satiété et de rassasiement (Rolls 2014).

5.6. L'hippocampe et le cortex parahippocampique

Il a été observé des altérations des capacités de discrimination des états de faim et de satiété chez des rongeurs avec lésions de l'hippocampe (Davidson and Jarrard 1993), émettant alors l'hypothèse que les hippocampes pourraient jouer un rôle dans le contrôle de la prise alimentaire. En outre, chez les primates, l'hippocampe contient des neurones qui répondent à des stimuli visuels alimentaires (scènes mettant en jeu le système de récompense vis-à-vis de la nourriture) (Rolls and Xiang 2005).

Chez l'Homme, des études en IRMf ont observé que l'activité de l'hippocampe et du cortex parahippocampique étaient modifiées par des stimuli gustatifs tels que les saveurs primaires (Haase et al. 2009), ou des boissons hypercaloriques (Gautier et al. 1999). D'autres études chez l'Homme ont souligné l'implication de l'hippocampe et du cortex parahippocampique dans les pulsions alimentaires (« food craving »)

(Pelchat et al. 2004), la faim (Tataranni et al. 1999) et la motivation (LaBar et al. 2001).

L'hippocampe jouerait son rôle au niveau de la mémoire épisodique alimentaire (par exemple, se souvenir que tel aliment avait un caractère plaisant), comme cela a été observé chez les primates (Rolls 2010b, Kesner and Rolls 2015). Le contrôle de la prise alimentaire par l'hippocampe et le cortex parahippocampique reposerait sur la mémorisation de situations alimentaires antérieures, associées à un caractère plaisant ou aversif, qui pourrait ensuite moduler la prise alimentaire (consommation de la nourriture ou arrêt).

5.7. Le thalamus

Les enregistrements électrophysiologiques des neurones thalamiques chez des primates non humains ont montré que le noyau ventro-postéro-médian du thalamus pouvait répondre à des stimuli gustatifs mais aussi somesthésiques (tactiles, thermiques) (Pritchard et al. 1989). Il a été suggéré que ce noyau thalamique ventro-postéro-médian jouait un rôle dans le comportement alimentaire, grâce à des projections efférentes sur les cortex gustatifs primaire et secondaire (Pritchard et al. 1986). En outre, d'autres études électrophysiologiques d'enregistrement de l'activité neuronale ont également observé une réponse du thalamus pour des signaux de récompense et de plaisir (Komura et al. 2001).

Chez l'Homme, les études en imagerie fonctionnelle ont également observé une réponse des neurones thalamiques à la stimulation gustative (Zald et al. 1998, Faurion et al. 1999, Kobayashi et al. 2004) et la modulation de son activation par la faim et la satiété (Gautier et al. 1999, Tataranni et al. 1999, Haase et al. 2009).

Ainsi, ces résultats soulignent le rôle du thalamus en réponse aux stimuli gustatifs, suggérant également que cette réponse est modulée par les stimuli de plaisir et de récompense.

5.8. Le striatum

Chez les primates, le striatum ventral et la tête du noyau caudé reçoivent des projections neuronales provenant du cortex orbito-frontal et de l'amgygdale (Haber et Knutson 2009, Rolls 2014). Ainsi, les neurones de ces régions striatales répondent à des stimuli gustatifs, olfactifs et visuels alimentaires (Rolls et al 1983b, Williams et al. 1993, Rolls 2014, Strait et al. 2015). D'ailleurs, les neurones dopaminergiques du striatum sont impliqués dans le système de récompense (liking et wanting), jouant lui-même un rôle dans le contrôle hédonique de la prise alimentaire (Narayanan et al. 2010, Schultz 2013).

Le striatum serait impliqué dans la genèse de comportements liés à la prise alimentaire, appris lors des précédents contacts avec cet aliment et mis en jeu par la suite à chaque prise de cet aliment (Everitt et Robbins 2013, Smith et Robbins 2013, Rolls 2014). Un parallèle pourrait être fait avec la mémoire procédurale, dont le substratum anatomique se situe dans les noyaux gris centraux.

5.9. La substantia nigra

L'implication de la substantia nigra dans des phénomènes d'anticipation du plaisir lié à différents stimuli a été observée dans plusieurs études, soit chez l'animal (Schultz 1998), soit en imagerie fonctionnelle chez l'Homme (O'Doherty et al. 2002, Kirsch et al. 2003, Haase et al. 2009). Il a même été souligné que l'activation de la substantia nigra été corrélée au degré de motivation et de plaisir des sujets : plus le plaisir était élevé, plus l'activation de la substantia nigra était importante (Kirsch et al. 2003).

6. Exploration de la voie sensorielle gustative chez l'Homme par des techniques d'électrophysiologie non invasives

6.1. Pourquoi utiliser des techniques d'électrophysiologie non invasives chez l'Homme ?

La majorité des études explorant les aires cérébrales impliquées dans la perception gustative chez l'Homme utilisent les techniques d'imagerie fonctionnelle : IRMf ou tomographie par émission de positrons (TEP). Ces études, résumées dans le chapitre 5, ont souligné l'activation par des stimuli gustatifs, d'une part, de l'insula et du cortex operculaire frontal, regroupés sous le nom de cortex gustatif primaire, d'autre part, des cortex orbito-frontal et cingulaire antérieur (cortex gustatif secondaire), et enfin de structures corticales profondes ou sous-corticales (hypothalamus, amygdale, hippocampe, cortex para-hippocampique, thalamus, striatum et substantia nigra) entretenant des relations étroites avec les cortex gustatifs afin d'assurer le contrôle de la prise alimentaire, dans ses composantes homéostasiques et hédoniques (Veldhuizen et al. 2011, Rolls 2015a).

Cependant, l'activation cérébrale en réponse à un stimulus gustatif peut varier rapidement au cours du temps, de l'ordre de la milliseconde. Ainsi, on comprend que les techniques d'imagerie fonctionnelle, qui ont un délai long d'acquisition des résultats inhérent à leurs protocoles (pouvant aller jusqu'à quelques secondes), peuvent être prises en défaut pour rendre compte de l'activation cérébrale gustative (Ohla et al. 2012a). Ainsi, afin d'étudier précisément au niveau temporel la voie sensorielle gustative, des récepteurs gustatifs jusqu' au cortex cérébral, des techniques ayant une résolution temporelle élevée doivent être utilisées. Ces techniques de recueil de l'activation neuronale en réponse à des stimuli gustatifs sont l'électroencéphalographie (EEG), en particulier, le recueil des potentiels évoqués gustatifs (ERP ou « event-related potentials ») et la magnétoencéphalographie (MEG).

L'EEG permet l'enregistrement des signaux électriques neuronaux provenant des potentiels post-synaptiques. L'EEG peut être enregistré de façon non invasive à la

surface du scalp, indolore, et à faible coût. Les ondes enregistrées par l'EEG à la surface du scalp reflètent la somme des potentiels post-synaptiques de plusieurs millions de neurones ayant leur activité électrique synchrone (Adrian et Matthews 1934, Nunez et Srinivasan 2006). Cet enregistrement contraste avec l'enregistrement électrophysiologique des potentiels d'action d'un seul neurone, comme cela a été présenté précédemment dans les études chez l'animal (primates ou rongeurs). De cette technique est née celle des potentiels évoqués (ERP). Les potentiels évoqués correspondent à une modification du potentiel électrique cérébral en réponse à une stimulation externe (stimulus somesthésique, visuel, auditif, olfactif ou gustatif) ou interne (tâche cognitive). Il s'agit donc d'activité électrique provoquée par un stimulus. Les potentiels évoqués correspondent à une activité synchrone et de même phase d'un ensemble de neurones. Ils ont pour caractéristiques d'avoir une faible amplitude (de l'ordre du microvolt) et d'être de latences constantes après une stimulation donnée, leurs latences étant liées à la stimulation et leurs réponses étant synchronisées par l'événement déclenchant. Ainsi, l'utilisation des ERP en pratique courante a d'abord été limitée par la faible amplitude des potentiels obtenus et, par conséquence, le faible rapport signal sur bruit, gênant l'interprétation du signal. Les techniques de moyennage des signaux ont permis d'améliorer les résultats obtenus, en extrayant l'activité évoquée du bruit de fond cérébral et donc en améliorant le rapport signal sur bruit (*Figure 11*). Le moyennage des signaux obtenus en réponse à un même stimulus est synchronisé par le début de la stimulation (trigger). Le potentiel évoqué est une onde caractérisée par une succession de pics positifs et négatifs.

L'analyse conventionnelle des potentiels évoqués repose sur l'analyse des amplitudes et des latences des différents pics qui le composent. Des hypothèses concernant une éventuelle corrélation topographique ave les aires cérébrales sous-jacentes par rapport aux électrodes de recueil fixées sur le scalp est également possible (d'autant plus si le nombre d'électrodes est grand).

La MEG est, par son fonctionnement et sa méthode de recueil des informations cérébrales, assez semblable à l'EEG. En effet, la MEG correspond à une mesure

directe de l'activité neuronale du cortex cérébral. Cependant, alors que l'EEG enregistre l'activité électrique générée par des courants extra-cellulaires, la MEG enregistre les champs magnétiques correspondants à ces courants extra-cellulaires (Cohen 1968). L'utilisation d'un grand nombre d'électrodes de scalp permet d'obtenir des cartographies cérébrales précises en rapport avec l'activation détectée en réponse à la stimulation étudiée.

Certes, les techniques d'EEG/ERP et de MEG ont une résolution spatiale moins bonne que celle des techniques d'imagerie fonctionnelle IRMf ou TEP (Ohla et al. 2012a). La résolution spatiale correspond à la précision de l'estimation de la localisation d'une source cérébrale à partir des données recueillies par les électrodes de scalp, données électriques pour l'EEG et données magnétiques pour la MEG. Cette résolution spatiale dépend du nombre d'électrodes utilisées sur le scalp : plus le nombre d'électrodes est grand, meilleure sera la résolution spatiale. Elle est assez faible pour l'EEG à cause de la résistance élevée des tissus du scalp et de la boîte crânienne. Elle est meilleure pour la MEG car les champs magnétiques sont moins influencés par ces facteurs.

Mais ces techniques ont l'avantage d'avoir une résolution temporelle excellente, de l'ordre de la milliseconde (Kobayakawa et al. 2005, Gemousakakis et al. 2013). Leur résolution temporelle est meilleure que celle des techniques d'imagerie fonctionnelle, IRMf et TEP, grâce aux fluctuations rapides des potentiels post-synaptiques enregistrés et à la fréquence d'échantillonnage supérieure à 1000 Hz des amplificateurs modernes. Ainsi, l'EEG et la MEG peuvent être considérés comme des enregistrements en temps réel de l'activité cérébrale, ce qui représente un avantage considérable pour l'exploration des voies sensorielles, par rapport aux techniques d'imagerie fonctionnelle.

En outre, l'équipement nécessaire à la réalisation de la MEG et son fonctionnement sont coûteux, ce qui limite son utilisation en pratique courante, alors que ce n'est pas le cas des techniques d'EEG et de potentiels évoqués, déjà utilisés en pratique courante dans d'autres indications (potentiels évoqués somesthésiques, visuels, auditifs par exemple).

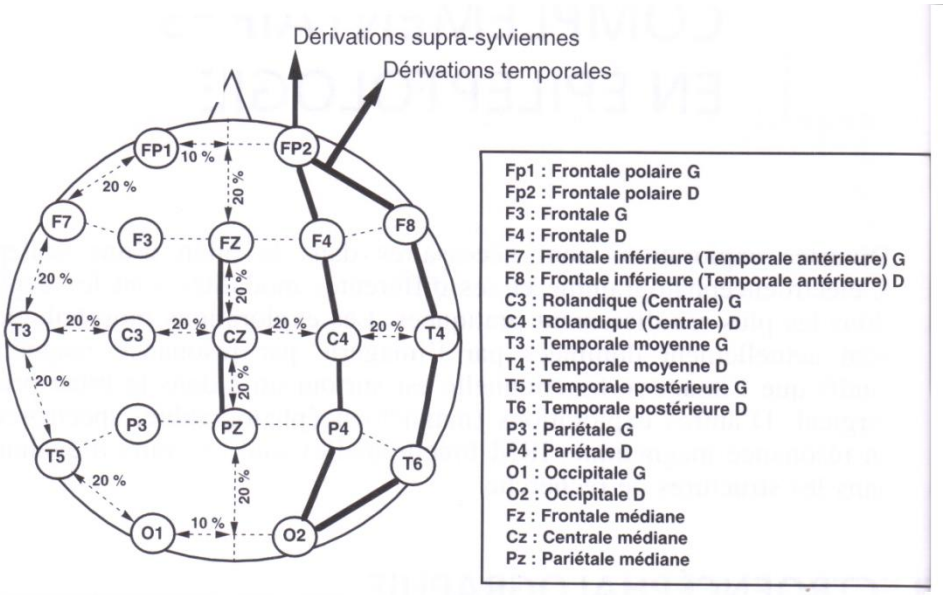
Dans la suite du manuscrit, nous insisterons sur la technique de potentiels évoqués gustatifs, puisque c'est celle qui sera utilisée dans les expériences présentées.

6.2. Etat actuel des connaissances concernant l'étude de la voie sensorielle gustative par les potentiels évoqués gustatifs

Bien que les premiers potentiels évoqués gustatifs ont été enregistrés avec succès il y a environ 40 à 50 ans (Funakoshi and Kawamura 1968, Plattig 1969, Funakoshi and Kanamura 1971), peu de travaux de recherche s'y sont intéressés depuis (Ohla et al. 2012a). Ce n'est que récemment que d'autres travaux de recherche reposant sur l'enregistrement de potentiels évoqués gustatifs ont émergés (Singh et al. 2011, Hummel et al. 2010, Tzieropoulos et al. 2013). Contrairement à l'étude des potentiels évoqués somesthésiques ou visuels, qui a fait l'objet de nombreuses recherches et publications, l'enregistrement de potentiels évoqués dans le domaine gustatif est resté marginal. De ce fait, la morphologie des potentiels évoqués gustatifs n'est pas encore très bien établie. En outre, les générateurs corticaux, sources de l'activité électrique enregistrée par les potentiels n'est pas très bien connue.

6.2.1. Méthode de recueil des potentiels évoqués gustatifs

Dans les études précédentes utilisant l'EEG, les potentiels évoqués gustatifs ont toujours été enregistrés grâce à des électrodes de surface déposées sur le scalp, la localisation précise des électrodes étant définie selon la nomenclature internationale 10/20 (*Figure 12*).



<u>Figure 12</u> : disposition des électrodes de recueil de l'électroencéphalogramme ou des potentiels évoqués selon la nomenclature internationale 10/20.

Le nombre d'électrodes prises en compte était variable d'une étude à l'autre. En effet, certains auteurs ont gardé un nombre important d'électrodes de recueil (32 ou 64 électrodes de scalp), comme dans un enregistrement EEG classique en pratique courante (Ohla et al. 2009, 2010, Franken et al. 2011, Tzieropoulos et al. 2013, Iannilli et al. 2014). En revanche, d'autres auteurs ont privilégié le recueil des potentiels évoqués par quelques électrodes disposées en regard des zones corticales d'intérêt définies dans les premières recherches (Funakoshi et Kanamura 1971, Kobal 1985, Plattig et al. 1988) et en particulier au niveau du vertex (Min et Sakamoto 1998, Fitzsimons et al. 1999, Mizoguchi et al. 2002, Wada 2005, Hummel et al. 2010, Singh et al. 2011). Ainsi, les électrodes prises en compte pour le recueil des potentiels évoqués gustatifs sont celle du vertex Cz préférentiellement (Min and Sakamoto 1998, Fitzsimons et al. 1999, Wada 2005), associée à quelques électrodes adjacentes pour certains auteurs : Fz, Pz, T3, T4 pour Mizoguchi et al. 2002, Fz, Pz pour Hummel et al. 2010, and Fz, Pz, C3, C4 pour Singh et al. 2011. Dans ces protocoles, l'électrode de référence était située au niveau des oreilles liées.

6.2.2. Description des potentiels évoqués gustatifs

Les potentiels évoqués gustatifs sont décrits sous la forme d'une série d'ondes, appelées pics ou composantes ou déflections, qui traduisent des modifications de l'activité électrique cérébrale (Ohla et al. 2014a). Par convention, les pics sont dénommés en fonction de leur polarité d'une part (P pour les pics positifs, N pour les pics négatifs), et d'autre part, en fonction, soit de leur position de survenue dans le potentiel évoqué (P1 pour le premier pic positif par exemple), soit de leur latence d'apparition (P150 pour un pic positif dont la latence est égale à 150 ms par exemple). Dans les études antérieures, les potentiels évoqués gustatifs semblent être d'amplitude maximale au vertex (Kobal 1985, Hummel 2010).

L'origine exacte des variations d'activité électrique cérébrale des potentiels évoqués reste mal connue : processus sensoriels externes, processus cognitifs sous-jacents ? Concernant les potentiels évoqués gustatifs, il a été décrit que le pic positif le plus précoce correspondait à une réponse sensorielle exogène, alors que les pics plus tardifs traduiraient des stimuli endogènes cognitifs (à l'instar des potentiels évoqués cognitifs).

6.2.3. Résultats

Les potentiels évoqués gustatifs ont été décrits dans la littérature sous forme de trois pics successifs : un premier pic positif P1, un deuxième pic négatif N1 et un troisième pic positif P2. Par convention, les pics positifs sont ceux qui pointent vers le bas, les pics négatifs ceux qui pointent vers le haut (*Figure 13*).

Le premier pic positif P1 a été décrit avec une latence de survenue d'environ 130 à 150 ms après la stimulation, que ce soit un stimulus salé (Mizoguchi et al. 2002, Wada 2005), un stimulus sucré (Wada, 2005) ou par l'électrogustométrie (Ohla et al. 2009, 2010). Dans cette dernière étude d'ailleurs (Ohla et al. 2010), la détection de l'onde P1 était plus évidente en regard des électrodes frontales, et son origine

neuronale a été estimée au niveau de l'insula, du gyrus temporal médial adjacent, du cortex orbito-frontal et du cortex cingulaire antérieur. Ces résultats concernant la latence de P1 sont en concordance avec les études réalisées en MEG, dans lesquelles est observée une réponse bilatérale de l'insula avec une latence de l'ordre de 80 à 130 ms pour des stimuli gustatifs salés ou acides (Kobayakawa et al. 1996a, Mizoguchi et al. 2002, Onoda et al. 2005, Yamamoto et al. 2006). Cependant, le pic P1 n'a pas été individualisé dans toutes les études, et même, dans certaines études, il a été décrit avec une latence très prolongée, au-delà de 500 ms (Funakoshi et Kanamura 1971, Kobal 1985, Plattig et al. 1988). Il est alors difficile de penser que la traduction physiologique de ce pic P1 tardif est la même que celle des pics P1 plus précoces mis en évidence dans les études ultérieures. Deux hypothèses peuvent être soulevées pour expliquer les discordances de ces différentes études concernant P1 : d'une part, le rapport signal sur bruit était peut-être trop élevé, ne permettant pas une interprétation correcte des données (pic P1 de faible amplitude), et d'autre part, il est admis qu'un minuscule jitter (délai variable d'uns stimulation à l'autre) dans le déclenchement de chaque stimulation peut entrainer des variations importantes du pic P1.

Le deuxième pic, négatif, N1 a été observé avec une latence d'environ 200 ms par électrogustométrie, et une latence comprise entre 250 et 400 ms lorsque les stimuli étaient des solutions sapides (Kobal 1985, Mizoguchi et al. 2002, Hummel et al. 2010, Singh et al. 2011, Tzieropoulos et al. 2013, Iannilli et al. 2014). Cette latence de N1 est concordante avec les résultats obtenus en MEG (Mizoguchi et al. 2002, Kaneda et al. 2004). Le pic N1 est interprété comme étant une réponse cérébrale à une stimulation exogène, à l'instar des potentiels évoqués olfactifs (Pause et al. 1996). D'autres études ont rapporté un pic N1 de latence plus courte, inférieure à 250 ms, en faisant l'hypothèse que ce pic N1 de courte latence résultait de stimulations gustative et somesthésique mêlées (Funakoshi et Kawanamura 1968, 1971, Min et Sakamoto 1998, Franken et al. 2011). Les études en électrogustométrie ont fait l'hypothèse que les neurones générateurs de l'onde N1 étaient situés dans l'insula et le cortex orbito-frontal (Ohla et al. 2009, 2010).

Le troisième pic, positif, P2 est décrit, dans les études précédentes, avec une latence comprise entre 400 et 750 ms, correspondant à une composante tardive. En

faisant le parallèle avec les potentiels évoqués olfactifs, il semblerait que le pic P2 soit déterminé par un processus endogène, reflétant l'interprétation subjective du stimulus par le sujet (Pause et al. 1996, Iannilli et al. 2014).

Plusieurs facteurs de variations, physiologiques ou pathologiques, ont été décrits dans la littérature, concernant la latence ou l'amplitude des différentes composantes du potentiel évoqué gustatif.

D'une part, l'intensité de la stimulation a été observée en tant que source de variation de la latence et de l'amplitude des premiers pics P1 et N1 du potentiel évoqué gustatif : plus la concentration de la solution sapide utilisée comme stimulant est forte, plus la latence du potentiel évoqué est courte et plus son amplitude est grande. Ces deux modifications ont été observées lorsque le stimulus était une solution acide (Hummel et al. 2010) ou une solution salée (Tzieropoulos et al. 2013), alors que seule une augmentation de l'amplitude a été observée dans d'autres études lors de l'augmentation de la concentration en chlorure de sodium des solutions utilisées comme stimuli (Kobayakawa et al. 2008), y compris dans les études en MEG (Saito et al. 1998). Ces différences pourraient être expliquées par un recrutement accru des neurones du cortex gustatif lorsque l'intensité du stimulus augmente, dû à une augmentation de la fréquence de décharge de potentiels d'action dès les récepteurs gustatifs (Ganchrow et Erickson 1970, Scott et Perrotto 1980).

D'autre part, il a été également observé des modifications du potentiel évoqué gustatif selon le sexe des sujets. En effet, Hummel et al. (Hummel et al. 2010) ont observé une latence plus courte et une amplitude plus grande du potentiel évoqué chez les femmes, comparativement aux hommes, avec un stimulus acide. Ce résultat est concordant avec des études antérieures de la même équipe, basées sur des tests gustatifs subjectifs, qui observent de meilleures performances de reconnaissance gustative chez les femmes par rapport aux hommes (Hummel et al. 1997, Ahne et al. 2000, Gudziol and Hummel 2007). Ces données sont controversées dans la littérature (Yang et al. 2010) et pourraient être la conséquence

d’influences hormonales sur la gustation, l’olfaction et les fonctions trigéminales (Dhong et al. 1999).

En revanche, aucune donnée n’est disponible dans la littérature concernant les résultats des potentiels évoqués gustatifs en fonction de l’âge des sujets. Il a cependant été déjà observé des modifications des potentiels évoqués trigéminaux et olfactifs en fonction de l’âge des sujets. Ainsi, les potentiels évoqués trigéminaux et olfactifs obtenus avaient une latence plus longue et une amplitude de N1 et P2 plus faible chez les sujets plus âgés (sujets inclus de 51 à 65 ans) par rapport aux sujets jeunes (sujets inclus de 18 à 35 ans) (Yang et al. 2010), de façon concordante avec ceux des tests olfactifs subjectifs réalisés chez les mêmes sujets. Dans cette étude, la fonction gustative des sujets, testée par la méthode de la triple goutte (*triple drop method*, Gudziol and Hummel 2007), était d’ailleurs normale chez tous les sujets, quel que soit leur âge. Néanmoins, la préservation *ad integrum* de la fonction gustative avec l’âge reste un sujet de controverse dans la littérature, puisque Gudziol and Hummel ont observé en 2007 une détérioration de la sensorialité gustative avec l’âge. Les différences observées entre les deux études pourraient peut-être s’expliquer par des différences ethniques (sujets d’origine asiatique dans l’étude de Yang et al. 2010, et sujets d’origine caucasienne dans l’étude de Gudziol and Hummel 2007).

Troisièmement, il a été observé des modifications des potentiels évoqués gustatifs en fonction de la solution sapide utilisée comme stimulus. Par exemple, Singh et al. (Singh et al. 2011) ont observé que les amplitudes pic-à-pic P1N1 et N1P2 des potentiels évoqués étaient plus grandes lorsque le stimulus était du chlorure de sodium, par rapport à du glutamate de sodium, dans les mêmes conditions expérimentales, faisant alors l’hypothèse que l’intégration cérébrale pouvait être différente en fonction de la saveur. En revanche, dans cette même étude, aucune différence n’était significative concernant les latences des différents pics. D’autres études réalisées en MEG ont permis de mettre en évidence des différences de latences des potentiels évoqués en fonction de la solution sapide utilisée comme stimulus : les réponses évoquées au chlorure de sodium avaient une latence plus courte que les réponses évoquées à la saccharine (Kobayakawa et al. 1996a, Saito et al. 1998, Kobayakawa et al. 1999, 2005), probablement à cause de

différents mécanismes de transduction du signal sous-jacents (récepteurs métabotropiques pour les stimuli sucrés, et récepteurs ioniques pour les stimulé salés).

Quatrièmement, lorsque la stimulation était latéralisée sur la langue, il a été observé des potentiels évoqués dont la latence de P2 était plus courte par stimulation du côté droit de la langue, par rapport au côté gauche, chez 17 participants dont la latéralisation n'était pas connue (Hummel et al. 2010).

Enfin, un enregistrement de potentiels évoqués gustatifs a été réalisé chez une patiente de 55 ans, ayant une perte du goût latéralisée au côté gauche de la langue (Hummel et al. 2010). Dans ce cas, aucun potentiel évoqué n'a été mis en évidence après stimulation de la langue gauche par une solution d'acide citrique.

Aucune donnée n'est disponible concernant l'enregistrement des potentiels évoqués gustatifs en réponse à des stimuli de valeur hédonique différente ou dans des états motivationnels distincts de prise alimentaire (par exemple en comparaison entre des états de faim, satiété, rassasiement).

Ainsi, cette revue de la littérature souligne à quel point les données concernant les potentiels évoqués gustatifs sont hétérogènes, que ce soit au niveau de la description propre du potentiel évoqué ou de son interprétation. Le paragraphe suivant va également mettre en évidence l'hétérogénéité existant entre la genèse du potentiel évoqué et la source cérébrale génératrice.

6.3. Localisation de la source cérébrale génératrice des potentiels évoqués gustatifs

Des corrélations entre la localisation de la source cérébrale génératrice des potentiels évoqués gustatifs et la détection des potentiels évoqués sur le scalp sont possibles lors d'études alliant des techniques de haute résolution spatiale et temporelle, à l'instar des études ayant enregistré une activité électrique cérébrale

évoquée par MEG (Halpern 2005), ou mieux, simultanément par MEG et EEG, ou par IRMf et EEG.

Ces études ont tenté d'identifier la localisation du cortex gustatif primaire. Les conclusions de la plupart de ces travaux s'opposent à celles obtenues lors d'études en imagerie cérébrale fonctionnelle (décrites dans le chapitre 3). En effet, les études en imagerie fonctionnelle ont fait l'hypothèse que le cortex gustatif primaire était situé au niveau de la jonction du cortex insulaire antérieur avec le cortex operculaire frontal (Small et al. 1999, O'Doherty et al. 2001, Rolls 2012, 2015a).

Les études en MEG ont suggéré, quant à elles, que le cortex gustatif primaire était situé à la jonction entre le cortex insulaire et le cortex operculaire pariétal et au niveau du sillon central, car c'est cette zone de jonction entre les cortex insulaire et operculaire pariétal qui répondait au stimulus gustatif avec la plus courte latence, suivie d'une courte activation détectée au niveau de la base du sillon central (Kabayakawa et al. 1996a, 1999, 2005, Kaneda et al. 2004, Ogawa et al. 2005). Cette zone de transition entre le cortex insulaire et le cortex operculaire pariétal avait déjà été décrite plusieurs années auparavant chez les primates, et dénommée aire G (Ogawa et al. 1985). Les études en MEG ont observé, en outre, que l'opercule frontal, répondait, lui, avec une centaine de millisecondes de retard par rapport à l'opercule pariétal et l'insula, et ne pouvait donc pas être considéré comme le cortex gustatif primaire (Kobayakawa et al. 1999). Certaines observations antérieures avaient d'ailleurs déjà été dans ce sens. En effet, dans les années 1950, il avait été décrit des sensations gustatives en réponse à des stimulations électriques de l'insula dorsale postérieure et des opercules frontal et pariétal, ainsi que du sillon pariétal, lors de chirurgies cérébrales chez des patients épileptiques (Penfield et Jasper, 1954). Puis, d'autres observations ont rapporté des hallucinations gustatives lors de la stimulation du lobe pariétal près du sillon latéral (Hausser-Hauw et Bancaud 1987). D'autres travaux ont observé une activation en réponse à des stimuli gustatifs au niveau de l'opercule rolandique près du lobe pariétal (Faurion et al. 1999, Zald et Pardo 2000), ou proche du cortex somesthésique primaire situé dans le loba pariétal (Suk et al. 1991).

Cependant, anatomiquement, seules les parties antérieure et médiane de l'insula reçoivent des afférences gustatives du thalamus chez le macaque, l'opercule pariétal ne recevant pas de telles afférences (Pritchard et al. 1986, Rolls 2015b). En accord avec ce résultat, il a été observé, en EEG et électrogustométrie, une activation de l'insula antérieure et du cortex operculaire frontal en réponse à une stimulation électrique (Ohla et al, 2010). De même, une étude récente avait également pour but d'analyser la réponse cérébrale enregistrée par MEG et EEG 32 canaux, lors de stimulations gustatives sucrées et salées, et de modéliser ensuite la source génératrice des réponses évoquées enregistrées sur le scalp (Iannilli et al. 2014). Les auteurs ont observé une activation précoce des parties antérieure et médiane de l'insula (entre 180 et 320ms), puis secondairement, une activation de la partie plus postérieure de l'insula (entre 450 et 900 ms), suggérant alors que le cortex gustatif primaire était situé préférentiellement au niveau des zones antérieure et médiane de l'insula, conformément aux études précédentes réalisées par imagerie fonctionnelle.

6.4. Limites de la technique de GERP

Plusieurs difficultés ont été rencontrées au cours des techniques d'enregistrement des potentiels évoqués gustatifs (Ohla et al. 2012a). Ces difficultés sont de trois ordres : d'une part, la délivrance du stimulus gustatif doit être temporellement précise et constante à chaque stimulation ; d'autre part, une stimulation somesthésique est possible concomitamment à la stimulation gustative ; enfin, le système afférent gustatif est soumis aux phénomènes d'adaptation et d'habituation.

6.4.1. Contrôle temporel du stimulus gustatif

La difficulté principale qui existe dans la plupart des études de MEG et d'EEG est le contrôle de la délivrance du stimulus gustatif dans la bouche. En effet, en dehors de l'électrogustométrie, le stimulus utilisé le plus souvent dans ces études est une solution liquide appliquée sur la langue des sujets (Funakoshi et Kawamura 1971, Kobal 1985, Plattig 1988, Murayama et al. 1996, Kobayakawa et al. 1996a, 1996b, Min et Sakamoto 1998, Saito et al. 1998, Kobayakawa et al. 1999, Mizoguchi et al.

2002, Iwaki et al. 2004, Onoda et al. 2005, Wada 2005, Yamamoto et al. 2006, Kobayakawa et al. 2008, Hummel et al. 2010, Franken et al. 2011, Singh et al. 2011). Cependant, le moment exact où cette solution atteint le champ sensoriel des récepteurs gustatifs est difficile à connaitre et à contrôler précisément, d'autant plus que la solution passe au travers de tuyaux plus ou moins longs, avant d'atteindre la langue. Pourtant, le contrôle du moment précis où le stimulus est détecté par les récepteurs gustatifs est primordial pour un moyennage correct des potentiels évoqués, et doit être de l'ordre de la milliseconde. De plus, pour être le plus précis possible, l'intensité du stimulus doit être au mieux d'emblée maximale et s'arrêter le plus brutalement possible. En outre, la stimulation doit être assez forte pour produire une perception (en tout cas, au-dessus du seuil de perception gustatif).

6.4.2. Impact d'une possible stimulation somesthésique concomitante

Idéalement, le stimulus gustatif doit être unimodal et pur. Cependant, cette deuxième condition (stimulus pur) est difficile à obtenir car une solution déposée sur la langue va créer une stimulation somesthésique concomitante à la stimulation gustative (Cerf-Ducastel et al. 2001, Sewards 2004). Le stimulus somesthésique va alors engendrer un potentiel évoqué somesthésique, recueilli au vertex (électrode Cz) comme le potentiel évoqué gustatif. Certains auteurs ont observé que le cortex gustatif primaire était activé par une stimulation par de l'eau seule (Small et al. 1999; de Araujo et al. 2003; Rolls 2004; de Araujo et Simon 2009). Cependant, grâce à une technique de haute résolution temporelle, le potentiel évoqué somesthésique peut être différencié du potentiel évoqué gustatif, car ils n'ont pas la même latence de survenue : les potentiels évoqués somesthésiques ont une plus courte latence que les potentiels évoqués gustatifs, de l'ordre de 40 à 60 ms (Desmedt et al. 1985). En outre, pour s'affranchir de la réponse somesthésique lors des stimulations gustatives, deux méthodes peuvent être appliquées (Ohla et al. 2012a). La première méthode est d'enregistrer la réponse évoquée obtenue après stimulation par de l'eau seule ou de la salive artificielle, présentée dans les mêmes conditions que le stimulus gustatif, puis de déduire la réponse obtenue à celle de la réponse évoquée enregistrée lors de la stimulation par la solution sapide. Le potentiel obtenu par soustraction correspondra alors uniquement à la réponse gustative. La deuxième méthode est de conserver une stimulation continue des récepteurs sensitifs de la langue, dans

l'intervalle entre les stimulations intermittentes de solution sapide, afin de garder un flux liquidien constant et ainsi, de diminuer, voire d'annuler la réponse somesthésique par adaptation des récepteurs (Ohla et al. 2012a). Cette méthode a déjà été employée par différents auteurs (Kobayakawa et al. 1996a; Singh et al. 2011).

6.4.3. Méthodes de stimulation gustative utilisées dans les études

Plusieurs méthodes de stimulation gustative ont été utilisées dans les études réalisées par les différentes équipes. Tout d'abord, le stimulus gustatif peut être délivré par une solution sapide (saveur primaire). Ce sont alors les récepteurs gustatifs des bourgeons du goût qui sont directement stimulés par la solution sapide. Certaines études ont utilisé, soit un flux liquidien continu (Funakoshi et Kawamura 1971, Plattig et al. 1988, Murayama et al. 1996, Franken et al. 2011), soit une éponge imbibée de la solution sapide, déposée sur la langue (Min et Sakamoto 1998, Wada 2005). Cependant, une stimulation intermittente aura une intensité plus forte qu'un flux continu de la même solution (Ogawa et al, 2005).

L'équipe japonnaise de Kobayakawa et al. a utilisé un dispositif qu'ils ont eux-mêmes conçu, permettant une stimulation intermittente en minimisant la stimulation tactile (Kobayakawa et al. 1996a, 1996b, Saito et al. 1998, Kobayakawa et al. 1999, Mizoguchi et al. 2002, Onoda et al. 2005, Wada 2005, Yamamoto et al. 2006, Kobayakawa et al. 2008). Ce dispositif permet d'appliquer un stimulus gustatif intermittent, en alternance avec une stimulation d'eau, les deux stimuli étant séparés par une bulle d'air.

L'équipe de Hummel et al. a utilisé un gustomètre commercialisé (GU002, Burghart, Wedel, Germany) qui permet d'appliquer le stimulus sur la langue grâce à des sprays intermittents de la solution sapide (Hummel et al. 2010, Singh et al. 2011). Il a été démontré que ce dispositif minimisait également les stimulations tactiles, par habituation du système somesthésique lingual (Ohla et al. 2012a).

Enfin, d'autres équipes ont utilisés les techniques d'electrogustométrie. L'électrogustométrie est une méthode utilisant une stimulation électrique avec du

courant continu dont le rôle est d'ioniser la salive. Ces ions servent de stimulus gustatif, généralement qualifié de goût métallique à l'origine de la perception sensorielle. L'electrogustométrie a été largement utilisée en pratique clinique (Stillman et al. 2003). Elle a été décrite comme une méthode fiable et valide pour l'évaluation de la gustation (Fitzsimons et al. 1999, Stillman et al. 2003, Loucks et Doty 2004, Lawless et al. 2005), puisqu'il a été observé, aussi bien en IRMf (Barry et al. 2001) qu'en EEG (Ohla et al. 2009, 2010) que cette technique permettait d'activer le circuit afférent gustatif, plutôt que la voie afférente somesthésique.

Néanmoins, l'électrogustométrie comporte des limites puisqu'elle n'explore pas totalement la voie afférente gustative. En effet, cette méthode court-circuite la transduction du signal qui a lieu au niveau des récepteurs gustatifs des bourgeons du goût. De même, les méthodes de stimulation gustative pure, qui ôtent la composante somesthésique de la stimulation, ne représentent pas les conditions écologiques, car les aliments entrainent des stimulations combinées et concomitantes gustatives, somesthésiques, mais aussi olfactives voire visuelles et auditives.

6.4.4. Adaptation et habituation de la voie afférente gustative

Des stimulations répétées sont nécessaires pour moyenner les réponses évoquées obtenues. Or, les récepteurs gustatifs sont sensibles à l'adaptation et le cortex gustatif est sensible à l'habituation (mécanismes décrits dans le chapitre 2.4). Ainsi, pour éviter une diminution des réponses gustatives au fil des stimulations, il est nécessaire d'avoir de longs intervalles inter-stimuli, de l'ordre de 20 à 60 secondes (Ohla et al. 2012a) La durée de présentation des stimuli doit également être déterminée. A l'instar des stimulations somesthésiques et visuelles, et contrairement aux potentiels évoqués olfactifs, la durée de présentation du stimulus doit être plus longue que la durée du potentiel évoqué, afin d'éviter la superposition de plusieurs composants différents du potentiel (Busch et al. 2004, Ohla et al. 2009, 2012a).

Par conséquent, afin de garder une durée d'examen raisonnable pour les sujets, le nombre de stimuli moyennés est faible, contrairement à l'acquisition des potentiels somesthésiques ou visuels.

Partie II

Synthèse de la littérature, hypothèses de travail et objectifs de la thèse

1. Synthèse de la littérature

Un stimulus gustatif se définit selon trois caractéristiques : sa nature ou qualité (sucré, salé, amer, acide, umami, voire gras), son intensité au-delà du seuil de perception gustatif, et le paramètre hédonique ou de préférence qu'il induit. Trois systèmes sont alors impliqués dans le contrôle de la prise alimentaire : le système homéostatique, le système hédonique et le système cognitif. Ces trois systèmes sont en étroite relation. Les aliments sont ainsi tout d'abord identifiés grâce aux signaux olfactifs, visuels et cognitifs, puis gustatifs, et distingués des constituants environnementaux potentiellement toxiques pour l'organisme. Les apports sont adaptés aux besoins énergétiques avec une très grande précision grâce à des informations nerveuses et hormonales véhiculées jusqu'au système nerveux central. La palatabilité des aliments est également prise en compte dans cette adaptation des apports aux besoins énergétiques. C'est en effet le plaisir qui guide ou non le comportement ingestif, lorsque l'aliment est disponible.

Les structures cérébrales impliquées dans le contrôle de la prise alimentaire ont été largement étudiées, chez l'animal, comme chez l'Homme, soulignant le rôle central de l'hypothalamus. Si la localisation précise du cortex gustatif primaire reste encore débattue (insula antérieure et cortex operculaire frontal pour les uns, insula et operculum pariétal pour les autres), tous les auteurs s'accordent cependant à dire qu'il est situé au niveau de l'insula et du cortex operculaire (dans sa globalité). Le cortex gustatif secondaire, quant à lui, fait l'objet d'un moindre débat, puisqu'il semble situé, pour tous les auteurs, au niveau des cortex orbito-frontal et cingulaire antérieur.

Le contrôle hédonique de la prise alimentaire est sous-tendu par quatre mécanismes distincts : la satiété conditionnée, le système de récompense (« liking » et « wanting »), le rassasiement sensoriel spécifique et l'alliesthésie négative. Le sucre, un des composants majeurs du régime alimentaire, est une source importante de plaisir, et ce, dès le plus jeune âge. L'Homme a ainsi une attirance innée pour la saveur sucrée, et ce, même avant d'y avoir été exposé, probablement dès la vie in utero. De même, les lipides, nutriments très énergétiques, forment avec les sucres

les composants majoritaires des aliments palatables de forte densité énergétique. La présence de lipides dans la sphère orale pourrait être détectée indépendamment de la viscosité du stimulus, en accord avec la présence de lipido-récepteurs oraux.

Les zones cérébrales impliquées dans le contrôle hédonique de la prise alimentaire sont nombreuses, en particulier les cortex orbito-frontal et cingulaire antérieur, l'amygdale, le noyau accumbens, l'aire tegmentale ventrale, voire l'hypothalamus. L'implication de l'insula, et donc du cortex gustatif primaire, dans ce contrôle hédonique de la prise alimentaire est controversée.

Les principaux travaux de recherche étudiant le contrôle de la prise alimentaire se sont appuyés, soit sur des techniques d'électrophysiologie chez les animaux (primates non humains ou rongeurs), soit sur des techniques d'imagerie fonctionnelle chez l'Homme (imagerie par résonance magnétique fonctionnelle ou tomographie par émission de positrons). Peu de travaux ont explorés la voie gustative chez l'Homme par électroencéphalographie grâce aux potentiels évoqués gustatifs ; et aucun n'a exploré le contrôle hédonique de la prise alimentaire par l'étude des potentiels évoqués gustatifs. Les quelques équipes qui ont enregistré des potentiels évoqués gustatifs ont observé des facteurs de variation intra et inter-individuels des potentiels évoqués de la voie sensorielle gustative pouvant limiter leur interprétation. En outre, la résolution spatiale de l'électroencéphalographie est faible. Pourtant, l'électroencéphalographie, et en particullier la technique de potentiels évoqués, méthode indolore, non invasive et peu coûteuse, a une bien meilleure résolution temporelle que les techniques d'imagerie fonctionnelle (résolution temporelle de l'ordre d'une milliseconde), et une telle résolution temporelle est indispensable à une étude précise de la voie afférente gustative.

2. Objectifs de la thèse et hypothèses de travail

Les hypothèses et les objectifs du travail de cette thèse reposent sur l'utilisation de la technique des potentiels évoqués gustatifs afin d'étudier la voie sensorielle gustative, en insistant sur la régulation hédonique de la prise alimentaire.

La thèse repose sur deux axes de recherche : d'une part, la mise au point d'une technique fiable et reproductible de recueil des potentiels évoqués gustatifs, et d'autre part, l'application de cette technique pour l'étude de la voie sensorielle gustative dans différentes situations physiologiques, ayant un degré d'hédonicité variable, afin de pouvoir corréler les résultats obtenus à la valeur hédonique de la stimulation gustative.

Deux objectifs distincts ont été définis pour mener à bien ce travail.

Le premier objectif de la thèse a été de mettre au point une technique fiable et reproductible de recueil des potentiels évoqués gustatifs, en regard des aires cérébrales gustatives, en réponse à une stimulation sapide intermittente des bourgeons du goût.

L'objectif consistait ensuite à comparer les potentiels évoqués gustatifs ainsi obtenus en fonction du sexe des sujets et de la concentration de la solution sucrée. Nous avons alors fait l'hypothèse que les potentiels évoqués gustatifs avaient une latence plus courte et une amplitude plus grande lorsque la concentration de la solution augmentait.

Le deuxième objectif de la thèse a été d'étudier les variations des potentiels évoqués gustatifs en fonction de diverses situations physiologiques relatives à la prise alimentaire qui diffèrent par leur valeur hédonique. Ainsi, cet objectif a été décliné en plusieurs étapes, afin d'étudier plusieurs aspects du plaisir alimentaire.

La première étape a eu pour objectif de comparer les potentiels évoqués gustatifs obtenus en réponse à une stimulation par une solution sucrée, à jeun et après un repas dont les aliments ont été ingérés *ad libitum*.

L'hypothèse de travail était que les potentiels évoqués obtenus pouvaient avoir une latence plus courte et une amplitude plus grande à jeun par rapport à ceux obtenus après un repas ingéré *ad libitum*, car le plaisir ressenti lors de la stimulation gustative est plus grand lorsque le sujet est à jeun, par rapport à la période post-prandiale.

La deuxième étape a eu pour objectif de comparer les potentiels évoqués gustatifs obtenus en réponse à une stimulation par une solution sucrée en fonction du plaisir inné du sujet envers une solution sucrée.

L'hypothèse de travail était que les potentiels évoqués obtenus pouvaient avoir une latence plus courte et une amplitude plus grande chez les sujets qui avaient plus de plaisir à ingérer la solution sucrée.

La troisième étape a eu pour objectif de comparer les potentiels évoqués gustatifs obtenus en réponse à la stimulation par diverses saveurs primaires connues pour entrainer des réponses hédoniques diverses chez l'Homme (saveur sucrée plaisante de façon innée, saveur salée étiquetée comme moins plaisante), et en réponse aux acides gras à longue chaine, qui forment avec les sucres les composants majoritaires des aliments palatables de forte densité énergétique, et qui de ce fait, activeraient les aires cérébrales impliquées dans le contrôle hédonique de la prise alimentaire via des récepteurs spécifiques situés dans la cavité buccale.

Nous avons fait l'hypothèse que des potentiels évoqués gustatifs pouvaient être enregistrés à la surface du scalp en réponse à une stimulation par une solution d'acides gras à longue chaine, puisque des travaux de recherche antérieurs ont observé la détection de ces acides gras à longue chaine par des récepteurs situés au niveau des bourgeons du goût. Nous avons également fait l'hypothèse que les

potentiels évoqués obtenus en réponse à des solutions sucrées, salées, et d'acides gras à longue chaine variaient en termes de latence et d'amplitude, en fonction de la valeur hédonique donnée à chaque solution, et parce que les récepteurs impliqués diffèrent en fonction de la nature du stimulus (récepteurs métabotropiques ou ioniques).

La quatrième étape a eu pour objectif de comparer les potentiels évoqués gustatifs obtenus en réponse à la stimulation par diverses solutions sucrées ayant des valeurs énergétiques différentes et donc potentiellement des caractéristiques hédoniques différentes : saccharose et ses substituts, édulcorants artificiel (aspartam) et naturel (Stévia).

Nous avons fait l'hypothèse que les édulcorants avaient une valeur hédonique plus faible de celle du saccharose, et donc que les potentiels évoqués gustatifs en réponse à l'aspartam ou à la Stévia auraient une latence plus longue et une amplitude plus faible que ceux obtenus en réponse à une solution de saccharose.

Les quatre articles présentés dans les pages suivantes répondent aux différents objectifs énoncés plus haut, en utilisant la technique des potentiels évoqués gustatifs.

Partie III

Prandial states modify the reactivity of the gustatory cortex using gustatory evoked potentials in humans

Frontiers in Neuroscience 2016;9:490

La modulation de l'activité cérébrale par la prise alimentaire a été déjà étudiée lors de travaux antérieurs d'électrophysiologie effectués chez les animaux et d'imagerie cérébrale fonctionnelle chez l'Homme. Il a ainsi été observé une diminution d'activité cérébrale dans le cortex orbito-frontal après la prise alimentaire, lors d'une stimulation gustative par les aliments qui avaient été ingérés jusqu'au rassasiement (Rolls 2005, 2006, 2007, 2008, 2011, 2012, 2015a). Cette diminution peut très vraisemblablement correspondre au phénomène appelé rassasiement sensoriel spécifique. L'activité cérébrale n'est en effet pas modifiée lorsque la stimulation gustative est médiée par des aliments qui n'ont pas été ingérés. Cette modification d'activité cérébrale était corrélée au plaisir alimentaire, puisque les aliments étaient considérés comme plaisants lorsque le sujet était à jeun, et neutres voire aversifs lorsque le sujet avait mangé jusqu'au rassasiement. D'autres études ont observé également que l'activité des cortex orbito-frontal, préfrontal médial et cingulaire antérieur était corrélée au « liking », au « wanting » et donc à la palatabilité des aliments (Rolls 2008, Jezzini et al. 2013, Jiang et al. 2015, Rolls 2015a).

Toutes ces études n'ont pas observé de modification d'activité de l'insula et du cortex operculaire en fonction de la valeur hédonique des aliments. Pourtant, d'autres travaux ont souligné le rôle de l'insula et du cortex operculaire frontal dans le contrôle hédonique de la prise alimentaire, de part leur modification d'activité en réponse à des signaux gustatifs plaisants ou aversifs (Small et al. 2003, Menon et Uddin 2010, Frank et al. 2013, Jezzini et al. 2013).

Jusqu'à présent, aucune étude n'a exploré la modulation de l'activité cérébrale par la prise alimentaire grâce à la technique des potentiels évoqués gustatifs. Pourtant, cette méthode, basée sur l'électroencéphalographie, a une excellente résolution temporelle, meilleure que celle de l'imagerie fonctionnelle (Ohla et al. 2012a, Gemousakakis et al. 2013), ce qui permet d'étudier de façon précise le déroulement temporel des modifications de l'activité cérébrale en réponse à la prise alimentaire, et donc en fonction de la valeur hédonique des aliments.

Après avoir mis au point une technique fiable et reproductible de recueil des potentiels évoqués gustatifs en réponse à une stimulation des bourgeons gustatifs par

une solution sapide de saccharose, l'objectif principal de l'étude était donc de comparer, chez des sujets sains, les potentiels évoqués gustatifs en réponse à une solution de saccharose, enregistrés à jeun et après un repas standardisé. Puisque des modifications d'activité cérébrale en fonction de la valeur hédonique des aliments avaient été observées, en imagerie fonctionnelle, en regard des aires orbito-frontale, pré-frontale, cingulaire antérieure, mais également insulaire et operculaire frontale, nous avons fait l'hypothèse que des modifications des potentiels évoqués pouvaient être observées en regard de ces mêmes aires.

Pour cela, nous avons inclus 15 jeunes sujets sains. Tous ont participé à deux séances de tests, sur deux journées. Lors de chaque journée, les potentiels évoqués gustatifs étaient enregistrés en fin de matinée et en début d'après-midi. Lors d'une séance, les sujets recevaient un repas standardisé entre les deux séances de potentiels, alors que lors de l'autre journée, les sujets étaient laissés à jeun entre les deux enregistrements de potentiels évoqués.

frontiers in Neuroscience

ORIGINAL RESEARCH
published: 05 January 2016
doi: 10.3389/fnins.2015.00490

Prandial States Modify the Reactivity of the Gustatory Cortex Using Gustatory Evoked Potentials in Humans

Agnès Jacquin-Piques[1,2], Stéphanie Gaudillat[1], Thomas Mouillot[1,3], Vincent Gigot[1], Sophie Meillon[1], Corinne Leloup[1], Luc Penicaud[1] and Laurent Brondel[1,3]*

[1] Centre des Sciences du Goût et de l'Alimentation, UMR 6265, Centre National de la Recherche Scientifique, Institut National de la Recherche Agronomique, University of Bourgogne Franche-Comté, Dijon, France, [2] Department of Clinical Neurophysiology, University Hospital, Dijon, France, [3] Department of Hepato-gastro-enterology, University Hospital, Dijon, France

Previous functional Magnetic Resonance Imaging studies evaluated the role of satiety on cortical taste area activity and highlighted decreased activation in the orbito-frontal cortex when food was eaten until satiation. The modulation of orbito-frontal neurons (secondary taste area) by *ad libitum* food intake has been associated with the pleasantness of the food's flavor. The insula and frontal operculum (primary taste area) are also involved in reward processing. The aim was to compare human gustatory evoked potentials (GEP) recorded in the primary and secondary gustatory cortices in a fasted state with those after food intake. Fifteen healthy volunteers were enrolled in this observational study. In each of two sessions, two GEP recordings were performed (at 11:00 am and 1:30 pm) in response to sucrose gustatory stimulation, and a sucrose-gustatory threshold was determined. During one session, a standard lunch was provided between the two GEP recordings. During the other session, subjects had nothing to eat. Hunger sensation, wanting, liking, and the perception of the solution's intensity were evaluated with visual analog scales. GEP latencies measured in the Pz ($p < 0.001$), Cz ($p < 0.01$), Fz ($p < 0.001$) recordings (primary taste area) were longer after lunch than in the pre-prandial condition. Fp1 and Fp2 latencies (secondary taste area) tended to be longer after lunch, but the difference was not significant. No difference was observed for the sucrose-gustatory threshold regardless of the session and time. Modifications in the primary taste area activity during the post-prandial period occurred regardless of the nature of the food eaten and could represent the activity of the frontal operculum and insula, which was recently shown to be modulated by gut signals (GLP-1, CCK, ghrelin, or insulin) through vagal afferent neurons or metabolic changes of the internal milieu after nutrient absorption. This trial was registered at clinicalstrials.gov as NCT02472444.

Keywords: gustatory evoked potentials, high time resolution, food intake, pleasantness, primary taste cortex, gut hormones

OPEN ACCESS

Edited by:
Jennifer Ann Nasser, Drexel University, USA

Reviewed by:
Susanne E. La Fleur, University of Amsterdam, Netherlands
Xue Sun, University of Pennsylvania, USA

****Correspondence:***
Agnès Jacquin-Piques
agnesjacquin@free.fr

Specialty section:
This article was submitted to Neuroenergetics, Nutrition and Brain Health, a section of the journal Frontiers in Neuroscience

Received: *08 September 2015*
Accepted: *10 December 2015*
Published: *05 January 2016*

Citation:
Jacquin-Piques A, Gaudillat S, Mouillot T, Gigot V, Meillon S, Leloup C, Penicaud L and Brondel L (2016) Prandial States Modify the Reactivity of the Gustatory Cortex Using Gustatory Evoked Potentials in Humans. Front. Neurosci. 9:490. doi: 10.3389/fnins.2015.00490

Abbreviations: CCK, cholecystokinin; GEPs, gustatory evoked potentials; GLP-1, glucagon-like peptide-1.

INTRODUCTION

Neuronal recording using electrophysiology in rodents and primates and functional neuroimaging in humans have been conducted to assess how food intake modulates brain activation. Earlier studies showed decreased activation following the consumption of food eaten to satiation (Rolls, 2005, 2006, 2007, 2008, 2011, 2012, 2015). The modification of the cortical activity after food intake was found in the orbito-frontal cortex (Critchley and Rolls, 1996) and was related to sensory-specific satiety (Rolls, 2005, 2006, 2007, 2008, 2011, 2012, 2015) since cortical activity was not changed when primates or humans were stimulated by other non-consumed foods. Studies have also recently suggested that neuronal activation of the orbito-frontal cortex correlated with either liking or wanting ratings, suggesting that this area of the cortex plays a role in the reward processing pathway (Jezzini et al., 2013; Jiang et al., 2015; Rolls, 2015) and correlates with the subjective pleasantness of taste. Hence, previous data provide evidence that the pleasantness of a food's flavor is represented in the orbito-frontal, cingulate, and medial prefrontal cortex (Rolls, 2008; Jezzini et al., 2013), which corresponds to the secondary gustatory area.

In a different way, it has been observed that responses in the primary gustatory cortex (insula and opercular cortex) correlated with the subjective intensity, temperature, viscosity, and fat texture of foods (Kringelbach et al., 2003; Small et al., 2003; Rolls, 2004, 2007, 2008, 2012; Sewards, 2004; Ohla et al., 2012b). However, recent studies have noted that the insula and frontal operculum, also participate in modulating the hedonic value of taste (Small et al., 2003; Menon and Uddin, 2010; Frank et al., 2013; Jezzini et al., 2013). In fact, electrophysiological studies in rats showed that taste palatability was coded in both the primary gustatory cortex and the medial prefrontal cortex (Jezzini et al., 2013). Moreover, functional Magnetic Resonance Imaging (fMRI) in humans showed that the left dorsal anterior insula and the opercular region responded to unpleasant tastes (Small et al., 2003).

fMRI was used to study about the role of food intake and the prandial state in taste area activation in humans (Rolls, 2011, 2012, 2015). Despite its good spatial resolution, its time resolution is lower than that achieved with electroencephalography, especially with evoked potentials. High time resolution is required to obtain reliable measurements of latency of activity in the taste cortex. Electroencephalography and evoked potentials have the advantage of millisecond time resolution (Ohla et al., 2012a; Gemousakakis et al., 2013). Recording gustatory evoked potentials (GEP) on the scalp is a safe and non-invasive method to study gustatory cortex activity (Ohla et al., 2012a). GEP latency, amplitude, and duration relative to taste receptor stimulation provide a more precise description of activity of the taste cortex than fMRI. To our knowledge, no study has been conducted using GEP to assess the influence of the prandial state in gustatory area activity.

As it has been reported that the activity of both the primary and secondary gustatory cortices correlates with the subjective pleasantness of taste and as it is well-known that hedonic sensations for foods depend on the prandial state, we hypothesized that food intake could modulate cortical activity in both the primary and secondary taste areas. To test this hypothesis, we compared GEP recording, which is a high time resolution technique, in the primary and secondary gustatory cortices in young healthy subjects after sucrose stimulation in two physiological situations: fasting vs. food intake. The postulate was that modulating the prandial state should manifest as lengthening GEP latencies and decreasing GEP amplitudes.

METHODS

Subjects

Fifteen healthy volunteers (seven men, eight women) were enrolled in this observational study. The mean age was 28 ± 7 years old (range: 22–35 years old), and the mean BMI was 22 ± 3 $kg.m^{-2}$ (range: 19–25 $kg.m^{-2}$). There were no significant gender differences for these parameters. All were non-smokers, and none had dental or neurological problems, or any remarkable medical history. We excluded subjects under current medical treatment, or who were overweight (BMI > 25 kg/m^2) or underweight (BMI < 19 kg/m^2).

The subjects agreed to participate with written consent after being informed about the nature and aims of the experiments. The study was approved by the regional Ethics Committee of Burgundy, France, in accordance with the latest revision of the Declaration of Helsinki and European Law (ISO EN 14155). This trial was registered at clinicalstrials.gov as NCT02472444.

Experimental Design

The taste delivery system is described in **Figure 1**. Water and taste solutions were driven through the system by compressed air (controlled through a manometer). Two parallel silicone tubes were used: one for water and the other for a taste solution. Water and taste solutions were switched from one to the other by two electromagnetic valves controlled by an electronic device. This electronic device (stimulator) sent a signal to computer software (SystemPLUS EVOLUTION, 2007 Micromed S.p.A, Italy) when a taste solution was administered (with 1 ms precision), to obtain a precise time recording of GEP.

Each subject put the two parallel tubes on the middle of his/her tongue in his/her mouth. The extremity of the semi-rigid tubes (silicone tubing, P/N 10025-02S, Bio-Chem valve) was placed at 1.5 ± 0.5 cm from the dental arch on the midline of the tongue (same distance for each subject). Due to their rigidity, the tubes could not deviate from this position. Solutions were delivered to the tongue through a hole at the extremity of each tube. A taste solution was intermittently delivered through the first tube (flow rate = 200 mL/h). During the period without the taste solution, water was continuously delivered through the second tube (flow = 100 mL/h) to minimize the likelihood that subjects would feel different sensations between injections from the two tubes. The flow rate of 200 mL/h of taste solution was chosen because it allowed the uniform stimulation of a large lingual surface (21–24 cm^2, tested just after stimulation of the tongue by a methylene blue solution in a preliminary work). The same oral receptive fields were therefore activated in each subject. The flow rate of 100 mL/h of water was chosen because it did not

induce somatosensory differences compared with the flow rate of 200 mL/h, and it meant that participants did not have swallow too often, which could lead to artifacts on the GEP recording. This was tested in a preliminary study and verified in the control recordings (stimulation by water through the two tubes). Air was purged from the taste delivery system to avoid a feeling of air on the tongue.

Each GEP session lasted ∼40 min: 20 min to prepare for the GEP recording and 20 min for the GEP recording itself. In each recording session, a stimulus was delivered 20 times for 1 s each time. Each stimulus was separated by a 1-min interval in which water alone was delivered. During each GEP recording, subjects listened to quiet music through headphones to mask the switching clicks of the electromagnetic valves. No evoked potential was recorded in our experiment in response to quiet music (checked with control GEP recordings). The subjects also had to close their eyes to avoid light stimulation. Hence, no blink artifacts contaminated the recordings. Participants were instructed to swallow after receiving the taste stimulus. Control GEP recordings showed that swallowing or mouth movement did not lead to frontal electrode artifacts.

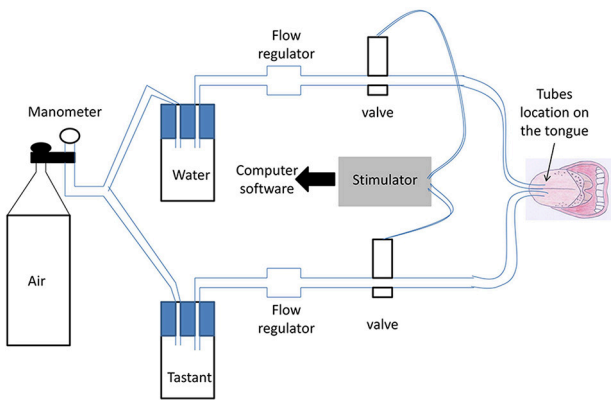


FIGURE 1 | Schematic view of the taste delivery system. Water and taste solutions were driven through the system by compressed air (controlled through a manometer). Two parallel silicone tubes were used; one for water and the other for the taste solution. Switching between water and the taste solutions was performed by two electromagnetic valves controlled by an electronic device. Each subject put the two parallel tubes on the middle of his/her tongue in his/her mouth. Solutions were delivered to the tongue through a hole at the end of each tube.

Tastant Stimulation, Food Intake, and Subject's Sensations

The tasting stimulus was a solution of sucrose applied in one concentration: 10 g per 100 mL of water (Evian water which is almost deionized; stimulation by Evian water alone did not induce GEP).

Subjects were investigated in two parallel sessions separated by at least 1 day. Subjects were asked to eat their usual breakfast before 8:00 am and not to eat or drink anything except water until the first GEP recording. During one session, each subject had two GEP recordings, the first at 11:00 am, and the second at 1:30 pm (**Figure 2**). In the feeding session, lunch was provided to the participants between the two GEP recordings (at 12:00 am) Lunch was composed of grated carrots with lemon juice, beef ravioli with tomato sauce, bread, and cheese. The participants did not eat the same amount of calories because each food was eaten *ad libitum* until satiation. No dessert was served to avoid sweet food before a sucrose GEP recording. The food was eaten in 15–20 min. In the fasting session, no lunch was served between the two GEP recordings. The two sessions were randomly assigned.

Before each GEP recording, subjects were asked to rate their level of hunger and desire to eat (wanting) using a 10-cm visual analog scale (**Figure 2**). After each GEP recording, subjects were asked to define the hedonic value (liking) and the perceived intensity of the solution using a 10-cm visual analog scale (VAS). They had to answer the four following questions: "Are you hungry?," "Do you feel like eating?," "How palatable was the sucrose solution?," and "How intense was the sucrose solution?." The VAS responses ranged from "Not at all" to "Extremely."

GEP Recording and Data Analysis

Electroencephalographic (EEG) signals were recorded according to the international 10–20 system, using a conventional EEG recording. Nine sites were recorded for measurements in the primary gustatory cortex (Pz, Cz, C3, C4, Fz), and the secondary gustatory cortex (F3, F4, Fp1, Fp2; **Figure 3**). The primary gustatory cortex correspond to the insula and the operculum cortex, and activity was recorded at positions Pz, Cz, C3, C4, and Fz in previous studies (Hummel et al., 2010; Singh et al., 2011). As for other cortical evoked potentials, the midline electrodes, the vertex electrode in particular, were the site of the most pronounced amplitudes of GEPs (Kobal, 1985). The secondary cortical taste area is located in the orbito-frontal and prefrontal cortices, and activity there was recorded by frontal electrodes,

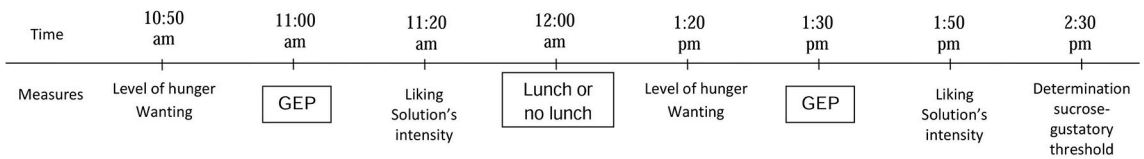


FIGURE 2 | Design of the experiments. To measure hunger, wanting, liking ratings, and perceived intensity of the sucrose solution, the subjects had to answer the four following questions: "Are you hungry?," "Do you feel like eating?," "How palatable was the sucrose solution?," and "How intense was the sucrose solution?," The responses were scored using a 10-cm visual analog scale ranging from "Not at all" to "Extremely." The same measurements in that order were performed in the two separate sessions (feeding and fasting). (GEP, Gustatory-evoked potentials).

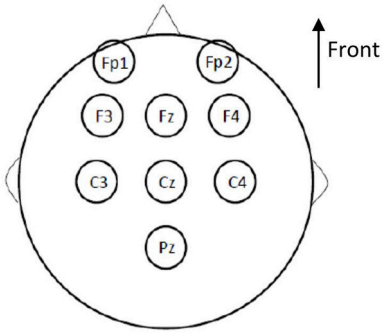


FIGURE 3 | Cortical sites of gustatory evoked potentials (GEP) recording according to the international 10–20 system (conventional EEG recording). Nine sites were taken into account: Pz, Cz, C3, C4, and Fz for measurements of the primary gustatory cortex; and F3, F4, Fp1, and Fp2 for measurements of the secondary gustatory cortex. The electrodes were referenced against linked earlobes. The ground electrode was placed on the forehead.

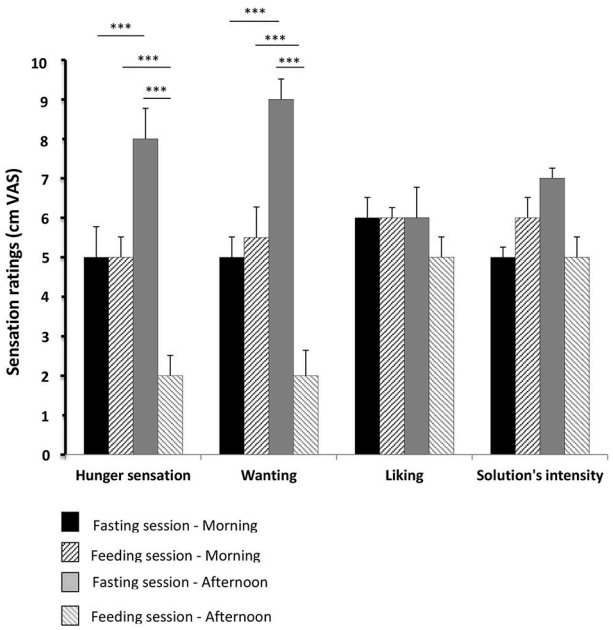


FIGURE 4 | Hunger sensation, wanting, liking, and perceived intensity of the solution. These parameters were evaluated using 10-cm visual analog scales (VAS) for the 15 healthy volunteers evaluated in pre- and post-prandial states in both sessions (feeding and fasting sessions, respectively). The results from the visual analog scales (hunger sensation, wanting, liking, solution intensity) were compared between the feeding and fasting sessions, using a repeated measures ANOVA. A p-value below 0.01 was considered statistically significant (Bonferronni correction). Results are expressed as the mean ± SEM. ***$p < 0.001$.

especially Fp1 and Fp2, in the international 10–20 system. Electrodes were referenced against linked earlobes (A1 + A2). The ground electrode was placed on the forehead.

EEG measurements were amplified, filtered and digitized using Micromed software (SystemPLUS EVOLUTION, 2007 Micromed S.p.A, Italy) with the following data: time constant 1 s, sampling frequency 2048 Hz, 200 Hz low-pass filter, 0.4 Hz high-pass filter, 50 Hz filter. Recordings were additionally filtered offline. GEPs were averaged after the recording for each session (average of 20 stimuli; Hummel et al., 2010; Singh et al., 2011).

GEP analyses were performed using the same software. Initial latency (ms), amplitude (μV), and duration (ms) of the GEPs were noted for each recorded electrode. The initial latency was defined as the time between stimulus delivery and the onset of the increase in potential. The amplitude of each response was calculated from positive to negative peaks. The duration of the GEPs was calculated between the end and the beginning (corresponding to the initial latency) of the GEP. The positive peak corresponded to the peak pointing down whereas the negative peak corresponded to the peak pointing up. GEP was defined by three peaks, as described in previous studies (Hummel et al., 2010; Singh et al., 2011): P1 the first positive peak, N1 the higher negative peak and P2 the second positive peak. The software first averaged the GEPs and then detected the peaks. GEP recordings were analyzed by the same well-trained neurophysiologist, blinded to the type of session (fasting or fed), and were processed with a standard and consistent method of EEG analysis for both prandial states.

Determination of Sucrose-Gustatory Threshold

Thresholds were determined twice for all participants, once at the end of the feeding session, and the other at the end of the fasting session, using a 3-alternative forced-choice procedure (Keast and Roper, 2007; Chevrot et al., 2014; Low et al., 2014), in which participants were provided with successive sets of three samples.

Briefly, each set contained two control samples and one stimulus sample. Within each set, participants had to indicate which sample was different from the other two. Sets were presented in ascending concentrations from 0.0609 to 1.0824 g sucrose per 100 mL of water (Evian water) spaced by 0.25 log units (six solutions in total). The procedure was stopped when the participant correctly identified the stimulus sample at a given concentration three consecutive times. This concentration was called the sucrose-gustatory threshold for the individual participant.

Statistical Analysis

Initial latency, amplitude and duration of GEPs (located in Pz, Cz, Fz, Fp1, and Fp2 according to the 10–20 system) were analyzed using means and standard errors of the mean (SEM). Mean differences in GEP latency, amplitude, and duration between data obtained in the morning and afternoon recordings, the results from the visual analog scales (hunger sensation, wanting, liking, solution intensity) and sucrose-gustatory thresholds were compared between the feeding and fasting sessions. The analyses were performed using a repeated measures ANOVA (with a single factor: feeding or fasting session). A p-value below 0.01 was considered statistically significant (Bonferroni correction for five analyses).

SAS 9.2 (SAS Institute Inc, Cary, North Carolina) was used for all analyses.

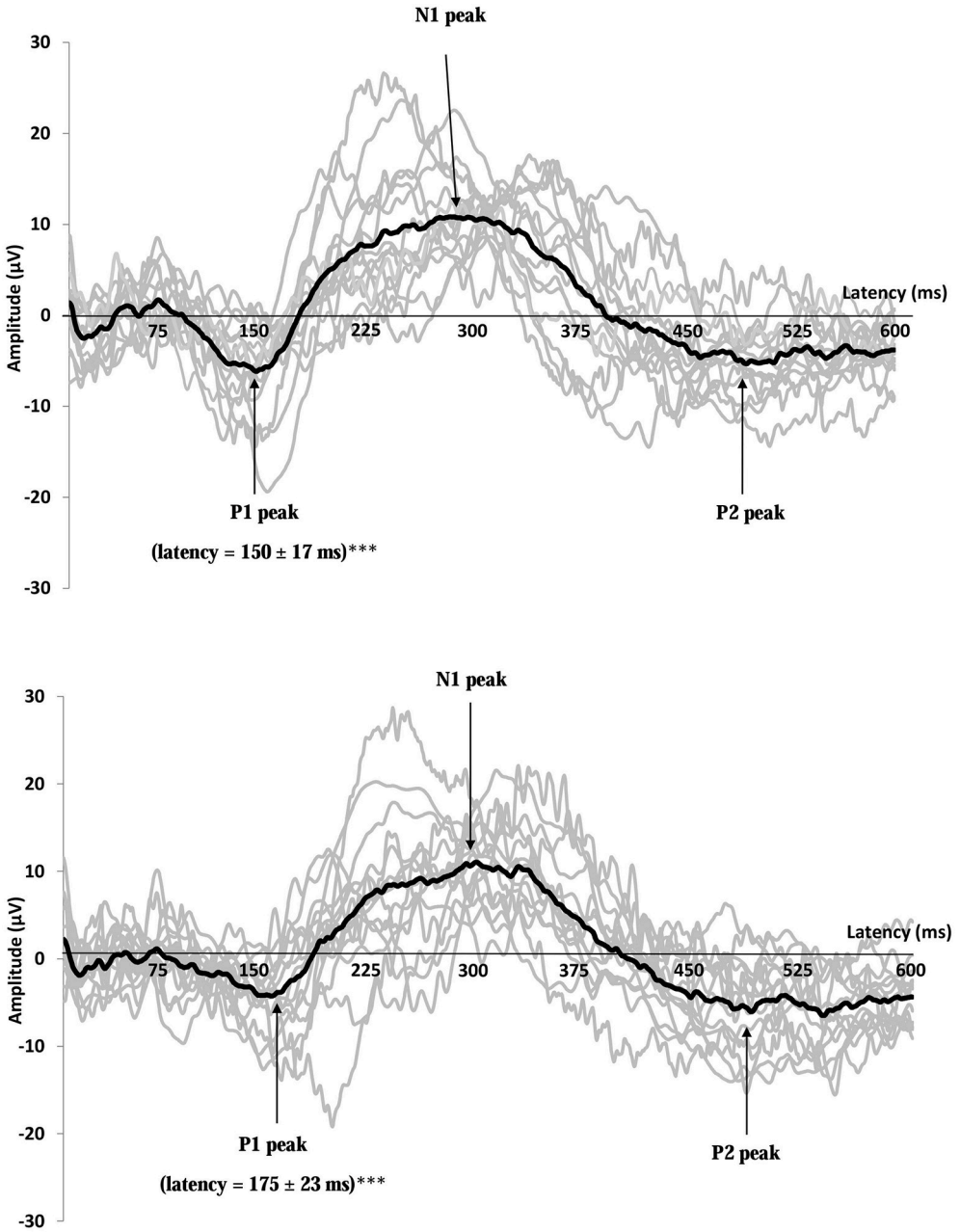


FIGURE 5 | Recordings of gustatory-evoked potentials (GEP) before (top) and after feeding (bottom) in response to a 10 g/100 mL sucrose solution, on the Cz electrode. Both figures show the average of GEPs of the 15 participants after stimulation by the sucrose solution (for each subject, the curve corresponds to an average of 20 stimuli). GEP was defined by three peaks: P1 the first positive peak, N1 the higher negative peak and P2 the second positive peak. GEP latency in the primary gustatory cortex was prolonged after food intake ***$p < 0.001$.

RESULTS

Sucrose-Gustatory Threshold

The sucrose-gustatory threshold was similar regardless of the prandial states in all of the participants. It ranged from 0.0609 to 0.3423 g/100 mL of water. The median sucrose-gustatory threshold was 0.1925 g/100 mL of water for both the prandial states.

Hunger Sensation, Wanting, Liking, and Perceived Intensity of the Solution (Figure 4)

The sensation of hunger and wanting significantly increased with fasting ($p < 0.001$) and significantly decreased after food intake ($p < 0.001$).

Liking and perception of the solution's intensity did not differ significantly from one period or recording session to another.

GEP Parameters

The average GEP of all the subjects obtained for the Cz electrodes in the feeding session (before and after lunch) is shown in **Figure 5**. The values for GEP latency, amplitude, and duration are shown in **Figures 6–8**, respectively.

There was no statistical difference between male and female participants for GEP parameters.

In the fasting sessions, the GEP latencies were not significantly different between the pre- and post-prandial conditions. However, in the feeding sessions, they were longer after food intake than before. These changes were significant in the Pz ($p < 0.001$), Cz ($p < 0.001$), and Fz ($p < 0.01$) electrodes. No significant change was observed in the secondary gustatory area, although there was a slight trend toward longer latencies in Fp1 and Fp2.

There were no significant differences between the physiological situations (periods of recording and sessions) for GEP amplitude and duration.

DISCUSSION

This study highlighted the change in the primary gustatory area 1 h after food intake compared with the fasting state: GEP latencies in response to sucrose stimulation lengthened after lunch even though the meal did not contain sweet food. A similar, though non-significant trend, was present in the secondary taste cortex. In contrast, no decrease in GEP amplitudes was noted according to the prandial state.

Some discrepancies should be noted in our findings on cortical changes in the primary gustatory cortex after *ad libitum* food intake when compare with data in the literature. In fact, neurophysiological recordings in monkeys and rodents and functional neuroimaging studies in humans showed decreased activation of the secondary taste cortex. The neuronal cortical activity was found to be modified in the orbitofrontal cortex (Critchley and Rolls, 1996) and not in the primary gustatory area (Kringelbach et al., 2003; Rolls, 2005, 2006, 2007, 2008, 2011, 2012, 2015). In fact, when primates were fed to satiety with glucose, the activity of single neurons in their caudolateral orbito-frontal cortex specifically decreased to zero for the food

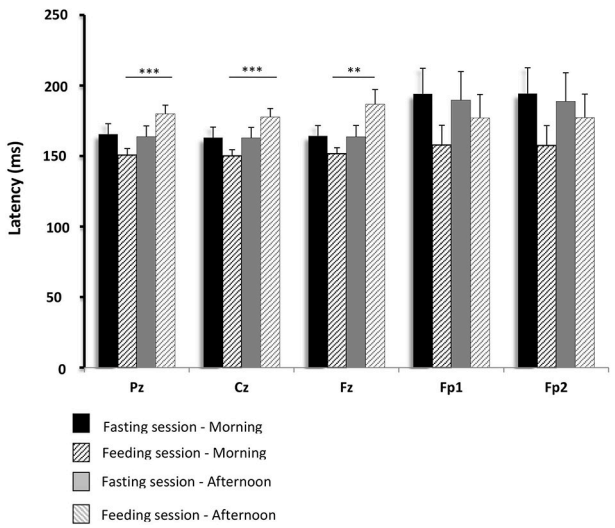


FIGURE 6 | Comparisons of gustatory-evoked potential (GEP) latencies between the fasting and feeding sessions. GEPs were recorded in response to sucrose stimulation in the 15 healthy volunteers. Mean differences in GEP latency between data obtained in the morning and afternoon recordings were compared between the feeding and fasting sessions. The analyses were performed using repeated measures ANOVA (with a single factor: feeding or fasting session). A *p*-value below 0.01 was considered statistically significant (Bonferroni correction). Pz, Cz, Fz, Fp1, and Fp2 are the locations of the electrodes on the scalp where GEPs were recorded. Pz, Cz, and Fz correspond to the primary gustatory cortex; Fp1 and Fp2 correspond to the secondary gustatory cortex. Results are expressed as the mean ± SEM. $^{**}p < 0.01$; $^{***}p < 0.001$.

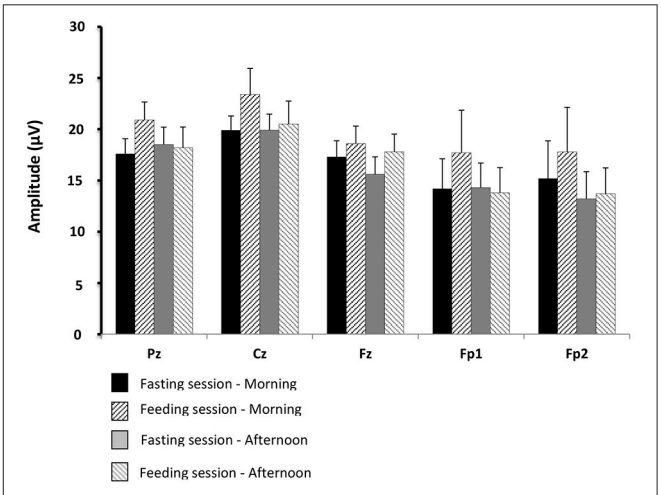


FIGURE 7 | Comparisons of gustatory-evoked potential (GEP) amplitudes between the fasting and feeding sessions. For legends, see **Figure 6**.

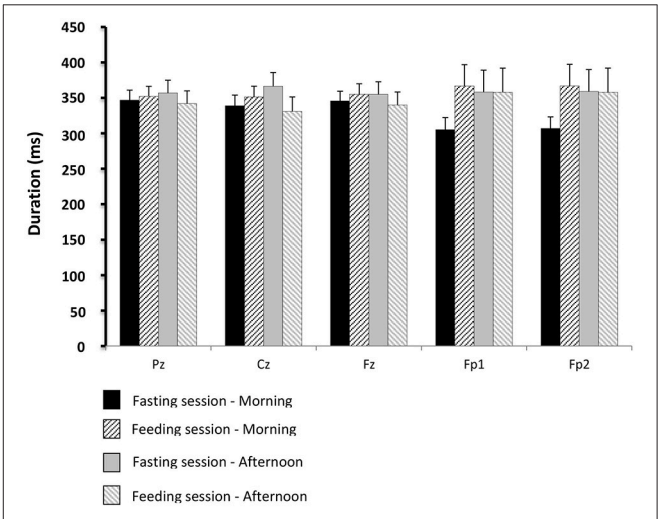


FIGURE 8 | Comparisons of gustatory-evoked potential (GEP) duration between the fasting and feeding sessions. For legends, see **Figure 6**.

ingested but continued for foods which had not been eaten, thus reflecting sensory-specific satiety (Rolls, 1987, 1989; Critchley and Rolls, 1996). Neurophysiological recordings in primates thus demonstrate that orbito-frontal neurons respond to foods in a sensory-specific pattern, whereas neurons in the primary taste cortex do not represent the reward value of taste. In fact, in macaque monkeys fed to satiety, the neurons of the insular and frontal opercular primary taste cortex showed no reduction in their firing in response to taste (glucose, for example; Rolls et al., 1988; Yaxley et al., 1988; Rolls, 2015). The same mechanisms exist in rodents. After oral infusion of sucrose until behavioral satiation, positive hedonic reactions were reduced more by oral sucrose than by oral milk (Grill and Norgren, 1978), and the previously eaten food was less frequently eaten (Dwyer, 2005). The sensory-specific satiety mechanism seems to affect only the secondary taste cortex: in rats with lesion of gustatory insular cortices, the sensory-specific pattern is preserved (Balleine and Dickinson, 2000). However, concerning satiety in rats, both responses of the orbito-frontal and the insular cortices were modulated by prandial state (de Araujo et al., 2006).

The main discrepancies noted in our findings on cortical changes when compared with data in the literature could be explained by the presence of two different physiological mechanisms underlying the neuronal changes in the taste cortices. Decreased activation in the orbitofrontal cortex during food intake and its association with decreased pleasantness of the food eaten (Rolls, 2015) may be due to habituation. Habituation results in a specific diminution of response to a stimulus after repetitive confrontations of the organism with it, through a brain mechanism of non-associative learning (McSweeney and Swindell, 1999). In the same way, it has been shown that habituation plays an important role in motivated responses to food in humans (Brondel et al., 2009a). Habituation could explain sensory-specific satiety (Brondel et al., 2009b), which has been reported in several studies (Critchley and Rolls, 1996; Rolls, 2005, 2006, 2007, 2008, 2011, 2012, 2015). In contrast, decreased activation in the primary taste cortex after food intake regardless of the type of food eaten, as in our study, may be due to alliesthesia, which is linked to the internal milieu of subjects (Cabanac, 1999; Brondel and Cabanac, 2007; Jiang et al., 2008). The sequence of physiological events could be as follows: food intake first triggers a sensation of pleasantness, modifies the internal state and gut content. Gut stimulation decreases the pleasantness of food intake and can even lead to displeasure for food by stimulating the gustatory cortex. The lack of food pleasantness is present until the next meal. Two arguments might be put forward to support this hypothesis.

First, it has been reported that the insula and the frontal operculum (parts of the primary gustatory cortex) participate in the perceived pleasantness of taste (Small et al., 2003; Menon and Uddin, 2010; Frank et al., 2013; Jezzini et al., 2013; Huerta et al., 2014), and are involved in the reward processing of food intake (Jiang et al., 2015), as well as other reward pathways, such as food craving-reward and other craving types (smoking, cocaine, drug abuse, etc.) (Huerta et al., 2014). These previous findings may explain why primary gustatory activity was modified in our study 1 h after food intake. Second, the primary gustatory cortex receives multimodal afferent signals, particularly from gustatory and visceral stimulation (Katz et al., 2002; Rolls, 2012; Low et al., 2014). The action of peripheral signals (nutrients, hormones such as ghrelin, leptin, GLP-1, and CCK) on vagal afferent neurons is recognized as an important pathway in regulating food intake (Beglinger and Degen, 2006; Overduin et al., 2012; Pénicaud et al., 2012; Dockray, 2014; Goldstone et al., 2014).

It is difficult to explain more precisely why latencies were lengthened after food intake. The lengthening of evoked potential latencies corresponds to a slowing of neuronal signals from peripheral receptors to cortical areas. Modification of synaptic plasticity in the cortical taste area (Oda et al., 2014) could explain the rapid lengthening of GEP latencies after food intake compared with those recorded in the fasting state 2 h earlier. Other mechanisms implicating changes in presynaptic action potential waveforms could explain modifications of synaptic latency after food intake (Boudkkazi et al., 2011). Differences in GEP latency have been observed between men and women (Hummel et al., 2010), and we have also shown that latencies lengthened with old age (personal unpublished data). These differences are also observed in other types of evoked-potentials (visual or sensory) and certain authors have involved that hormonal changes explain these differences in evoked-potential latencies (Sharma et al., 2015). Obviously, other mechanisms, such as metabolic parameters, cannot be excluded to explain the neuronal reactivity of the primary taste area after food intake.

We also found that the sucrose-gustatory threshold in the fasting state was similar to that in the feeding state. Recent data in the literature suggest that the gustatory threshold is probably influenced by environmental and genetic factors (Low et al., 2014). The absence of variability in the sucrose threshold in our study suggests that the GEP changes in the primary taste cortex were not related to taste receptor desensitization during food intake.

Various technical elements in our experiments could also be pointed out. To record latencies in the taste cortex, we used GEP, a technique with higher time resolution than fMRI (Ohla et al., 2012a; Gemousakakis et al., 2013). The high time-resolution technique is more accurate at detecting changes in GEP latencies in cortical taste area activity. We could also argue that GEP recording in the orbitofrontal cortex is less reliable than that in the primary gustatory cortex because of artifacts due to eye movements and possible activation from an anticipation phenomenon (subjects focused on the taste stimulus; O'Doherty et al., 2002). Moreover, the orbitofrontal cortex receives projections from several cerebral sensory areas (visual, auditive, olfactive, gustative, and somatosensory areas; Rolls, 2004). To counterbalance these interferences, we averaged the GEPs and had the subjects listen to music to mask the noise from the environment, and close their eyes to avoid light stimulation.

Our protocol has several limitations. First, the insula is not easy to record using GEPs because it is deep in the brain. However, the frontal operculum, which plays the same role as the insula in food intake and the reward processing pathway, is easy to record. Second, we cannot totally exclude the possibility that somatosensory cortical responses may have contributed

slightly to the GEPs (Cerf-Ducastel et al., 2001; Sewards, 2004), though the high-time resolution technique we used was able to distinguish between gustatory and somatosensory responses (different latencies). We cannot totally exclude the possibility that the gustatory cortex was also activated by water (Small et al., 1999; de Araujo et al., 2003; Rolls, 2004; de Araujo and Simon, 2009). However, the continuous water stimulation in our experiment would have attenuated or canceled the somatosensory response (by habituation of the somatosensory system) while maintaining the gustatory cortical response (Kobayakawa et al., 1996; Ohla et al., 2012a). Third, although uniform stimulation of a large lingual surface was applied to activate the same oral receptive fields in each subject, we cannot exclude small movements of the tube in the mouth. However, no regional differences in suprathreshold intensity were observed for the sweet taste between subjects in another study (Feeney and Hayes, 2014). Fourth, we cannot exclude the possibility of a small delay (a few milliseconds) between the delivery of the taste solution and activation of the taste receptors. However, as we use the same protocol for all the GEP recording sessions, the validity of our results is quite certain. Fifth, it would have been informative to measure metabolic patterns and GEP recordings in response to different concentrations of sucrose solution to know if there was a dose response relationship. However, our study was a pilot study with exploratory results which should be completed by further work. We intended to measure metabolic patterns, such as leptin or ghrelin and test a dose-response in GEP recordings in future experimental studies. Finally, the association of GEP recording and fMRI would bring more information to the study thanks to the good spatial resolution of fMRI. In fact, fMRI could help to give more details about the exact cortical location of neuronal activation. On the other hand, fMRI would be necessary to study other deep cerebral areas, which cannot be explored by EEG and GEP, and which are known to be involved in the sensory-specific satiety and reward pathways. In fact, it has been shown in previous studies that activation of hypothalamus, thalamus, amygdala, hippocampus, and parahippocampus cortices was modified during the physiological states of hunger and satiety (Haase et al., 2009).

In conclusion, our study showed that GEP latencies in response to sucrose stimulation lengthened after food intake, even though the meal did not contain sweet food. Modifications in GEPs in the primary gustatory area (Pz, Cz, Fz electrodes) were significant. This result demonstrates that activity in the primary taste area changes after food intake regardless of the food eaten. These neuronal changes could be due to modifications of the internal state and gut stimulation after food intake and could partly explain the mechanism related to negative alliesthesia. Further studies are needed to determine the mechanisms underlying these modifications.

AUTHOR CONTRIBUTIONS

AJ, CL, LP, and LB designed the study. AJ, SG, TM, and SM conducted the research. VG provided essential materials necessary for the research. AJ performed statistical analyses. AJ, CL, LP, and LB analyzed data. AJ wrote the paper. AJ had primary responsibility for final content. All the authors reviewed and approved the final manuscript.

FUNDING

This work was supported by CNRS, INRA, the University of Bourgogne Franche-Comté, the FEDER and the Dijon Association for Neurosciences (ADSNB), France.

ACKNOWLEDGMENTS

The authors thank the electronic society "BEST Electronics" for designing the taste delivery stimulator. The authors thank Michel Tavan (Centre des Sciences du Goût et de l'Alimentation) for technical help concerning the taste delivery device and Philip Bastable of Dijon University Hospital, for reviewing the English in the manuscript.

REFERENCES

Balleine, B. W., and Dickinson, A. (2000). The effect of lesions of the insular cortex on instrumental conditioning: evidence for a role in incentive memory. *J. Neurosci.* 20, 8954–8964.

Beglinger, C., and Degen, L. (2006). Gastrointestinal satiety signals in humans – Physiologic roles for GLP-1 and PYY? *Physiol. Behav.* 89, 460–464. doi: 10.1016/j.physbeh.2006.05.048

Boudkkazi, S., Fronzaroli-Molinieres, L., and Debanne, D. (2011). Presynaptic action potential waveform determines cortical synaptic latency. *J. Physiol.* 589, 1117–1131. doi: 10.1113/jphysiol.2010.199653

Brondel, L., and Cabanac, M. (2007). Alliesthesia in visual and auditory sensations from environmental signals. *Physiol. Behav.* 91, 196–201. doi: 10.1016/j.physbeh.2007.02.009

Brondel, L., Romer, M., Van Wymelbeke, V., Pineau, N., Jiang, T., Hanus, C., et al. (2009b). Variety enhances food-intake in humans: influence of sensory-specific satiety. *Physiol. Behav.* 97, 44–45. doi: 10.1016/j.physbeh.2009.01.019

Brondel, L., Van Wymelbeke, V., Lauraine, G., Romer, M., and Schaal, B. (2009a). Alternation of food sensory stimulation in humans: influence on food liking and food consumption. *Appetite* 53, 203–209. doi: 10.1016/j.appet.2009.06.009

Cabanac, M. (1999). *Sensory Pleasure and Alliesthesia. Encyclopedia of Neuroscience*, Vol. II. Amsterdam: Elsevier Science.

Cerf-Ducastel, B., Van de Moortele, P. F., MacLeod, P., Le Bihan, D., and Faurion, A. (2001). Interaction of gustatory and lingual somatosensory perceptions at the cortical level in the human: a functional magnetic resonance imaging study. *Chem. Senses.* 26, 371–383. doi: 10.1093/chemse/26.4.371

Chevrot, M., Passilly-Degrace, P., Ancel, D., Bernard, A., Enderli, G., Gomes, M., et al. (2014). Obesity interferes with the orosensory detection of long-chain fatty acids in humans. *Am. J. Clin. Nutr.* 99, 975–983. doi: 10.3945/ajcn.113.077198

Critchley, H. D., and Rolls, E. T. (1996). Hunger and satiety modify the responses of olfactory and visual neurons in the primate orbitofrontal cortex. *J. Neurophysiol.* 75, 1673–1686

de Araujo, I. E. T., and Simon, S. A. (2009). The gustatory cortex and multisensory integration. *Int. J. Obes. (Lond.)* 33(Suppl. 2), S34–S43. doi: 10.1038/ijo.2009.70

de Araujo, I. E. T., Gutierrez, R., Oliveira-Maia, A. J., Pereira, A., Nicolelis, M. A. L., and Simon, S. A. (2006). Neural ensemble coding of satiety states. *Neuron* 51, 483–494. doi: 10.1016/j.neuron.2006.07.009

de Araujo, I. E. T., Kringelbach, M. L., Rolls, E. T., and McGlone, F. (2003). Human cortical responses to water in the mouth, and the effects of thirst. *J. Neurophysiol.* 90, 1865–1876. doi: 10.1152/jn.00297.2003

Dockray, G. J. (2014). Gastrointestinal hormones and the dialogue between gut and brain. *J. Physiol. (Lond.)* 592, 2927–2941. doi: 10.1113/jphysiol.2014.270850

Dwyer, D. M. (2005). Reinforcer devaluation in palatability-based learned flavor preferences. *J. Exp. Psychol. Anim.*

Behav. Process. 31, 487–492. doi: 10.1037/0097-7403.31.4.487

Feeney, E. L., and Hayes, J. E. (2014). Regional differences in suprathreshold intensity for bitter and umami stimuli. *Chemosens. Percept.* 7, 147–157. doi: 10.1007/s12078-014-9166-3

Frank, S., Kullmann, S., and Veit, R. (2013). Food related processes in the insular cortex. *Front. Hum. Neurosci.* 7:499. doi: 10.3389/fnhum.2013.00499

Gemousakakis, T., Anninos, P., Zissimopoulos, A., Seimenis, L., Adamopoulos, A., Pagonopoulou, O., et al. (2013). A study on the age dependency of hustatory states: low-frequency spectral component in the resting-state MEG. *J. Int. Neurosci.* 12, 427–439. doi: 10.1142/S0219635213500258

Goldstone, A. P., Prechtl, C. G., Scholtz, S., Miras, A. D., Chhina, N., Durighel, G., et al. (2014). Ghrelin mimics fasting to enhance human hedonic, orbitofrontal cortex and hippocampal responses to food. *Am. J. Clin. Nutr.* 99, 1319–1330. doi: 10.3945/ajcn.113.075291

Grill, H. J., and Norgren, R. (1978). The taste reactivity test. I. Mimetic responses to gustatory stimuli in neurologically normal rats. *Brain Res.* 143, 263–279. doi: 10.1016/0006-8993(78)90568-1

Haase, L., Cerf-Ducastel, B., and Murphy, C. (2009). Cortical activation in response to pure taste stimuli during the physiological states of hunger and satiety. *Neuroimage* 44, 1008–1021. doi: 10.1016/j.neuroimage.2008.09.044

Huerta, C. I., Sarkar, P. R., Duong, T. Q., Laird, A. R., and Fox, P. T. (2014). Neural bases of food perception: coordinate-based meta-analyses of neuroimaging studies in multiple modalities. *Obesity* 22, 1439–1446. doi: 10.1002/oby.20659

Hummel, T., Genow, A., and Landis, B. N. (2010). Clinical assessment of human gustatory function using event related potentials. *J. Neurol. Neurosurg. Psychiatr.* 81, 459–464. doi: 10.1136/jnnp.2009.183699

Jezzini, A., Mazzucato, L., La Camera, G., and Fontanini, A. (2013). Processing of hedonic and chemosensory features of taste in medial prefrontal and insular networks. *J. Neurosci.* 33, 18966–18978. doi: 10.1523/JNEUROSCI.2974-13.2013

Jiang, T., Soussignan, R., Rigaud, D., Martin, S., Royet, J. P., Brondel, L., et al. (2008). Alliesthesia to food cues: heterogeneity across stimuli and sensory modalities. *Physiol. Behav.* 95, 464–470. doi: 10.1016/j.physbeh.2008.07.014

Jiang, T., Soussignan, R., Schaal, B., and Royet, J. P. (2015). Reward for food odors: an fMRI study of liking and wanting as a function of metabolic state and BMI. *Soc. Cogn. Affect. Neurosci.* 10, 561–568. doi: 10.1093/scan/nsu086

Katz, D. B., Nicolelis, M. A. L., and Simon, S. A. (2002). Gustatory processing is dynamic and distributed. *Curr. Opin. Neurobiol.* 12, 448–454. doi: 10.1016/S0959-4388(02)00341-0

Keast, R. S., and Roper, J. (2007). A complex relationship among chemical concentration, detection threshold, and suprathreshold intensity of bitter compounds. *Chem. Senses.* 32, 245–253. doi: 10.1093/chemse/bjl052

Kobal, G. (1985). Gustatory evoked potentials in man. *Electroencephalogr. Clin. Neurophysiol.* 62, 449–454. doi: 10.1016/0168-5597(85)90055-3

Kobayakawa, T., Endo, H., Saito, S., Ayabe-Kanamura, S., Kikuchi, Y., Yamaguchi, Y., et al. (1996). Trial measurements of gustatory-evoked magnetic fields. *Electroencephalogr. Clin. Neurophysiol.* 47, 133–141.

Kringelbach, M. L., O'Doherty, J., Rolls, E. T., and Andrews, C. (2003). Activation of the human orbitofrontal cortex to a liquid food stimulus is correlated with its subjective pleasantness. *Cereb. Cortex* 13, 1064–1071. doi: 10.1093/cercor/13.10.1064

Low, Y. Q., Lacy, K., and Keast, R. (2014). The role of sweet taste in satiation and satiety. *Nutrients* 6, 3431–3450. doi: 10.3390/nu6093431

McSweeney, F. K., and Swindell, S. (1999). Behavioral economics and within-session changes in responding. *J. Exp. Anal. Behav.* 72, 355–371. doi: 10.1901/jeab.1999.72-355

Menon, V., and Uddin, L. Q. (2010). Saliency, switching, attention and control: a network modelof insula function. *Brain Struct. Funct.* 214, 655–667. doi: 10.1007/s00429-010-0262-0

O'Doherty, J. P., Deichmann, R., Critchley, H. D., and Dolan, R. J. (2002). Neural responses during anticipation of a primary taste reward. *Neuron* 33, 815–826. doi: 10.1016/S0896-6273(02)00603-7

Oda, A., Yamagata, K., Nakagomi, S., Uejima, H., Wiriyasermkul, P., Ohgaki, R., et al. (2014). Nicotine induces dendritic spine remodeling in cultured hippocampal neurons. *J. Neurochem.* 128, 246–255. doi: 10.1111/jnc.12470

Ohla, K., Busch, N. A., and Lundström, J. N. (2012a). Time for taste – A review of the early cerebral processing of gustatory perception. *Chem. Percept.* 5, 87–99. doi: 10.1007/s12078-011-9106-4

Ohla, K., Toepel, U., le Coutre, J., and Hudry, J. (2012b). Visual-gustatory interaction: orbitofrontal and insular cortices mediate the effect of high-calorie visual food cues on taste pleasantness. *PLoS ONE* 7:e32434. doi: 10.1371/journal.pone.0032434

Overduin, J., Figlewicz, D. P., Bennett-Jay, J., Kittleson, S., and Cummings, D. E. (2012). Ghrelin increases the motivation to eat, but does not alter food palatability. *Am. J. Physiol. Regul. Integr. Comp. Physiol.* 303, R259–R269. doi: 10.1152/ajpregu.00488.2011

Pénicaud, L., Meillon, S., and Brondel, L. (2012). Leptin and the central control of feeding behavior. *Biochimie* 94, 2069–2074. doi: 10.1016/j.biochi.2012.04.013

Rolls, E. T. (1987). "Information representation, processing, and storage in the brain: analysis at the single neuron level," in *The Neural and Molecular Bases of Learning*, eds J. P. Cahngeux and M. Konishi (New York, NY: Wiley), 503–540.

Rolls, E. T. (1989). Information processing in the taste system of primates. *J. Exp. Biol.* 146, 141–164.

Rolls, E. T. (2004). The functions of the orbito-frontal cortex. *Brain Cogn.* 55, 11–29. doi: 10.1016/S0278-2626(03)00277-X

Rolls, E. T. (2005). Taste, olfactory, and food texture processing in the brain, and the control of food intake. *Physiol. Behav.* 85, 45–56. doi: 10.1016/j.physbeh.2005.04.012

Rolls, E. T. (2006). Brain mechanisms underlying flavor and appetite. *Philos. Trans. R. Soc. Lond. B Biol. Sci.* 361, 1123–1136.

Rolls, E. T. (2007). Sensory processing in the brain related to the control of food intake. *Proc. Nutr. Soc.* 66, 96–112. doi: 10.1017/S0029665107005332

Rolls, E. T. (2008). Functions of the orbitofrontal and pregenual cingulate cortex in taste, olfaction, appetite and emotion. *Acta Physiol. Hung.* 95, 131–164. doi: 10.1556/APhysiol.95.2008.2.1

Rolls, E. T. (2011). Chemosensory learning in the cortex. *Front. Syst. Neurosci.* 5:78. doi: 10.3389/fnsys.2011.00078

Rolls, E. T. (2012). Taste, olfactory and food texture reward processing in the brain and the control of appetite. *Proc. Nutr. Soc.* 71, 488–501. doi: 10.1017/S0029665112000821

Rolls, E. T. (2015). Taste, olfactory, and food reward value processing in the brain. *Prog. Neurobiol.* 127–128, 64–90. doi: 10.1016/j.pneurobio.2015.03.002

Rolls, E. T., Scott, T. R., Sienkiewicz, Z. J., and Yaxley, S. (1988). The responsiveness of neurons in the frontal opercular gustatory cortex of the macaque monkey is independent of hunger. *J. Physiol.* 397, 1–12. doi: 10.1113/jphysiol.1988.sp016984

Sewards, T. V. (2004). Dual separate pathways for sensory and hedonic aspects of taste. *Brain Res. Bull.* 62, 271–283. doi: 10.1016/j.brainresbull.2003.10.004

Sharma, R., Joshi, S., Singh, K. D., and Kumar, A. (2015). Visual evoked potentials: normative values and gender differences. *J. Clin. Diagn. Res.* 9, CC12–CC15. doi: 10.7860/jcdr/2015/12764.6181

Singh, P. B., Iannilli, E., and Hummel, T. (2011). Segregation of gustatory cortex in response to salt and umami taste studied through event-related potentials. *Neuroreport* 22, 299–303. doi: 10.1097/WNR.0b013e32834601e8

Small, D. M., Gregory, M. D., Mak, Y. E., Gitelman, D., Mesulam, M. M., and Parrish, T. (2003). Dissociation of neural representation of intensity and affective valuation in human gestation. *Neuron* 39, 701–711. doi: 10.1016/S0896-6273(03)00467-7

Small, D. M., Zald, D. H., Jones-Gotman, M., Zatorre, R. J., Pardo, J. V., Frey, S., et al. (1999). Human cortical gustatory areas: a review of functional neuroimaging data. *Neuroreport* 10, 7–14. doi: 10.1097/00001756-199901180-00002

Yaxley, S., Rolls, E. T., and Sienkiewicz, Z. J. (1988). The responsiveness of neurons in the insular gustatory cortex of the macque monkey is independent of hunger. *Physiol. Behav.* 42, 223–229. doi: 10.1016/0031-9384(88)90074-1

Conflict of Interest Statement: The authors declare that the research was conducted in the absence of any commercial or financial relationships that could be construed as a potential conflict of interest.

Copyright © 2016 Jacquin-Piques, Gaudillat, Mouillot, Gigot, Meillon, Leloup, Penicaud and Brondel. This is an open-access article distributed under the terms of the Creative Commons Attribution License (CC BY). The use, distribution or reproduction in other forums is permitted, provided the original author(s) or licensor are credited and that the original publication in this journal is cited, in accordance with accepted academic practice. No use, distribution or reproduction is permitted which does not comply with these terms.

Partie IV

Preference for sucrose solutions modulates taste cortical activity in humans

Chemical Senses 2016, In Press

Dans cette deuxième étude, nous nous sommes intéressés aux modifications des potentiels évoqués gustatifs en réponse à une stimulation par une solution sucrée, en fonction de la valeur hédonique de la solution donnée par chaque sujet.

Dans la littérature, les études qui ont exploré les modifications de l'activation cérébrale en fonction du caractère hédonique de la prise alimentaire ont été effectuées ainsi : soit les auteurs ont comparé la réponse cérébrale après stimulation par deux saveurs primaires différentes, saveur sucrée considérée comme plaisante, et saveur salée considérée comme moins plaisante (Kobayakawa et al. 1999, O'Doherty et al. 2001), soit les auteurs ont comparé cette activité cérébrale entre les périodes de faim et de satiété (Critchley et Rolls 1996, Rolls 2007, 2012). Cependant, aucune étude n'a comparé la réponse cérébrale obtenue après stimulation gustative par la même saveur primaire chez des sujets ayant des préférences alimentaires différentes pour cette saveur, les préférences alimentaires de chacun étant déterminées par des éléments génétiques et environnementaux.

Ainsi, l'objectif principal de cette deuxième étude était de comparer les potentiels évoqués gustatifs obtenus en réponse à une solution de saccharose chez des sujets ayant des préférences différentes pour la saveur sucrée. Nous avions fait l'hypothèse que les amplitudes pic à pic P1N1 des potentiels évoqués gustatifs pouvaient augmenter avec la préférence pour la saveur sucrée, essentiellement en regard des électrodes frontales, puisque les cortex orbito-frontal et pré-frontal semblaient impliqués préférentiellement dans le contrôle hédonique de la prise alimentaire d'après certains travaux (Rolls 2015a).

L'objectif secondaire était de comparer, chez un même sujet, les potentiels évoqués gustatifs obtenus en réponse à des solutions de saccharose à différentes intensités.

Pour répondre à ces deux objectifs, 30 sujets sains ont été inclus. Chaque sujet a bénéficié de trois enregistrements de potentiels évoqués gustatifs, la stimulation ayant été effectuée par des solutions de saccharose d'intensités différentes (5 g, 10 g ou 20 g de saccharose dans 100 mL d'eau d'Evian). Les sujets devaient également évaluer

la valeur hédonique de chaque solution sur une échelle visuelle analogique cotée de 1 à 10. Les sujets ont ensuite été classés en trois groupes selon les notes de valeur hédonique qu'ils avaient données pour chaque solution (sujets préférant la solution 5 g, 10 g ou 20 g).

Chemical Senses Advance Access published May 27, 2016

Chemical Senses, 2016, Vol 00, 1–9
doi:10.1093/chemse/bjw063
Original Article

Original Article

Preference for Sucrose Solutions Modulates Taste Cortical Activity in Humans

Agnès Jacquin-Piques[1,2], Thomas Mouillot[1,3], Vincent Gigot[1], Sophie Meillon[1], Corinne Leloup[1], Luc Penicaud[1] and Laurent Brondel[1,3]

[1]Centre des Sciences du Goût et de l'Alimentation, UMR 6265 CNRS—1324 INRA—University Bourgogne Franche-Comté, 21000 Dijon, France, [2]Department of Clinical Neurophysiology, University Hospital, 14, Rue Paul Gaffarel, 21000 Dijon, France and [3]Department of Hepato-gastro-enterology, University Hospital, 14, Rue Paul Gaffarel, 21000 Dijon, France

Correspondence to be sent to: Agnès Jacquin-Piques, Centre des Sciences du Goût et de l'Alimentation, UMR 6265 CNRS—1324 INRA—University Bourgogne Franche-Comté, 9E Boulevard Jeanne d'Arc, 21 000 Dijon, France. e-mail: agnesjacquin@free.fr

Accepted 9 May 2016.

Abstract

High time resolution is required to reliably measure neuronal activity in the gustatory cortex in response to taste stimuli. Hedonic aspects of gustatory processing have never been explored using gustatory evoked potentials (GEPs), a high-time-resolution technique. Our aim was to study cerebral processing of hedonic taste in humans using GEPs in response to sucrose solutions in subjects with different ratings of pleasantness regarding sucrose. In this exploratory study, 30 healthy volunteers were randomly stimulated with 3 sucrose solutions.The sucrose stimulus was presented to the tongue for 1 s 20 times. GEPs were recorded from 9 cortical sites with EEG sensors at Cz, Fz, Pz, C3, C4, F3, F4, Fp1, and Fp2 (10/20 system).The main result was that subjects who preferred the high-concentration (20 g/100 mL) sucrose solution had higher GEP amplitudes on the Pz, Cz, and Fz electrodes than did subjects who preferred the low-concentration (5 g/100 mL) or the moderate-concentration (10 g/100 mL) solutions regardless of stimulus intensity. The difference in P1N1 amplitude on the Pz, Cz, and Fz electrodes according to sucrose preference of the subjects was described with stronger significance with stimulation by the 20 g-sucrose solution than by the 5 and 10 g sucrose solutions. Using the reliable and safe GEP technique, we provide an original demonstration of variability of the gustatory response on the Pz, Cz, and Fz electrodes according to a sweet preference in humans. Further studies are needed to correlate the electric signal recorded by surface electrodes to the neural generator.

Key words: gustatory evoked potentials, primary gustatory cortex, sucrose preference

Introduction

The gustatory processing system encodes several characteristics of a sensory stimulus: its quality (sweet, salty, bitter, sour, umami), intensity, and hedonic value (pleasant or aversive) (Cabanac 1972; Katz et al. 2002; Small et al. 2013). The hedonic features of taste are therefore very important, because they contribute to food choice (Rolls 2005, 2007, 2012).

Most of the previous work has focused on the role of the secondary gustatory cortex, especially the orbitofrontal cortex, in hedonic aspects of taste (Kringelbach et al. 2003; Small et al. 2003; Rolls 2004, 2006, 2007, 2008, 2012, 2015), whereas the primary gustatory cortex appears to be involved in the quality, intensity, and somatosensory (texture, temperature, viscosity) characteristics of taste (Sewards 2004; Rolls 2007, 2012, 2015). To determine affective valuations in human gustation, previous studies have compared different physiological situations such as the presentation of a sweet solution that is supposed to be pleasant versus a salty solution that is supposed to be aversive (Kobayakawa et al. 1999; O'Doherty et al. 2001), or have compared reward processing

© The Author 2016. Published by Oxford University Press. All rights reserved.
For permissions, please e-mail: journals.permissions@oup.com

Downloaded from http://chemse.oxfordjournals.org/ by guest on May 28, 2016

during satiety with reward processing during fasting (Critchley and Rolls 1996; Rolls 2007, 2012). None of these studies have compared 2 different hedonic values in the same physiological situation (e.g., the same primary flavor in pleasant and unpleasant intensities).

Moreover, most of the studies highlighting the hedonic aspects of taste used functional magnetic resonance imaging (fMRI), which has high spatial resolution but poor temporal resolution (Rolls 2005, 2007, 2012, 2015), and to our knowledge, the secondary gustatory area has never been investigated by recording gustatory evoked potentials (GEPs). High time resolution is required to reliably measure the latency of neuronal activity in the primary and secondary gustatory cortex, in response to a taste stimulus (Kobayakawa et al. 1996b; Saito et al. 1998; Halpern 2005; Onoda et al. 2005; Gemousakakis et al. 2013). Electroencephalography and, more precisely, GEPs have the advantage of millisecond time resolution but also have limited spatial resolution (Ohla et al. 2012; Gemousakakis et al. 2013). To our knowledge, only a few studies have used GEPs with sapid solutions (Funakoshi and Kawamura 1971; Kobal 1985; Plattig et al. 1988; Min and Sakamoto 1998; Mizoguchi et al. 2002; Wada 2005; Hummel et al. 2010; Franken et al. 2011; Singh et al. 2011; Tzieropoulos et al. 2013; Jacquin-Piques et al. 2015) or with electrogustometer (Fitzsimons et al. 1999; Ohla et al. 2009, 2010). These previous reports compared GEPs in response to pure tastant of different intensities (acetic acid for Hummel et al. 2010 and salt solutions for Tzieropoulos et al. 2013) and showed a dose–response effect for increased taste intensity with higher amplitude and shorter latency of GEPs. However, the hedonic aspects of gustatory processing have never been explored using GEPs (Ohla et al. 2012).

Our team had recently published a reliable method to record GEPs (Jacquin-Piques et al. 2015). In this exploratory study, we aimed to describe the cerebral processing of hedonic taste in humans using GEPs in response to sucrose solutions in subjects with different ratings of pleasantness toward sucrose. We hypothesized that the P1N1 amplitude of the GEP recorded from frontal electrodes (Fz, F3, F4, Fp1, Fp2) would increase with the hedonic value of the taste stimuli. The second aim of the study was to compare GEPs in response to sucrose solutions of different intensities. We hypothesized that the P1N1 amplitude would increase and the P1 and N1 latency would shorten in GEP recorded from all the surface electrodes (Pz, Cz, C3, C4, Fz, F3, F4, Fp1, Fp2) with increasing intensities of the sucrose solution.

Methods

Subjects

Thirty healthy volunteers (16 men and 14 women) were enrolled in this study. The mean age and body mass index (BMI) were 25 ± 4 years old (range: 19–34 years old) and 21 ± 2 kg/m^2, respectively.

All of the subjects were nonsmokers, with no oral dental or neurological disorders and no specific medical history. Subjects who were currently undergoing medical treatment and obese and overweight subjects were excluded.

Ethical approval

The subjects were informed about the nature and aims of the experiments and provided informed consent. The study was approved by the regional Ethics Committee of Burgundy, France, in accordance with the latest revision of the Declaration of Helsinki and European Law (ISO EN 14155).

Experimental design

The taste delivery system was detailed in a previous study (Jacquin-Piques et al. 2015). Water and taste solutions were driven through the system by compressed air (controlled through a manometer). Two parallel silicone tubes were used; one for water and the other for the taste solution. Switching between water and the taste solutions was performed by 2 electromagnetic valves controlled by an electronic device. This electronic device (stimulator) sent a signal to the computer software (SystemPLUS EVOLUTION, 2007 Micromed S.p.A) when the taste solution was administered (with 1 ms precision), resulting in a precise time recording of the GEPs.

Participants put the 2 parallel tubes, one for the taste solution and the other for the water, on the middle of their tongue in their mouth. Air was purged from the taste delivery system to avoid delaying stimulus presentation, and 2 different tubes were used to avoid the delay that can occur if air separates the taste solution from the water in the same tube (Kobayakawa et al. 1999). However, a small delay (less than 1 ms) between the delivery of the taste solution and the activation of taste receptors on the tongue cannot be excluded. This delay was the same regardless of the subjects and the taste stimuli.

The ends of the semi-rigid tubes (silicone tubing, P/N 10025-02S, Bio-Chem valve) were placed 1.5 ± 0.5 cm from the dental arch on the midline of the tongue (same distance for each subject). Due to their rigidity, the tubes could not deviate from this position. Solutions were delivered to the tongue through a hole at the end of each tube. A taste solution was intermittently delivered through the first tube (flow rate = 200 mL/h). During the period without the taste solution, water was continuously delivered through the second tube (flow = 100 mL/h) to minimize the likelihood that the subjects would feel different sensations from the injections from the 2 tubes. A 200 mL/h flow rate was chosen for the taste solution because it allowed uniform stimulation of a large lingual surface (21–24 cm^2, tested just after stimulation of the tongue using a methylene blue solution in a preliminary study), and so that the same oral receptive fields were activated in each subject. A 100 mL/h flow rate was chosen for the water because it did not induce somatosensory differences compared with the flow rate of 200 mL/h, and this flow rate did not oblige participants to swallow frequently, which could generate artefacts in the GEP recording. This was tested in a preliminary study and verified in the control recordings.

Stimulation

The taste stimuli consisted of sucrose solutions applied in 3 different concentrations: 5, 10, and 20 g per 100 mL of water (Evian water, which is near-deionized water, was used; stimulation with Evian water alone did not induce GEP).

Subjects were investigated in 3 sessions separated by an interval of at least 1 day. Each session corresponded to a specific concentration, which was randomly assigned. Six subjects were investigated in a fourth session with 10 g/100 mL of sucrose solution to test the intra-individual reproducibility of the GEP recordings. They were also tested with Evian water only or without solution using the same stimulation and recording methods as with GEPs in response to taste solution (2 parallel tubes both delivered Evian water). These tests were used for control GEP recordings.

All of the sessions were conducted at the same time of day for each subject, 2–4 h after lunch. The subjects were asked not to eat or drink anything except water during the time between lunch and the GEP recording. One session lasted approximately 40 min: 20 min to prepare for the GEP recording and 20 min for the GEP recording itself. In each session, the stimulus was presented for 1 s 20 times. Each stimulus was separated by a 1 min interval of water solution.

During the GEP recordings, the subjects listened to quiet music through their headphones to mask the switching clicks of the

Downloaded from http://chemse.oxfordjournals.org/ by guest on May 28, 2016

electromagnetic valves. No evoked potentials were recorded in our experiment in response to quiet music (checked with control GEP recordings). The subjects also had to close their eyes to avoid light stimulation.

Following the experimental session on another day, the subjects were asked to rate the hedonic value of each solution using a 10 cm visual analogue scale (VAS) anchored by "not at all" and "extremely" at its extremities. They had to respond to the following question: "How palatable was the sucrose solution?" Each participant was provided with a sample of the 3 sucrose solutions (5, 10, or 20 g per 100 mL of water). They successively tasted the 3 samples in a randomly assigned order. At the end of this procedure, the participants indicated the hedonic value of each solution using the 10 cm VAS. The hedonic values reported by each subject were then analyzed to identify the subject's preferred solution (5, 10, or 20 g per 100 mL of water). Three groups of subjects were subsequently formed according to the hedonic value reported for sucrose (see the results' section).

GEP recording and data analysis

Electroencephalographic (EEG) measurements were recorded according to the international 10–20 system using a conventional EEG recording system. Nine sites were recorded by surface electrodes defined by their scalp topography, as described elsewhere (Jacquin-Piques et al. 2015): centro-parietal electrode Pz, central electrodes Cz, C3, C4 and frontal electrodes Fz, F3, F4, Fp1, Fp2. The electrodes were referenced against linked earlobes (ear clip electrodes enfolded by Ag, 10 mm diameter—SystemPLUS EVOLUTION). The ground electrode was placed on the forehead. Disposable cup electrodes enfolded by Ag-AgCl (6 mm diameter), with a long polyurethane cable (SystemPLUS EVOLUTION) were used. Electrodes were placed after using first a pumice paste and then a conductive and adhesive paste.

The EEG measurements were amplified, filtered, and digitized using Micromed software (SystemPLUS EVOLUTION, 2007 Micromed S.p.A), as follows: time constant, 1 s; sampling frequency, 2048 Hz; 200 Hz low-pass filter; 0.4 Hz high-pass filter; 50 Hz filter. GEPs were averaged after each recording session (average of 20 stimuli). No baseline correction was applied during averaging.

GEP analysis was performed with the same software. Artifact corrections were applied during this analysis. No contamination due to alpha waves was noted since baseline cortical activity in participants with eyes closed was mainly noted in occipital recordings. Moreover, averaging decreased alpha wave contamination. None of the recordings was rejected. GEP was defined by 3 peaks, as described in previous studies (Hummel et al. 2010; Singh et al. 2011; Jacquin-Piques et al. 2015): P1 the first positive peak, N1 the higher negative peak and P2 the second positive peak. P1 latency (in ms), N1 latency (in ms) and P1N1 amplitude (in µV) of the GEPs were registered for each recorded electrode. The P1 latency was defined as the time interval between stimulus delivery and the potential positive peak P1. The N1 latency was defined as the time interval between the stimulus delivery and the potential's negative peak. The amplitude of each response was calculated as the difference between the first positive and the negative peaks (P1N1 amplitude). The positive peak corresponded to the peak pointing down whereas the negative peak corresponded to the peak pointing up. The software first averaged the GEPs (n = 20) and then detected the peaks. At the end of the recordings with the same stimulus, an average of the responses of all subjects was made: it was called the "grand average." The GEP recordings were then analyzed by the same well-trained neurophysiologist and were processed with a standard and consistent method of EEG analysis, regardless of the intensity of the sucrose solution and the hedonic value noted by the subject. The neurophysiologist was blinded regarding the sucrose solution applied. Only 3 GEP recordings in Fp1 and Fp2 could not be analyzed (after the stimulation of a 5 g sucrose solution). Due to constraints inherent to our software, prestimulus cerebral activity was not available. However, baseline cortical activity was recorded during the control sessions (stimulation by water only).

Statistical analysis

The P1 latency, N1 latency and P1N1 amplitude of each GEP (only located on Pz, Cz, Fz, Fp1, and Fp2 according to the 10–20 system) were expressed as the mean and standard deviation. These variables were compared between men and women, and then between groups of subjects according to their hedonic preference for sucrose solutions using 1-way ANOVA. Post hoc analyses (Tukey's tests) were also performed when the result was found to be significant, to isolate the group that was found to be different from the others. The P1 latency, N1 latency, and P1N1 amplitude of each GEP were also compared according to the sucrose concentrations (5, 10, and 20 g/100 mL of water) using 1-way ANOVA for repeated measures. GEP parameters between the 2 sessions in which the 10 g/100 mL sucrose solution was used were also compared using 1-way repeated measures ANOVA. Gender, a qualitative variable, was compared between groups using the chi-square test. A P-value below 0.01 was considered statistically significant (Bonferroni correction for 5 analyses).

SAS 9.2 software (SAS Institute Inc.,) was used for all analyses.

Results

Main characteristics of the GEPs

A grand average of GEPs in response to stimulation by a 10 g sucrose solution is detailed in Figure 1. P1N1 amplitude was maximal on the Cz electrode (in front of the vertex), where the P1 latency was 151 ± 16 ms, the N1 latency was 289 ± 67 ms, and the P1N1 amplitude was 22 ± 10 µV after stimulation with the 10 g sucrose solution. With the same concentration stimulus, the Pz, Fz, Fp1, and Fp2 P1 latencies were 147 ± 29, 158 ± 24, 160 ± 56, and 160 ± 56 ms, respectively; the Pz, Fz, Fp1, and Fp2 N1 latencies were 291 ± 65, 294 ± 72, 298 ± 94, and 297 ± 95 ms, respectively; and the Pz, Fz, Fp1, and Fp2 P1N1 amplitudes were 20 ± 8, 16 ± 8, 16 ± 9, and 16 ± 9 µV, respectively. A representative recording of GEP is shown in Figure 2.

No recognizable GEPs were obtained when the stimulus was water (Figures 1 and 2) or when a stimulus was not applied.

There was no significant difference in GEP parameters either between 2 separate sessions with the 10 g/100 mL sucrose solution (n = 9; $P > 0.10$) (Figure 1), or between genders ($P > 0.10$) regardless of the sucrose concentration (results not shown).

Comparison of GEP parameters according to the intensity of the sucrose solution

P1N1 amplitude was significantly different between the 3 sucrose concentrations (Figure 3) in GEP recorded in Cz [$F(2, 58) = 6.78$; $P < 0.01$] and Fz [$F(2, 58) = 6.00$; $P < 0.01$]. In GEP recorded in Pz electrode, P1N1 amplitude was not significant different between the 3 sucrose concentrations after Bonferroni correction [$F(2, 58) = 3.81$; $P < 0.05$]. In post hoc analyses, P1N1 amplitude was higher when the subjects were stimulated with the 20 g/100 mL sucrose solution than with the 5 g ($P < 0.05$ for Cz and Fz) or 10 g/100 mL sucrose solutions ($P < 0.001$ for Cz and Fz). No significant differences were

Downloaded from http://chemse.oxfordjournals.org/ by guest on May 28, 2016

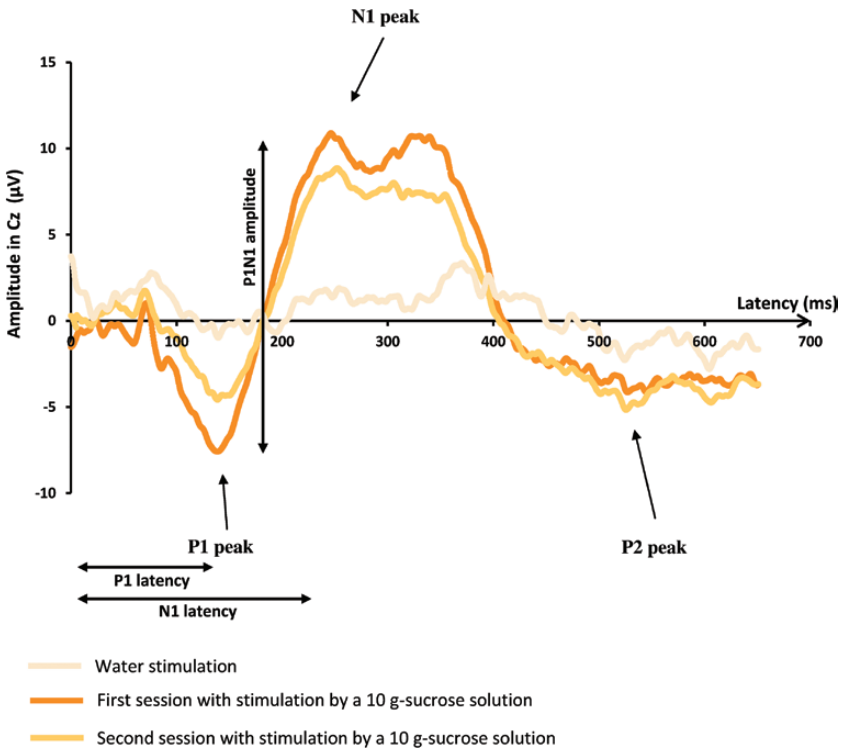


Figure 1. Grand average (average of the responses of all subjects) of GEP: recordings of GEPs in response to water in the one hand, and in response to a 10 g/100 mL sucrose solution, on the Cz electrode, in the subgroup of participants who had replicated measurements on the other hand. The curves show the average of GEPs in response to water stimulation (light orange curve), and after stimulation by the 10 g/100 mL sucrose solution: the orange one corresponds to the average of the first recording session for all the subjects, and the dark orange one represents the average of the second recording session for all the subjects. GEP was defined by 3 peaks: P1 the first positive peak, N1 the higher negative peak, and P2 the second positive peak. The start of the sucrose stimulation was at 0 ms. No GEP was obtained in response to water stimulation. No significant difference in GEP parameters was found between the 2 separate sessions with the sucrose solution.

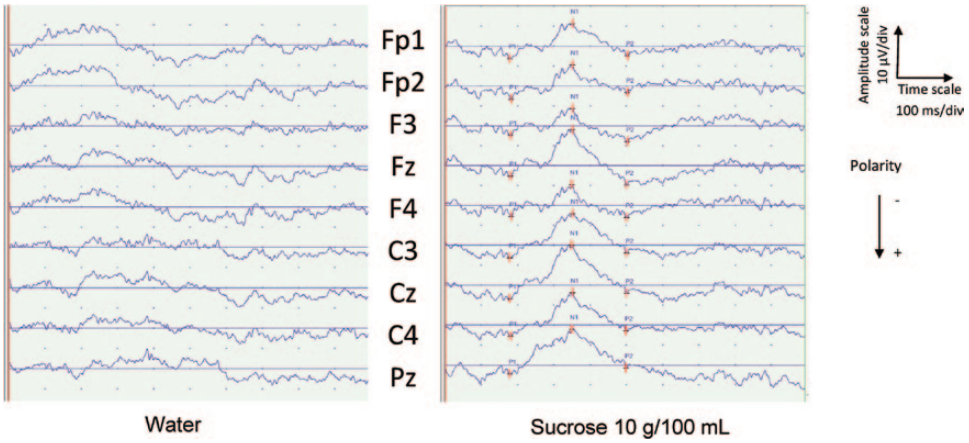


Figure 2. Representative recordings of GEPs: GEP in response to water stimulation and in response to 10 g/100 mL sucrose stimulation in the same female subject, 25 years old (average of 20 stimulations in each figure). The red vertical line corresponds to the start of the stimulation; the small red markers correspond to the detection of the 3 peaks which composed GEPs (P1, N1, and P2); time scale, 1 s; amplitude scale, 10 µV/div; Pz, Cz, C3, C4, Fz, F3, F4, Fp1, and Fp2 correspond to the GEP recording sites.

observed for P1N1 amplitude recorded in Fp1 and Fp2. No significant differences were shown for the P1 or N1 latencies, regardless of the electrode.

Comparison of GEP parameters according to the hedonic value of the sucrose solution

In the 3 groups of subjects formed according to their hedonic values reported for each of the sucrose solutions (VAS), 14 participants preferred the 5 g/100 mL sucrose solution, 7 the 10 g/100 mL and 9 the 20 g/100 mL. Among the subjects who preferred the 5 g sucrose solution, the VAS hedonic value was 7.2 ± 1.3 for the 5 g sucrose solution, 5.5 ± 1.1 for the 10 g sucrose solution and 2.7 ± 1.4 for the 20 g sucrose solution. The hedonic value reported for the 5 g sucrose solution was higher ($P < 0.0001$) than those reported for the others [$F(2, 26) = 228.60$; $P < 0.0001$] (Figure 4). Among the participants who preferred the 10 g sucrose solution, the VAS hedonic value was

Downloaded from http://chemse.oxfordjournals.org/ by guest on May 28, 2016

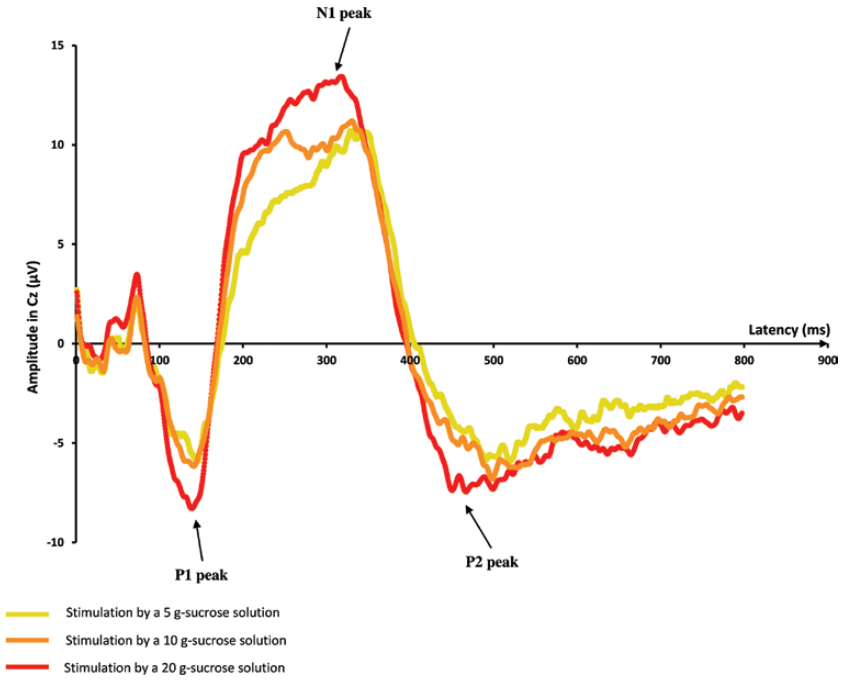
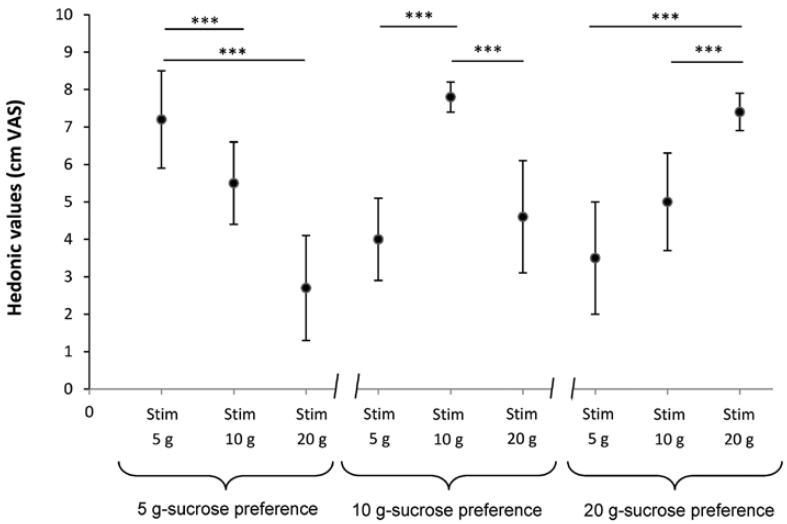


Figure 3. Recordings of GEP in response to the 3 sucrose solutions, on the Cz electrode. The 3 curves show the average of GEPs of the 30 participants after stimulation by the 5 g/100 mL (in yellow) or the 10 g/100 mL (in orange) or the 20 g/100 mL (in red) sucrose solution. GEP was defined by 3 peaks: P1 the first positive peak, N1 the higher negative peak, and P2 the second positive peak. The start of the stimulation was at 0 ms. P1N1 amplitude of GEP recorded in Cz electrode was significantly higher when the subjects were stimulated with the 20 g/100 mL sucrose solution than with the 5 g ($P < 0.05$) or 10 g/100 mL sucrose solutions ($P < 0.001$).



- Hedonic value (cm VAS) of each group of participants in response to a 5 g or 10 g or 20 g/100 mL sucrose stimulation

Figure 4. Mean (±SD) hedonic values reported by all the participants for each of the sucrose solutions via the VAS: 14 participants preferred the 5 g/100 mL sucrose solution, 7 the 10 g/100 mL and 9 the 20 g/100 mL. "stim 5 g," "stim 10 g," and "stim 20 g" correspond to the concentrations of sucrose solutions (per 100 mL of water) used to stimulate the taste receptors of the 30 subjects, and "5 g—10 g—20 g sucrose preference" corresponds to the "hedonic groups" of the subjects. In all the groups, the hedonic value reported by the participants was higher for the sucrose solution they preferred (***$P < 0.0001$).

4.0 ± 1.0 for the 5 g sucrose solution, 7.8 ± 0.4 for the 10 g sucrose solution and 4.6 ± 1.5 for the 20 g sucrose solution. Similarly, the hedonic value reported for the 10 g sucrose solution was higher ($P < 0.0001$) than those reported for the others [$F(2, 12) = 22.75$; $P < 0.001$]. Among the participants who preferred the 20 g-sucrose solution, the VAS hedonic value was 3.5 ± 1.5 for the 5 g sucrose solution, 5.0 ± 1.3 for the 10 g sucrose solution and 7.4 ± 0.5 for the 20 g sucrose solution. The hedonic value reported for the 20 g sucrose solution was higher ($P < 0.0001$) than those reported for the others [$F(2, 14) = 39.17$; $P < 0.0001$].

Downloaded from http://chemse.oxfordjournals.org/ by guest on May 28, 2016

No significant differences were found between the 3 "hedonic groups" with respect to the age ($P = 0.12$), gender ($P = 0.53$), and BMI ($P = 0.27$) of the subjects.

The parameters of the GEPs obtained after stimulation with the 5, 10, and 20 g/100 mL sucrose solutions were then compared between these 3 "hedonic groups." The differences are illustrated in Figure 5, where GEP recorded in Cz electrode after a 20 g sucrose stimulus was shown in the 3 "hedonic groups" of subjects. Differences between these 3 groups were observed concerning the P1N1 amplitudes (Figures 5 and 6). P1N1 amplitude differed significantly between the 3 "hedonic groups" after a 5 g sucrose stimulus for GEP recorded in Cz [$F(2, 27) = 5.29$; $P < 0.01$]; after a 10 g sucrose stimulus for GEP recorded in Pz [$F(2, 27) = 5.54$; $P < 0.01$], Cz [$F(2, 27) = 5.85$; $P < 0.01$], Fz [$F(2, 27) = 5.20$; $P < 0.01$]; and after a 20 g sucrose solution for GEP recorded in the 5 surface electrodes: Pz [$F(2, 27) = 7.49$; $P < 0.01$], Cz [$F(2, 27) = 11.38$, $P < 0.001$], Fz [$F(2, 27) = 14.99$; $P < 0.001$], Fp1 [$F(2, 26) = 9.52$; $P < 0.001$] and Fp2 [$F(2, 25) = 7.94$; $P < 0.01$]. In the post hoc analyses, P1N1 amplitude was significantly greater in the subjects who preferred the 20 g sucrose solution than the subjects who preferred the 10 g or the 5 g sucrose solutions. All the post hoc results are shown in Figure 6.

P1 and N1 latencies did not differ between the "hedonic groups" after a 5, 10 or 20 g sucrose stimulus (data not shown).

Discussion

In this study, we aimed to investigate cerebral processing of hedonic taste in humans using GEPs in response to sweet solutions that differed, first, in intensity and second, in pleasantness ratings. The P1N1 amplitude of GEPs recorded on the Pz, Cz, and Fz electrodes increased with sucrose concentration. The P1N1 amplitude of GEPs also varied with the reported pleasantness of the taste. The subjects who preferred the high-concentration sucrose solution (20 g/100 mL) had higher P1N1 amplitudes of GEP than those in subjects who preferred the low-concentration (5 g) or the moderate-concentration (10 g) solution, regardless of the stimulus concentration (5, 10, or 20 g/100 mL of sucrose solution). These differences were also observed on the Fp1 and Fp2 electrodes with the 20 g sucrose stimulus, but the main differences were shown on the Pz, Cz, and Fz electrodes.

The taste delivery system and GEP recording system used in the present study generated results in accordance with data obtained in other studies (Hummel et al. 2010; Singh et al. 2011; Ohla et al. 2012). The P1N1 amplitude of GEPs was maximal on the Cz electrode (Kobal 1985). This electrode corresponded to the vertex and cerebral central sulcus. Although GEP recording has poor spatial resolution relative to fMRI, which is often used to study hedonic aspects of taste, the advantage lies in its high time resolution (Halpern 2005; Onoda et al. 2005; Ohla et al. 2012; Gemousakakis et al. 2013). The high time resolution of GEPs was reinforced in our study by the precision of our taste delivery system. The high time resolution also allowed us to distinguish between somatosensory and gustatory responses (somesthesic evoked-potential has short latency (Desmedt et al. 1985), whereas gustatory evoked-potential is a cortical potential with a long latency), although we cannot totally exclude the possibility that somatosensory cortical responses contributed slightly to the GEPs (Cerf-Ducastel et al. 2001; Sewards 2004). In fact, previous studies have shown that stimulation of taste receptors with water can activate the primary gustatory cortex (probably in a somatosensory way) (Small et al. 1999; de Araujo et al. 2003; Rolls 2004; de Araujo and Simon 2009). Continuous water stimulation in our experiment was used to attenuate or cancel the somatosensory response (by habituation of the somatosensory system), while preserving the gustatory cortical response, as reported by others (Kobayakawa et al. 1996a; Singh et al. 2011). We used intermittent stimulation with taste solutions which is known to induce a more intense perception

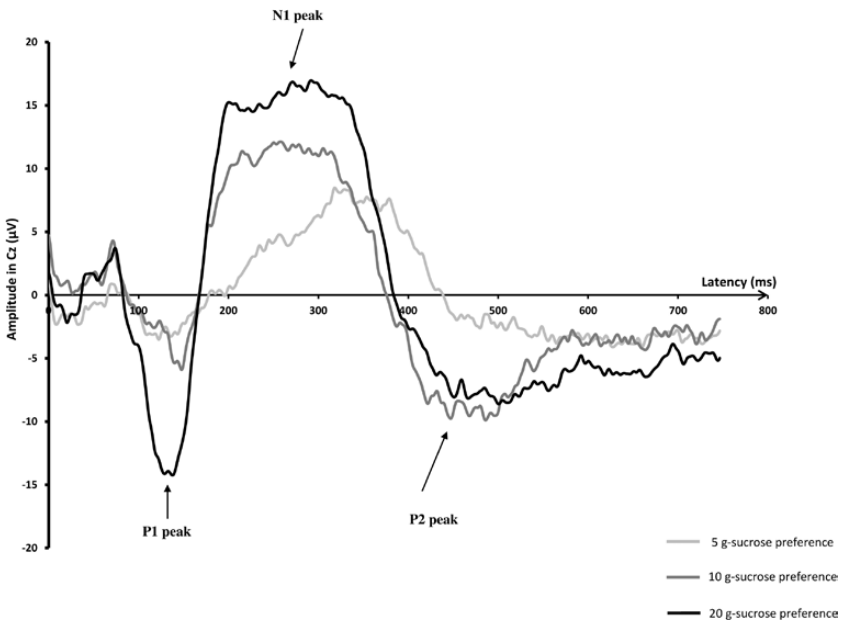


Figure 5. Recordings of GEP in response to a 20 g/100 mL sucrose solution, on the Cz electrode. The 3 curves show the grand average of GEPs of the 30 subjects according to their classification in the 3 "hedonic groups": the light grey curve corresponds to the average of GEPs of the 14 subjects who preferred the 5 g sucrose solution, the dark grey one represents the average of the GEPs of the 7 subjects who preferred the 10 g sucrose solution, and the black one represents the average of the 9 participants who preferred the 20 g sucrose solution. GEP was defined by 3 peaks: P1 the first positive peak, N1 the higher negative peak, and P2 the second positive peak. The start of the stimulation was at 0 ms. P1N1 amplitude of GEP recorded on Cz was significantly greater in the subjects who preferred the 20 g sucrose solution.

Downloaded from http://chemse.oxfordjournals.org/ by guest on May 28, 2016

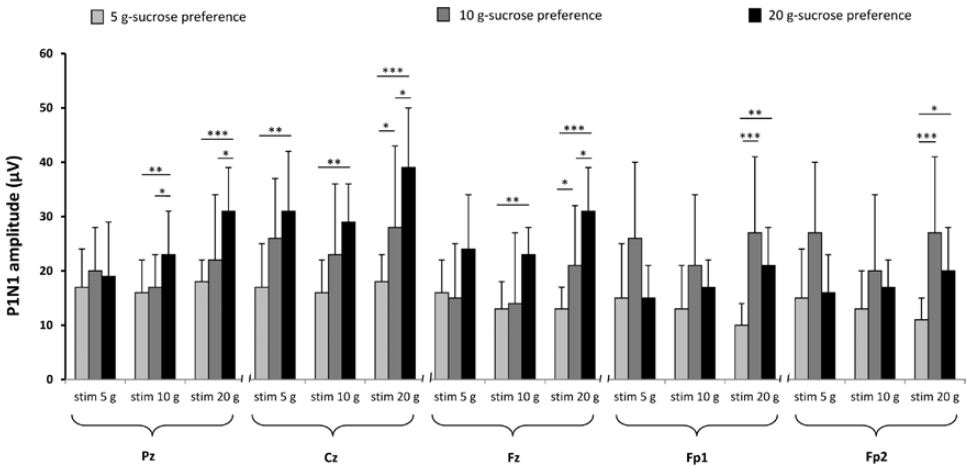


Figure 6. Mean (±SD) P1N1 amplitude of the GEP of the 30 subjects, according to the hedonic value reported for sucrose. Comparisons between the "hedonic groups" obtained with post hoc analyses are expressed as follows: $*P < 0.05$; $**P < 0.01$, $***P < 0.001$. Pz, Cz, Fz, Fp1, and Fp2 correspond to the GEP recording sites. "stim 5 g," "stim 10 g," and "stim 20 g" correspond to the concentrations of the 3 sucrose solutions (per 100 mL of water) used to stimulate the taste receptors, and "5 g—10 g—20 g sucrose preference" correspond to the "hedonic groups" of the subjects. P1N1 amplitudes of the GEP differed significantly between the 3 "hedonic groups" after a 5 g, 10 g or 20 g stimulus, especially for the Pz, Cz, and Fz recording electrodes.

than continuous flow (Ogawa et al. 2005). Although uniform stimulation of a large lingual surface was applied to activate the same oral receptive fields in each subject, we cannot exclude small movements of the tube in the mouth. However, no regional differences in suprathreshold intensity were observed for the sweet taste between subjects in another study (Feeney and Hayes 2014). Finally, the fact that all of the taste stimulations were performed under the same experimental conditions (same protocol, device, solution flow, tube location on the tongue, and surface area on the tongue) ensured the accuracy of the results.

There were no significant differences between the male and female participants in any GEP parameters following sucrose stimulation. This is in accordance with a recent study that tested gustatory function in 90 healthy subjects with the triple drop method (Yang et al. 2010). However, differences between males and females are a matter of debate in the literature. Most studies reported better gustatory function in female than in male subjects (Hummel et al. 1997; Ahne et al. 2000; Gudziol and Hummel 2007); this difference was reflected by higher P1N1 amplitudes and shorter latencies in GEP recordings (Hummel et al. 2010). These discrepancies with our results may be explained by the use of different taste solutions: an aversive one in the work of Hummel et al. (citric acid) and a pleasant one in our study (sucrose). Indeed, sexual hormones can potentially influence taste functions, especially preferences for sucrose (Elliott et al. 2014), and we did not take into account the period of the menstrual cycle in our female subjects.

We observed that the P1N1 amplitudes of GEPs recorded on the Cz and Fz electrodes, and to a lesser degree on the Pz electrode, increased with sucrose concentration. This result can be explained by an enhanced recruitment of neuronal cells when the intensity of the stimulus increases: the more intense the tastant stimulation, the greater the number of activated neuronal cells in the gustatory cortex and the higher the P1N1 amplitude of the GEP. Such a result has already been obtained using sour (Hummel et al. 2010) and salty tastes (Kobayakawa et al. 2008; Singh et al. 2011, Tzieropoulos et al. 2013).

The most noteworthy result concerning the variation of P1N1 amplitudes of GEPs related to the hedonic value of sucrose solutions were observed on Pz, Cz, and Fz and on the frontal electrodes Fp1 and Fp2 to a lesser extent. The cortical correlate of the hedonic value of gustatory signals has never been studied with GEPs in humans using a reliable protocol in which the pleasantness of the taste was evaluated using different concentrations of the same solution. This result was obtained in response to sucrose stimulation. Due to our study's method, we cannot generalize our result to other food preferences (Min and Sakamoto 1998; Katz et al. 2002). A direct link between neural activity recorded by scalp electrodes and neural generators was impossible to establish, because of lack of specific topographic analyses in our study (Murray et al. 2008; Tzieropoulos et al. 2013). However, previous works using methods with high spatial resolution such as magnetoencephalography (MEG) and fMRI can help to explain the possible origin of the GEP peaks. Using simultaneous MEG and GEP recordings, Mizoguchi et al observed that GEPs recorded on Pz, Cz, Fz, T3, and T4 correspond to the activity detected with MEG in the area G (Ogawa et al. 1985), the feet of the pre- and post-central sulci and the central sulcus (Mizoguchi et al. 2002). They indicated that the P1 peak of GEPs reflects the primary gustatory response, whereas N1 and P2 peaks could reflect higher gustatory functions, such as gustatory cognitive processing. Using MEG combined high spatial and temporal resolutions, Kobayakawa et al. placed the location of the human primary gustatory cortex at the transition between the parietal operculum and the insula cortex (Kobayakawa et al. 1996a, 1999, 2005, Ogawa et al. 2005), which corresponds to area G in subhuman primates (Ogawa et al. 1985). The insula is known to give strong responses to sweet taste stimuli (Kinomura et al. 1994; Kobayakawa et al. 1996a; Faurion et al. 1998; O'Doherty et al. 2001; Small et al. 2003; Haase et al. 2009; Rudenga et al. 2010; Veldhuizen et al. 2011), which can vary with the intensity of the solution (Small et al. 2003; Spetter et al. 2010) or with the pleasantness of taste in humans (Small et al. 2003; Menon and Uddin 2010; Frank et al. 2013). Previous studies in rats have also shown that activation of primary gustatory neurons was influenced by the palatability of taste (Fontanini and Katz 2006; Grossman et al. 2008; Sadacca et al. 2012; Jezzini et al. 2013). These previous findings could explain our differential results according to hedonic value of sucrose solutions. However, the majority of previous studies have highlighted the role of the orbitofrontal cortex (Kringelbach et al. 2003; Small et al. 2003; Sewards 2004;

Downloaded from http://chemse.oxfordjournals.org/ by guest on May 28, 2016

Rolls 2004, 2006, 2007, 2008, 2012, 2015) or the ventromedial prefrontal cortex (Rudenga and Small 2013), in hedonic aspects of taste.

Although we could expect subjects who preferred the low sucrose concentration to have greater P1N1 amplitudes of GEPs when they were stimulated with the 5 g/100 mL sucrose solution, we observed the opposite result: the subjects who preferred the high-concentration sucrose solution (20 g/100 mL) had higher P1N1 amplitudes of GEPs than the subjects who preferred the low-concentration sucrose solution (5g/ 100 mL), regardless of the stimulus (5, 10, and 20 g/100 mL sucrose solutions). Different inter-individual palatability coding according to the pleasantness of the sweet taste may explain this result. During infancy and childhood, conditioning to sweet tastes, which is considered an innate human preference, could exist. This conditioning could vary between children and could lead to learning-related changes in the neural gustatory processing of the tastes themselves, such as an increase in synaptic connections due to neural plasticity (Halpern and Tapper 1971; Katz et al. 2001; Yasoshima & Yamamoto 1998; Small et al. 2005; Rolls 2011). Nonetheless, synaptic plasticity has already been shown in taste receptors on the tongue (Lemon and Katz 2007). The disparities in P1N1 amplitude of GEPs could be explained by the number of neuronal cells that are activated by the sucrose solution: the more intense the pleasantness of the taste solution, the greater the number of activated neurons in the gustatory area. However, we could not totally exclude the possible contribution of individual differences in sensitivity of sucrose solutions, which are determined during childhood by genetic and environmental factors, such as ethnic or experiential factors (Mennella et al. 2005; Pepino and Mennella 2005; Kamerud and Delwiche 2007; Ventura and Mennella 2011; Mennella and Bobowski 2015).

In conclusion, using the reliable and safe GEP technique, we have provided an original demonstration of variability of the gustatory response on the Pz, Cz, and Fz electrodes according to a preference for sweetness in humans. Evoked cerebral gustatory activity in response to sucrose stimulation was modified according to the pleasantness of the taste. Further studies are needed to appreciate more precisely if the neural generator recorded by these surface sensors may correspond to the primary gustatory cortex and to understand the associated physiological mechanisms.

Funding

This work was supported by CNRS, INRA, the Dijon Association for Neurosciences (ADSNB), France, as well as the Regional Council of Burgundy (PARI 2).

Conflict of interest

The authors have no conflict of interests to declare.

Acknowledgments

The authors thank the electronic society "BEST Electronics" for designing the taste delivery stimulator. The authors thank Michel Tavan (Centre des sciences du Goût et de l'Alimentation) for his technical help regarding the taste delivery device. The authors thank Philip Bastable for reviewing the English.

References

Ahne G, Erras A, Hummel T, Kobal G. 2000. Assessment of gustatory function by means of tasting tablets. *Laryngoscope*. 110(8):1396–1401.

Cabanac M. 1972. Physiological role of pleasure. *Science*. 173:1103–1107.

Cerf-Ducastel B, Van de Moortele PF, MacLeod P, Le Bihan D, Faurion A. 2001. Interaction of gustatory and lingual somatosensory perceptions at the cortical level in the human: a functional magnetic resonance imaging study. *Chem Senses*. 26(4):371–383.

Critchley HD, Rolls ET. 1996. Hunger and satiety modify the responses of olfactory and visual neurons in the primate orbitofrontal cortex. *J Neurophysiol*. 75(4):1673–1686.

de Araujo IE, Kringelbach ML, Rolls ET, McGlone F. 2003. Human cortical responses to water in the mouth, and the effects of thirst. *J Neurophysiol*. 90(3):1865–1876.

de Araujo IET, Simon SA. 2009. The gustatory cortex and multisensory integration. *Int J Obes (Lond)*. 33:S34–S43.

Desmedt JE, Bourguet M. 1985. Color imaging of parietal and frontal somatosensory potential fields evoked by stimulation of median or posterior tibial nerve in man. *Electroencephalogr Clin Neurophysiol*. 62(1):1–17.

Elliott SA, Ng J, Leow MK, Henry CJ. 2014. The influence of the menstrual cycle on energy balance and taste preference in Asian Chinese women. *Eur J Nutr*. 54(8):1323–1332.

Faurion A, Cerf B, Le Bihan D, Pillias AM. 1998. fMRI study of taste cortical areas in humans. *Ann N Y Acad Sci*. 855:535–545.

Feeney EL, Hayes JE. 2014. Regional differences in suprathreshold intensity for bitter and umami stimuli. *Chemosens Percept*. 7(3–4):147–157.

Fitzsimons M, Sheahan NF, van der Putten W, Malone JF. 1999. The application of d.c. electrical stimulation in evoking and recording gustatory brain potentials. *Physiol Meas*. 20(4):385–400.

Fontanini A, Katz DB. 2006. State-dependent modulation of time-varying gustatory responses. *J Neurophysiol*. 96(6):3183–3193.

Frank S, Kullmann S, Veit R. 2013. Food related processes in the insular cortex. *Front Hum Neurosci*. 7:499.

Franken IH, Huijding J, Nijs IM, van Strien JW. 2011. Electrophysiology of appetitive taste and appetitive taste conditioning in humans. *Biol Psychol*. 86(3):273–278.

Funakoshi M, Kawamura Y. 1971. Summated cerebral evoked responses to taste stimuli in man. *Electroencephalogr Clin Neurophysiol*. 30(3):205–209.

Gemousakakis T, Anninos P, Zissimopoulos A, Seimenis I, Adamopoulos A, Pagonopoulou O, Prassopoulos P, Kotini A. 2013. A study on the age dependency of gustatory states: low-frequency spectral component in the resting-state MEG. *J Integr Neurosci*. 12(4):427–439.

Grossman SE, Fontanini A, Wieskopf JS, Katz DB. 2008. Learning-related plasticity of temporal coding in simultaneously recorded amygdala-cortical ensembles. *J Neurosci*. 28(11):2864–2873.

Gudziol H, Hummel T. 2007. Normative values for the assessment of gustatory function using liquid tastants. *Acta Otolaryngol*. 127(6):658–661.

Haase L, Cerf-Ducastel B, Murphy C. 2009. Cortical activation in response to pure taste stimuli during the physiological states of hunger and satiety. *Neuroimage*. 44(3):1008–1021.

Halpern BP. 2005. Temporal characteristics of human taste judgements as calibrations for gustatory event-related potentials and gustatory magnetoencephalographs. *Chem Senses*. 30(Suppl 1):i228–i229.

Halpern BP, Tapper DN. 1971. Taste stimuli: quality coding time. *Science*. 171:1256–1258.

Hummel T, Erras A, Kobal G. 1997. A new test for the screening of taste function. *Rhinology*. 35:146–148.

Hummel T, Genow A, Landis BN. 2010. Clinical assessment of human gustatory function using event related potentials. *J Neurol Neurosurg Psychiatry*. 81(4):459–464.

Jacquin-Piques A, Gaudillat S, Mouillot T, Gigot V, Meillon S, Leloup C, Penicaud L, Brondel L. 2015. Prandial states modify the reactivity of the gustatory cortex using gustatory evoked potentials in humans. *Front Neurosci*. 9:490.

Jezzini A, Mazzucato L, La Camera G, Fontanini A. 2013. Processing of hedonic and chemosensory features of taste in medial prefrontal and insular networks. *J Neurosci*. 33(48):18966–18978.

Kamerud JK, Delwiche JF. 2007. Individual differences in perceived bitterness predict liking of sweeteners. *Chem Senses*. 32(9):803–810.

Downloaded from http://chemse.oxfordjournals.org/ by guest on May 28, 2016

Katz DB, Nicolelis MA, Simon SA. 2002. Gustatory processing is dynamic and distributed. *Curr Opin Neurobiol*. 12(4):448–454.

Katz DB, Simon SA, Nicolelis MA. 2001. Dynamic and multimodal responses of gustatory cortical neurons in awake rats. *J Neurosci*. 21(12):4478–4489.

Kinomura S, Kawashima R, Yamada K, Ono S, Itoh M, Yoshioka S, Yamaguchi T, Matsui H, Miyazawa H, Itoh H, *et al.* 1994. Functional anatomy of taste perception in the human brain studied with positron emission tomography. *Brain Res*. 659:263–266.

Kobal G. 1985. Gustatory evoked potentials in man. *Electroencephalogr Clin Neurophysiol* 62:449–454.

Kobayakawa T, Endo H, Ayabe-Kanamura S, Kumagai T, Yamaguchi Y, Kikuchi Y, Takeda T, Saito S, Ogawa H. 1996a. The primary gustatory area in human cerebral cortex studied by magnetoencephalography. *Neurosci Lett*. 212(3):155–158.

Kobayakawa T, Endo H, Saito S, Ayabe-Kanamura S, Kikuchi Y, Yamaguchi Y, Ogawa H, Takeda T. 1996b. Trial measurements of gustatory-evoked magnetic fields. *Electroencephalogr Clin Neurophysiol Suppl*. 47:133–141.

Kobayakawa T, Ogawa H, Kaneda H, Ayabe-Kanamura S, Endo H, Saito S. 1999. Spatio-temporal analysis of cortical activity evoked by gustatory stimulation in humans. *Chem Senses*. 24(2):201–209.

Kobayakawa T, Saito S, Goto N, Ogawa H. 2008. Representation of salty taste stimulus concentrations in the primary gustatory area in humans. *Chem Percept*. 1:227–234.

Kobayakawa T, Wakita M, Saito S, Gotow N, Sakai N, Ogawa H. 2005. Location of the primary gustatory area in humans and its properties, studied by magnetoencephalography. *Chem Senses*. 30(Suppl 1):i226–i227.

Kringelbach ML, O'Doherty J, Rolls ET, Andrews C. 2003. Activation of the human orbitofrontal cortex to a liquid food stimulus is correlated with its subjective pleasantness. *Cereb Cortex*. 13(10):1064–1071.

Lemon CH, Katz DB. 2007. The neural processing of taste. *BMC Neurosci*. 8:S5.

Mennella JA, Bobowski NK. 2015. The sweetness and bitterness of childhood: insights from basic research on taste preferences. *Physiol Behav*. 152:502–507.

Mennella JA, Pepino MY, Reed DR. 2005. Genetic and environmental determinants of bitter perception and sweet preferences. *Pediatrics*. 115(2):e216–e222.

Menon V, Uddin LQ. 2010. Saliency, switching, attention and control: a network model of insula function. *Brain Struct Funct*. 214(5–6):655–667.

Min BC, Sakamoto K. 1998. Influence of sweet suppressing agent on gustatory brain evoked potentials generated by taste stimuli. *Appl Human Sci*. 17(1):9–17.

Mizoguchi C, Kobayakawa T, Saito S, Ogawa H. 2002. Gustatory evoked cortical activity in humans studied by simultaneous EEG and MEG recording. *Chem Senses*. 27(7):629–634.

Murray MM, Brunet D, Michel CM. 2008. Topographic ERP analyses: a step-by-step tutorial review. *Brain Topogr*. 20(4):249–264.

O'Doherty J, Rolls ET, Francis S, Bowtell R, McGlone F. 2001. Representation of pleasant and aversive taste in the human brain. *J Neurophysiol*. 85(3):1315–1321.

Ogawa H, Ito S, Nomura T. 1985. Two distinct projection areas from tongue nerves in the frontal operculum of macaque monkeys as revealed with evoked potential mapping. *Neurosci Res*. 2(6):447–459.

Ogawa H, Wakita M, Hasegawa K, Kobayakawa T, Sakai N, Hirai T, Yamashita Y, Saito S. 2005. Functional MRI detection of activation in the primary gustatory cortices in humans. *Chem Senses*. 30(7):583–592.

Ohla K, Busch NA, Lundström JN. 2012. Time for taste—a review of the early cerebral processing of gustatory perception. *Chem Percept*. 5:87–99.

Ohla K, Hudry J, le Coutre J. 2009. The cortical chronometry of electrogustatory event-related potentials. *Brain Topogr*. 22(2):73–82.

Ohla K, Toepel U, le Coutre J, Hudry J. 2010. Electrical neuroimaging reveals intensity-dependent activation of human cortical gustatory and somatosensory areas by electric taste. *Biol Psychol*. 85(3):446–455.

Onoda K, Kobayakawa T, Ikeda M, Saito S, Kida A. 2005. Laterality of human primary gustatory cortex studied by MEG. *Chem Senses*. 30(8):657–666.

Pepino MY, Mennella JA. 2005. Factors contributing to individual differences in sucrose preference. *Chem Senses*. 30(Suppl 1):i319–i320.

Plattig KH, Dazert S, Maeyama T. 1988. A new gustometer for computer evaluation of taste responses in men and animals. *Acta Otolaryngol Suppl*. 458:123–128.

Rolls ET. 2004. The functions of the orbitofrontal cortex. *Brain Cogn*. 55(1):11–29.

Rolls ET. 2005. Taste, olfactory, and food texture processing in the brain, and the control of food intake. *Physiol Behav*. 85(1):45–56.

Rolls ET. 2006. Brain mechanisms underlying flavor and appetite. *Phil Trans R Soc B*. 361:1123–1136.

Rolls ET. 2007. Sensory processing in the brain related to the control of food intake. *Proc Nutr Soc*. 66(1):96–112.

Rolls ET. 2008. Functions of the orbitofrontal and pregenual cingulate cortex in taste, olfaction, appetite and emotion. *Acta Physiol Hung*. 95(2):131–164.

Rolls ET. 2011. Chemosensory learning in the cortex. *Front Syst Neurosci*. 5:78.

Rolls ET. 2012. Taste, olfactory and food texture reward processing in the brain and the control of appetite. *Proc Nutr Soc*. 71(4):488–501.

Rolls ET. 2015. Taste, olfactory, and food reward value processing in the brain. *Prog Neurobiol*. 127–128:64–90.

Rudenga K, Green B, Nachtigal D, Small DM. 2010. Evidence for an integrated oral sensory module in the human anterior ventral insula. *Chem Senses*. 35(8):693–703.

Rudenga KJ, Small DM. 2013. Ventromedial prefrontal cortex response to concentrated sucrose reflects liking rather than sweet quality coding. *Chem Senses*. 38(7):585–594.

Sadacca BF, Rothwax JT, Katz DB. 2012. Sodium concentration coding gives way to evaluative coding in cortex and amygdala. *J Neurosci*. 32(29):9999–10011.

Saito S, Endo H, Kobayakawa T, Ayabe-Kanamura S, Kikuchi Y, Takeda T, Ogawa H. 1998. Temporal process from receptors to higher brain in taste detection studied by gustatory-evoked magnetic fields and reaction times. *Ann N Y Acad Sci*. 855:493–497.

Sewards TV. 2004. Dual separate pathways for sensory and hedonic aspects of taste. *Brain Res Bull*. 62(4):271–283.

Singh PB, Iannilli E, Hummel T. 2011. Segregation of gustatory cortex in response to salt and umami taste studied through event-related potentials. *Neuroreport*. 22(6):299–303.

Small DM, Gregory MD, Mak YE, Gitelman D, Mesulam MM, Parrish T. 2003. Dissociation of neural representation of intensity and affective valuation in human gustation. *Neuron*. 39(4):701–711.

Small DM, Zald DH, Jones-Gotman M, Zatorre RJ, Pardo JV, Frey S, Petrides M. 1999. Human cortical gustatory areas: a review of functional neuroimaging data. *Neuroreport*. 10(1):7–14.

Small DM, Prescott J. 2005. Odor/taste integration and the perception of flavor. *Exp Brain Res*. 166(3-4):345–357.

Spetter MS, Smeets PA, de Graaf C, Viergever MA. 2010. Representation of sweet and salty taste intensity in the brain. *Chem Senses*. 35(9):831–840.

Tzieropoulos H, Rytz A, Hudry J, le Coutre J. 2013. Dietary fat induces sustained reward response in the human brain without primary taste cortex discrimination. *Front Hum Neurosci*. 7:36.

Veldhuizen MG, Albrecht J, Zelano C, Boesveldt S, Breslin P, Lundström JN. 2011. Identification of human gustatory cortex by activation likelihood estimation. *Hum Brain Mapp*. 32(12):2256–2266.

Ventura AK, Mennella JA. 2011. Innate and learned preferences for sweet taste during childhood. *Curr Opin Clin Nutr Metab Care*. 14(4):379–384.

Wada M. 2005. Evoked response to taste stimulations. *Int Tinnitus J*. 11(1):43–47.

Yang L, Wei Y, Yu D, Zhang J, Liu Y. 2010. Olfactory and gustatory function in healthy adult Chinese subjects. *Otolaryngol Head Neck Surg*. 143:554–560.

Yasoshima Y, Yamamoto T. 1998. Short-term and long-term excitability changes of the insular cortical neurons after the acquisition of taste aversion learning in behaving rats. *Neuroscience*. 84(1):1–5.

Downloaded from http://chemse.oxfordjournals.org/ by guest on May 28, 2016

Partie V

Cerebral gustatory activation in response to long-chain fatty acids using gustatory evoked potentials in humans

Article en voie de soumission

Dans cette troisième étude, nous avons évalué la réponse cérébrale après stimulation gustative par des acides gras à longue chaine.

La plupart des aliments gras ont une valeur calorique élevée, et la texture grasse est reconnue pour majorer la valeur hédonique des aliments (Drewnowski 1998). Les acides gras forment en effet avec les sucres les composants majoritaires des aliments palatables de forte densité énergétique. L'activité cérébrale en réponse à la texture grasse des aliments a déjà été étudiée en électrophysiologie chez les primates non humains (Rolls et al. 1999, Verhagen et al. 2003, 2004) et en imagerie fonctionnelle chez l'Homme (de Araujo et Rolls 2004, Grabenhorst et al. 2010, Stice et al. 2013). Ainsi, chez les macaques, les neurones de l'insula, de l'opercule frontal et du cortex orbito-frontal répondent, de façon claire, à la texture grasse et non au « goût du gras » (Rolls et al. 1999, Verhagen et al. 2003, 2004). Chez l'Homme, les résultats sont discordants. En effet, certains auteurs suggèrent une activation plus importante des régions cérébrales somatosensorielles par les aliments gras (aires sensibles à la texture des corps gras), par rapport aux régions impliquées dans le système de récompense lié à la prise alimentaire (Stice et al. 2013), alors que d'autres évoquent un rôle des acides gras dans le contrôle hédonique de la prise alimentaire par activation des cortex orbito-frontal et cingulaire antérieur (de Araujo et Rolls 2004, Grabenhorst et al. 2010).

En outre, plusieurs travaux récents suggèrent le rôle des acides gras à longue chaine en tant que sixième saveur primaire, grâce, entre autres arguments, à l'identification de deux récepteurs aux acides gras à longue chaine, CD 36 et GPR 120, au niveau des papilles gustatives chez les animaux (Laugerette et al. 2005, Gaillard et al. 2008, Cartoni et al. 2010, Martin et al. 2011) et chez l'Homme (Simons et al. 2011, Galindo et al. 2012).

Ainsi, nous avons fait l'hypothèse que des potentiels évoqués gustatifs semblables à ceux enregistrés en réponse à une saveur primaire connue (sucré, salé, acide, amer ou umami) pouvaient être observés en réponse à une stimulation par des acides gras à longue chaine, et que les potentiels évoqués ainsi enregistrés pouvaient varier selon l'intensité et la valeur hédonique de la solution.

Nos objectifs dans cette troisième étude ont donc été, tout d'abord, d'enregistrer des potentiels évoqués gustatifs en regard des aires gustatives cérébrales, en réponse à une stimulation des récepteurs gustatifs par une solution d'acides gras à longue chaine, puis de corréler les potentiels évoqués obtenus à l'intensité et à la valeur hédonique de la solution d'acides gras, et enfin, de les comparer à des potentiels évoqués enregistrés chez les mêmes sujets en réponse à une stimulation par des saveurs primaires connues (saccharose et chlorure de sodium).

Pour ce faire, 18 sujets jeunes, de sexe masculin, ont été inclus. Chaque sujet a bénéficié d'un enregistrement de potentiels évoqués gustatifs en réponse à des solutions de différentes concentrations d'acides gras à longue chaine, de chlorure de sodium, et de saccharose.

Cerebral gustatory activation in response to long-chain fatty acids using gustatory evoked potentials in humans

Agnès JACQUIN-PIQUES[1 2]*, Emilie SZLEPER[1], Thomas MOUILLOT[1 3], Gaspard VAGNE[1], Corinne LELOUP[1], Maurice GIROUD[2], Luc PENICAUD[1], Sophie NICKLAUS[1], Laurent BRONDEL[1 3]

1. *Centre des Sciences du Goût et de l'Alimentation, CNRS, INRA, Univ. Bourgogne Franche-Comté, F-21 000 Dijon, France*
2. *Department of Clinical Neurophysiology – University Hospital – 14, Rue Paul Gaffarel – 21 000 Dijon, France*
3. *Department of Hepato-gastro-enterology – University Hospital – 14, Rue Paul Gaffarel – 21 000 Dijon, France*

*corresponding author: Agnès JACQUIN-PIQUES

Centre des Sciences du Goût et de l'Alimentation, UMR 6265 CNRS – 1324 INRA – Univ. Bourgogne Franche-Comté, 9E Boulevard Jeanne d'Arc – 21 000 Dijon, France

Tel: 00.33.3.80.29.59.02 Fax: 00.33.3.80.29.33.15

Mail: agnes.jacquin-piques@chu-dijon.fr

Abstract

There is some evidence of specific oro-detection of long-chain fatty acids (LCFA) in rodents and humans (specific receptors in the tongue, lipase activity in saliva), whereas in macaques and humans, some neurons of the insula and orbito-frontal cortices might respond to fat by encoding its texture and not its taste. New data are needed to know if fatty acids could be considered a primary taste. The aim of this study was to record gustatory evoked potentials (GEPs) in response to LCFA solutions, and to compare these with GEPs obtained after stimulation with sweet and salty tastes. Eighteen healthy men were randomly stimulated with solutions of fatty (linoleic acids), sweet (sucrose) and salty (NaCl) tastes. Fourteen men were stimulated with a paraffin oil mixture without LCFA, and six subjects were stimulated by water, as control recordings. GEPs were recorded with EEG electrodes at Cz, Fz, Pz, Fp1 and Fp2 (10/20 system). GEPs were observed in response to LCFA in all participants. GEP characteristics did not differ between the taste solutions, or between the concentrations of the taste solutions, or between hedonic values of the stimuli. No GEP in response to paraffin oil and water was detected. These results demonstrated for the first time that fatty acids are able to directly activate not only the somatosensory system, but also the gustatory cortex. Recording GEPs in response to LCFA could reinforce the hypothesis that fatty acids could be the sixth primary flavour.

Key-words: Gustatory evoked potentials – long-chain fatty acids – linoleic acid – paraffin oil - primary taste

Introduction

The gustatory processing system encodes the quality (sweet, salty, bitter, sour, umami), intensity and palatability of a sensory stimulus (Cabanac 1971; Katz et al. 2002; Small et al. 2003). A fatty texture as well as other textural properties can increase the palatability of food, all the more so as fat is often associated with high-energy density foods (Drewnowski 1998). It is important to understand the representation of fat in the brain, because overeating high-energy density fatty foods is common in obese humans (McCrory et al. 1999, Rolls 2000).

The cerebral representation of the fatty texture of food has already been studied using neurophysiological investigations in macaque monkey (Rolls et al. 1999, Verhagen et al. 2003, 2004) and functional magnetic resonance imaging (fMRI) in humans (de Araujo and Rolls 2004, Grabenhorst et al. 2010, Stice et al. 2013). In the macaque monkey, some neurons of the anterior insular and frontal opercular cortices (described as the primate primary taste area) responded to fat in the macaque mouth by encoding its texture and not its taste, because similar responses of the same neurons were observed using stimulation by nonfat oils (Verhagen et al. 2004). It is known that the primate primary taste cortex represents not only taste but also information about the non-taste properties of food, such as its viscosity, texture, grittiness or temperature (Rolls 2006, 2007, 2011, 2012, 2015). Other findings in non human primates based on recordings from single neurons provide evidence that neurons of the orbitofrontal cortex (described as the secondary taste area) respond to the oral texture of fat, sensed by the somatosensory system: the response of orbitofrontal neurons to an oral fat stimulus (oil composed of free and conjugated linoleic and lauric acids or glyceryl trioleate) was the same as that to

substances with a similar texture but different chemical composition, such as mineral, silicone or paraffin oils (Rolls et al. 1999, Verhagen et al. 2003). In humans, the results about the representation of fat in the brain are not as clear as those in non-human primates. One previous study using fMRI observed reported lower activation of the gustatory and reward cerebral regions following a fatty stimulus than that with sugar, suggesting that fatty foods activate somatosensory cerebral regions more than taste and reward areas (Stice et al. 2013). However, other studies highlighted cerebral activation by fatty food in the orbito-frontal and cingulate cortices, suggesting that fatty acids play a role in the hedonic control of food intake (de Araujo and Rolls 2004, Grabenhorst et al. 2010, Eldeghaidy et al. 2011).

In a different way, other data demonstrated that long-chain fatty acids (LCFA) could be detected directly through specific receptor located in the mouth, as is the case for sweet, salty, bitter, sour and umami tastes. In fact, it has recently been observed that lipase activity was present in the oral cavity in rodents (Kawai and Fushiki 2003) and in humans (Pepino et al. 2012), which is an argument for oral sensitivity to fat. Moreover, two kinds of lipid-sensors, CD36 and GPR120, have been discovered in the gustative papillae and seem to be involved in the perception of LCFA in mice (Laugerette et al. 2005, Gaillard et al. 2008, Cartoni et al. 2010, Martin et al. 2011) and humans (Simons et al. 2011, Galindo et al. 2012). However, there is not sufficient evidence to define fatty taste as a primary taste (Mattes 2011). Since oro-sensory perception of LCFA seems to be uncertain humans, it remains a matter of debate (Mattes 2011, Stewart et al. 2011, Fushiki 2014, DiPatrizio 2014). Consequently, new arguments are required to bring evidence of specific oro-detection of LCFA in humans.

We published recently a reliable method to record Gustatory Evoked Potentials (GEPs) (Jacquin-Piques et al. 2016a, 2016b). GEP recordings are a non-invasive method with high time resolution to study the gustatory pathway (Ohla et al. 2012). GEPs have already been obtained in response to primary taste (salty, sweet, sour, bitter and umami) solutions (Ohla et al. 2012, Jacquin-Piques et al. 2016a, 2016b). In the present study, we hypothesized that GEPs could be obtained in response to LCFA solution, with the same characteristics as GEPs in response to primary taste stimuli. Recording GEPs in response to LCFA could be an objective argument to demonstrate the activation of the gustatory pathway by LCFA. We also made the hypothesis that GEPs in response to LCFA could change according to the intensity and the hedonic value of the stimulus, in reference to our previous report (Jacquin-Piques et al. 2016b).

Therefore, we aimed to record GEPs in response to LCFA solutions applied in the oral cavity in healthy subjects. If GEPs were present, we aimed to compare them according to the intensity and the hedonic value of the fatty stimulus, and then with GEPs obtained in response to primary tastes.

Methods

Subjects

Thirty-eight healthy men were enrolled in this study. The mean age and body mass index (BMI) were 22 ± 2 years old (range: 19-34 years old) and 23 ± 3 kg/m², respectively.

All of the subjects were non-smokers or mild smokers who had not smoked during the day before GEP recordings. Heavy smokers (20 or more cigarettes per day) were not included. None of the subjects had oral, dental or neurological disorders or specific medical histories. Subjects who were currently undergoing medical treatment and obese subjects were excluded.

Ethical approval

The subjects were informed about the nature and aims of the experiments and provided informed consent. The study was approved by the regional Ethics Committee of Burgundy, France, in accordance with the latest revision of the Declaration of Helsinki and European Law (ISO EN 14155).

Solutions

The taste stimuli consisted of LCFA, Sodium Chlorure (NaCl) and sucrose solutions.

NaCl and sucrose were diluted in Evian water on the same day as GEPs recordings. Evian water, which is almost deionized, was used as the control solution.

The preparation of the LCFA emulsion was described elsewhere (Chevrot et al. 2014). Linoleic acids (LA) were chosen because the Western diet is characterized by an overconsumption of LA, and because they are known to bind and activate lipid receptors CD36 and GPR120 in gustatory papillae (Baillie et al. 1996, Hirasawa et al. 2005). Briefly, LA (Sigma Aldrich) oil-in-water emulsions (LA emulsions) were prepared in a solution of 5% acacia gum (Fluka), 5% paraffin oil (Cooper) and 0.01% EDTA (VWR international) diluted in Evian mineral water. A mixture of paraffin oil and acacia gum without LA was used as a control solution (non-LA emulsion), to limit differences in viscosity and lubricity between control and taste solutions, which could be detected by the subjects (LA and control solutions had similar viscosities, which were checked before experiments). LA and control emulsion experiments were performed using freshly prepared emulsions and 24h-old emulsions to assess the stability of the emulsions.

Eighteen subjects were investigated in six sessions separated by an interval of at least one day. Each session corresponded to a specific stimulus quality and concentration, which was randomly assigned. Each stimulus was applied in two different concentrations: 0.25% and 1% linoleic acids solutions, which were higher than the LA threshold (Chevrot et al. 2014), 5 and 20 g of sucrose per 100 mL of water, 0.5 and 2 g of NaCl per 100 mL of water.

Fourteen subjects were investigated in a control session of GEP recordings with the non-La emulsion. In this case, the experimental protocol was similar and the non-LA emulsion was present in both the tubes and was therefore used as the stimulus. Six other subjects were investigated in another control session with water alone (same stimulation and recording methods as with GEPs in response to taste

163 solution). Previous studies using our stimulating protocol of GEPs did not observe
164 inter-individual differences in GEPs (Jacquin-Piques et al 2016a, 2016b).

165

166 **Experimental design**

167 The taste delivery system has been detailed in previous studies (Jacquin-
168 Piques et al. 2016a, 2016b). Control and taste solutions were driven through the
169 system by compressed air. Two parallel silicone tubes were used; one for the control
170 solution and the other for the taste solution. Switching between the control and taste
171 solutions was performed by two electromagnetic valves controlled by an electronic
172 device. This electronic device (stimulator) sent a signal to the computer software
173 (SystemPLUS EVOLUTION, 2007 Micromed S.p.A) when the taste solution was
174 administered (with one millisecond precision), resulting in a precise time recording of
175 the GEPs. Participants put the two parallel tubes, one for the taste solution and one
176 for the control solution, on the middle of their tongue in their mouth. Air was purged
177 from the taste delivery system to avoid delaying stimulus presentation.

178 The ends of the semi-rigid tubes (silicone tubing, P/N 10025-02S, Bio-Chem
179 valve) were placed 1.5 ± 0.5 cm from the dental arch on the midline of the tongue
180 (same distance for each subject). Due to their rigidity, the tubes could not deviate
181 from this position. Solutions were delivered to the tongue through a hole at the end of
182 each tube. A taste solution was intermittently delivered through the first tube (flow
183 rate = 200 mL/h). During the period without the taste solution, a control solution
184 (water or paraffin oil) was continuously delivered through the second tube (flow = 100
185 mL/h) to minimize the likelihood that the subjects would feel different sensations from
186 the injections from the two tubes. A 200 mL/h flow rate was chosen for the taste

187 solution because it allowed uniform stimulation of a large lingual surface (21 to 24
188 cm^2, tested just after stimulation of the tongue using a methylene blue solution in a
189 preliminary study), and so that the same oral receptive fields were activated in each
190 subject. A 100 mL/h flow rate was chosen for the water because it did not induce
191 somatosensory differences compared to the flow rate of 200 mL/h, and it did not
192 oblige participants to swallow frequently, which could generate artefacts in the GEP
193 recording. This was tested in a preliminary study and verified in the control
194 recordings.

195

196 **Stimulation**

197 All of the sessions were conducted at the same time of day, 2-4 hours after
198 lunch. The subjects were asked not to eat or drink anything except water during the
199 time between lunch and the GEP recording. One session lasted approximately 40
200 min: 20 min to prepare for the GEP recording and 20 min for the GEP recording itself.
201 In each session, the stimulus was presented for 1 second 20 times. Each stimulus
202 was separated by a 1-minute interval of water solution.

203 During the GEP recordings, the subjects listened to quiet music through their
204 headphones to mask the switching clicks of the electromagnetic valves. No evoked
205 potentials were recorded in our experiment in response to quiet music (checked with
206 control GEP recordings). The subjects also had to close their eyes to avoid light
207 stimulation, and to wear a nose clip for each of the taste stimulations in order to avoid
208 retronasal olfaction, because LA solutions can activate olfactory receptors (Ramirez
209 1993).

After the GEPs recordings performed with the taste solutions, the subjects were asked to rate the hedonic value and the perceived intensity of each solution using a 10 cm visual analogue scale (VAS) anchored by “not at all” and “extremely” at its extremities. They had to respond to the following questions: “How palatable was the taste solution?” and “How intense was the taste solution?”. The subjects were also asked for their food preferences for salty, sweet and fatty foods, using PrefQuest test (Deglaire et al. 2012).

GEP recording and data analysis

Electroencephalographic (EEG) measurements were recorded according to the international 10-20 system using a conventional EEG recording system. Nine sites were recorded by surface electrodes defined by their scalp topography, as described elsewhere (Jacquin-Piques et al. 2016a, 2016b): centro-parietal electrode Pz, central electrode Cz and frontal electrodes Fz, Fp1, Fp2. The electrodes were referenced against linked earlobes (ear clip electrodes enfolded by Ag, 10 mm diameter - SystemPLUS EVOLUTION). The ground electrode was placed on the forehead. Disposable cup electrodes enfolded by Ag-AgCl (6 mm diameter), with a long polyurethane cable (SystemPLUS EVOLUTION) were used. Electrodes were placed after using first a pumice paste and then a conductive and adhesive paste.

The EEG measurements were amplified, filtered and digitized using Micromed software (SystemPLUS EVOLUTION, 2007 Micromed S.p.A), as follows: time constant, 1 s; sampling frequency, 2048 Hz; 200 Hz low-pass filter; 0.4 Hz high-pass filter; 50 Hz filter. GEPs were averaged after each recording session (average of 20 stimuli). No baseline correction was applied during averaging.

GEP analysis was performed with the same software. Artifact corrections were applied during this analysis. No contamination due to alpha waves was noted since baseline cortical activity in participants with eyes closed was mainly noted in occipital recordings. Moreover, averaging decreased alpha wave contamination. None of the recordings was rejected. GEP was defined by three peaks, as described in previous studies (Jacquin-Piques et al. 2016a, 2016b): P1 the first positive peak, N1 the higher negative peak and P2 the second positive peak. P1 latency (in ms), N1 latency (in ms) and P1N1 amplitude (in µV) of the GEPs were registered for each recorded electrode. The P1 latency was defined as the time between stimulus delivery and the potential positive peak P1. The N1 latency was defined as the time between stimulus delivery and the potential's negative peak. The amplitude of each response was calculated as the difference between the first positive and the negative peaks (P1N1 amplitude). The positive peak corresponded to the peak pointing down whereas the negative peak corresponded to the peak pointing up. The software first averaged the GEPs (n=20) and then detected the peaks. The GEP recordings were then analyzed by the same well-trained neurophysiologist and were processed with a standard and consistent method of EEG analysis, regardless of the quality and intensity of the taste solution and the hedonic value noted by the subject. The neurophysiologist was blinded to the taste solution applied. Only six GEP recordings in Fp1 and Fp2 (five in response to salty stimulus and one in response to sweet stimulus) and one GEP recording in Pz (in response to sweet stimulus) were not analyzed because of artifacts. Due to constraints inherent to our software, pre-stimulus cerebral activity was not available.

259 **Statistical analysis**

260 At the end of the recordings for each stimulus, an average of the responses of
261 all subjects was made: it was called the “grand average” (see Figures 1 and 4).

262 Food preferences (sweet, salty or fatty food), which were qualitative variables,
263 were expressed as percentages. P1 latency, N1 latency, P1N1 amplitude of each
264 GEP and the VAS results (for hedonic value and perceived intensity of the solutions)
265 were expressed as means and standard deviations. These variables were compared
266 according to the taste solutions using one-way ANOVA for repeated measures. The
267 VAS results and the food preferences were included in other statistical models as
268 confounding factors, using two-way ANOVA for repeated measures. A p-value below
269 0.05 was considered statistically significant (preliminary results).

270 SAS 9.2 software (SAS Institute Inc, Cary, North Carolina) was used for all
271 analyses.

272

273

274

275

276

277

278

Results

Description of cerebral recordings in response to LA emulsion, non-LA emulsion and water.

GEPs were observed in response to LA emulsions, in all subjects, in all the recording electrodes. The mean values (± SD) of GEP parameters recorded by the Cz electrode in response to LA emulsion (0.25 and 1 %) are described in Table 1. The grand average of GEPs recorded in the Cz electrode in response to LA is shown in Figure 1.

Among the subjects who were stimulated with non-LA emulsion, no GEP was recorded whatever the electrode. No GEP was observed in response to water.

An early cerebral response was recorded by the scalp electrodes Pz, Cz and Fz in response to water, non-LA emulsion and LA-emulsions (0.25 and 1 %). The characteristics of this early response were as follows, with higher amplitude in Pz: the initial latency was 52.9 ± 15.1 ms in Pz, 51.6 ± 15.9 ms in Cz, 55.8 ± 14.9 ms in Fz and the amplitude was 7.4 ± 3.5 µV in Pz, 4.2 ± 2.6 µV in Cz and 4.2 ± 2.4 µV in Fz.

Figure 1 shows the evoked potentials recorded in response to water and non-LA emulsion, in contrast with those recorded in response to LA emulsions.

Food preferences and VAS results for perceived intensity and hedonic value of the taste solutions

Among the 18 subjects who were stimulated by LA emulsion, 10 (55%) preferred sweet food, 5 (28%) preferred salty food, and the others (17%) preferred fatty food.

The VAS results about the perceived intensity of taste solutions are described in figure 2. The 5 g sucrose, 0.5 g NaCl and 0.25% LA solutions on the one hand, the 20 g sucrose, 2 g NaCl and 1% LA solutions on the other hand were perceived at the same intensity by the subjects. The 20 g sucrose solution was perceived to be more intense than the 5 g solution ($p < 0.05$). The 2 g NaCl and the 1% LA solutions tended to be perceived as being more intense than the 0.5 g NaCL and the 0.25% LA solutions respectively, but the differences did not reach significance ($p = 0.06$ for salty solutions ; $p = 0.12$ for fatty solutions).

The VAS results about the hedonic value of taste solutions are described in figure 3. Both the 5 g and 20 g sucrose solutions were more pleasant than the salty and fatty solutions ($p < 0.01$ or $p < 0.001$ according to the taste solution). The hedonic values did not differ between NaCl and LA solutions, whatever the concentration.

322 **Comparisons of GEP parameters between the different quality, intensity**
323 **and hedonic value of taste solutions**

324 Grand averages of GEPs recorded in Cz in response to the different taste
325 stimulations are presented in figure 4. Table 1 shows the mean values (± SD) of
326 GEPs parameters recorded by the Cz electrode, in response to the six taste stimuli.

327 P1 latencies, N1 latencies and P1N1 amplitudes did not differ between the
328 different taste solutions, or between the concentrations of the taste solutions, or
329 between the hedonic value of the stimuli ($p > 0.05$ for GEPs parameters recorded by
330 all the scalp sensors). An early evoked response was observed in all the subjects, in
331 response to the six taste stimuli, and was similar to the response obtained after
332 stimulation by non-LA emulsion.

333 No difference in GEP parameters was observed according to perceived
334 intensity and hedonic values of the solutions as well as to food preferences.

335

336

337

338

339

340

341

342

Discussion

In this study, we aimed to investigate GEPs in response to LCFA solutions applied in the oral cavity. We observed that GEPs in response to LA (LCFA) were recorded in the Pz, Cz, Fz, Fp1 and Fp2 scalp sensors in all the subjects, whereas no GEP was obtained in response to non-LA emulsion or water. The characteristics of GEPs in response to fatty acids (P1 and N1 latencies and P1N1 amplitudes) were similar to those obtained after taste stimulation by sucrose and sodium chloride, regardless of the concentrations of the sweet, fatty and salty solutions.

This is the first study to record GEPs in response to LA. To our knowledge, only GEPs in response to sweet, salty, bitter, sour and umami stimuli have been recorded so far (Ohla et al. 2012, Jacquin-Piques et al. 2016a, 2016b). The method used for taste stimulation and GEP recording was checked in pilot studies and published elsewhere (Jacquin-Piques et al. 2016a, 2016b). Furthermore, the GEP parameters (P1 latency, N1 latency and P1N1 amplitude) obtained after stimulation with the sucrose solutions in the present observation were similar to those recorded in our previous studies with the same experimental method and similar taste solutions (Jacquin-Piques et al. 2016a, 2016b), which strengthens the reliability of the methods and allows us to compare GEP parameters recorded in different subjects.

Besides the few limits inherent to our experimental design which have been presented elsewhere (Jacquin-Piques et al. 2016a, 2016b), some specific limitations were taken into account in the methods or in the analysis of this study to minimize bias. First, active moderate smokers, who had not smoked during the day before the GEP recordings, were included as non-smokers. As shown in previous data, only

heavy smoking alters gustatory pathways, (Vennemann et al. 2008) and GEPs obtained in response to salty and sweet solutions were similar in moderate smokers and non-smokers (personal unpublished data). Second, the gustatory thresholds for salty, sweet and LA solutions were not determined before GEP recording, but the concentrations of the solutions used were higher than the known gustatory thresholds (Yamauchi et al. 2002, Running and Mattes 2014). Using high taste concentrations could explain the fact that subjects perceived similar solution intensities for NaCl and LA stimuli, even though the concentrations were different. In fact, when taste concentrations are too high, subjects cannot perceive increasing intensities, because the perceived intensity increases to a hypothetical asymptote (Low et al. 2014). However, the similarities in perceived intensities between the slight taste concentrations on the one hand (NaCl 0.5 g/100 mL, sucrose 5 g/100 ml and 0.25 % LA), and the strong taste concentrations on the other hand (NaCl 2 g/100 mL, sucrose 20 g/100 ml and 1 % LA) allowed us to compare GEPs according to these solutions reliably.

Several main results are underlined in this study.

An early cerebral response, with a latency of around 50 ms, was observed after water, LA and non-LA emulsions. This early response might indicate a somesthesic evoked response due to the solution on the tongue. In fact, the latency and amplitude of this response are close to those observed in well-known somesthesic evoked potentials (Desmedt et al. 1985).

In contrast, the presence of GEPs after LA emulsion and the absence of identifiable GEPs after non-LA emulsion demonstrated for the first time that fatty

391 acids are able to directly activate not only the somatosensory system, but also the
392 gustatory cortex. Data from the previous literature, in which neurophysiological
393 investigations were conducted in macaque monkeys and fMRI in humans, were not in
394 agreement with this result, because they observed the same responses of orbito-
395 frontal neurons to oral fatty stimulus (linoleic and lauric acids) and to stimulation with
396 substances with a similar texture without fatty acids (mineral, silicone or paraffin oils)
397 (Rolls et al. 1999, Verhagen et al. 2003). They also observed that some neurons of
398 the anterior insula and frontal opercular cortex responded to fat by encoding its
399 texture and viscosity and not its taste (Verhagen et al. 2004). As there is an overlap
400 between the somatosensory and gustatory cortex in the brain of macaque monkeys
401 and humans, it may be difficult to distinguish between somesthesic and gustatory
402 responses using fMRI. Nonetheless, three other studies underlined a specific role of
403 fatty acids on orbito-frontal and cingulate cortices in the hedonic control of food
404 intake in humans (de Araujo and Rolls 2004, Grabenhorst et al. 2010, Eldeghaidy et
405 al. 2011). Hence, GEPs recorded in response to fatty acids and not to paraffin oil
406 stimulation could reinforce the hypothesis that fatty acids could be the sixth primary
407 flavour. In fact, seven basic conditions are required to consider an oro-sensation as a
408 primary taste (Besnard 2016): the presence of an effective stimulus, a
409 chemoreception system, a signalling cascade, a neural activation, a physiological
410 impact, a regulation system and a specific taste sensation. GEPs recorded in
411 response to fatty acids in the present study bring some evidence of neural activation
412 of fatty acids which was lacking in humans (Besnard 2016). This fatty taste sensation
413 could have an important role in anticipatory responses (lipase secretion or
414 cholecystokinin release for instance) leading to improve lipids digestion, absorption
415 and storage (Besnard 2016).

The characteristics (P1 and N1 latencies and P1N1 amplitudes) of GEPs obtained in response to LA were similar to those obtained after taste stimulation with sucrose and sodium chloride, whatever the concentrations of the sweet, salty and fatty solutions. The similarities between GEPs in response to sucrose and LA can be explained by similarities in taste receptors in the oral cavity and in the cerebral area involved in the gustatory pathway. It is well known that the sweet taste, like the umami taste, is mediated by a small family of G-protein-coupled receptors (GPCRs), T1R (Chandrashekar et al. 2006). The GPCRs are located in the taste buds in the oral cavity. Indeed, it has been suggested that fatty acids are detected via specific receptors on taste buds (Stewart et al. 2011, Fushiki 2014, Liu et al. 2016), with the signals transmitted to the brain through taste nerves. These fat receptors are activated by LCFA, such as oleic, linoleic or linolenic acids, because only LCFA induce the secretion of pancreatic enzymes such as cholecystokinine (CCK) (Shintani et al. 1995, Fushiki 2014). Four proteins have been discovered in taste papillae for the detection of LCFA in rodents and in humans: CD36 (Laugerette et al. 2005, Martin et al. 2011, Simons et al. 2011), GPR120 (Hirasawa et al. 2005, Matsumura et al. 2007, Martin et al. 2011, Galindo et al. 2012), TRPM5 (Zhang et al. 2003, Damak 2006, Sclafani et al. 2007), and to a lesser degree GPR40 (Cartoni et al. 2010, Khan and He 2015). Contrary to CD36, GPR120 (G-protein-coupled receptor) has a seven-transmembrane structure, which is similar to that for sweet, bitter and umami receptors (Matsumura et al. 2007). TRPM5 has been reported as a downstream signal tranducter of fatty acid receptors and is coexpressed with GRP40 and GPR120 (Fushiki 2014). It is a calcium-activated cation channel expressed in taste receptor cells and is a signal transducer of many tastants (Zhang et al. 2003). In fact, a diminished preference ratio for sweet and umami tastants and a diminished

441 response in response to an oil emulsion has been demonstrated in TRPM5 KO mice
442 (Damak 2006, Sclafani et al. 2007). On the other hand, concerning the cerebral area
443 involved in the gustatory pathway of fatty acids, it has been demonstrated that fatty
444 food, like the sweet taste, can activate cerebral region defined as gustatory cortices
445 and reward-related brain regions, such as the orbito-frontal and cingulate cortices (de
446 Araujo and Rolls 2004, Grabenhorst et al. 2010).

447 The similarities between GEPs in response to the salty taste, sweet taste and
448 LA are more difficult to understand. In fact, tongue receptors with different structures
449 are involved: ionic receptors for salt (Chandrashekar et al. 2006), and proteins maybe
450 structurally close to sweet receptors for fatty acids (see before). We could expect
451 ionic receptors for salt to respond faster than metabotropic ones, as has been
452 demonstrated elsewhere between salty and sweet tastes with
453 magnetoencephalography (Saito et al. 1998). Two explanations could be put forward.
454 On the one hand, we could hypothesize that the lack of discrepancy between salty
455 and sweet GEPs could be explained by differences in hedonic values between salty
456 and sweet tastes which could mask the potential differences due to taste receptors.
457 In fact, the sweet taste is considered an innate pleasant taste and corresponds to
458 palatable foods (Pepino and Mennella 2005, Ventura and Worobey 2013), whereas
459 the salty taste is described in the literature as an aversive taste (Kobayakawa et al.
460 1999; O'Doherty et al. 2001, 2002). Fat is also considered a palatable food (Rolls
461 2015). Moreover, previous data underlined the lengthening of GEPs latencies after
462 food intake, when food become less pleasant and even aversive (Jacquin-Piques et
463 al. 2016a). On the other hand, the difference in response time between the two types
464 of tongue receptors might be so minimal that it can be detected by GEP recording

which explores the whole gustatory pathway, from the gustatory receptors to the gustatory cortex.

In conclusion, this study brings some evidence that GEPs in response to LA can be recorded, and are similar to those of the sweet and salty taste. These results demonstrated for the first time, using GEPs recording, that fatty acids are able to directly activate not only the somatosensory system, but also the gustatory cortex. Like the sweet taste, the fatty taste seems to activate central feeding and reward-related brain regions. Recording GEPs in response to LCFA could reinforce the hypothesis that fatty acids could be the sixth primary flavour, since GEPs explore the gustatory pathway, from gustatory receptors to the gustatory cortex.

Conflict of interest

The authors have no conflict of interests to declare.

Funding

This work was supported by CNRS, INRA, the Dijon Association for Neurosciences (ADSNB), France, as well as the Regional Council of Burgundy (PARI 2).

Acknowledgements

The authors thank the electronic society “BEST Electronics” for designing the taste delivery stimulator, Michel Tavan (Centre des sciences du Goût et de l’Alimentation) for his technical help regarding the taste delivery device, and Philip Bastable for reviewing the English.

References

Baillie AG, Coburn CT, Abumrad NA. Reversible binding of long-chain fatty acids to purified FAT, the adipose CD36 homolog. J Membr Biol 1996;153:75-81.

Besnard P. Lipids and obesity: also a matter of taste? Rev Endocr Metab Disord 2016; In Press.

Cabanac M. 1971. Physiological role of pleasure. Science. 173:1103-1107.

Cartoni C, Yasumatsu K, Ohkuri T, Shigemura N, Yoshida R, Godinot N, Le Coutre J, Ninomiya Y, Damak S. Taste preference for fatty acids is mediated by GPR40 and GPR120. J Neurosci 2010;30:8376-82

Chandrashekar J, Hoon MA, Ryba NJ, Zuker CS. The receptors and cells for mammalian taste. Nature 2006;444:288-94.

Chevrot M, Passilly-Degrace P, Ancel D, Bernard A, Enderli G, Gomes M, Robin I, Issanchou S, Vergès B, Nicklaus S, Besnard P. Obesity interferes with the orosensory detection of long-chain fatty acids in humans. Am J Clin Nutr 2014;99:975-83.

Damak S, Rong M, Yasumatsu K, Kokrashvili Z, Pérez CA, Shigemura N, Yoshida R, Mosinger B Jr, Glendinning JI, Ninomiya Y, Margolskee RF.Trpm5 null mice respond to bitter, sweet, and umami compounds. Chem Senses 2006;31:253-64.

de Araujo IE, Rolls ET. The representation in the human brain of food texture and oral fat. J Neurosci 2004;24:3086-93.

523 Deglaire A, Méjean C, Castetbon K, Kesse-Guyot E, Urbano C, Hercberg S, Schlich
524 P. Development of a questionnaire to assay recalled liking for salt, sweet and fat.
525 Food Qual Pref 2012;23:110-24.

526 Desmedt JE, Bourguet M. Color imaging of parietal and frontal somatosensory
527 potential fields evoked by stimulation of median or posterior tibial nerve in man.
528 Electroencephalogr Clin Neurophysiol 1985;62:1-17.

529 Dewnowski A. 1998. Energy density, palatability, and satiety: implications for weight
530 control. Nutr Rev 56:347-53.

531 DiPatrizio N. Is fat taste ready for primetime? Physiol Behav 2014;136:145-54.

532 Eldeghaidy S, Marciani L, McGlone F, Hollowood T, Hort J, Head K, Taylor AJ,
533 Busch J, Spiller RC, Gowland PA, Francis ST. The cortical response to the oral
534 perception of fat emulsions and the effect of taster status. J Neurophysiol
535 2011;105:2572-81.

536 Fushiki T. 2014. Why fat is so preferable: from oral fat detection to inducing reward in
537 the brain. Biosci Biotech Biochem 78(3):363-9.

538 Gaillard D, Laugerette F, Darcel N, El Yassimi A, Passily-Degrace P, Hichami A,
539 Khan N, Montmayeur JP, Besnard P. The gustatory pathway is involved in CD36-
540 mediated oro-sensory perception of long-chain fatty acids in the mouse. FASEB J
541 2008;22:1458-68

542 Galindo MM, Voigt N, Stein J, Van Lengerich J, Raguse JD, Hofmann T, Meyerhof
543 W, Behrens M. G protein-coupled receptors in human fat taste perception. Chem
544 Senses 2012;37:123-39

545 Grabenhorst F, Rolls ET, Parris BA, d'Souza AA. How the brain represents the
546 reward value of fat in the mouth. Cereb Cortex 2010;20:1082-91.

547 Hirasawa A, Tsumaya K, Awaji T, Katsuma S, Adachi T, Yamada M, Sugimoto Y,
548 Miyazaki S, Tsujimoto G. Free fatty acids regulate gut incretin glucagon-like peptide-
549 1 secretion through GPR120. Nat Med 2005;11:90-4.

550 Jacquin-Piques A, Gaudillat S, Mouillot T, Gigot V, Meillon S, Leloup C, Pénicaud L,
551 Brondel L. 2016a. Prandial states modify the reactivity of the gustatory cortex using
552 gustatory evoked potentials in Humans. Front Neurosci. 9:490.

553 Jacquin-Piques A, Mouillot T, Gigot V, Meillon S, Leloup C, Pénicaud L, Brondel L.
554 2016b. Preference for sucrose solutions modulates taste cortical activity in humans.
555 Chem Senses, In Press.

556 Katz DB, Nicolelis MAL, Simon SA. 2002. Gustatory processing is dynamic and
557 distributed. Curr Opin Neurobiol. 12:448-54.

558 Kawai T, Fushiki T. Importance of lipolysis in oral cavity for orosenory detection of fat.
559 Am J Physiol Regul Integr Comp Physiol 2003;285:R447-54

560 Khan MZ, He L. The role of polyunsaturated fatty acids and GPR40 receptor in brain.
561 Neuropharmacol 2015;In Press.

562 Kobayakawa T, Ogawa H, Kaneda H, Ayabe-Kanamura S, Endo H, Saito S.1999.
563 Spatio-temporal analysis of cortical activity evoked by gustatory stimulation in
564 humans. Chem Senses. 24:201-9.

565 Laugerette F, Passilly-Degrace P, Patris B, Niot I, Febbraio M, Montmayeur JP,
566 Besnard P. CD36 involvement in orosensory detection of dietary lipids: impact of

567 spontaneous fat preference and digestive secretions. J Clin Invest 2005;115:3177-
568 84.

569 Liu D, archer N, Duesing K, Hannan G, Keast R. Mechanism of fat taste perception:
570 association with diet and obesity. Progress in Lipid Research 2016;63:41-9.

571 Low YQ, lacy K, Keast R. The role of sweet taste in satiation and satiety. Nutrients
572 2014;6:3431-50.

573 Martin C, Passilly-Degrace P, Gaillard D, Merlin JF, Chevrot M, Besnard P. The lipid-
574 sensors candidates CD36 and GPR120 are differentially regulated by dietary lipids in
575 the mouse taste buds: impact on spontaneous fat preference. PLos one
576 2011;6:e24014

577 Matsumura S, Mizushige T, Yoneda T, Iwanaga T, Tsuzuki S, Inoue K, Fushiki T.
578 GPR expression in the rat taste bud relating to fatty acid sensing. Biomed Res
579 2007;28:49-55.

580 Mattes RD. Accumulating evidence supports a taste component for free fatty acids in
581 humans. Physiol Behav 2011;104:624-31.

582 McCrory MA, Fuss PJ, McCallum JE, Yao M, Vinken AG, Hays NP, Roberts SB.
583 1999. Dietary variety within food groups: association with energy intake and body
584 fatness in men and women. Am J Clin Nutr 69:440-7.

585 O'Doherty J, Rolls ET, Francis S, Bowtell R, McGlone F. 2001. Representation of
586 pleasant and aversive taste in the human brain. J Neurophysiol. 85:1315-21.

587 O'Doherty J, Deichmann R, Critchley HD, Dolan RJ. Neural responses during
588 anticipation of a primary taste reward. Neuron 2002;33(5):815-26.

589 Ohla K, Busch NA, Lundström JN. 2012. Time for taste – A review of the early
590 cerebral processing of gustatory perception. Chem Percept. 5:87-99.

591 Pepino MY, Mennella JA. Factors contributing to individual differences in sucrose
592 preference. Chem Senses 2005;30(suppl 1):i319-20.

593 Pepino MY, Love-Gregory L, Klein S, Abumrad NA. The fatty acid translocase gene
594 CD36 and lingual lipase influence oral sensitivity to fat in obese subjects. J Lipid Res
595 2012;53:561-6

596 Ramirez I. Role of olfaction in starch and oil preference. Am J Physiol
597 1993;265:R1404-9.

598 Rolls ET. 2000. The orbitofrontal cortex and reward. Cereb Cortex 10:284-94.

599 Rolls ET. 2006. Brain mechanisms underlying flavor and appetite. Phil Trans R Soc
600 B. 361:1123-36.

601 Rolls ET. 2007. Sensory processing in the brain related to the control of food intake.
602 Proc Nutr Soc. 66:96-112.

603 Rolls ET. 2011. The neural representation of oral texture including fat texture. J Text
604 Stud. 42:137-56.

605 Rolls ET. 2012. Taste, olfactory and food texture reward processing in the brain and
606 the control of appetite. Proc Nutr Soc. 71:488-501.

607 Rolls ET. 2015. Taste, olfactory, and food reward value processing in the brain. Prog
608 Neurobiol 127-128:64-90. doi: 10.1016/j.pneurobiol.2015.03.002.

609 Rolls ET, Critchley HD, Browning AS, Hernadi I, Lenard L. Responses to the sensory
610 properties of fat of neurons in the primate orbitofrontal cortex. J Neurosci
611 1999;19(4):1532-40.

612 Running CA, Mattes RD. Humans are more sensitive to the taste of linoleic and α-
613 linolenic than oleic acid. Am J Physiol Gastrointest Liver Physiol 2015;308:G442-9.

614 Saito S, Endo H, Kobayakawa T, Ayabe-Kanamura S, Kikuchi Y, Takeda T, Ogawa
615 H. 1998. Temporal process from receptors to higher brain in taste detection studied
616 by gustatory-evoked magnetic fields and reaction times. Ann N Y Acad Sci. 855:493-
617 7.

618 Sclafani A, Zukerman S, Glendinning JI, Margolskee RF. Fat and carbohydrate
619 preferences in mice: the contribution of alpha-gustducin and Trpm5 taste-signaling
620 proteins. Am J Physiol Regul Integr Comp Physiol 2007;293:R1504-13.

621 Shintani T, Takahashi N, Fushiki T, Sugimoto E. The recognition system of dietary
622 fatty acids by the rat small intestinal cells. Biosci Biotechnol Biochem 1995;59:1428-
623 32.

624 Simons PJ, Kummer JA, Luiken JJ, Boon L. Apical CD36 immunolocalization in
625 human and porcine taste buds from circumvallate and foliate papillae. Acta
626 Histochem 2011;113:839-43

627 Small DM, Gregory MD, Mak YE, Gitelman D, Mesulam MM, Parrish T. 2003.
628 Dissociation of neural representation of intensity and affective valuation in human
629 gustation. Neuron. 39:701-11.

630 Stewart JE, Feinle-Bisset C, Keast RSJ. Fatty acid detection during food
631 consumption and digestion: associations with ingestive behavior and obesity.
632 Progress in Lipid Research 2011;50:225-33.

633 Stice E, Burger KS, Yokum S. Relative ability of fat and sugar tastes to activate
634 reward, gustatory, and somatosensory regions. Am J Clin Nutr 2013;98:1377-84.

635 Vennemann M, Hummel T, Berger K. The association between smoking and smell
636 and taste impairment in the general population. *J Neurol*, 2008, 255(8):1121-6.

637 Ventura AK, Worobey J. Early influences on the development of food preferences.
638 Curr Bio 2013;23:R401-R408.

639 Verhagen JV, Rolls ET, Kadohisa M. Neurons in the primate orbitofrontal cortex
640 respond to fat texture independently of viscosity. J Neurophysiol 2003;90:1514-25.

641 Verhagen JV, Kadohisa M, Rolls ET. The primate insular/opercular taste cortex:
642 neuronal representations of the viscosity, fat texture, grittiness, temperature and taste
643 of foods. J Neurophysiol 2004;92:1685-99.

644 Yamauchi Y, Endo S, Yoshimura I. A new whole-mouth gustatory test procedure. II.
645 Effects of aging, gender and smoking. Acta Otolaryngol 2002;Suppl 546:49-59.

646 Zhang Y, Hoon MA, Chandrashekar J, Mueller KL, Cook B, Wu D, Zuker CS, Ryba
647 NJ. Coding of sweet, bitter, and umami tastes: different receptor cells sharing similar
648 signaling pathways. Cell 2003;112:293-301.

649

650

651

652 **Table 1**: Mean ± SD of the GEPs parameters recorded in response to the six
653 taste stimuli (linoleic acids LA, salty and sweet solutions), on the Cz electrode,
654 in the 18 participants.
655 LA = linoleic acids; NaCl = Sodium Chloride.

656

657

658 **Fig. 1:** Grand averages of recordings of gustatory-evoked potentials (GEP), on the Cz
659 electrode.

660 The potential with the longest latency, GEP, was defined by three peaks: P1 the first
661 positive peak, N1 the higher negative peak and P2 the second positive peak. The start
662 of the stimulation was at 0 ms. The yellow curve represent the grand average of GEPs
663 of the 6 subjects who were tested with water. The orange curve represents the grand
664 average of GEPs of the 14 subjects who were tested with the non-LA emulsion. The
665 two others show the grand average of GEPs obtained in the 18 subjects in response to
666 the LA 1 % solution (dark red curve) and in response to the LA 0.25 % solution (light
667 red curve). No identifiable GEP was noted in response to water and non-LA emulsion,
668 in contrast to taste stimulation by LA-emulsions.

669

670 **Fig. 2**: Mean (± SD) perceived intensities reported by the 18 participants for each of
671 the taste solutions via the visual analogue scale (VAS). VAS comparisons between
672 the taste solutions obtained with post hoc analyses are expressed as follows: *p<
673 0.05.

674 The 20 g sucrose solution was perceived as being more intense than the 5 g one. The
675 2 g NaCl and the 1% LA solutions tended to be perceived as more intense than the 0.5
676 g NaCL and the 0.25% LA solutions respectively, but the differences did not reach
677 significance

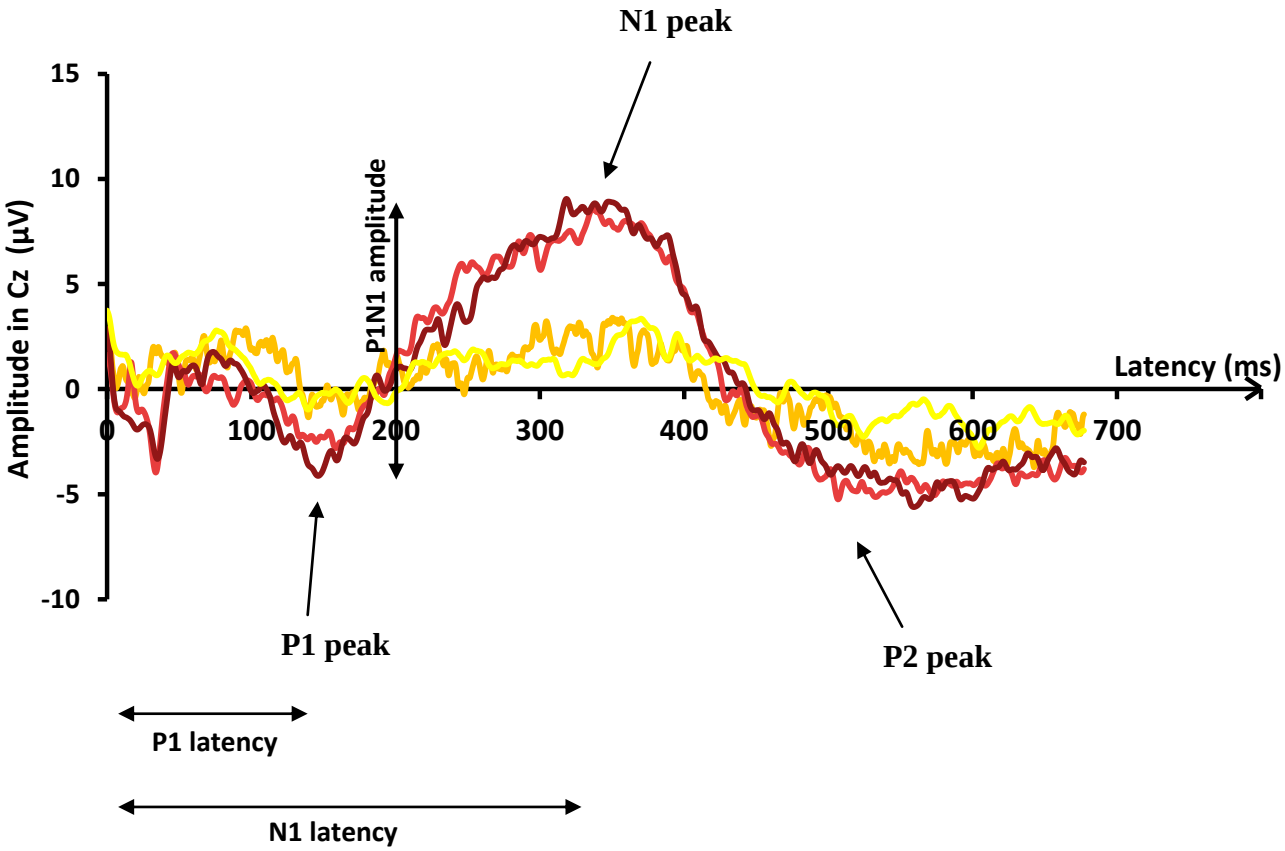
678

679 **Fig. 3**: Mean (± SD) hedonic values reported by the 18 participants for each of the
680 taste solutions via the visual analogue scale (VAS). VAS comparisons between the
681 taste solutions obtained with post hoc analyses are expressed as follows: *p< 0.05;
682 **p< 0.01, ***p<0.001.

683 Both the 5 g and 20 g sucrose solutions were more pleasant than the other salty and
684 fatty solutions.

685

686 **Fig. 4**: Grand average (average of the responses of all subjects) of gustatory-evoked
687 potentials (GEP): recordings of GEPs in response to the six taste solutions (linoleic
688 acids LA, salty and sweet solutions), on the Cz electrode, in all the 18 participants.
689 GEP was defined by three peaks: P1 the first positive peak, N1 the higher negative
690 peak and P2 the second positive peak. The start of the taste stimulation was at 0 ms.
691 No difference of GEPs parameters was observed whatever the quality and
692 concentration of the stimulus.

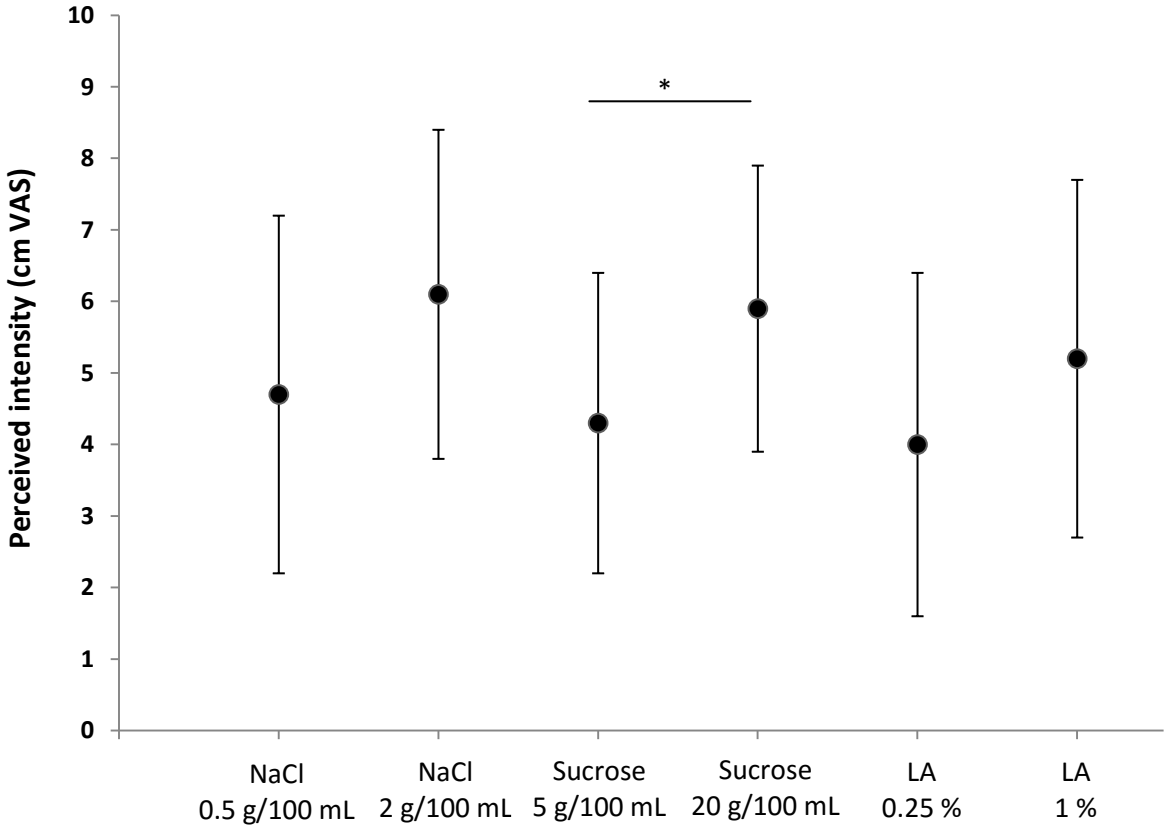


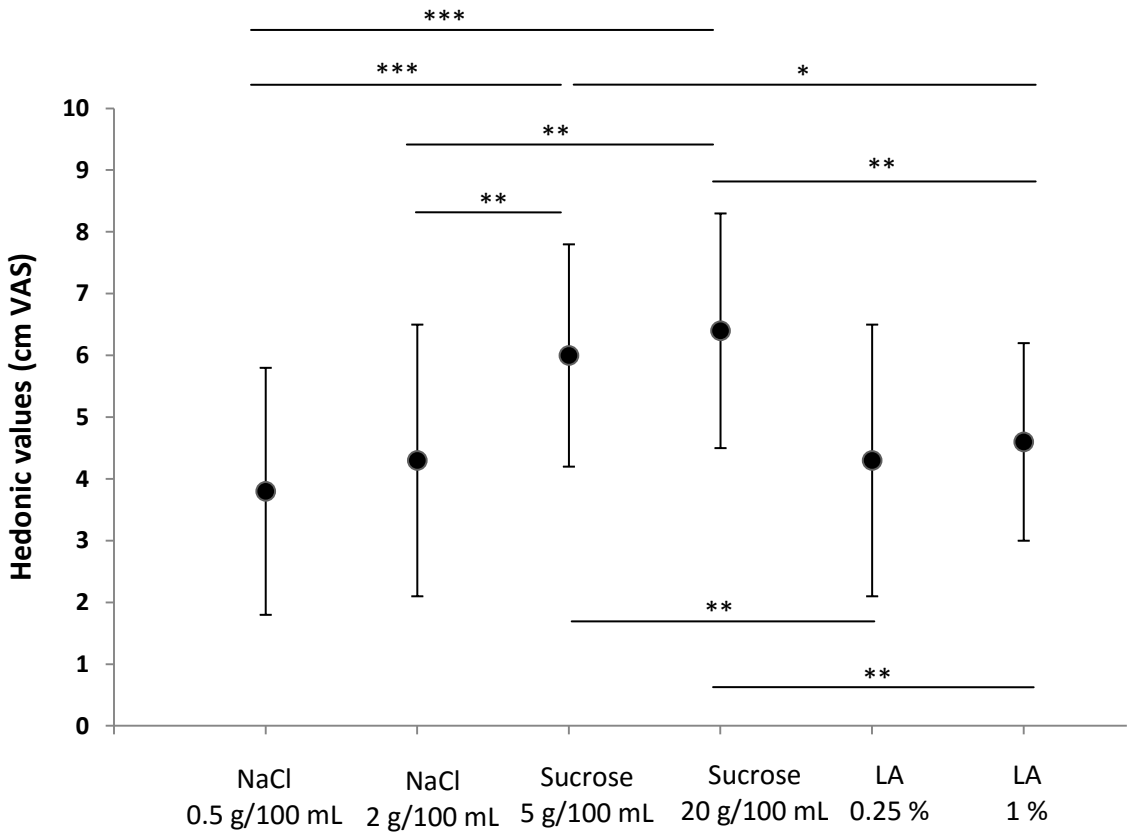
Stimulation by Evian water

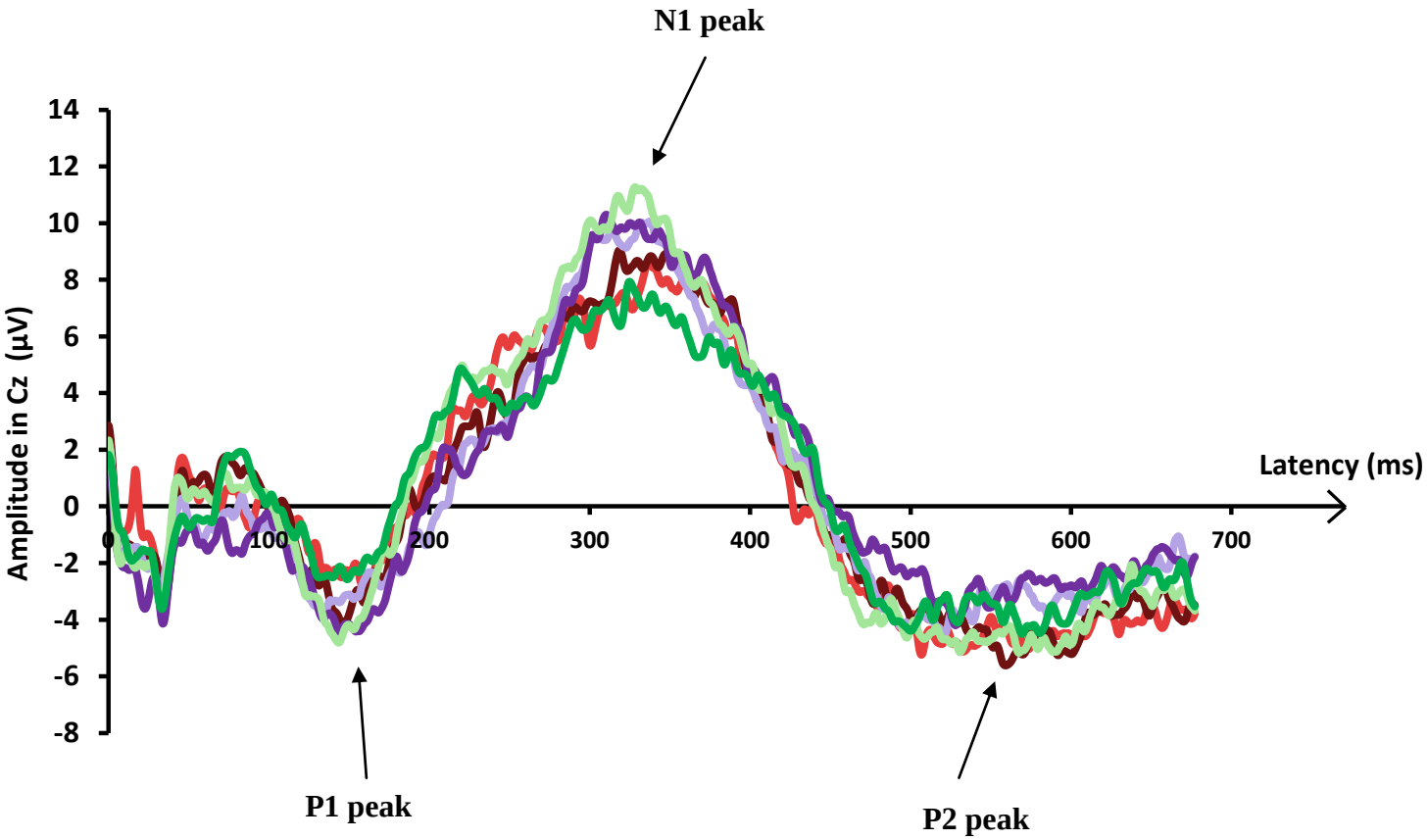
Stimulation by paraffin oil and acacia gum mixture

Stimulation by a solution containing 0.25 % of linoleic acids

Stimulation by a solution containing 1 % of linoleic acids


Perceived intensity (cm VAS)
10
9
8
7
6
5
4
3
2
1
0
*
NaCl 0.5 g/100 mL
NaCl 2 g/100 mL
Sucrose 5 g/100 mL
Sucrose 20 g/100 mL
LA 0.25 %
LA 1 %


***
***
*
**
**
**
**
**
Hedonic values (cm VAS)
10
9
8
7
6
5
4
3
2
1
0
NaCl 0.5 g/100 mL
NaCl 2 g/100 mL
Sucrose 5 g/100 mL
Sucrose 20 g/100 mL
LA 0.25 %
LA 1 %



LA 0.25 % solution

LA 1 % solution

NaCl 0.5 g/100 mL of water

NaCl 2 g/100 mL of water

Sucrose 5 g/100 mL of water

Sucrose 20 g/100 mL of water

Stimulus	GEPs parameters recorded by the Cz electrode		
	P1 latency (ms)	N1 latency (ms)	P1N1 amplitude (µV)
LA (0.25 %)	160 ± 30	309 ± 50	20 ± 11
LA (1 %)	148 ± 26	325 ± 53	19 ± 7
NaCl (0.5 g/100 mL)	156 ± 30	321 ± 40	20 ± 9
NaCl (2 g/100 mL)	151 ± 22	315 ± 54	21 ± 10
Sucrose (5 g/100 mL)	152 ± 20	298 ± 59	22 ± 10
Sucrose (20 g/100 mL)	154 ± 20	308 ± 61	19 ± 8

Partie VI

Differential cerebral gustatory responses to sucrose, aspartame and Stevia using gustatory evoked potentials in humans

Article en voie de soumission

Dans cette quatrième étude, nous avons évalué, à l'aide des potentiels évoqués gustatifs, la réponse cérébrale après stimulation gustative par différentes solutions sucrées : soit avec des sucres à haute valeur calorique tels le saccharose, soit avec des édulcorants, molécules sucrées à faible valeur calorique. Un édulcorant artificiel, l'aspartame, et un édulcorant naturel, la Stévia, ont été choisis pour cette étude.

La saveur sucrée est une préférence innée chez l'Homme, et ce, dès l'enfance, voire même de la vie fœtale (Steiner 1979, Beauchamp et Moran 1984, Pepino and Mennella 2005, Schwartz et al. 2009, Ventura et Worobey 2013). Il existe de fortes variabilités interindividuelles dans la sensibilité au goût sucré (Kamerud et Delwiche 2007, Lim et al. 2008, Cicerale et al. 2012, Kato et al. 2012, Low et al. 2014, Mennella et Bobowski 2015). Ces variations interindividuelles dans la capacité de percevoir le goût sucré seraient influencées par des facteurs génétiques et environnementaux (Low et al. 2014). En particulier, la perception du goût sucré semble être influencée par des facteurs tels que la prise alimentaire (Umabiki et al. 2010).

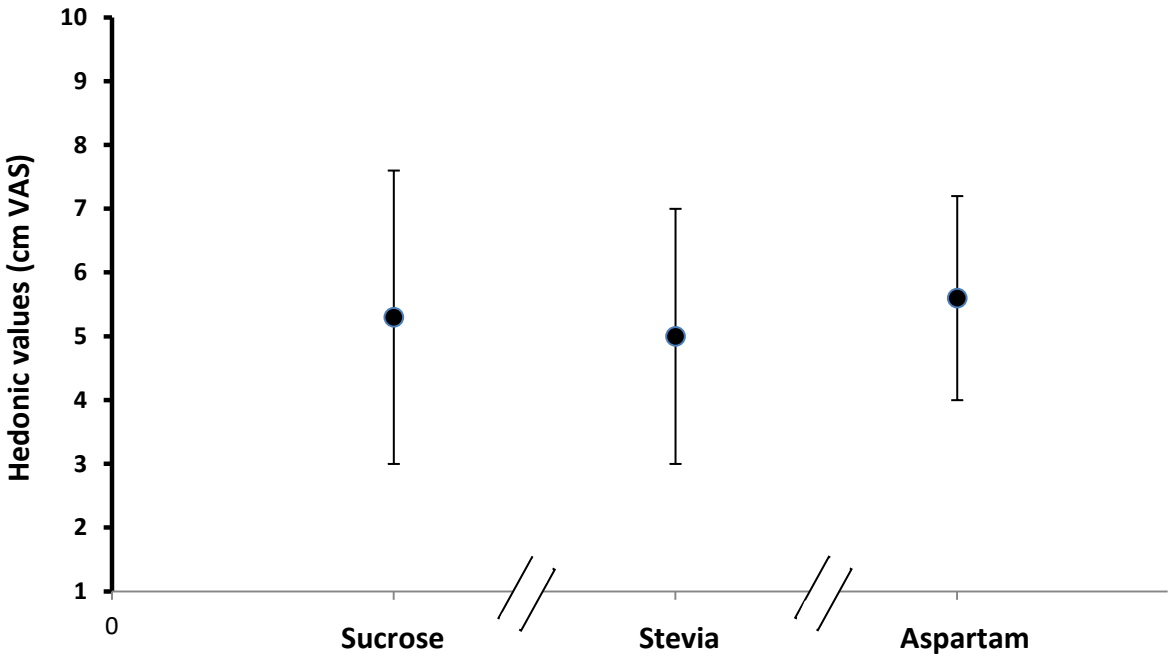
Peu d'étude se sont intéressées à l'activation cérébrale des aires gustatives primaires et des régions centrales impliquées dans le circuit de la récompense, en réponse à des solutions d'édulcorants. Seules quelques études en imagerie par résonance magnétique fonctionnelle ont observé une plus forte activation des régions cérébrales impliquées dans le contrôle hédonique de la prise alimentaire (amygdale, aire tegmentale ventrale, striatum, cortex orbito-frontal) par les sucres à haute valeur énergétique (saccharose ou glucose) par rapport aux édulcorants sucrés à faible valeur énergétique (sucralose ou saccharine) (Frank et al. 2008, Chambers et al. 2009, Haase et al. 2009, Smeets et al. 2011, Rudenga and Small 2012, Tellez et al. 2016), alors que les sujets n'étaient pas capables de différencier les stimuli de façon consciente. En revanche, à notre connaissance, aucune étude n'a comparé l'activation cérébrale obtenue en réponse à une solution d'aspartame et de Stévia, par rapport aux sucres naturels.

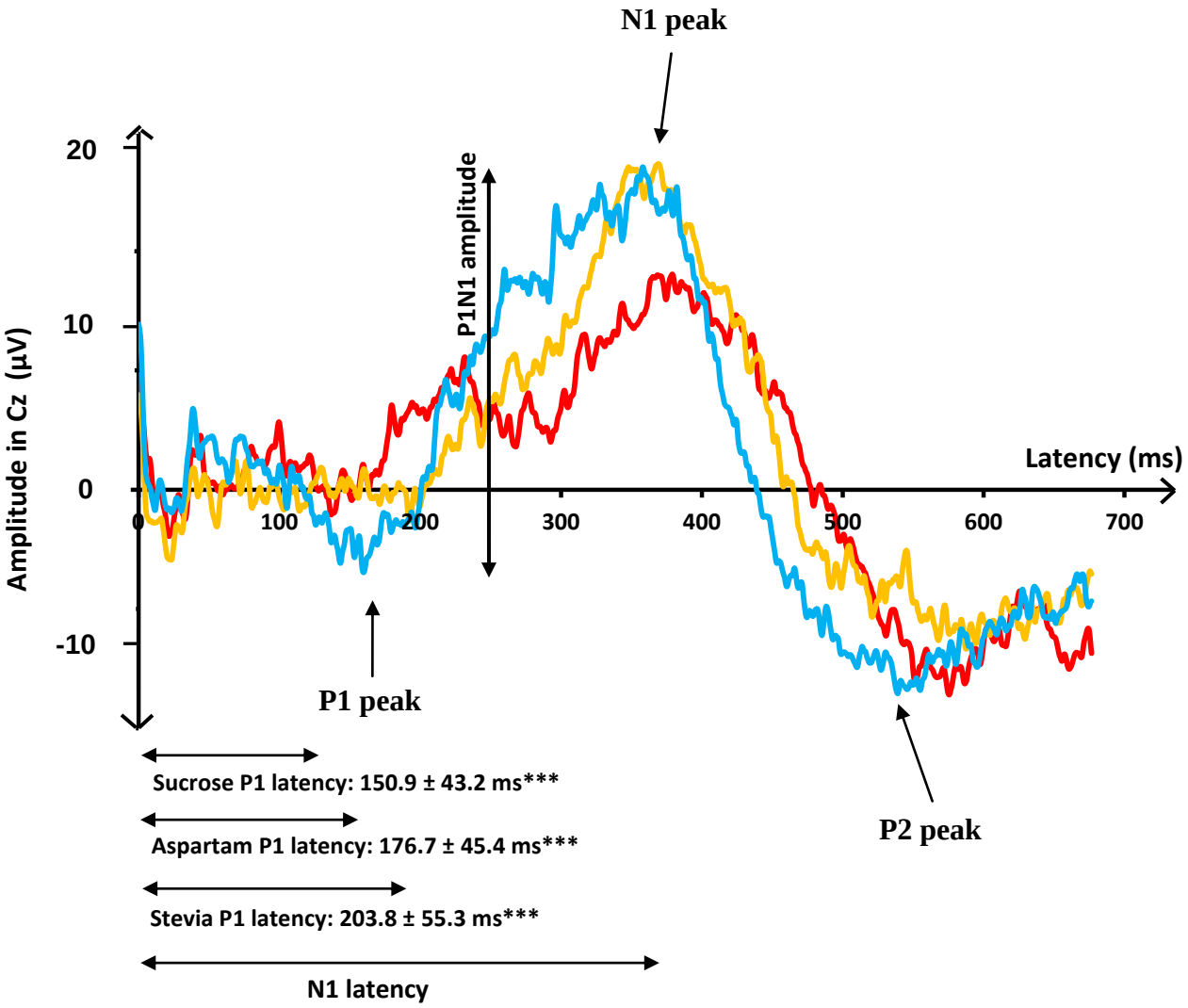
Ainsi, nous avons fait l'hypothèse que des potentiels évoqués gustatifs pouvaient être obtenus en réponse à une stimulation par des solutions d'édulcorants, et que les potentiels évoqués ainsi enregistrés pouvaient avoir une amplitude plus faible et une

latence plus prolongée en comparaison à des potentiels évoqués obtenus après stimulation par une solution sucrée à haute valeur calorique, et ce, de façon corrélée avec la valeur hédonique de chaque solution.

Nos objectifs dans cette quatrième étude ont donc été de comparer les potentiels évoqués gustatifs obtenus en réponse à des solutions de saccharose, d'aspartame et de Stévia, les concentrations utilisées ayant été choisies au préalable afin que le sujet ressente la même intensité sucrée pour chaque stimulus.

Pour ce faire, 20 sujets jeunes, sains, ont été inclus. Chaque sujet a bénéficié d'un enregistrement de potentiels évoqués gustatifs en réponse à une solution de saccharose, une solution d'aspartame et une solution de Stévia.

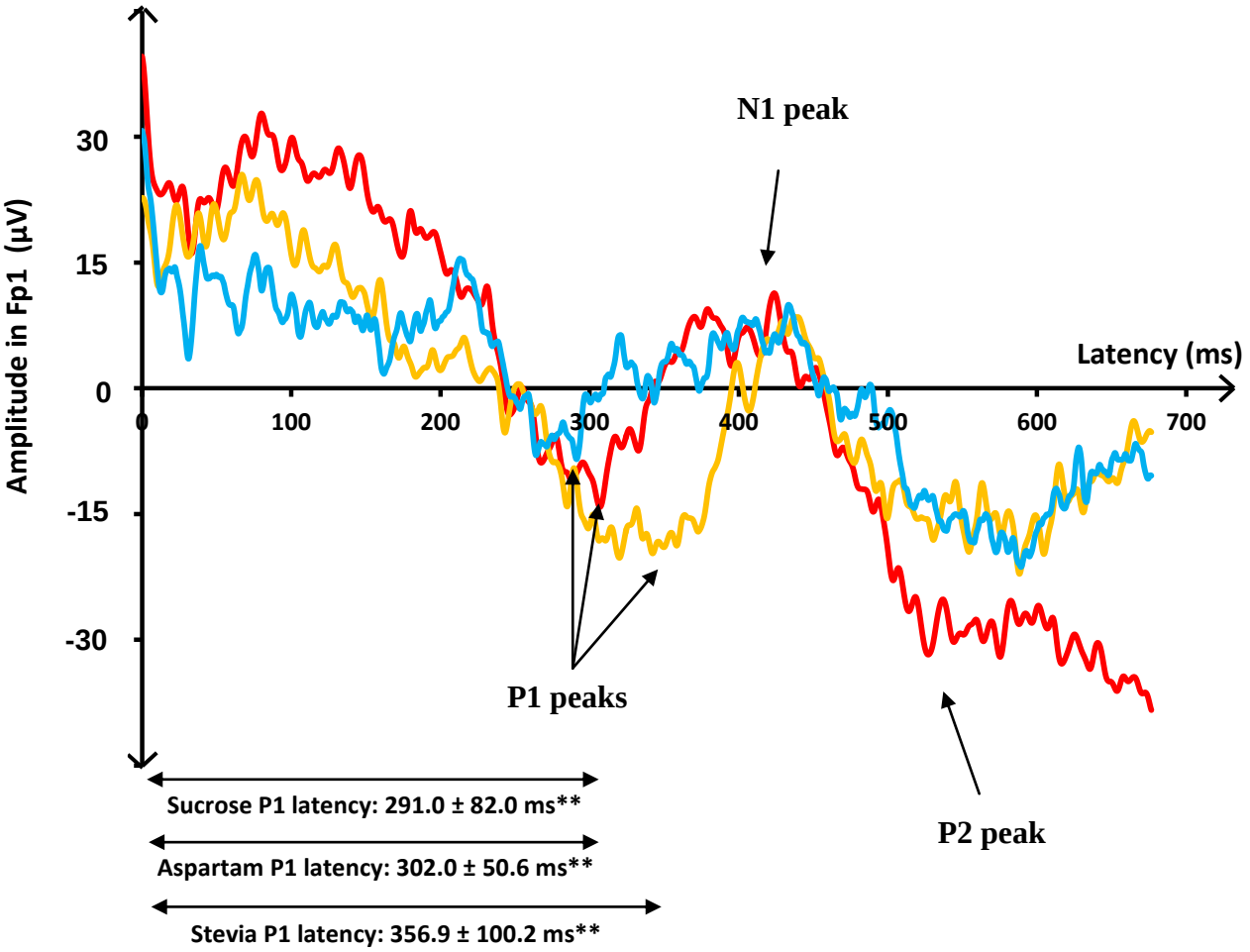

Hedonic values (cm VAS)
10
9
8
7
6
5
4
3
2
1
0
Sucrose
Stevia
Aspartam



Stimulation by the sucrose solution (10 g/100 mL of water)

Stimulation by the aspartame solution (0.05 g/100 mL)

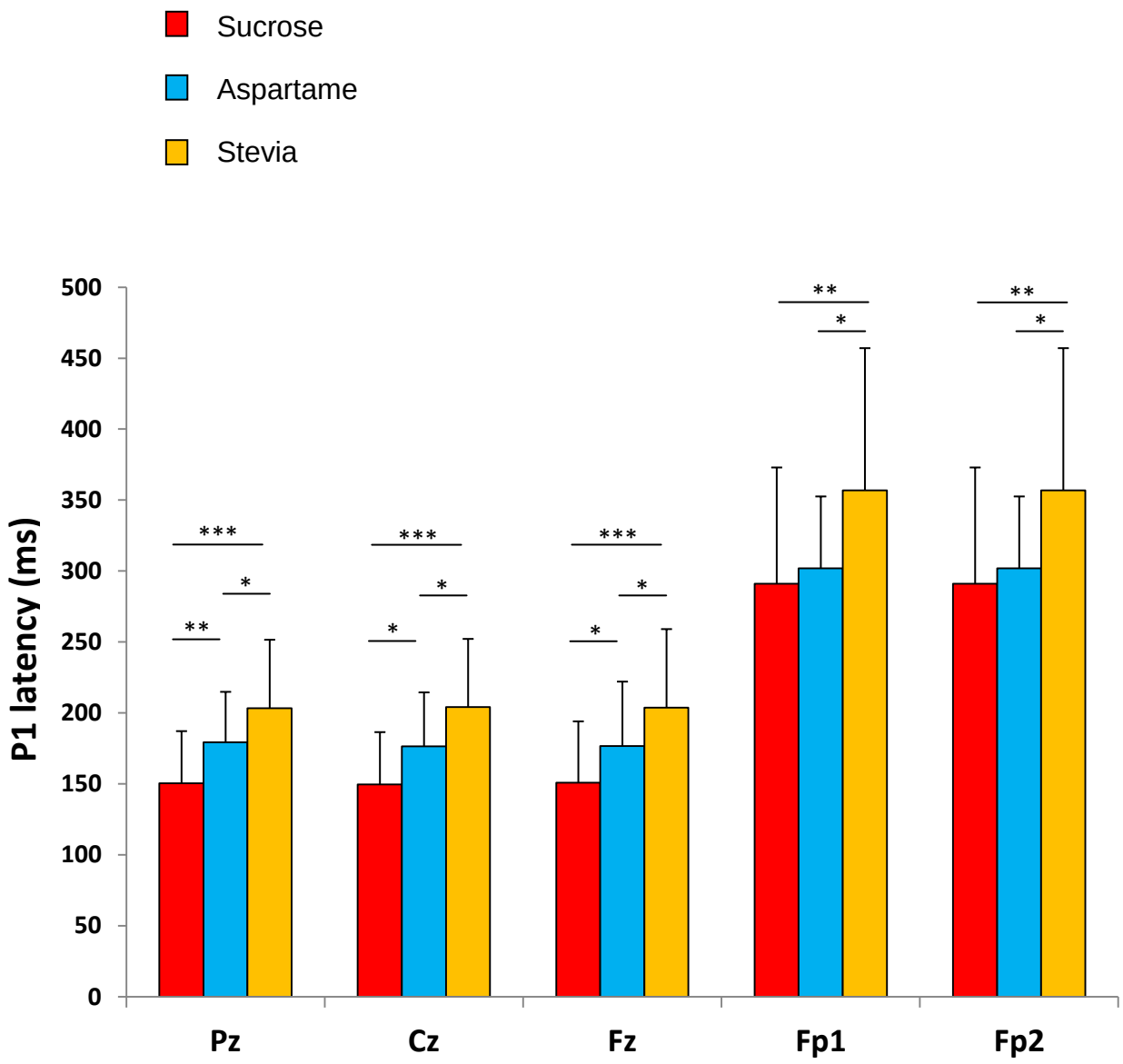
Stimulation by the Stevia solution (0.03 g/100 mL)



Stimulation by the sucrose solution (10 g/100 mL of water)

Stimulation by the aspartame solution (0.05 g/100 mL)

Stimulation by the Stevia solution (0.03 g/100 mL)


Sucrose
Aspartame
Stevia
P1 latency (ms)
500
450
400
350
300
250
200
150
100
50
0
Pz
Cz
Fz
Fp1
Fp2
***
*
**
***
*
*
***
*
*
**
*
**
*

Partie VII

Discussion générale

Ces différents travaux ont permis de répondre aux deux objectifs fixés au début de la thèse : le développement de la technique de recueil des potentiels évoqués gustatifs en réponse à une stimulation des bourgeons gustatifs par une solution sapide d'une part, et l'étude des variations de la réponse cérébrale en fonction du plaisir alimentaire.

1. Développement de la technique de recueil des potentiels évoqués gustatifs

Les potentiels évoqués gustatifs sont une méthode d'exploration de la voie sensorielle gustative déjà connue depuis de nombreuses années (Ohla et al. 2012a), mais peu développée en raison de nombreuses limites exposées dans les travaux antérieurs (décrites dans le paragraphe 6.4, partie I). Pourtant, cette technique, basée sur l'enregistrement de l'activité électrique cérébrale par électroencéphalographie, a pour avantage une résolution temporelle excellente, de l'ordre de la milliseconde (Ohla et al. 2012a, Gemousakakis et al. 2013), bien meilleure que celle des techniques d'imagerie fonctionnelle largement utilisées dans l'étude des réponses cérébrales gustatives chez l'Homme (Rolls 2005, 2006, 2007, 2008, 2011, 2012, 2015a). La technique des potentiels évoqués gustatifs a également pour avantages d'être indolore, peu coûteuse et non invasive.

Les études présentées dans cette thèse ont permis de mettre au point un enregistrement fiable et reproductible des potentiels évoqués gustatifs chez l'Homme sain. Les comparaisons effectuées entre les enregistrements cérébraux obtenus en réponse à l'eau seule ou à l'huile de paraffine, solutions non palatables, d'une part, et après stimulation par une solution sapide (sucrée, salée ou acides gras à longue chaine), d'autre part, ont permis d'apporter des arguments forts en faveur des potentiels évoqués, enregistrés et décrits à une latence d'environ 150 ms au vertex (Cz), comme méthode d'étude de la sensorialité gustative. Plus d'une centaine de jeunes sujets sains (dont 83 sujets inclus dans les quatre études présentées) ont été testés lors de ces expériences, avec toujours la même technique de recueil des

potentiels évoqués et le même protocole de stimulation, mettant en évidence une bonne reproductibilité inter-individuelle de la technique : à titre d'exemple, la latence P1 moyenne du potentiel évoqué en réponse à une solution de saccharose 10 g/100 mL d'eau d'Evian a été mesurée égale à 150 ± 17 ms dans l'étude 1, 151 ± 16 ms dans l'étude 2 et 150,9 ± 43,2 ms dans l'étude 4. En outre, la reproductibilité intra-individuelle a également été obtenue en comparant deux sessions identiques de recueil des potentiels évoqués chez les mêmes sujets.

Les résultats obtenus sont comparables à ceux décrits par certaines équipes avec une technique de stimulation gustative proche (stimulation intermittente de la langue par une solution sapide) (Hummel et al. 2010, Singh et al. 2011b, Tzieropoulos et al. 2013), l'amplitude maximale du potentiel évoqué gustatif ayant été obtenue au vertex, en Cz (Kobal 1985), l'électrode de référence étant placée en extra-crânien, sur les oreilles liées. Les principales différences existant entre nos résultats et ceux de certains auteurs, en termes de latences des potentiels évoqués en particulier, reposent principalement sur le fait que les techniques de stimulation gustative sont différentes. En effet, contrairement aux stimulations intermittentes, certaines techniques de stimulation par flux liquidien continu (Funakoshi et Kawamura 1971, Plattig et al. 1988, Murayama et al. 1996, Franken et al. 2011), ou éponge imbibée de solution (Min et Sakamoto 1998, Wada 2005) ne permettent pas de contrôler le moment au cours duquel la stimulation sapide atteint la langue. D'autres techniques, basées sur l'électrogustométrie, court-circuitent les récepteurs gustatifs (Fitzsimons et al. 1999, Stillman et al. 2003, Loucks et Doty 2004, Lawless et al. 2005). La technique de stimulation développée lors de la thèse a cependant l'avantage de reproduire fidèlement les conditions physiologiques de la prise alimentaire (sujet assis recevant sur la langue les solutions sapides, de façon intermittente). Afin de pouvoir utiliser cette méthode de recueil des potentiels évoqués gustatifs à plus grande échelle, dans différents centres, avec une reproductibilité inter-centre, il serait nécessaire de standardiser les techniques de stimulation gustatives.

La technique de potentiels évoqués présentée comporte cependant quelques limites qui peuvent être classées en trois groupes : limites impactant la stimulation gustative, le recueil des potentiels évoqués gustatifs et l'analyse des données.

Concernant la stimulation gustative, on ne peut pas exclure de légers mouvements des tubes posés dans la bouche des sujets lors du test, ce qui empêche d'avoir une stimulation gustative très précise et localisée de la langue (par exemple, on ne peut pas stimuler uniquement un seul côté de la langue pour permettre d'étudier de façon spécifique chaque voie afférente). D'ailleurs, les résultats des électrodes latéralisées C3, C4, F3 et F4 n'ont pas été analysées pour cette raison. En revanche, lors d'un test préliminaire au bleu de méthylène, il a été observé une stimulation large des papilles gustatives linguales par la solution, quelle que soit la position des tubes sur la langue, ce qui garantit une stimulation comparable entre les sujets, d'autant plus qu'aucune différence locale des seuils de détection gustatifs sur la langue n'avait été mise en évidence jusqu'alors (Feeney et Hayes 2014). D'autre part, on ne peut pas non plus exclure un petit délai entre la délivrance du stimulus et l'activation des récepteurs gustatifs des bourgeons du goût, mais la purge préalable des bulles d'air dans les tubes qui délivrent la solution sapide sur la langue, permet de le limiter au maximum ; l'usage du même protocole pour chaque test garantit la comparabilité des résultats des différentes expériences. Enfin, on ne peut pas non plus exclure une discrète participation somesthésique au potentiel évoqué gustatif, comme cela a été décrit dans de précédentes études (Cerf-Ducastel et al. 2001, Sewards 2004). En effet, il a été observé, dans des études antérieures, une activation du cortex gustatif par de l'eau pure (Small et al. 1999, de Araujo et al. 2003b, Rolls et al. 2004, de Araujo et Simon 2009). Cependant, l'excellente résolution spatiale des potentiels évoqués gustatifs peut permettre de distinguer potentiels évoqués somesthésiques et gustatifs qui ont des latences différentes (Desmedt et al. 1985), ce que les techniques d'imagerie fonctionnelle ne sont pas toujours capables de mettre en évidence, car il existe un chevauchement anatomique entre les régions cérébrales somesthésiques et gustatives. Les études présentées dans cette thèse ont ainsi enregistrés des potentiels évoqués de courte latence (environ 50 ms), correspondant probablement aux potentiels évoqués somesthésiques. En outre, l'utilisation d'une stimulation continue d'eau entre les

stimuli sapides permet d'atténuer la part somesthésique par phénomène d'habituation (Kobayakawa et al. 1996, Ohla et al. 2012a).

Concernant le recueil des potentiels évoqués gustatifs, cette technique est limitée par le fait que seule une partie de l'activité cérébrale du cortex superficiel peut être enregistrée à la surface du scalp, alors que de nombreuses structures cérébrales profondes participent au contrôle homéostasique ou hédonique de la prise alimentaire (insula, amygdale, striatum, aire tegmentale ventrale…). Ainsi, l'activité cérébrale enregistrée ne reflète qu'en partie l'activation cérébrale en réponse à la palatabilité des aliments. D'autre part, l'enregistrement des potentiels évoqués obtenus par les électrodes pré-frontales Fp1 et Fp2 semble moins fiable que celui obtenu en regard des électrodes Fz, Cz et Pz pour plusieurs raisons : les cortex orbito-frontal et pré-frontal reçoivent des projections de multiples aires cérébrales primaires (visuelles, auditives, olfactives, somesthésiques) qui peuvent interférer avec la réponse gustative (Rolls 2004) ; ce cortex peut s'activer par anticipation lorsque le sujet se concentre sur un élément donné (O'Doherty et al. 2002) ; il peut également être soumis à des artéfacts de mouvements oculaires.

Concernant l'analyse des données, les données d'amplitude du potentiel évoqué gustatif obtenues par le « grand moyennage » (correspondant au moyennage des réponses de tous les sujets exposés à la même stimulation dans les mêmes conditions) peuvent être différentes de celles calculées en faisant la moyenne des amplitudes des potentiels obtenus chez chaque sujet. En effet, les pics du potentiel évoqué n'étant pas toujours exactement à la même latence chez tous les sujets, leur moyennage entrainera un lissage de la réponse, et donc une moindre amplitude. Enfin, l'excellente résolution temporelle décrite plus haut contraste avec une résolution spatiale moindre par rapport aux techniques d'imagerie fonctionnelle (Ohla et al. 2012a, Gemousakakis et al. 2013).

2. Etude des variations de la réponse cérébrale en fonction du plaisir alimentaire

La mise au point de la technique de potentiels évoqués a ensuite permis l'étude des variations de la réponse cérébrale en fonction du plaisir alimentaire. Pour ce faire, plusieurs expériences ont été conduites et ont abouti aux résultats résumés ci-après.

Dans la première étude, il a été observé un allongement de la latence initiale P1 des potentiels évoqués gustatifs en réponse à une solution sucrée (saccharose), enregistrés une heure après un repas ne contenant pas de sucres rapides, comparativement à l'enregistrement des potentiels évoqués réalisé chez les mêmes sujets avant le repas. Cet allongement de la latence P1 des potentiels évoqués, entre deux états physiologiques au cours desquels la valeur hédonique des aliments est différente, était significatif au niveau des enregistrements obtenus en Pz, Cz et Fz, en rapport avec une diminution du « liking » et du « wanting » après le repas. Aucun allongement significatif n'était cependant noté en regard des électrodes préfrontales Fp1 et Fp2. Les amplitudes P1N1 des potentiels évoqués gustatifs ne variaient pas non plus en fonction de la prise alimentaire.

Dans la deuxième étude, outre l'augmentation de l'amplitude P1N1 des potentiels évoqués gustatifs avec la concentration de la solution de saccharose, il a été observé une augmentation de l'amplitude P1N1 des potentiels évoqués gustatifs avec la valeur hédonique de la solution de saccharose rapportée par les sujets : les sujets dont la préférence pour les saveurs sucrées était élevée (préférence évaluée par une échelle visuelle analogique lors de l'ingestion de chaque solution de saccharose à concentrations différentes) avait une amplitude P1N1 significativement plus élevée que celle des sujets qui préféraient les solutions de saccharose à moyenne ou à faible concentration. Les différences d'amplitudes ont essentiellement été observées en regard des électrodes Pz, Cz et Fz. En revanche, les latences des potentiels évoqués gustatifs étaient similaires quelle que soit la préférence aux sucres.

Dans la troisième étude, aucune différence en termes de latences ou d'amplitudes n'était significative entre les potentiels évoqués gustatifs enregistrés en réponse à diverses saveurs ayant une valeur hédonique différente (saccharose versus chlorure de sodium). Cependant, le résultat original de cette étude était l'enregistrement de potentiels évoqués gustatifs en réponse à des acides gras à longue chaine, soulignant le rôle des acides gras dans l'activation de la voie sensorielle gustative, au même titre que les autres saveurs primaires connues.

Dans la quatrième étude, en comparant diverses solutions sucrées de valeurs caloriques différentes, il a été observé que la latence initiale P1 des potentiels évoqués gustatifs était allongée lorsque le stimulus était un édulcorant (l'aspartame, et surtout avec la Stévia) par rapport à la stimulation gustative par une solution de saccharose, et ce, dans toutes les dérivations enregistrées (Pz, Cz, Fz, Fp1 et Fp2). Seule la comparaison entre les potentiels évoqués gustatifs enregistrés en Fp1 et Fp2 entre l'aspartame et le saccharose ne montrait pas de différence significative. Les amplitudes P1N1 des potentiels évoqués gustatifs étaient similaires quelle que soit la solution, ainsi que le plaisir ressenti à l'ingestion de chaque solution, mesuré par chaque sujet à l'aide d'une échelle visuelle analogique.

Ainsi, les expériences 1, 2 et 4 ont mis en évidence des modifications de l'activation cérébrale en fonction du plaisir alimentaire, grâce à l'enregistrement des potentiels évoqués gustatifs. Ces différences portaient soit sur la latence initiale P1 (expériences 1 et 4), soit sur l'amplitude P1N1 des potentiels évoqués gustatifs (expérience 2). Il est difficile d'expliquer pourquoi les différences observées concernent tantôt les latences P1, tantôt les amplitudes P1N1 des potentiels évoqués gustatifs. Le point commun que l'on peut noter est que les différences sont observées au niveau des latences P1 lorsque l'on compare deux situations hédoniques différentes chez un même sujet (expériences 1 et 4), alors que les différences d'amplitude P1N1 sont notées lorsque l'on compare les potentiels évoqués gustatifs de sujets différents, ayant des préférences diverses pour la saveur sucrée.

Quels mécanismes physiologiques du contrôle hédonique de la prise alimentaire peuvent sous-tendre ces différences observées grâce aux potentiels évoqués gustatifs enregistrés sur le scalp ?

En règle générale et par similitude avec les autres types de potentiels évoqués (somesthésiques, visuels ou auditifs) qui ont été plus étudiés, les latences P1 des potentiels évoqués gustatifs reflèteraient la vitesse de traitement de l'information gustative depuis les récepteurs gustatifs jusqu'aux centres cérébraux intégrateurs, alors que les amplitudes P1N1 reflèteraient plutôt le nombre de cellules cérébrales dépolarisées par le stimulus gustatif. Ainsi, les différences d'amplitude P1N1 des potentiels évoqués gustatifs de l'expérience 2 pourraient refléter la préférence innée pour la saveur sucrée : plus grande est cette préférence, plus important est le nombre de neurones gustatifs impliqués, et ce nombre pourrait être déterminé par des éléments génétiques et environnementaux présents depuis l'enfance voire même depuis la vie in utero (Steiner 1979, Beauchamp et Moran 1984, Pepino and Mennella 2005, Schwartz et al. 2009, Ventura et Worobey 2013).

L'exposition précoce dans l'enfance associée à un conditionnement fort envers la saveur sucrée, en particulier pour le sucre à haute valeur énergétique, pourrait, quant à elle, expliquer les différences de latences P1 des potentiels évoqués gustatifs observées en réponse à divers stimuli sucrés, à haute et faible valeur énergétique (expérience 4). En effet, le conditionnement aux sucres à forte valeur calorique pourrait conduire à une augmentation des connexions synaptiques cérébrales du fait de la plasticité neuronale (Halpern and Tapper 1971, Katz et al. 2001, Yasoshima and Yamamoto 1998, Small et al. 2003, Rolls 2011a). Les sujets étant beaucoup plus exposés aux sucres naturels de haute valeur calorique qu'aux édulcorants (aspartam ou Stévia), la réponse cérébrale après stimulation gustative par le saccharose en serait facilitée et serait donc plus rapide que celle observée par stimulation par les édulcorants. En outre, puisque la valeur calorique des aliments joue un rôle dans l'activation cérébrale gustative, le contenu énergétique du saccharose pourrait potentialiser l'effet des sucres naturels à haute valeur énergétique, contrairement aux édulcorants ayant une faible valeur énergétique. Cette hypothèse a déjà été étudiée en IRM fonctionnelle (Frank et al. 2008,

Chambers et al. 2009, Haase et al. 2009, Smeets et al. 2011, Rudenga and Small 2012, Tellez et al. 2016).

L'allongement des latences des potentiels évoqués gustatifs en réponse à une solution sucrée une heure après un repas ne contenant pas de sucres rapides (expérience 1) ne peut pas être lié au rassasiement sensoriel spécifique, mais pourrait être la conséquence de l'alliesthésie négative (Cabanac 1999, Brondel et Cabanac 2007, Jiang et al. 2008). En effet, la séquence des événements physiologiques qui pourrait expliquer ce phénomène est la suivante : la prise alimentaire procure tout d'abord une sensation de plaisir, puis modifie le contenu gastrique et intestinal, et le milieu interne. La stimulation gastrique et intestinale stimule enfin le cortex gustatif pour entrainer une diminution de la sensation de plaisir voire une aversion de la nourriture. Il a en effet été observé que le cortex gustatif primaire recevait des signaux afférents multimodaux gustatifs et viscéraux (Rolls 2012, Low et al 2014, Katz et al 2002), et qu'il était impliqué dans le système de récompense (Huerta et al. 2014, Jiang et al. 2015). Il pourrait ainsi y avoir, là encore, une plasticité neuronale qui s'installe rapidement après les repas, conduisant à un ralentissement de la conduction gustative afférente jusqu'au cortex (Boudkkazi et al. 2011, Oda et al. 2014).

Enfin, les résultats de l'expérience 3, même s'ils ne mettent pas en évidence de variation des potentiels évoqués gustatifs en fonction de la valeur hédonique des solutions, soulignent l'activation de la voie gustative afférente par les acides gras à longue chaine (composants des aliments palatables), jusqu'aux aires cérébrales impliquées dans le contrôle hédonique de la prise alimentaire. Ils viennent corroborer certaines études précédentes réalisées en IRM fonctionnelle (de Araujo et Rolls 2004, Granbenhorst et al. 2010). Cette observation apporte un argument supplémentaire pour l'existence du « goût du gras » en tant que sixième saveur primaire. Cette sensation gustative du « gras » pourrait avoir un rôle dans la genèse de réactions anticipatoires (sécrétion de lipase gastrique ou pancréatique, augmentation de sécrétions hormonales telles la cholécystokinine…) permettant de favoriser la digestion, l'absorption et le stockage des lipides (Besnard 2016).

Quelles sont les aires cérébrales impliquées dans la genèse de l'activité électrique évoquée, enregistrée par les électrodes de scalp ?

Les potentiels évoqués gustatifs, enregistrés grâce à des électrodes de scalp, ne permettent pas de connaitre avec précision la ou les source(s) génératrice(s) de l'activité cérébrale sous-jacente. Ces sources génératrices sont largement débattues dans la littérature. Pour certains auteurs, l'onde P1 prendrait son origine au niveau de l'insula, du gyrus temporal adjacent, du cortex orbito-frontal ventromédial et du cortex cingulaire antérieur, plutôt dans le cerveau gauche (Ohla et al. 2010). L'onde N1 prendrait son origine également au niveau de l'insula et du cortex orbito-frontal, mais de façon bilatérale (Ohla et al. 2009, 2010). D'autres auteurs, en couplant les potentiels évoqués gustatifs à la magnétoencéphalographie, ont observé que l'onde P1 reflétait l'activité du cortex gustatif primaire, alors que les ondes N1 et P2 reflétaient préférentiellement des fonctions gustatives plus élaborées, et donc possiblement le cortex gustatif secondaire (Ogawa et al. 1985, Mizoguchi et al. 2002). Quoi qu'il en soit, si certaines structures cérébrales sont largement reconnues comme étant impliquées dans le contrôle hédonique de la prise alimentaire (cortex orbito-frontal et cingulaire antérieur, amygdale, aire tegmentale ventrale, striatum) (Rolls 2005, 2006, 2007, 2008, 2011, 2012, 2015a), il semblerait que le cortex gustatif primaire, avec en particulier l'insula et le cortex operculaire frontal, y joue également un rôle important (Small et al 2003, Menon and Uddin 2010, Frank et al 2013, Jezzini et al 2013, Rolls 2015b), ce que suggèrent aussi les résultats présentés dans cette thèse.

3. Perspectives

Plusieurs axes pourront être développés afin de poursuivre ce travail.

D'une part, concernant la méthode, la reproductibilité inter et intra-individuelle devra être étudiée par des tests statistiques appropriés. La technique de recueil de potentiels évoqués gustatifs pourra être couplée à des techniques de haute résolution spatiale, telles l'IRM fonctionnelle, ou bien complétée par des analyses de localisation de sources, telle la technique LAURA « Local Auto-Regressive Average » (Murray et al. 2008, Tzieropoulos et al. 2013).

D'autre part, cette technique d'enregistrement de l'activité cérébrale par les potentiels évoqués gustatifs sera appliquée à d'autres situations physiologiques, afin de mettre en évidence des différences d'activation de la voie afférente gustative : en fonction des seuils de perception gustatives pour les différentes saveurs primaires, en fonction des habitudes alimentaires, en fonction de l'âge.

Enfin, cette technique d'exploration de la voie gustative par le recueil des potentiels évoqués gustatifs est en cours d'application à certaines situations cliniques au cours desquelles les patients présentent des altérations des fonctions gustatives ou une dénutrition : obésité, anorexie mentale, diabète, insuffisance rénale chronique sévère avec hémodialyse, patient greffé rénal, pathologies neuro-dégénératives telles que maladie de Parkinson, maladie d'Alzheimer ou dégénérescence lobaire fronto-temporale.

Conclusion

Une technique fiable et reproductible d'enregistrement des potentiels évoqués gustatifs par électrodes de scalp a été mise au point. Cette méthode permet d'étudier la voie gustative afférente depuis les récepteurs gustatifs des papilles gustatives jusqu'aux centres cérébraux gustatifs intégrateurs, dans des conditions physiologiques. L'analyse des potentiels évoqués gustatifs ainsi obtenus a permis de mettre en évidence des modifications de l'activation cérébrale en fonction du plaisir alimentaire. Ces modifications de l'activité cérébrale ont été traduites par des changements de latence ou d'amplitude des potentiels évoqués gustatifs enregistrés, en fonction des variations des stimuli hédoniques explorés. Les hypothèses concernant les mécanismes physiologiques qui sous-tendent ces modifications sont multiples, telles l'alliesthésie négative et le lien hormones intestinales – cortex gustatif primaire, ou bien encore la plasticité synaptique possiblement liée au conditionnement précoce aux sucres. Il a également été mis en évidence des potentiels évoqués gustatifs en réponse aux acides gras à longue chaine (acides linoléiques), renforçant l'hypothèse du « gras » en tant que sixième saveur primaire.

Les prochaines étapes du travail seront d'appliquer cette technique à certaines situations cliniques au cours desquelles les patients présentent des altérations des fonctions gustatives ou une dénutrition. Une standardisation des méthodes de recueil de potentiels évoqués gustatifs afin d'uniformiser les pratiques pourrait permettre une utilisation plus large. Enfin, coupler les potentiels évoqués gustatifs, technique de haute résolution temporelle, avec une méthode d'exploration cérébrale ayant une haute résolution spatiale, telle l'IRM fonctionnelle, permettra d'explorer plus finement le contrôle hédonique de la prise alimentaire.

Partie VIII

Bibliographie

Adrian ED, Matthews BHC. The Berger rhythm: potential changes from the occipital lobes in man. Brain 1934;57:355.

Ahne G, Erras A, Hummel T, Kobal G. Assessment of gustatory function by means of tasting tablets. Laryngoscope 2000;110:1396-401.

Amiez C, Joseph JP, Procyk E. Reward encoding in the monkey anterior cingulate cortex. Cereb Cortex 2006;16:1040-55.

Amouyal C, Andreelli, F. Effets métaboliques des édulcorants. Revue générale : réalités en nutrition et en diabétologie 2012;41:27-8.

Anand BK, Brobeck JR. Localization of a « feeding center » in the hypothalamus of the rat. Proc Rot Exptl Biol Med 1951a;77:323-4.

Anand BK, Brobeck JR. Hypothalamic control of food intake in rats and cats. Yale J Biol Med 1951;24:123-40.

Arana FS, Parkinson JA, Hinton E, Holland AJ, Owen AM, Roberts AC. Dissociable contributions oft he human amygdala and orbitofrontal cortex to incentive motivation and goal selection. J Neurosci 2003;23:9632-8.

Aubert A, Dantzer R. The taste of sickness- Lipopolysaccharide-induced finickiness in rats. Physiol Behav 2005;84:437–444.

Bartoshuk LM, Duffy VB, Miller IJ. Ptc/prop tasting. Anatomy, psychophysics, and sex effects. Physiol Behav 1994;5:1165-71.

Barry MA, Gatenby JC, Zeiger JD, Gore JC. Hemispheric dominance of cortical activity evoked by focal electrogustatory stimuli. Chem Senses 2001;26:471-82

Bassareo V, di Chiara G. differential responsiveness of dopamine transmission to food-stimuli in nucleus accumbens shell/core compartments. Neuroscience 1999;89:637-41.

Baylis LL, Rolls ET. Responses of neurons on the primate taste cortex to glutamate. Physiol Behav 1991;49:973-9.

Baylis LL, Rolls ET, Baylis GC. Afferent connections of the orbitofrontal cortex taste area of the primate. Neuroscience 1995;64:801-2.

Beauchamp GK, Moran M. Acceptance of sweet and salty tastes in 2-year-old children. Appetite 1984;5:291-305.

Beglinger C, Degen L. Gastrointestinal satiety signals in humans – Physiologic roles for GLP-1 and PYY? Physiol Behav 2006;89:460-4.

Bell FR. Regulation of food intake. Proc Nutr soc. 1976;35:63-7.

Benelam B. Satiation, satiety and their effects on eating behavior. Nutrition Bulletin 2009;34:126-73.

Bergstrom BP, Cummings DR, Skaggs TA. Aspartame decreases evoked extracellular dopamine levels in the rat brain: an in vivo voltammetry study. Neuropharmacology 2007;53:967-74.

Berridge KC. “Liking” and “Wanting” food rewards: brain substrates and roles in eating disorders. Physiol Behav 2009;97:537-550.

Berridge KC, Robinson TE, Aldridge JW. Dissecting components of reward: “liking”, “wanting”, and “learning”. Curr Opin Pharmacol 2009;9:65-73.

Berridge KC, Ho CY, Richard JM, DiFeliceantonio AG. The tempted brain eats: pleasure and desire circuits in obesity and eating disorders. Brain Res 2010;1350:43-64.

Berthoud HR. Interactions between the cognitive and metabolic brain in the control of food intake. Physiol Behav 2007;91:496-8.

Berthoud HR. Metabolic and hedonic drives in the neural control of appetite: who is the boss? Curr Opin Neurobiol 2011;21:888-96.

Besnard P. Lipides et gustation: paradigme et paradoxes. JABD Février 2013;8-10.

Besnard P. Lipids and obesity: also a matter of taste? Rev Endocr Metab Disord 2016; In Press.

Besnard P, Passilly-Degrace P, Khan NA. Taste of fat: a sixth taste modality? Physiol Rev 2016;96:151-76.

Blouet C, schwartz GJ. Hypothalamic nutrient sensing in the coontrol of energy homeostasis. Behav Brain Res 2010;209:1-12.

Blundell J. Making claims: functional foods for managing appetite and weight. Nat Rev Endocrinol 2010;6:53-6.

Boileau A, Fry J, Murray R. a new calorie-free sugar substitute from the leaf of the stevia plant arrives in the UK. Nutr Bull 2012;37:47-50.

Booth DA. Conditioned satiety in the rat. J Comp Physiol Psychol 1972;81:457-71.

Booth DA. Hunger and satiety as conditioned reflexes. Res Publ Assoc Res Nerv Ment Dis. 1981;59:143-63.

Booth DA, Lee M, McAleavey C. Acquired sensory control of satiation in man. Br J Psychol. 1976;67:137-47.

Booth DA, Mather P, Fuller J. Starch content of ordinary foods associatively conditions human appetite and satiation, indexed by intake and eating pleasantness of starch-paired flavours. Appetite 1982;3:163–184.

Boudkkazi S, Fronzaroli-Molinieres L, Debanne D. Presynaptic action potential waveform determines cortical synaptic latency. J Physiol 2011;589:1117-31.

Briese E, Quijada M. Sugar solutions taste better (positive alliesthesia) after insulin. J Physiol 1978; 285: 20P-21P.

Brondel L, Cabanac M. Alliesthesia in visual and auditory sensations from environmental signals. Physiol Behav 2007;91:196-201.

Brondel L, Romer M, Van Wymelbeke V, Pineau N, Jiang T, Hanus C, Rigaud D. Variety enhances food-intake in humans: influence of sensory-specific satiety. Physiol Behav 2009;97:44-5

Brondel L, Romer M, Landais L, Holley A. Substrate oxidation influences liking, wanting and consumption of food in humans. Am J Clin Nutr 2011;94:775-783.

Brondel L, Jacquin A, Meillon S, Pénicaud L. Le goût : physiologie, rôles et dysfonctionnements. Nutr Clin Metab 2013;27:123-33.

Brown AJ, Goldworthy SM, Barnes AA, Eilert MM, Tcheang L, Daniels D, Muir AI, Wigglesworth MJ, Kinghorn I, Fraser NJ, Pike NB, Strum JC, Steplewski KM, Murdock PR, Holder JC, Marshall FH, Szekeres PG, Wilson S, Ignar DM, Foord SM, Wise A, Dowell SJ. The Orphan G protein-coupled receptors GPR41 and GPR43 are activated by propionate and other short chain carboxylic acids. J Biol Chem 2003;278:11312-9.

Burton MJ, Rolls ET, Mora F. Effects of hunger on the responsses of neurones in the lateral hypothalamus to the sight and taste of food. Exp Neurol 1976;51:668-77.

Bush NA, Debener S, Kranczioch C, Engel AK, Herrmann CS. Size matters: effects of stimulus size, duration and eccentricity on the visual gamma-band response. Clin Neurophysiol 2004;115:1810-20.

Cabanac M. Physiological role of pleasure. Science 1971;173:1103-7.

Cabanac M. Sensory pleasure and alliesthesia. Encyclopedia of Neuroscience. Amsterdam: Elsevier Science. 1999;Vol. II p1836-7.

Cabanac M. La cinquième influence ou la dialectique du plaisir. Québec: Presses Université Laval; 2003.

Cabanac M, Duclaux R. Specificity of internal signals in producing satiety for taste stimuli. Nature 1970;22:966-7.

Cabanac M, Russek M. Régulation et contrôle en biologie. Québec: Presses Université Laval; 1982.

Cabanac M, Zhao C. Postingestive alliesthesia produced by exogenous cholecystokinin and blocked by abdominal vagotomy. Am J Physiol 1994;266:R633-7.

Cabanac M, Pruvost M, Fantino M. Negative alliesthesia for sweet stimuli after varying ingestions of glucose. Physiol Behav 1973;11: 345-8.

Campfield LA, Smith Fj. Transient declines in blood glucose signal meal initiation. Int J Obes 1990;14 Suppl 3:15-31.

Campfield LA. Metabolic and hormonal controls of food intake: highlights of the last 25 years – 1972-1997. Appetite 1997;29:135-52.

Cannon CM, Palmiter RD. Reward without dopamine. J Neurosci 2003;23:10827-31.

Carakostas M, Curry L, Boileau A, Brusick D. Overview: the history, technical function and safety of rebaudioside a, a naturally occurring steviol glycoside, for use in food and beverages. Food Chem Toxicol 2008;46:S1-10.

Carmichael ST, Price JL. Connectional networks within the orbital and medial prefrontal cortex of macaque monkeys. J Comp Neurol 1996;371:179-207.

Cartoni C, Yasumatsu K, Ohkuri T, Shigemura N, Yoshida R, Godinot N, Le Coutre J, Ninomiya Y, Damak S. Taste preference for fatty acids is mediated by GPR40 and GPR120. J Neurosci 2010;30:8376-82

Cerf B, Le Bihan D, Van de Moortele PF, Mac Leod P, Faurion A. Functional lateralization of human gustatory cortex related to handedness disclosed by fMRI study. Ann N Y Acad Sci 1998;855:575–8.

Cerf-Ducastel B, Van De Moortele PF, MacLeod P, Le Bihan D, Faurion A. Interaction of gustatory and lingual somatosensory perceptions at the cortical level in the human: a functional magnetic resonance imaging study. Chem Senses 2001;26:371–83.

Chambers ES, Bridge MW, Jones DA. Carbohydrate sensing in the human mouth: effects on exercises performance and brain activity. J Physiol 2009;587:1779-94.

Chandrashekar J, Hoon MA, Ryba NJ, Zuker CS. The receptors and cells for mammalian taste. Nature 2006;444:288-94.

Chaudhari N, Roper Sd. The cell biology of taste. J Cell Biol 2010;19:285-96.

Chen X, Gabitto M, Peng Y, Ryba NJ, Zuker CS.A gustoto^pic map of taste qualities in the mammalian brain. Science 2011;333:1262-6.

Christian B, McConnaughey K, Bethea E, Brantle S, Coffey A, Hammond L, Harrell S, Metcalf K, Muehlenbein D, Spruill W, Brinson L, McConnaughey M. Chronic

aspartame affects-maze performance, brain cholinergic receptors and Na, K-ATPase in rats. Pharmacol Biochem Behav 2004;78:121-7.

Cicerale S, Riddel LJ, Keast RS. The association between perceived sweetness intensity and dietary intake in young adults. J Food Sci 2012;77:H31-5.

Cohen D. Magnetoencephalography: evidence of magnetic fields produced by alpha-rhythm currents. Science 1968;161:784-6.

Considine RV, sinha MK, Heiman ML, kriauciunas A, Stephens TW, Nyce MR, Ohannesian JP, Marco CC, McKee LJ, Bauer TL. Serum immunoreactive-leptin concentrations in normal-weight and obese humans. N Engl J Med 1996;334:292-5

Cota D, Marsicano G, Tschöp M, Grübler Y, Flachskamm C, Schubert M, Auer D, Yassouridis A, Thöne-Reineke C, Ortmann S, Tomassoni F, Cervino C, Nisoli E, Linthorst AC, Pasquali R, Lutz B, Stalla GK, Pagotto U. The endogenous cannabinoid system affects energy balance via central orexigenic drice and peripheral lipogenesis. J Clin Invest 2003;112:423-31.

Critchley HD. Neural mechanisms of autonomic, affective and cognitive integration. J Comp Neurol 2005;493:154-66.

Critchley HD, Rolls ET. Hunger and satiety modify the responses of olfactory and visual neurons in the primate orbitofrontal cortex. J Neurophysiol. 1996;75:1673-86.

Critchley HD, Rolls ET. Responses of primate taste cortex neurons to the astringent tastant tannic acid. Chem Senses 1996b;31:135-45.

Critchley HD, Rolls ET. Olfactory neuronal responses in the primate orbitofrontal cortex: analysis in an olfactory discrimination task. J Neurophysiol 1996c;75:1673-86.

Dadoun F. Prise alimentaire: qui contrôle quoi? [food intake: who controls what?] Ann Endocrinol (Paris) 2002;63:S15-24.

Dadoun F, Romon M. Régulation physiologique du comportement alimentaire. Cah Nutr Diét 2004;39:422-8.

Damak S, Rong M, Yasumatsu K, Kokrashvili Z, Varadarajan V, Zou S, Jiang P, Ninomiya Y, Margolskee RF. Detection of sweet and umami taste in the absence of taste receptor T1r3. Science 2003;301:850-3.

Damak S, Rong M, Yasumatsu K, Kokrashvili Z, Pérez CA, Shigemura N, Yoshida R, Mosinger B Jr, Glendinning JI, Ninomiya Y, Margolskee RF.Trpm5 null mice respond to bitter, sweet, and umami compounds. Chem Senses 2006;31:253-64.

Davidson TL, Jarrard LE. A role for hippocampus in the utilization of hunger signals. Behav Neur Biol 1993;59:167–71.

de Araujo IET, Kringelbach ML, Rolls ET, Hobden P. Representation of umami taste in the human brain. J Neurophysiol 2003a;90:313–9.

de Araujo IET, Kringelbach ML, Rolls ET, McGlone F. Human cortical responses to water in the mouth, and the effects of thirst. J Neurophysiol 2003b;90:1865–76.

de Araujo IE, Rolls ET, Kringelbach ML, McGlone F, Phillips N. Taste-olfactory convergence, and the representation of the pleasantness of flavour, in the human brain. Eur J Neurosci 2003c;18:2059-68.

de Araujo IE, Rolls ET. The representation in the human brain of food texture and oral fat. J Neurosci 2004;24:3086-93.

de Araujo IE, Gutierrez R, Oliveira-Maia AJ, Pereira A Jr, Nicolelis MA, Simon SA. Neural ensemble coding for satiety states. Neuron 2006;51:483-94.

de Araujo IE, Oliveira-Maia AJ, Sotnikova TD, Gainetdinov RR, Caron MG, Nicolelis MA, Simon SA. Food reward in the absence of taste receptor signaling. Neuron 2008;57:930-41

de Araujo IE, Simon SA. The gustatory cortex and multisensory integration. Int J Obes (Lond). 2009;33(Suppl 2):S34-S43.

de Araujo IE, Geha P, Small DM. Orosensory and homeostatic functions oft he insular taste cortex. Chemsens Percept 2012;5:64-79.

de Castro JM, Bellisle F, Dalix AM, Pearcey SM. Palatability and intake relationships in free-living humans. Characterization and independence of influence in North Americans. Physiol Behav 2000;70:343-50.

de Graaf C, Zandstra EH. Sweetness intensity and pleasantness in children, adolescents, and adults. Physiol Behav 1999 ;67:513-520.

de Graaf C, Schreurs A, Blauw YH. Short-term effects of different amounts of sweet and nonsweet carbohydrates on satiety and energy intake. Physiol Behav. 1993; 54: 833-43.

de Graaf C, Blom WA, Smeets PA, Stafleu A, Hendriks HF. Biomarkers of satiation and satiety. Am J Clin Nutr 2004;79:946-61.

Denton D, Shade R, Zamarippa F, Egan G, Blair-West J, McKinley M, Fox P. Correlation of regional cerebral blood flow and change of plasma sodium concentration during genesis and satiation of thirst. Proc Natl Acad Sci 1999;96:2532–7.

Desmedt JE, Bourguet M. Color imaging of parietal and frontal somatosensory potential fields evoked by stimulation of median or posterior tibial nerve in man. Electroencephalogr Clin Neurophysiol 1985;62:1-17.

Desor JA, Greene LS, Maller O. Preference for sweet and salty in 9- to 15-year-old and adult humans. Science 1975;190:686-687.

Dhong HJ, Chung SK, Doty RL. Estrogen protects against 3-methylindole-induced olfactory loss. Brain res 1999;824:312-5.

di Marzo V, Matias I. Endocannabinoid control of food intake and energy balance. Nat Neurosci 2005;8:585-9.

DiPatrizio N. Is fat taste ready for primetime? Physiol Behav 2014;136:145-54.

Dockray GJ. Cholecystokinin and gut-brail signaling. Regul Pept 2009;155:6-10.

Dockray GJ. Gastrointestinal hormones and the dialogue between gut and brain. J Physiol 2014;592:2927-41.

Dramane G, Abdoul-Azize S, Hichami A, VPogtle T, Akpona S, Chouabe C, Sadou H, Nieswand B, BEsnard P, Khan N. STIM1 regulates calcium signaling in taste bud cells and preference for fat in mice. J Clin Invest 2012;122:2267-82

Dewnowski A. Energy density, palatability, and satiety: implications for weight control. Nutr Rev 1998;56:347-53.

Drewnowski A, Mennella JA, Johnson SL, Bellisle F. Sweetness and food preference. J Nutr 2012;142:1142S-1148S.

Drinker CK. Walter Bradford Cannon 1871-1945. Science 1945;102:470-2.

Ekman P, Levenson RW, Friesen WV. Autonomic nervous system activity distinguishes between the emotions. Science 1983;221:1208-10.

Eldeghaidy S, Marciani L, McGlone F, Hollowood T, Hort J, Head K, Taylor AJ, Busch J, Spiller RC, Gowland PA, Francis ST. The cortical response to the oral perception of fat emulsions and the effect of taster status. J Neurophysiol 2011;105:2572-81.

Elmquist JK, Elias CF, Saper CB. From lesions to leptin: hypothalamic control of food intake and body weight. Neuron 1999;22:221-32.

El Yassimi A, Hichami A, Besnard P, Khan N. Linoleic acid induces calcium signaling, Src-kinase phosphorylation and neurotransmitter release in mouse CD36 positive gustatory cells. J Biol Chem 2008;283:12949-59

Epstein LH, Leddy JJ, Temple JL, Faith MS. Food reinforcement and eating: a multilevel analysis. Psychol Bull 2007;133:884-906.

Everitt BJ, Robbins TW. From the ventral to the dorsal striatum: devolving views of their roles in drug addiction. Neurosci Biobehav rev 2013;37:1946-54.

Faurion A, Cerf B, Van De Moortele PF, Lobel E, Mac Leod P, Le Bihan D. Human taste cortical areas studied with functional magnetic resonance imaging: evidence of functional lateralization related to handedness. Neurosci Letters 1999;277:189–92.

Faurion A. Physiologie du gout. Encyclopédie Médico-Chirurgicale, Elsevier SAS (Paris) 2000,20-490-C10.

Feeney EL, Hayes JE. Regional differences in suprathreshold intensity for bitter and umami stimuli. Chemosens Percept 2014;7:147-57.

Fitzsimons M, sheahan NF, van der Putten W, Malone JF. The application of d.c. electrical stimulation in evoking and recording gustatory brain potentials. Physiol Meas 20:385-400.

Fontanini A, Katz DB. State-dependent modulation of time-varying gustatory responses. J Neurophysiol 2006;96:3183-93.

Fontanini A, Grossman SE, Figueroa JA, Katz DB. Distinct subtypes of basolateral amygdala taste neurons reflect palatability and reward. J neurosci 2009;29:2486-95.

Francis S, Rolls ET, Bowtell R, McGlone F, O'Doherty J, Browning A, Clare S, Smith E. The representation of pleasant touch in the brain and its relationship with taste and olfactory areas. NeuroReport 1999;10:453–9.

Frank GK, Oberndorfer TA, Simmons AN, Paulus MP, Fudge JL, Yang TT, Kaye WH. Sucroses activates human taste pathway differently from artificial sweetener. Neuroimage 2008;39:1559-69.

Frank S, Kullmann S, Veit R. Food related processes in the insular cortex. Front Hum Neurosci 2013;7:499.

Franken IH, Huijding J, Nijs IM, van Strien JW. Electrophysiology of appetitive taste and appetitive taste conditioning in humans. Biol Psychol 2011;86:273-8.

Funakoshi M, Kawamura Y. Summated cortical response to taste stimulation in man. Nihon Seirigaku Zasshi 1968;30:282-3.

Funakoshi M, Kawamura Y. Summated cortical response to taste stimuli in man. Electroencephalogr Clin Neurophysiol 1971;30:205-9.

Fushan AA, Simons CT, Slack JP, Drayna D. Association between common variation in genes encoding sweet taste signaling components and human sucrose perception. Chem senses 2010;35:579-92.

Fushiki T. Why fat is so preferable: from oral fat detection to inducing reward in the brain. Biosci Biotech Biochem 2014;78(3):363-9.

Gaillard D, Laugerette F, Darcel N, El Yassimi A, Passily-Degrace P, Hichami A, Khan N, Montmayeur JP, Besnard P. The gustatory pathway is involved in CD36-mediated oro-sensory perception of long-chain fatty acids in the mouse. FASEB J 2008;22:1458-68

Galindo MM, Voigt N, Stein J, Van Lengerich J, Raguse JD, Hofmann T, Meyerhof W, Behrens M. G protein-coupled receptors in human fat taste perception. Chem Senses 2012;37:123-39

Ganchrow JR, Erickson RP. Neural correlates of gustatory intensity and quality. J Neurophysiol 1970;33:768-83.

Garcia-Bailo B, Tohuri C, Eny KM, El-Sohemy A. Genetic variation in taste and its influence on food selection. OMICS 2009;1:69-80.

Gautier JF, Chen K, Uecker A, Bandy D, Frost J, Salbe AD, Pratley JE, Lawson M, Ravussin E, Reiman EM, Tataranni PA. Regions of the human brain affected during a liquid-meal taste perception in the fasting state: a positron emission tomography study. Am J Clin Nutr 1999;70:806–10.

Gautron L, Elmquist JK. Sixteen years and counting: an update on leptin and energy balance. J Clin Invest 2011;121:2087-93.

Gemousakakis T, Anninos P, Zissimopoulos A, Seimenis L, Adamopoulos A, Pagonopoulou O, Prassopoulos P, Kotini A. A study on the age dependency of gustatory states : low-frequency spectral component in the resting-state MEG. J Int Neurosci 2013;12:427-39.

Gilbertson TA, Fontenot DT, Liu L, Zhang H, Monroe WT. Fatty acid modulation of K+ channels in taste receptor cells: gustatory cues for dietary fat. Am J Physiol 1997;272:C1203-10.

Gilbetson TA. Gustatory mechanisms for the detection of fat. Curr Opin Neurobiol 1998;8:447-52.

Goldstone AP, Prechtl CG, Scholtz S, Miras AD, Chhina N, Durighel G et al. Ghrelin mimics fasting to enhance human hedonic, orbitofrontal cortex and hippocampal responses to food. Am J Clin Nutr 2014;99:1319-30.

Gottfried JA. Central mechanisms of odour object perception. Nat Rev Neurosci 2010;11:628-41.

Gottfried JA, O'Doherty J, Dolan RJ. Encoding predictive reward value in human amygdala and orbitofrontal cortex. Science 2003;301:1104–7.

Grabenhorst F, Rolls et, Margot C, da Silva MAAP, Velazco MI. How plesant and unplesant stimuli combine in different brain regions: odor mixtures. J Neurosci 2007;27:13532-40.

Grabenhorst F, Rolls ET. Selective attention to affective value alters how the brain processes taste stimuli. Eur J Neurosci 2008;27:723-9.

Grabenhorst F, Rolls ET, Parris BA, d'Souza AA. How the brain represents the reward value of fat in the mouth. Cereb Cortex 2010;20:1082-91.

Grabenhorst F, Rolls ET. Value, pleasure, and choice in the ventral prefrontal cortex. Trends Cogn Sci 2011;15:56-67.

Greenhalgh JF, Reid GW. Relative palatability to sheep of straw, hay and dried grass. Br J Nutr 1971;26:107-16.

Gross CG. Claude Bernard and the constancy of the internal environment. Neuroscientist 1998;4:380-385.

Grossman SE, Fontanini A, Wieskopf JS, Katz DB. Learning-related plasticity of temporal coding in simultaneously recorded amygdale-cortical ensembles. J Neurosci 2008;28:2864-73.

Gudziol H, Hummel T. Normative values for the assessment of gustatory function using liquid tastants. Acta Oto-Laryngol 2007;127:658-61.

Guest S, Grabenhorst F, Essick G, Chen Y, Young M, McGlone F, de Araujo I, Rolls ET. Human cortical representation of oral temperature. Physiol Behav 2007;92:975–84.

Guinard JX, Brun P. Sensory-specific satiety: comparison of taste and texture effects. Appetite. 1998;31: 141-57.

Grabenhorst F, Rolls ET. Selective attention to affective value alters how the brain processes taste stimuli. Eur J Neurosci 2008;27:723-9.

Grabenhorst F, Rolls ET. Bilderbeck A. How cognition modulates affective responses to taste and flavor: top down influences on the orbitofrontal and pregenual cingulated cortices. Cereb Cortex 2008a;18:1549-59.

Haase L, Cerf-Ducastel B, Murphy C. Cortical activation in response to pure taste stimuli during the physiological states of hunger and satiety. Neuroimage 2009;44:1008-21.

Haber SN, Knutson B. The reward circuit: linking primate anatomy and human imaging. Neuropsychopharmacology 2009;35:4-26.

Halldorsson TI, Strom M, Petersen SB, Strøm M, Olsen SF. Intake of artificially sweetened soft drinks and risk of preterm delivery: a prospective cohort study in 59,334 Danish pregnant women. Am J Clin Nutr 2010;92:626-33.

Halpern BP, Tapper DN. Taste stimuli: quality coding time. Science 1971;171:1256-8.

Halpern BP. Temporal characteristics of human taste judgements as calibrations for gustatory event-related potentials and gustatory magnetoencephalographs. Chem Senses 2005;30:i228-9.

Hausser-Hauw C, Bancaud J. Gustatory hallucinations in epileptic seizures. Lectro-physiological, clinical and anatomical correlates. Brain 1987;110:339-59.

Heinze JM, Preissl H, Fritsche A, Frank S. Controversies in fat perception. Physiol Behav 2015;152:479-93.

Hellfritsch C, Brockhoff A, Stähler F, Meyerhof W, Hofmann T. Human psychometric and taste receptor responses to steviol glycosides. J Agric Food Chem 2012;60:6782-93.

Hernandez L, Hoebel BG. Food reward and cocaine increase extracellular dopamine in the nucleus accumbens as measured by microdialysis. Life Sci 1988;42:1705-12.

Hirasawa A, Tsumaya K, Awaji T, Katsuma S, Adachi T, Yamada M, Sugimoto Y, Miyazaki S, Tsujimoto G. Free fatty acids regulate gut incretin glucagon-like peptide-1 secretion through GPR120. Nat Med 2005;11:90-4.

Hommel JD, Trinko R, Sears RM, Georgescu D, Liu ZW, Gao XB, Thurmon JJ, Marinelli M, DiLeone RJ. Leptin receptor signaling in midbrain dopamine neurons regulates feeding. Neuron 2006;51:801-10.

Hotheriogtoa AW, Ranson SW. Hypothalamic lesions and adiposity in the rat. Anat Rec 1940;78:149-72.

Huerta CI, Sarkar PR, Duong TQ, Laird AR, Fox PT. Neural bases of food perception: coordinate-based meta-analyses of neuroimaging studies in multiple modalities. Obesity (Silver Spring) 2014;22:1439-46.

Hummel T, Erras A, Kobal G. A new test for the screening of taste function. Rhinology 1997;35:146-8.

Hummel T, Genow A, Landis BN. Clinical assessment of human gustatory function using event related potentials. J Neurol Neurosurg Psychiatry 2010;81:459-64.

Iakoubov R, Lauffer LM. T1R3: how to indulge the gut's sweet tooth. Am J Physiol Endocrinol Metab 2012;303:E813-41.

Iannilli E, Noennig N, Hummel T, Schoenfeld AM. Spatio-temporal correlates of taste processing in the human primary gustatory cortex. Neuroscience 2014;273:92-9.

Iwaki S, Yamamoto C, Tonoike M, Yamamoto T. Rejection of stimulus-related MEG artifacts using independent component analysis. Neurol Clin Neurophysiol 2004;2004:17.

Jaitak V, Gupta A, Kaul V, Ahuja PS. Validated high-performance thinlayer chromatography method for steviol glycosides in Stevia rebaudiana. J Pharm Biomed Anal. 2008;47:790-4.

Jezzini A, Mazzucato L, La Camera G, Fontanini A. Processing of hedonic and chemosensory features of taste in medial prefrontal and insular networks. J Neurosci 2013;33:18966-78.

Jiang T, Soussignan R, Schaal B, Royet JP. Reward for food odors: an fMRI study of liking and wanting as a function of metabolic state and BMI. Soc Cogn Affect Neurosci 2015;10:561-8.

Johnson DM, Illig KR, Behan M, Haberly LB. New features of connectivity in piriform cortex visualized by intracellular injection of pyramidal cells suggest that “primary” colfactory cortex functions like “association” cortex in other sensory systems. J Neurosci 2000;20:6974-82.

Johnson J, Vickers Z. Effects of flavor and macronutrient composition of food servings on liking, hunger and subsequent intake. Appetite. 1993; 21: 25-39.

Kadohisa M, Rolls ET, Verhagen JV. Orbitofrontal cortex neuronal representation of temperature and capsaicin in the mouth. Neuroscience 2004;127-207-21.

Kadohisa M, Rolls ET, Verhagen JV. Neuronal representations of stimuli in the mouth: the primate insular taste cortex, orbitofrontal cortex, and amygdala. Chem Senses 2005a;30:401-19.

Kadohisa M, Rolls ET, Verhagen JV. The primate amygdala: neuronal representations of the viscosity, fat texture, temperature, grittiness and taste of foods. Neuroscience 2005b;132:33-48.

Kamerud JK, Delwiche JF. Individual differences in perceived bitterness predict liking of sweeteners. Chem Senses 2007;32:803-10.

Kaneda H, Goto N, Kabayakawa T, Takashio M, Saito S. Measurement of human brain activity evoked by stimulation of beer bitterness using magnetoencephalography. J Food Sci 2004;69:156-60.

Kandel ER, Schwartz JH, Jessel TM, editors. Principles of neural science. 4th edition. New York: McGraw-Hill; 2000.

Kato Y, Roth R. relationship between taste sensitivity and eating style in Japanese female university students. Food Nutr Sci 2012;3:302-9.

Katz DB, Simon SA, Nicolelis AL. Dynamic and multimodal responses of gustatory cortical neurons in awake rats. J Neurosci 2001;21:4478-89.

Katz DB, Nicolelis MAL, Simon SA. Gustatory processing is dynamic and distributed. Curr Opin Neurobiol 2002;12:448-54.

Kawai T, Fushiki T. Importance of lipolysis in oral cavity for orosenory detection of fat. Am J Physiol Regul Integr Comp Physiol 2003;285:R447-54

Keller KL, Olsen A, Cravener TL, Bloom R, Chung WK, Deng L, Lanzano P, Meyermann K. Bitter taste phenotype and body weight predict children's selection of sweet and savory foods at a palatable test-meal. Appetite 2014;77:115-23.

Kenny PJ. Reward mechanisms in obesity: new insights and future directions. Neuron 2011;69:664-679.

Keskitalo K, Knaapila A, Kallela M, Palotie A, Wessman M, Sammalisto S, eltonen L, Tuorila H, Perola M. Sweet taste preferences are partly genetically determined: identification of a trait locus on chromosome 16. Am J Clin Nutr 2007;86:55-63.

Kesner RP, Rolls ET. A computational theory of hippocampal function, and tests of the theory: new developments. Neurosci Biobehav Rev 2015;48:92-147.

Kettaneh A, Fain O, Stirnemann J, Thomas M. Taste disorders. Rev med Interne (Paris) 2002;2:622-31.

Khan MZ, He L. The role of polyunsaturated fatty acids and GPR40 receptor in brain. Neuropharmacol 2015;In Press.

Kirkham TC, Williams CM, Fezza F, Di Marzo V. Endocannabinoid levels in rat limbic forebrain and hypothalamus in relation to fasting, feeding and satiation: stimulation of eating by 2-arachidonoyl glycerol. Br J Pharmacol 2002;136:550-7.

Kirsch P, Schienle A, Stark R, Sammer G, Blecker C, Walter B, Ott U, Burkart J, Vaitl D. Anticipation of reward in a nonaversive differential conditioning paradigm and the brain reward system: an eventrelated fMRI study. NeuroImage 2003;20:1086–95.

Kles KA, Chang EB. Short-chain fatty acids impact on intestinal adaptation, inflammation, carcinoma, and failure. Gastroenterology 2006;130:S100-5.

Knaapila A, Tuorila H, Silventoinen K, Wright MJ, Kyvik KO, Keskitalo K, Hansen J, Kaprio J, Perola M. Environmental effects exceed genetic effects on perceived

intensity and pleasantness of several odors : a three-population twin study. Behav Genet 2008;38:484-92.

Kobal G. Gustatory evoked potentials in man. Electroencephalography and clinical neurophysiology/Evoked potentials section 1985;62:449-54.

Kobayakawa T, Endo H, Ayabe-Kanamura S, Kumagai T, Yamaguchi Y, Kikuchi Y, Takeda T, Saito S, Ogawa H. The primary gustatory area in human cerebral cortex studied by magnetoencephalography. Neuroscience Letters 1996a;212:155-8.

Kobayakawa T, Endo H, Saito S, Ayabe-Kanamura S, Kikuchi Y, Yamaguchi Y, Ogawa H, Takeda T. Trial measurements of gustatory-evoked magnetic fields. Electroencephalogr Clin Neurophysiol 1996b;Suppl 47:133-41.

Kobayakawa T, Ogawa H, Kaneda H, Ayabe-Kanamura S, Endo H, Saito S. Spatio-temporal analysis of cortical activity evoked by gustatory stimulation in humans. Chem Senses 1999;24:201-9.

Kobayakawa T, Wakita M, Saito S, Gotow N, Sakai N, Ogawa H. Location of the primary gustatory area in humans and its properties, studied by magnetoencephalography. Chem Senses 2005;30:i226-7.

Kobayakawa T, Saito S, Goto N, Ogawa H. Representation of salty taste stimulus concentrations in the primary gustatory area in humans. Chem Percept 2008;1:227-34.

Kobayashi M, Takeda M, Hattori N, Fukunaga M, Sasabe T, Inoue N, Nagai Y, Sawada T, Sadato N, Watanabe Y. Functional imaging of gustatory perception and imagery: “top-down” processing of gustatory signals. NeuroImage 2004;23:1271–82.

Kochikyan V, Markosyan A, Abelyan L, Balayan A, Abelyan V. Combined enzymatic modification of stevioside and rebaudioside A. Appl Biochem Micorbiol 2006;42;31-7.

Komura Y, Tamura R, Uwano T, Nishijo H, Kaga K, Ono T. Retrospective and prospective coding for predicted reward in the sensory thalamus. Nature 2001;412:546–9

Kringelbach ML, O'Doherty J, Rolls ET, Andrews C. Activation of the human orbitofrontal cortex to a liquid food stimulus is correlated with ist subjective pleasantness. Cereb Cortex 2003;13:1064-71.

Kringelbach ML, de Araujo IET, Rolls ET. Taste-related activity in the human dorsolateral prefrontal cortex. NeuroImage 2004;21:781–8.

Kurihara K. Glutamate. From discovery as a food flavor to role as a basic taste (umami). Am J Clin Nutr 2009;9:719S-22S.

LaBar KS, Gitelman DR, Parrish TB, Kim YH, Nobre AC, Mesulam MM. Hunger selectively modulates corticolimbic activation to food stimuli in humans. Behav Neurosci 2001;115:493–500.

Laugerette F, Passilly-Degrace P, Patris B, Niot I, Febbraio M, Montmayeur JP, Besnard P. CD36 involvement in orosensory detection of dietary lipids: impact of spontaneous fat preference and digestive secretions. J Clin Invest 2005;115:3177-84.

Lawless HT, Stevens DA, Chapman KW, Kurtz A. Metallic taste from electrical and chemical stimulation. Chem Senses 2005;30:185-94.

Le Magnen J. Quelques aspects des liens entre sensibilité chimique et appétit. Ann Nutr Aliment 1951;5:393-409.

Le Magnen J. Rôle de la densité calorique du régime dans le mécanisme d'établissement des appétits. J Physiol (Paris) 1957;49:274-8.

Le Merrer J, Becker JA, Befort K, Kieffer BL. Reward processing by the opioid system in the brain. Physiol Rev 2009;89:1379-1412.

Le Roux CW, Bloom SR. Peptide YY, appetite and food intake. Proc Nutr Soc 2005;64:213-6.

Lean ME, Hankey CR. Aspartame and its effect on health. BMJ 2004;329:755-6.

Lim J, Urban L, Green BG. Measures of individual differences in taste and creaminess perception. Chem senses 2008;33:493-501.

Liu D, archer N, Duesing K, Hannan G, Keast R. Mechanism of fat taste perception: association with diet and obesity. Progress in Lipid Research 2016;63:41-9.

Loucks CA, Doty RL. Effects of stimulation duration on electrogustometric thresholds. Physiol Behav 2004;81:1-4.

Low YQ, lacy K, Keast R. The role of sweet taste in satiation and satiety. Nutrients 2014;6:3431-50.

Maier A, Vickers Z, Inman JJ. Sensory-specific satiety, its crossovers, and subsequent choice of potato chip flavors. Appetite 2007;49: 419-428.

Martin B, Maudsley S, White CM, Egan JM. Hormones in the naso-oropharynx. Endocrine modulation of taste and smell. Trends Endocrinol Metab 2009;2:163-70.

Martin C, Passilly-Degrace P, Gaillard D, Merlin JF, Chevrot M, Besnard P. The lipid-sensords candidates CD36 and GPR120 are differentially regulated by dietary lipids in the mouse taste buds: impact on spontaneous fat preference. PLos one 2011;6:e24014

Matsumura S, Mizushige T, Yoneda T, Iwanaga T, Tsuzuki S, Inoue K, Fushiki T. GPR expression in the rat taste bud relating to fatty acid sensing. Biomed Res 2007;28:49-55.

Mattes RD. Physiologic responses to sensory stimulation by food. Nutritional implications. J am Diet Assoc 1997;9:406-13.

Mattes RD. Fat taste in humans: is it a primary? In: Montmayeur JP, le Coutre J, editors. Fat detection: taste, texture, and post ingestive effects. Boca Raton, FL (USA): CRC Press Taylor & Francis Group ; 2010. P. 167-93.

Mattes RD. Accumulating evidence supports a taste component for free fatty acids in humans. Physiol Behav 2011;104:624-31.

Mayer J. Claude Bernard, July 12, 1813-February 10, 1878. J Nutr 1995;45:3-19.

McCabe C, Rolls ET. Umami: a delicious flavor formed by convergence of taste and olfactory pathways in the human brain. Eur J Neurosci 2007;25:1855-64.

Mennella JA, Bobowski NK. The sweetness and bitterness of childhood: insights from basic research on taste preferences. Physiol Behav 2015;152:52-7.

Mennella JA, Pepino MY, Reed DR. Genetic and environmental determinants of bitter perception and sweet preferences. Pediatrics 2005;115:e216-22.

Mennella JA, Lukasewycz LD, Griffith JW, Beauchamp GK. Evaluation of the Monell Forced-Choice, Paired-Comparaison Tracking Procedure for determining sweet taste preference across lifespan. Chem Senses 2011;36:345-355.

Menon V, Uddin LQ. Saliency, switching, attention and control: a network modelof insula function. Brain Struct Funct 2010;214:655-67.

Meyerhof W, Batram C, Kuhn C, Brockhoff A, Chudoba E, Bufe B, Appendino G, Behrens M. The molecular receptive ranges of human TAS2R bitter taste receptors. Chem Senses 2010;35:157-70.

Min BC, Sakamoto K. Influence of sweet suppressing agent on gustatory brain evoked potentials generated by taste stimuli. Appl Human Sci 1998;17:9-17

Mistretta CM, Bradley RM. Taste and swallowing in utero. Br Med Bull 1975;31:80-4.

Mizoguchi C, Kobayakawa T, Saito S, Ogawa H. Gustatory evoked cortical activity in humans studied by simultaneous EEG and MEG recording. Chem Senses 2002;27:629-34.

Mizoguchi N, Kobayashi M, Muramoto K. Integration of olfactory and gustatory chemosignals in the insular cortex. J Oral Biosciences 2016, In Press.

Monnier L, Colette C. Les édulcorants : effets métaboliques et sur la santé. Med Mal Metabol 2010;4:537-42.

Mora F, Rolls ET, Burton MJ. Modulation during learning of the responses of neurones in the lateral hypothalamus to the sight of food. Exp Neurol 1976;53:508-19.

Morris JS, Dolan RJ. Involvement of human amygdala and orbitofrontal cortex in hunger-enhanced memory for food stimuli. J Neurosci 2001;21:5304-10.

Murayama N, Nakasato N, Hatanaka K, Fujita S, Igasaki T, Kanno A, Yoshimoto T. Gustatory evoked magnetic fields in humans. Neurosci Lett 1996;210:121-3.

Murray MM, Brunet D, Michel CM. Topographic ERP analyses: a step-by-step tutorial review. Brain Topogr 2008;20:249-64.

Nakamura Y, Sanematsu K, Ohta R, Shirosaki S, Koyano K, Nonaka K, Shigemura N, Ninomiya Y. Diurnal variation of human sweet taste recognition thresholds is correlated with plasma leptine levels. Diabetes 2008;57:2661-5

Narayanan NS, Guarnieri DJ, DiLeone RJ. Metabolic hormones, dopamine circuits and feeding. Front Neuroendocrinol 2010;31:104-12.

Nicolaidis S, Even P. Physiological determinant of hunger, satiation and satiety. Am J Clin Nutr 1985;42(Suppl 5):1083-92

Nicklaus S, Divert C. Le goût sucré, de l'enfance... à la dépendance. Cahiers de Nutrition et de Diététique 2013;48:272-281.

Nicklaus S, Schwartz C. L'acquisition des préférences alimentaires: le cas du goût sucré. Cahiers de Nutrition et de Diététique 2008;43:2S47-42S51.2 and T1R3 taste receptor subunits to the detection of sweet stimuli. Curr Biol 2005;15:1948-52.

Nitschke JB, Dixon GE, Sarinopoulos I, Short SJ, Cohen JD, Smith EE, Kosslyn SM, Rose RM, Davidson RJ. Altering expectancy dampens neural response to aversive taste in primary taste cortex. Nat Neurosci 2006;9:435-42.

Nunez PL, Srinivasan R. Electric fields of the brain: the neurophysics of EEG. Oxford University Press, New-York.

Oda A, Yamagata K, Nakagomi S, Uejima H, Wiriyasermkul P, Ohgaki R et al. Nicotine induces dendritic spine remodeling in cultured hippocampal neurons. J Neurochem 2014;128:246-55.

O'Doherty J, Rolls ET, Francis S, Bowtell R, McGlone F, Kobal G, Renner B, Ahne G. Sensoryspecific satiety-related olfactory activation of the human orbitofrontal cortex. Neuroreport. 2000;11: 893-897.

O’Doherty J, Rolls ET, Francis S, Bowtell R, McGlone F. Representation of pleasant and aversive taste in the human brain. J Neurophysiol 2001;85:1315–21.

O’Doherty J, Deichmann R, Critchley HD, Dolan RJ. Neural responses during anticipation of a primary taste reward. Neuron 2002;33:815–26.

Ogawa H, Ito S, Nomura T. Two distinct projection areas from tongue nerves in the frontal operculum of macaque monkeys as revealed with evoked potential mapping. Neurosci Res 1985;2:447-59.

Ogawa H, Wakita M, Hasegawa K, Kobayakawa T, Sakai N, Hirai T, Yamashita Y, Saito S. Functional MRI detection of activation in the primary gustatory cortices in humans. Chem Senses 2005;30:583-92.

Ohla K, Hudry J, le Coutre J. The cortical chronometry of electrogustatory event-related potentials. Brain Topogr 2009;22:73-82.

Ohla K, Toepel U, le Coutre J, Hudry J. Electrical neuroimaging reveals intensity-dependant activation of human cortial gustatory and somatosensory areas by electrical taste. Biol Psychol 2010;85:446-55.

Ohla K, Busch NA, Lundström JN. Time for taste – A review of the early cerebral processing of gustatory perception. Chem Percept 2012a;5:87-99.

Ohla K, Toepel U, le Coutre J, Hudry J. Visual-gustatory interaction: orbitofrontal and insular cortices mediate the effect of high-calorie visual food cues on taste pleasantness. Plos One 2012b;7:e32434.

Onoda K, Kobayakawa T, Ikeda M, Saito S, Kida A. Laterality of human primary gustatory cortex studied by MEG. Chem Senses 2005;30:657-66.

Overduin J, Figlewicz DP, Bennett-Jay J, Kittleson S, Cummings DE. Ghrelin increases the motivation to eat, but does not alter food palatability. Am J Physiol Regul Integr Comp Physiol 2012;303:R259-69.

Pardo JV, Wood TD, Costello PA, Pardo PJ, Lee JT. PET study of the localization and laterality of lingual somatosensory processing in humans. Neurosci Lett 1997;234:23–6.

Pasquet P. Origine et variation de la perception et de l'acceptation des saveurs sucrées. Archives de Pédiatrie 2008;15:532-534.

Pause BM, Sojka B, Krauel K, Ferstl R. The nature oft he late positive complex within the olfactory event-related potential (OERP). Psychophysiology 1996;33:376-84.

Pecina S, Berridge KC, Parker LA. Pimozide does not shift palatability: separation of anhedonia from sensorimotor suppression by taste reactivity. Pharmacol Biochem Behav 1997;58:801-11.

Pelchat ML, Johnson A, Chan R, Valdez J, Ragland JD. Images of desire: food-craving activation during fMRI. NeuroImage 2004;23:1486–93.

Penfield W, Jasper H. Epilepsy and the functional anatomy of the brain. Little, Brown, Boston, MA.

Pénicaud L, Meillon S, Brondel L. Leptin and the central control of feeding behavior. Biochimie 2012;94:2069-74.

Pénicaud L, Valentin D, Brondel L. Mechanisms involved in the control of feeding behaviour in relation to food flavor. In: Flavor: From Food to Behaviors, Wellbeing and Health. J. Bennett ed. Elsevier Publ., 2016, 229-250.

Pepino MY, Mennella JA. Factors contributing to individual differences in sucrose preference. Chem Senses 2005;30(suppl 1):i319-20.

Pepino MY, Love-Gregory L, Klein S, Abumrad NA. The fatty acid translocase gene CD36 and lingual lipase influence oral sensitivity to fat in obese subjects. J Lipid Res 2012;53:561-6

Phillips ML, Williams LM, Heining M, Herba CM, Russell T, Andrew C, Bullmore ET, Brammer MJ, Williams SC, Morgan M, Young AW, Gray JA. Differential neural responses to overt and covert presentations of facial expressions of fear and disgust. Neuroimage 2004;21:1484-96.

Plata-Salaman CR, Scott TR, Smith-Swintosky VL. Gustatory neural coding in the monkey cortex: L-amino acids. J Neurophysiol 1992;67:1552-61.

Plata-Salaman CR, Scott TR, Smith-Swintosky VL. Gustatory neural coding in the monkey cortex: the quality of sweetness. J Neurophysiol 1993;69:482-93.

Plata-Salaman CR, Scott TR, Smith-Swintosky VL. Gustatory neural coding in the monkey cortex: acid stimuli. J Neurophysiol 1995;74:556-64.

Plata-Salaman CR, Scott TR, Smith-Swintosky VL. Gustatory neural coding in the monkey cortex: mixtures. J Neurophysiol 1996;75:2369-79.

Plattig KH. Electric taste. Stimulus intensity dependent evoked brain potentials following electric stimulation of the tongue in humans. Z boil 1969;116:161-211.

Plattig KH, Dazert S, Maeyama T. A new gustometer for computer evaluation of taste responses in men and animals. Acta Otolaryngol 1988;Suppl 458:123-8.

Poellinger A, Thomas R, Lio P, Lee A, Makris N, Rosen BR, Kwong KK. Activation and habituation in olfaction – an fMRI study. Neuroimage 2001;13:547-60.

Pritchard TC, Hamilton RB, Morse JR, Norgren R. Projections of thalamic gustatory and lingual areas in the monkey, Macaca fascicularis. Journal of Comp Neurol 1986;244:213–28.

Pritchard TC, Hamilton RB, Norgren R. Neural coding of gustatory information in the thalamus of Macaca mulatta. J Neurophysiol 1989;61:1-14.

Pritchard TC, Macaluso DA, Eslinger PJ. Taste perception in patients with insular cortex lesions. Behav Neurosci 1999;113:663–71.

Pritchard TC, Edwards EM, Smith CA, Hilgert KG, Gavlick AM, Maryniak TD, Schwartz GJ, Scott TR. Gustatory neural responses in the medial orbitofrontal cortex of the old world monkey. J Neurosci 2005;25:6047-56.

Ranney RE, Opperman JA, Muldoon E, McMahon FG. Comparative metabolism of aspartame in experimental animals and humans. J Toxicol Environ Health 1976;2:441-51.

Raybould HE. Does your gut taste? Sensory transduction in the grastrointestinal tract. News Physiol Sci 1998;13:275-80.

Raybould HE. Nutrient tasting and signaling mechanisms in the gut. Sensing of lipid by the intestinal mucosa. Am L Physiol 1999;277:G751-5.

Rolls ET, Burton MJ, Mora F. Hypothalamic neuronal responses associated with the sight of food. Brain Res 1976;111:53-66.

Rolls ET, Sanghera MK, Roper-Hall A. The latency of activation of neurons in the lateral hypothalamus and substantia innominata during feeding in the monkey. Brain res 1979;164:121-35.

Rolls ET. Central nervous mechanisms related to feeding and appetite. Br Med Bull 1981;37:131-4.

Rolls ET, Rolls BJ, Rowe EA. Sensory-specific and motivation-specific satiety for the sight and taste of food and water in man. Physiol Behav 1983a;30:185-92.

Rolls ET, Thorpe SJ, Maddison SP. Responses of striatal neurons in the behaving monkey. 1:head of the caudate nucleus. Behav Brain Res 1983b;7:179-210.

Rolls ET. Sensory-specific satiety. Nutr rev 1986;4:93-101.

Rolls ET, Murzi E, Yaxley S, Thorpe SJ, Simpson SJ. Sensory-specific satiety: food-specific reduction in responsiveness of ventral forebrain neurons after feeding in the monkey. Brain Res 1986;368:79-86.

Rolls ET, Scott TR, Sienkiewicz ZT, Yaxley S. The responsiveness of neurones in the frontal opercular gustatory cortex of the macaque monkey is independent of hunger. J Physiol (Lond) 1988;397:1-12.

Rolls ET, Sienkiewicz ZJ, Yaxley S. Hunger modulates the responses to gustatory stimuli of single neurons in the caudolateral orbitofrontal cortex of the macaque monkey. Eur J Neurosci 1989;1:53-60.

Rolls ET, Yaxley S, Sienkiewicz ZJ. Gustatory responses of single neurons in the caudolateral orbitofrontal cortex of the macaque monkey. J Neurophysiol 1990;64:1055-66.

Rolls ET, Baylis LL. Gustatory, olfactory and visual convergence within the primate orbitofrontal cortex. J Neurosci 1994;14:5437-52.

Rolls ET, Critchley HD, Wakeman EA, Mason R. Responses of neurons in the primate taste cortex to the glutamate ion and inosine 5'-monophosphate. Physiol Behav 1996a;59:991-1000.

Rolls ET, Critchley HD, Mason R, Wakeman EA. Orbitofrontal cortex neurons: role in olfactory and visual association learning. J Neurophysiol 1996b;75:1970-81.

Rolls ET, Critchley HD, Treves A. The representation of olfactory information in the primate orbitofrontal cortex. J Neurophysiol 1996c;75:1982-96.

Rolls ET. Taste and olfactory processing in the brain and its relation to the control of eating. Crit Rev Neurobiol 1997;11:263-87.

Rolls ET, Rolls JH. Olfactory sensory-specific satiety in humans. Physiol Behav. 1997; 61: 461-73.

Rolls ET, Critchley HD, Browning AS, Hernadi A, Lenard L. Responses to the sensory properties of fat of neurons in the primate orbitofrontal cortex. J Neurosci 1999;19:1532-40.

Rolls ET, Kringelbach ML, de Araujo IET. Different representations of pleasant and unplesant odors in the human brain. Eur J Neurosci 2003a;18:695-703.

Rolls ET, Verhagen JV, Kadohisa M. Representations of the texture of food in the primate orbitofrontal cortex: neurons responding to viscosity, grittiness and capsaicin. J Neurophysiol 2003b;90:3711-24.

Rolls ET. The functions of the orbito-frontal cortex. Brain Cogn 2004;55:11-29.

Rolls ET. Taste, olfactory, and food texture processing in the brain, and the control of food intake. Physiol Behav 2005;85:45-56.

Rolls ET, Xiang JZ. Reward-spatial view representations and learning in the hippocampus. J Neurosci 2005;25:6167-74.

Rolls ET. Brain mechanisms underlying flavor and appetite. Phil Trans R Soc B 2006;361:1123-36.

Rolls ET. Sensory processing in the brain related to the control of food intake. Proc Nutr Soc 2007;66:96-112.

Rolls ET. Functions of the orbitofrontal and pregenual cingulate cortex in taste, olfaction, appetite and emotion. Acta Physiol Hung 2008,95:131-64.

Rolls ET, Grabenhorst F. The orbitofrontal cortex and beyond; from affect to decision-making. Prog Neurobiol 2008;86:21—44.

Rolls ET, Grabenhorst F, Margot C, da Silva MAAP, Velazco MI. Selective attention to affective value alters how the brain processes olfactory stimuli. J Cogn Neurosci 2008a;20:1815-26.

Rolls ET. Functional neuroimaging of umami taste: what makes umami pleasant. Am J Clin Nutr 2009;90:803S-14S.

Rolls ET, Grabenhorst F, Franco L. Prediction of subjective affective state from brain activations. J Neurophysiol 2009;101:1294-1308.

Rolls ET. Attractor networks. WIREs Cogn Sci 2010a;1:119-34.

Rolls ET. A computational theory of episodic memory formation in the hippocampus. Behav Brain Res 2010b;215:180-96.

Rolls ET, Critchley HD, Verhagen JV, Kadohisa M. The representation of information about taste and odor in the orbitofrontal cortex. Chemosens Percept 2010;3:16-33.

Rolls ET. Chemosensory learning in the cortex. Front Syst Neurosci 2011a;5:78.

Rolls ET. The neural representation of oral texture including fat texture. J Texture Stud 2011b;42:137-56.

Rolls ET. Taste, olfactory and food texture reward processing in the brain and the control of appetite. Proc Nutr Soc 2012a;71:488-501.

Rolls ET. Mechanisms fo sensing fat in food in the mouth. J Food Sci 212b;77:S140-2.

Rolls ET. Emotion and decision-making explained. Cortex 2014;59:185-93.

Rolls ET. Taste, olfactory, and food reward value processing in the brain. Prog Neurobiol 2015a;127-128:64-90.

Rolls ET. Functions of the anterior insula in taste, autonomic, and related functions. Brain Cogn 2015b, In Press.

Rozengurt E, Sternini C. Taste receptor signaling in the mammalian gut. Curr Opin Pharmacol 2007;7:557-62.

Rudenga K, Small DM. Amygdala response to sucrose consumption is inversely related to artificial sweetener use. Appetite 2012;58:504-7.

Rudenga K, Small DM. Ventromedial prefrontal cortex response to concentrated sucrose reflects liking rather than sweet quality coding. Chem Senses. 2013;38:585-94.

Running CA, Craig BA, Mattes RD. Oleogustus: the unique taste of fat. Chem Senses 2015;40:507-16.

Rushworth MF, Noonan MP, Boorman ED, Walton ME, Behrens TE. Frontal cortex and reward-guided learning and decision-making. Neuron 2011;70:1054-69.

Russek M, Fantino M, Cabanac M. Effect of environmental temperature on pleasure ratings of odorsand taste. Physiol Behav 1979;22: 251-256.

Sadacca BF, Rothwax JT, Katz DB. Sodium concentration coding gives way to evaluate coding in cortex and amygdale. J Neurosci 2012;32:9999-10011.

Saito S, Endo H, Kobayakawa T, Ayabe-Kanamura S, Kikuchi Y, Takeda T, Ogawa H. Temporal process from receptors to higher brain in taste detection studied by gustatory-evoked magnetic fields and reaction times. Ann N Y Acad Sci 1998;855:493-7.

Sanghera MK, Rolls ET, Roper-Hall A. Visual responses of neurons in the dorsolateral amygdale of the alert monkey. Exp Neurol 1979;63:610-26.

Schiffman SS, Booth BJ, Losee ML, Pecore SD, Warwick ZS. Bitterness of sweeteners as a function of concentration. Brain Res Bull 1995;6:505-13.

Schultz W. Predictive reward signal of dopamine neurons. J Neurophysiol 1998;80:1–27.

Schultz W. Updating dopamine reward signals. Curr Opin Neurobiol 2013;23:229-38.

Schwartz C, Issanchou S, Nicklaus S. Developmental changes in the acceptance of the five basic tastes in the first year of life. Br J Nutr 2009;102:1375-1385.

Sclafani A, Zukerman S, Glendinning JI, Margolskee RF. Fat and carbohydrate preferences in mice: the contribution of alpha-gustducin and Trpm5 taste-signaling proteins. Am J Physiol Regul Integr Comp Physiol 2007;293:R1504-13.

Scott TR, Perrotto RS. Intensity coding in pontine taste area: gustatory information is processed similarly throughout rat's brain stem. J Neurophysiol 1980;44:739-50.

Scott TR, Karadi Z, Oomura Y, Nishino H, Plata-Salaman CR, Lenard L, Giza BK, Aou S. Gustatory neural coding in the amigdala of the alert macaque monkey. J Neurophysiol 1993;69:1810-20.

Scott MM, Lachey JL, Sternson SM, lee CE, Elias CF, Friedman JM, Elmquist JK. Leptin targets in the mouse brain. J Comp Neurol 2009;10:518-32.

Scott TR, Yaxley S, Sienkiewicz ZT, Rolls ET. Taste responses in the nucleus tractus solitaries of the behaving monkey. 1986;55:182-200.

Scott TR, Plata-Salaman CR. Taste in the monkey cortex. Physiol Behav 1999;67:489-511.

Serratrice G, Azulay JP, Serratrice J. Olfaction et gustation. EMC (Elsevier SAS, Paris), Neurologie, 17-003-M-10, 2006.

Sewards TV. Dual separate pathways for sensory and hedonic aspects of taste. Brain Res Bull 2004;62:271-83.

Shi CJ, Cassell MD. Cortical, thalamic, and amygdaloid connections of the anterior and posterior insular cortices. J Comp Neurol 1998;399:440-68.

Shigemura N, Shirosaki S, Sanematsu K, Yoshida R, Ninomiya Y. Genetic and molecular basis of individual differences in human umami taste perception. Plos One 2009;4:e6717.

Shimura T, Tokita K, Yamamoto T. Parabrachial unit activities after the acquisition of conditioned taste aversion to a non-preferred HCl solution in rats. Chem Senses 2002;27:153-8.

Simmons WK, Martin A, Barsalou LW. Pictures of appetizing foods activate gustatory cortices for taste and reward. Cereb Cortex 2005;15;1602-8.

Simmons WK, Avery JA, Barcalow JC, Bodurka J, Drevets WC, Bellgowan P. Keeping the body in mind: insula functional organization and functional connectivity integrate interoceptive, exteroceptive and emotional awareness. Hum Brain Mapp 2013;34:2944-58.

Simons PJ, Kummer JA, Luiken JJ, Boon L. Apical CD36 immunolocalization in human and porcine taste buds from circumvallate and foliate papillae. Acta Histochem 2011;113:839-43

Singh N, Pydi SP, Upadhyaya J, Chelikani P. Structural basis of activation of bitter taste receptor T2R1 and comparison with Class A G-protein-coupled receptors (GPCRs). J Biol Chem 2011;286:36032-41.

Singh PB, Iannilli E, Hummel T. Segregation of gustatory cortex in response to salt and umami taste studied through event-related potentials. Neuroreport 2011b;22:299-303.

Singla R, Jaitak V. Synthesis of rebaudioside A from stevioside and their interaction model with hTAS2R4 bitter taste receptor. Phytochemistry 2016;125:106-11.

Skibicka KP, Hansson C, Alvarez-Crespo M, Friberg PA, Dickson SL. Ghrelin directly targets the ventral tegmental area to increase food motivation. Neuroscience 2011;180:129-37.

Small DM, Zald DH, Jones-Gotman M, Zatorre RJ, Pardo JV, Frey S, Petrides M. Human cortical gustatory areas: a review of functional neuroimaging data. Neuroreport. 1999;10:7-14.

Small DM, Zatorre RJ, Dagher A, Evans AC, Jones-Gotman M. Changes in brain activity related to eating chocolate. From pleasure to aversion. Brain 2001;12:1720-33.

Small DM, Gregory MD, Mak YE, Gitelman D, Mesulam MM, Parrish T. Dissociation of neural representation of intensity and affective valuation in human gustation. Neuron 2003 39:701-11.

Small DM, Voss J, Mak YE, Simmons KB, Parrish T, Gitelman D. Experience-dependent neural integration of taste and smell in the human brain. J Neurophysiol 2004;92:1892-903.

Small DM, Prescott J. Odor/taste integration and the perception of flavor. Exp Brain Res. 2005;166:345-57.

Small DM. Taste representation in the human insula. Brain struct Funct 2010;214:551-61.

Smeets PA, Erkner A, de Graaf C. Cephalic phase responses and appetite. Nutr Rev 2010;6:643-55.

Smeets PAM, Weijzen P, de Graaf C, Viergever MA. Consumption of caloric and non-caloric vesions of a soft drink differentially affects brain activation during tasting. Neuroimage 2011;54:1367-74.

Smith DG, Robbins TW. The neurobiological underpinnings of obesity and binge eating: a rationale for adopting the food addiction model. Biol Psychiatry 2013;73:804-10.

Smith-Swintosky VL, Plata-Salaman CR, Scott TR. Gustatory neural coding in the monkey cortex: stimulus quality. J Neurophysiol 1991;66:1156-65.

Smith KS, Berridge KC. The ventral pallidum and hedonic reward: neurochemical maps of sucrose “liking” and food intake. J Neurosci 2005;25:8637-49.

Smith KS, Mahler SV, Peciña S, Berridge KC. Hedonic Hotspots: generating sensory pleasure in the brain. In: Pleasures of the brain (Kringelbach, ML and Berridge, KC, eds), 2010; pp 27-49 New-York: Oxford University Press.

Snoek HM, Huntjens L, Van Gemert LJ, De Graaf C, Weenen H. Sensory-specific satiety in obese and normal-weight women. Am J Clin Nutr 2004; 80: 823-31.

Sobel N, Prabkakaran V, Zhao Z, Desmond JE, Glover GH, Sullivan EV, Gabrieli JDE. Time course of odorant-induced activation in the human primary olfactory cortex. J Neurophysiol 2000;83:537-51.

Soffritti M, Belpoggi F, Manservigi M, Tibaldi E, Lauriola M, Falcioni L, Bua L. Aspartame administered in feed, beginning prenatally through life span, induces cancers of the liver and lung in male Swiss mice. Am J Ind Med 2010;53:1197-206.

Sørensen LB, Møller P, Flint A, Martens M, Raben A. Effect of sensory perception of foods on appetite and food intake: a review of studies on humans. Int J Obes Relat Metab Disord 2003;27: 1152-66.

Sörös P. Early research on the localization of the primary gustatory cortex. Neuropsychol Rev 2015;25:216-8.

Spetter MS, Smeets PA, de Graaf C, Viergever MA. Representation of sweet and salty taste intensity in the brain. Chem Senses 2010;35:831-40.

Steffens AB, Scheurink AJ, Luiten PG, Bohus B. Hypothalamic food intake regulating areas are involved in the homeostasis of blood glucose and plasma FFA levels. Physiol Behav 1988;44:581-9.

Steiner JE. Human facial expressions in response to taste and smell stimulation. Adv Child Dev Behav 1979;13:257-295.

Stewart JE, Feinle-Bisset C, Keast RSJ. Fatty acid detection during food consumption and digestion: associations with ingestive behavior and obesity. Progress in Lipid Research 2011;50:225-33.

Stice E, Burger KS, Yokum S. Relative ability of fat and sugar tastes to activate reward, gustatory, and somatosensory regions. Am J Clin Nutr 2013;98:1377-84.

Stillman JA, Morton RP, Hay KD, Ahmad Z, Goldsmith D. Electrogustometry: strengths, weakness, and clinical evidence of stimulus boundaries. Clin otolaryngol Allied Sci 2003;28:406-10.

Strait CE, Sleezer BJ, Hayden BY. Signatures of value comparison in ventral striatum neurons. Plos One 2015;13: e1002173.

Stunkard A. Satiety is a conditioned reflex. Psychosom. Med. 1975;37:383-7.

Sugai T, Yamamoto T, Yoshimura H, Kato N. Multimodal cross-talk of olfactory and gustatory information in the endopiriform nucleus in rats. Chem Senses 2012;37:681-8.

Suk J, Ribary U, Cappell J, Yamamoto T, Llinas R. Anatomical localization revealed by MEG recordings of the human somatosensory system. Electroencephalogr Clin Neurophysiol 1991;78:185-96.

Sun X, Veldhuizen MG, Wray AE, de Araujo IE, Sherwin RS, Sinha R, small DM. The neural signature of satiation is associated with ghrelin response and triglyceride metabolism. Physiol Behav 2014;136:63-73.

Suzuki K, Simpson KA, Minnion JS, Shillito JC, Bloom SR. The role of gut hormones and the hypothalamus in appetite regulation. Endocr J 2010;57:359-72.

Tataranni PA, Gautier JF, Chen K, Uecker A, Bandy D, Salbe AD, Pratley RE, Lawson M, Reiman EM, Ravussin E. Neuroanatomical correlates of hunger and satiation in humans using positron emission tomography. Proc Nat Acad Sci 1999;96:4569–74.

Tellez LA, Han W, Zhang X, Ferreira TL, Perez IO, Shammah-Lagnado SJ, van den Pol AN, de Araujo IE. Separate circuitries encode the hedonic and nutritional values of sugar. Nat Neurosci 2016;19:465-70.

Thorpe SJ, Rolls ET, Maddison S. Neuronal activity in the orbitofrontal cortex of the behaving monkey. Exp Brain Res 1983;49:93-115.

Tracy AL, Phillips RJ, Chi MM, Powley TL, Davidson TL. The gastronintestinal tract “tastes” nutrients: evidence from the intestinal taste aversion paradigm. Am J Physiol Regul Integr Comp Physiol 2004;287:R1086-100.

Tsuruta M, Kawada T, Fukuwatari T, Fushiki T. The orosensory recognition of long-chain fatty acids in rats. Physiol Behav 1999;66:285-8.

Turner-McGrievy G, Tate DF, Moore D, Popkin B. taking the bitter with the sweet: relationship of supertasting and sweet preference with metabolic syndrome and dietary intake. J Food Sci 2013;78:S336-42.

Tzieropoulos H, Rytz A, Hudry J, le Coutre J. Dietary fat induces sustained reward response in the human brain without primary taste cortex discrimination. Front Hum Neurosci 2013;7:36.

Uher R, Treasure J, Heining M, Brammer MJ, Campbell IC. Cerebral processing of food-related stimuli: effects of fasting and gender. Behavioural Brain Research 2006;169:111–9.

Umabiki M, Tsuzaki K, Kotani K, Nagai N, Sano Y, Matsuoka Y, Kitaoka K, Okami Y, Sakane N, Higashi A. The improvement of sweet taste sensitivity with decrease in serum leptin levels during weight loss in obese females. Tohoku J Exp Med 2010;220:267-71.

van Rijn I, De Graaf C, Smeets PA. Tasting calories differentially affects brain activation during hunger and satiety. Behav Brain Res 2015;279:139-147.

Veldhuizen MG, Nachtigal D, Teulings L, Gitelman DR, Small DM. The insular taste cortex contributes to odor quality coding. Front Hum Neurosci 2010;4:58.

Veldhuizen MG, Albrecht J, zelano C, Boesveldt S, Breslin P, Lundström JN. Identification of human gustatory cortex by activation likelihood estimation. Hum Brain Mapp 2011;32:2256-66.

Ventura AK, Mennella JA. Innate and learned preferences for sweet taste during childhood. Curr Opin Clin Nutr Metab Care 2011;14:379-84.

Ventura AK, Worobey J. Early influences on the development of food preferences. Curr Bio 2013;23:R401-R408.

Verhagen JV, Rolls ET, Kadohisa M. Neurons in the primate orbitofrontal cortex respond to fat texture independently to viscosity. J Neurophysiol 2003;90:1514-25.

Verhagen JV, Kadohisa M, Rolls ET. The primate insular/opercular taste cortex: neuronal representations of the viscosity, fat texture, grittiness, temperature and taste of foods. J Neurophysiol 2004;92:1685-99.

Wada M. Evoked responses to taste stimulation. Int Tinnitus J 2005;11:43-7.

Wang GJ, Volkow ND, Telang F, Jayne M, Ma J, Rao M, Zhu W, Wong CT, Pappas NR, Geliebter A, Fowler JS. Exposure to appetitive food stimuli markedly activates the human brain. Neuroimage 2004;21:1790-7.

Wang J, Wu X, Simonavicius N, Tian H, Ling L. Medium-chain fatty acids as ligands for orphan G protein-coupled receptor GPR84. J Biol Chem 2006;281:34457-64.

Welge-Lussen A. Ageing, neurodegeneration, and olfactory and gustatory loss. B-ENT 2009;5 (Suppl. 13):129-32.

Wiet SG, Beyts PK. Sensory characteristics of sucralose and other high intensity sweeteners. J Food Sci 1992;57:1014-9.

Williams GV, Rolls ET, Leonard CM, Stern C. Neuronal responses in the ventral striatum of the behaving macaque. Behav Brain Res 1993;55:243-52.

Williams G, Bing C, Cai XJ, Harrold JA, King PJ, Liu XH. The hypothalamus and the control of energy homeostasis: different circuits, different purposes. 2001;74:683-701.

Wilson FAW, Rolls ET. The primate amygdale and reinforcement: a dissociation between rule-based and associatively-mediated memory revealed in amygdale neuronal activity. Neuroscience 2005;133:1061-72.

Woods SC. Metabolic signals and food intake. Forty years of progress. Appetite 2013;71:440-4.

Wynne K, Stanley S, McGowan B, Bloom S. appetite control. J Endocrinol 2005;184:291-318.

Yamamoto C, Nagai H, Takahashi K, Nakagawa S, Yamaguchi M, Tonoike M, Yamamoto T. Cortical representation of taste-modifying action of miracle fruit in humans. Neuroimage 2006;33:1145-51.

Yan J, scott TR. The effect of satiety on responses of gustatory neurons in the amygdale of alert cynomolgus macaques. Brain Res 1996;740:193-200.

Yang L, Wei Y, Yu D, Zhang J, Liu Y. Olfactory and gustatory function in healthy adult Chinese subjects. Otolaryngology-Head and Neck Surgery 2010;143:554-60.

Yasoshima Y, Yamamoto T. Short-term and long-term excitability changes of the insular cortical neurons after the acquisition of taste aversion learning in behaving rats. Neuroscience 1998;84:1-5.

Yaxley S, Rolls ET, Sienkiewicz ZT, Scott TR. Satiety does not affect gustatory activity in the nucleus of the solitary tract of the alert monkey. Brain Res 1985;347:85-93.

Yaxley S, Rolls ET, Sienkiewicz ZT. The responsiveness of neurons in the insular gustatory cortex of the macaque monkey is independent of hunger. Physiol Behav 1988;42:223-9.

Yaxley S, Rolls ET, Sienkiewicz ZT. Gustatory responses of single neurons in the insula of the macaque monkey. J Neurophysiol 1990;63:689-700.

Yeomans MR, Blundell JE, Leshem M. Palatability: response to nutritional need or need-free stimulation of appetite? Br J Nutr 2004;92:S3-S14.

Zald DH, Pardo JV. Emotion, olfaction, and the human amygdale: amygdale activation during aversive olfactory stimulation. Proc Natl Acad Sci USA 1997;94:4119-24.

Zald DH, PArdo JV. Cortical activation induced by intraoral stimulation with water in humans. Chem Senses 2000;25:267-75.

Zald DH, Lee JT, Fluegel KW, Pardo JV. Aversive gustatory stimulation activates limbic circuits in humans. Brain 1998;121:1143–54.

Zald DH, Hagen MC, Pardo JV. Neural correlates of tasting concentrated quinine and sugar solutions. J Neurophysiol 2002;87:1068-75.

Zandstra EH, de Graaf C. Sensory perception and pleasantness of orange beverages from childhood to old age. Food Qual Pref 1998;9:5-12.

Zattore RJ, Jones-Gotman M, Evans AC, Meyer E. Functional localization of human olfactory cortex. Nature 1992;360:339-40.

Zhao C, Cabanac M. Experimental study of the internal signal of alliesthesia induced by sweet molecules in rats. Physiol Behav 1994;55:169-73.

Zhang GH, Zhang HY, Wang WF, Zhan YH, Deng SP, Qin YM. The relationship between fungiform papillae density and detection threshold for sucrose in the young males. Chem Senses 2009; 34:93-9.

Zhang Y, Hoon MA, Chandrashekar J, Mueller KL, Cook B, Wu D, Zuker CS, Ryba NJ. Coding of sweet, bitter, and umami tastes: different receptor cells sharing similar signaling pathways. Cell 2003;112:293-301.

Zverev YP. Effects of caloric deprivation and satiety on sensitivity of the gustatory system. BMC Neurosci 2004; 5:5.