

# THESE DE DOCTORAT DE

L'UNIVERSITE DE NANTES  
COMUE UNIVERSITE BRETAGNE LOIRE

ECOLE DOCTORALE N° 605  
*Biologie Santé*  
Spécialité : *Neurophysiologie*

Par

**Julie PARADIS**

**Impact d'une alimentation périnatale déséquilibrée sur le développement des circuits de la récompense chez le rat.**

Thèse présentée et soutenue à Nantes, le 3 décembre 2019

Unité de recherche : INRA UMR 1280 Physiopathologie des Adaptations Nutritionnelles

## Rapporteurs avant soutenance :

**Christophe MAGNAN** Professeur des Universités, CNRS UMR 8251, Université Paris Diderot  
**David VAL-LAILLET** Directeur de Recherche, INRA INSERM UMR 1341, Université de Rennes

## Composition du Jury :

Président :	<b>Hervé BLOTTIÈRE</b>	Directeur de Recherche, INRA institut Micalis, US 1367 MetaGenoPolis, AgroParisTech, Université Paris-Saclay
Examineurs :	<b>Christophe MAGNAN</b> <b>David VAL-LAILLET</b>	Professeur des Universités, CNRS UMR 8251, Université Paris Diderot Directeur de Recherche, INRA INSERM UMR 1341, Université de Rennes
	<b>Clémentine BOSCH-BOUJU</b>	Maître de Conférence, INP, INRA UMR 1286, Université de Bordeaux
Dir. de thèse :	<b>Patricia PARNET</b>	Directrice de Recherche, INRA UMR 1280, Université de Nantes
Co-dir. de thèse :	<b>Vincent PAILLÉ</b>	Chargé de Recherche, INRA UMR 1280, Université de Nantes

## Invitée

**Khadija OUGUERRAM** Professeur des Universités, INRA UMR 1280, Université de Nantes



*« Nous sommes un peu comme des nuages qui volent au gré du vent mais qui ne sont régis par aucune loi. Les chemins, pour qu'ils arrivent à destination, sont nombreux mais ils atteignent toujours leur but, peu importent les obstacles, les nuages les contournent et continuent leur chemin. »*

*MASASHI Kishimoto*



## REMERCIEMENTS

---

Ce travail a été financé par la région Pays de la Loire dans le cadre du projet PARIMAD, l'INRA, la fondation LCL et la fondation SanteDige.

Au Dr Patricia PARNET, directrice de mon travail de thèse, directrice de l'unité INRA UMR 1280 PhAN : je te remercie pour ton enseignement, la transmission de ton expérience professionnelle et la justesse de tes conseils qui m'ont permis d'avancer dans mon travail.

Au Dr Vincent PAILLE, co-encadrant de ma thèse : je te remercie pour ton enseignement, ton soutien et ton enthousiasme dans la réalisation du projet. Grâce à toi le poste d'électrophysiologie n'a plus de secrets pour moi.

Mes remerciements vont aussi au Pr Roger ADAN qui m'a accueilli dans son laboratoire aux Pays-Bas. Vous m'avez donnée la chance de travailler pendant 3 mois en collaboration avec une équipe de chercheurs en Hollande et ainsi de parfaire ma connaissance du monde de la recherche et d'élargir mon regard professionnel.

J'aimerais remercier les rapporteurs de cette thèse le Pr Christophe MAGNAN et le Dr David VAL-LAILLET pour avoir accepté d'évaluer ce travail de thèse. J'associe à ces remerciements le Dr Hervé BLOTTIÈRE, la Pr Khadija OUGUERAM et la Dr Clémentine BOSCH-BOUJU pour avoir accepté d'examiner mon travail.

Merci aux chercheurs et ingénieurs du laboratoire pour votre convivialité, votre disponibilité et la richesse de nos échanges. Merci aussi à toi Geneviève pour m'avoir aidée avec toutes ces démarches administratives.

Je remercie aussi grandement les techniciens du laboratoire. Sans votre aide, tout ce travail n'aurait pas pu être accompli. Isabelle, merci pour ta gentillesse, ta bonne humeur et pour nos premières immunos. Agnès, merci pour ta sympathie, ce fut un plaisir de partager notre espace professionnel ensemble. Thomas, un grand merci pour ton analyse statistique qui nous a grandement aidés. Martine, merci pour ton aide dans le comptage de cellules, pour ta gentillesse et ton soutien. Blandine, merci pour ta motivation et ton investissement, ton aide dans la coupe des cerveaux et la gestion de mes animaux m'a été précieuse. Guillaume, je tiens à t'exprimer ma reconnaissance pour ton aide lors de ces longues séances de change, nos discussions ont permis de me rendre cette tâche moins difficile ainsi que d'avoir quelques références pour des fins plus personnelles.

Un énorme merci à Mélanie, Myriam, Hélène et Simon que j'ai eu la chance d'encadrer en tant que stagiaires et qui ont grandement contribué à l'avancée du projet.

Un grand merci à tout les « jeunes » (doctorants, stagiaires et jeunes chercheurs) du laboratoire que j'ai pu croiser au cours de cette thèse. A Morgane, pour ta bonne humeur et sans qui cette collection de monsieur madame dans la pièce stagiaire n'aurait pas pu être possible. A Anne-Lise, ma poulette, pour ton dynamisme et ta gentillesse. A Thomas, pour ton « sérieux » et ta grande « sagesse » sans lesquelles on s'ennuierait. A Dianou, pour ta

bonne humeur et toutes ces bonnes initiatives culinaires. A Charlotte, Marième, Marine, Axel, Sandra, Luis et Valentine pour votre sympathie, votre bonne humeur et votre gentillesse.

La réalisation de cette thèse n'aurait pas été possible sans le soutien de mes amis et de ma famille.

A Séverine et Pauline, les moments passés toutes les trois ont parsemé notre chemin de moments privilégiés de bonheur, de solidarité, de bienveillance et de folie. Vous savez égayer la *Story of my life*.

A Elise et Rémi, mes co-stagiaires préférés, les temps passés avec vous sont une vraie bouffée d'air frais.

A Chiquita, tu es une amie fidèle et désinvolte. Néro ne pourra jamais rivaliser avec toi sur le ring.

A Tracy, notre relation est l'un des fils conducteurs de ma vie. Nous sommes nées ensemble quoique moi un peu avant, nous avons grandi ensemble et avons construit au fur à mesure cette relation si privilégiée. Tu sais voir en moi des qualités que je ne vois pas moi-même et je vois en toi des qualités que tu ne vois pas toi-même, toutefois je vois aussi tes quelques défauts supplémentaires....

A mes parents, malgré la distance, je sais vous avoir toujours juste à côté de moi pour me soutenir, m'encourager et m'aimer. Tout ce travail n'a finalement été possible que parce que vous avez su veiller avec amour et bienveillance sur vos enfants.

A Julien, qui a su éclaircir l'obscurité et me donner la force pour mon doctorat. Ensemble nous avons su construire notre citadelle intérieure qui nous protégera toute notre vie. Tu as changé ma vie, grâce à toi j'ai enfin trouvé mon Nindo.

## COMMUNICATION SCIENTIFIQUE

---

### Publications

#### Article 1

**Paradis J**, Boureau P, Moyon T, Nicklaus S, Parnet P, Paillé V (2017) Perinatal Western Diet Consumption leads to profound plasticity and GABAergic phenotype changes within hypothalamus and reward pathway from birth to sexual maturity in rat. *Frontiers in Endocrinology*, 8:2016.

#### Article 2

(En cours de préparation)

### Communications orales

**Paradis J**. L'alimentation périnatale influence-t-elle le développement du cerveau ? *Semaine du cerveau 2017, Nantes, France, Mars 2017*.

**Paradis J**, Boureau P, Moyon T, Parnet P, Paillé V. Impact d'une alimentation périnatale déséquilibrée sur le développement des circuits de la récompense chez le rat. *Journées scientifiques Jeunes Chercheurs de l'IMAD (Institut des Maladies de l'Appareil Digestif), Nantes, France, Juin 2018 (prix du cœur par le jury)*.

**Paradis J**, Boureau P, Moyon T, Parnet P, Paillé V. Impact of an unbalanced perinatal diet on the development of the reward circuit in rats. *Journées scientifiques de l'école doctorale biologie-santé, Rennes, France, Décembre 2018*.

**Paradis J**. Impact d'une alimentation périnatale déséquilibrée sur le développement des circuits de la récompense chez le rat. *Concours Ma Thèse en 180 secondes - Finale nantaise, Nantes, France, Mars 2019*.

**Paradis J**. Alimentation périnatale et cerveau. *Semaine du cerveau 2019, Nantes, France, Mars 2019*.

**Paradis J**, Frapin M, Pagniez A, Parnet P, Paillé V. Balanced food intake after weaning reverses the inappropriate food preference in offspring of low-protein diet fed dams correlated with reward pathway modifications. *23<sup>rd</sup> Annual Meeting of the LARC-Neurosciences Network, Nantes, France, Octobre 2019*.

### Communications affichées

**Paradis J**, Boureau P, Pagniez A, Nicklaus S, Parnet P, Paillé V. Impact of an unbalanced diet on the acquisition of food preferences and the development of reward circuits in rat. *11<sup>th</sup> FENS forum of Neurosciences, Berlin, Allemagne, Juillet 2018*.

**Paradis J**, Frapin M, Pagniez A, Boureau P, Parnet P, Paillé V. Consuming a balanced diet from weaning reverses the inappropriate food preferences in offspring of low protein-diet fed dams but modifies the glutamatergic and dopaminergic circuits in hypothalamus and reward pathway. *NeuroFrance 2019, Marseille, France, Mai 2019*.

Paillé V, **Paradis J**, Boureau P, Pagniez A, Nicklaus S, Parnet P. Maternal “Western Diet” feeding of rat dams leads to profound plasticity and GABAergic phenotype changes within reward pathway from birth to sexual maturity in the offspring. *NeuroFrance 2017, Bordeaux, France, Mai 2017*.

Jarriault D, Canova V, **Paradis J**, Chomel T, Fioramonti X, Grosmaître X. Short-term impact of a Western diet on the physiology of the peripheral olfactory system. *NeuroFrance 2017, Bordeaux, France, Mai 2017*.

Parnet P, **Paradis J**, Boureau P, Pagniez A, Nicklaus S, Paillé V. Consuming a balanced diet from weaning reverses the programming of food preferences in offspring of Western-Diet-fed rat dams. *21<sup>st</sup> Annual Meeting of the LARC-Neurosciences Network, Lille, France, Octobre 2017*.

Jarriault D, Canova V, **Paradis J**, Chomel T, Fioramonti X, Grosmaître X. Short-term impact of a Western diet on the physiology of the peripheral olfactory system. *NeuroFrance 2019, Marseille, France, Mai 2019*.

## **Collaboration internationale**

Réalisation d'un stage de 3 mois aux Pays-Bas dans le cadre de l'obtention du label d'excellence EIR-Agreonium. <https://en.agreenium.fr/page/eir-phd-programme>

Ce stage a été encadré par le Professeur Roger ADAN au sein du laboratoire *Dept. Of Translational Neurosciences, Brain Center Rodolph Magnus, Utrecht, PAYS-BAS* sur le sujet « How does the dopamine system contribute to food anxiety, as we know it in Anoxia Nervosa ? » (cf Annexe).



**SOMMAIRE**

---



<b>ABREVIATIONS .....</b>	<b>13</b>
<b>LISTE DES FIGURES .....</b>	<b>17</b>
<b>LISTE DES TABLEAUX .....</b>	<b>21</b>
<b>AVANT PROPOS .....</b>	<b>23</b>
<b>INTRODUCTION : ETUDE BIBLIOGRAPHIQUE .....</b>	<b>25</b>
<b>CHAPITRE 1 : ORIGINE DEVELOPPEMENTALE DE LA SANTE ET DES MALADIES (DOHAD) .</b>	<b>27</b>
A- THEORIE DE L'ORIGINE DEVELOPPEMENTALE DE LA SANTE ET DES MALADIES .....	27
1- <i>Concept du DOHAD</i> .....	27
2- <i>Hypothèse du phénotype économe</i> .....	28
3- <i>Conséquences de l'environnement in utero : poids extrême à la naissance</i> .....	29
B- SOUS-ALIMENTATION PERINATALE : CAS DU RETARD DE CROISSANCE INTRA-UTERIN (RCIU).....	31
1- <i>Définition du RCIU</i> .....	31
2- <i>Prévalence et diagnostique du RCIU</i> .....	31
3- <i>Causes du RCIU</i> .....	32
4- <i>Conséquences physiologiques et métaboliques du RCIU</i> .....	33
5- <i>Similarités avec les modèles animaux de RCIU</i> .....	35
C- OBESITE ET SURALIMENTATION MATERNELLE : CAS DE LA MACROSOMIE .....	36
1- <i>Définition de la macrosomie et prévalence</i> .....	36
2- <i>Causes et conséquences de la macrosomie</i> .....	37
3- <i>Similarités avec les modèles animaux de suralimentation périnatale</i> .....	37
D- MODELES ANIMAUX D'ALIMENTATION PERINATALE DESEQUILIBREE .....	39
1- <i>Espèces animales couramment utilisées : avantages et limites</i> .....	39
2- <i>Modèles de RCIU</i> .....	42
a) <i>Modèles chirurgicaux et hypoxie</i> .....	42
b) <i>Modèles alimentaires</i> .....	43
c) <i>Autres modèles</i> .....	44
3- <i>Modèles de suralimentation maternelle</i> .....	45
<b>CHAPITRE 2 : REGULATION DE LA PRISE ALIMENTAIRE ET SYSTEME HEDONIQUE .....</b>	<b>47</b>
A- PRISE ALIMENTAIRE ET REGULATION DE L'HOMEOSTASIE ENERGETIQUE .....	47
1- <i>Signaux de régulation produits en périphérie</i> .....	47
2- <i>Centre nerveux intégrateur de l'homéostasie énergétique : implication de l'hypothalamus</i> .....	50
a) <i>Neurones de premier ordre intégrateurs des informations sur le statut énergétique : neurones NPY/AgRP et neurones POMC</i> .....	50
b) <i>Noyaux hypothalamiques de second ordre et projections cérébrales</i> .....	52
3- <i>Interaction des circuits homéostatiques et des circuits de la récompense</i> .....	55
a) <i>Signaux de régulation périphérique et modulation du système hédonique</i> .....	56
b) <i>Interactions entre l'hypothalamus et les structures hédoniques</i> .....	58
B- CIRCUITS CEREBRAUX LIES AUX PROCESSUS DE RECOMPENSE REGULANT LA PRISE ALIMENTAIRE.....	61
1- <i>Ganglions de la base et mouvement</i> .....	62
a) <i>Structures anatomiques et fonctionnelles des ganglions de la base</i> .....	62
b) <i>Implication des boucles des ganglions de la base dans des fonctions cérébrales non motrices</i> .....	68
2- <i>Système mésocorticolimbique et circuit de la récompense</i> .....	70
a) <i>Système mésocorticolimbique : VTA et NAc 2 structures clés</i> .....	70
b) <i>Implication dans les processus de récompense et de prise alimentaire</i> .....	74
c) <i>« Liking » versus « Wanting »</i> .....	75
C- ANOMALIE DU COMPORTEMENT ALIMENTAIRE ET ALTERATION DES CIRCUITS DE LA RECOMPENSE .....	79
1- <i>Parallèle entre addiction et comportement alimentaire associé à l'obésité</i> .....	79
2- <i>Obésité et altération des circuits de la récompense</i> .....	81
<b>CHAPITRE 3 : ALIMENTATION PERINATALE ET PROGRAMMATION DU SYSTEME HEDONIQUE .....</b>	<b>85</b>
A- FENETRES CRITIQUES DU DEVELOPPEMENT CEREBRAL .....	85
1- <i>Développement général du cerveau</i> .....	85
2- <i>Développement du système mésocorticolimbique</i> .....	87

a)	Développement embryonnaire .....	87
b)	Maturation postnatale.....	91
3-	<i>Développement des autres structures cérébrales impliquées dans le comportement alimentaire</i> .....	92
a)	Développement des neurones MSN du striatum .....	92
b)	Développement de l'hypothalamus.....	93
4-	<i>Fenêtres critiques du développement</i> .....	95
B-	<b>MALNUTRITION PERINATALE ET PROGRAMMATION DE LA PRISE ALIMENTAIRE</b> .....	96
1-	<i>Suralimentation périnatale et altérations du système de récompense</i> .....	97
a)	Modifications des préférences alimentaires et ... ..	97
b)	... modifications du système dopaminergique .....	100
2-	<i>Dénutrition périnatale et altérations du système de récompense</i> .....	104
a)	Modifications des préférences alimentaires et ... ..	104
b)	... modifications du système dopaminergique et de récompense.....	106
	<b>PROBLEMATIQUE, HYPOTHESES ET OBJECTIFS</b> .....	<b>113</b>
	<b>METHOLOGIE</b> .....	<b>117</b>
	<b>RESULTATS EXPERIMENTAUX</b> .....	<b>125</b>
	<b>RESULTATS 1<sup>ERE</sup> PARTIE : SURALIMENTATION PERINATALE ET PROGRAMMATION DES PREFERENCES ALIMENTAIRES</b> .....	<b>127</b>
	ARTICLE 1 : .....	127
	<i>Perinatal Western diet consumption leads to profound plasticity and GABAergic phenotype changes within hypothalamus and reward pathway from birth to sexual maturity in rat.</i> .....	127
	<b>RESULTATS 2<sup>EME</sup> PARTIE : RESTRICTION PROTEIQUE PERINATALE ET PROGRAMMATION DES PREFERENCES ALIMENTAIRES</b> .....	<b>153</b>
	ARTICLE 2 : .....	153
	<i>The remodeling of Nucleus Accumbens neurons properties is implicated in the reduced appeal of palatable food for undernourished rats during the perinatal period.</i> .....	153
	<b>DISCUSSION GENERALE</b> .....	<b>193</b>
A-	ALIMENTATION PERINATALE DESEQUILIBREE ET PROGRAMMATION DU POIDS DES INDIVIDUS .....	194
B-	ALIMENTATION PERINATALE DESEQUILIBREE ET PROGRAMMATION DES PREFERENCES ALIMENTAIRES	195
C-	ALIMENTATION PERINATALE DESEQUILIBREE ET PROGRAMMATION DES CIRCUITS DE LA RECOMPENSE	201
D-	COMMUNICATION ENTRE LES CIRCUITS DE LA RECOMPENSE ET LES AUTRES STRUCTURES IMPLIQUEES DANS LE COMPORTEMENT ALIMENTAIRE .....	206
	<b>CONCLUSION</b> .....	<b>215</b>
	<b>REFERENCES</b> .....	<b>219</b>
	<b>ANNEXE : STAGE INTERNATIONAL DE RECHERCHE AUX PAYS-BAS</b> .....	<b>265</b>

## ABBREVIATIONS

---

<b><math>\alpha</math>-MSH</b>	$\alpha$ -melanocyte stimulating hormone
<b>ACOG</b>	American college of obstetricians and gynecologists
<b>AgRP</b>	agouti related protein
<b>AMPA</b>	amino-3-hydroxy-5-méthyl-4-isoxazole propionic acid
<b>AMY</b>	amygdale
<b>ARC</b>	noyau arqué de l'hypothalamus
<b>ASQ</b>	ages and stages questionnaires
<b>BLA</b>	amygdale basolatérale
<b>BNST</b>	noyau du lit de la strie terminale
<b>cAMP</b>	adénosine monophosphate cyclase
<b>CART</b>	cocaïne amphetamine related transcript
<b>CB1</b>	récepteur cannabinoïde 1
<b>CB2</b>	récepteur cannabinoïde 2
<b>CCK</b>	cholécystokinine
<b>CPu</b>	caudate putamen (=striatum)
<b>CRH</b>	corticotropin releasing hormone
<b>CTG</b>	cardiotocographie
<b>Ctx</b>	cortex
<b>D1R</b>	récepteur de type 1 à la dopamine
<b>D2R</b>	récepteur de type 2 à la dopamine
<b>DA</b>	dopamine
<b>DAT</b>	transporteur de la dopamine
<b>DMH</b>	noyau dorsomédian de l'hypothalamus
<b>DOHaD</b>	developmental origins of health and adult disease
<b>DREADD</b>	designer receptor exclusively activated by designer drugs
<b>DRN</b>	noyau dorsal du raphé
<b>DS</b>	striatum dorsal
<b>DSM V</b>	manuel diagnostique et statistique des troubles mentaux
<b>DVC</b>	complexe vagal dorsal
<b>E9</b>	9 <sup>ème</sup> jour embryonnaire
<b>EIR-A</b>	école internationale de recherche d'agreenium

<b>EM</b>	éminence médiane
<b>GABA</b>	acide $\gamma$ -aminobutyrique
<b>GIP</b>	polypeptide insulinothropique glucose dépendant
<b>GLP-1</b>	peptide glucagon type 1
<b>GPi</b>	globus pallidus interne
<b>GPe</b>	globus pallidus externe
<b>HHS</b>	axe hypothalamus-hypophyse-surrénale
<b>HIPP</b>	hippocampe
<b>IMC</b>	indice de masse corporelle
<b>IRMf</b>	imagerie par résonance magnétique fonctionnelle
<b>ICV</b>	intracérébroventriculaire
<b>LDT</b>	noyau tegmental latérodorsal
<b>LH</b>	habénula latérale
<b>LHA</b>	aire latérale de l'hypothalamus
<b>LV</b>	ventricule latéral
<b>MC3R</b>	récepteur à mélanocortine 3
<b>MC4R</b>	récepteur à mélanocortine 4
<b>MCH</b>	melanin-concentrating hormone
<b>MFB</b>	faisceau médial du télencéphale
<b>MSN</b>	medium spiny neuron
<b>mTor</b>	mammalian target of rapamycin
<b>NAc</b>	noyau accumbens
<b>NMDA</b>	N-méthyl-D-aspartate
<b>NPY</b>	neuropeptide Y
<b>NTS</b>	noyau du tractus solitaire
<b>OFC</b>	cortex orbitofrontal
<b>OXM</b>	oxyntomoduline
<b>PA</b>	potentiel d'action
<b>PAG</b>	petit pour l'âge gestationnel
<b>PAGe</b>	substance grise périaqueducule
<b>PET Scan</b>	tomographie par émission de positons
<b>PFC</b>	cortex préfrontal
<b>PIB</b>	produit intérieur brut
<b>PN15</b>	15 <sup>ème</sup> jour post natal

<b>POMC</b>	proopiomelanocortin
<b>PP</b>	polypeptide pancréatique
<b>PPT</b>	noyau pédonculopontin
<b>PVN</b>	noyau paraventriculaire de l'hypothalamus
<b>Re</b>	récepteur
<b>RCIU</b>	retard de croissance intra-utérin
<b>RMT</b>	région rostromédiane tegmentale du pont
<b>SN</b>	substance noire
<b>SNC</b>	système nerveux central
<b>SNe</b>	substance noire pars compacta
<b>SNr</b>	substance noire pars reticulata
<b>STA2</b>	thromboxane synthétique A2
<b>STN</b>	noyau sous thalamique
<b>TH</b>	tyrosine hydroxylase
<b>TRH</b>	thyrotropin releasing hormone
<b>UNICEF</b>	fonds des nations unies pour l'enfance
<b>VMH</b>	noyau ventro médian de l'hypothalamus
<b>VP</b>	pallidum ventral
<b>VS</b>	striatum ventral
<b>VTA</b>	aire tegmentale ventrale





## LISTE DES FIGURES

---

- Figure 1: Représentation schématique du concept du DOHaD chez l'Homme, montrant les effets de différentes conditions maternelles (non exhaustives) pendant la grossesse sur le développement foeto-placentaire (paramètres affectés), le poids à la naissance et les risques de maladies à l'âge adulte (issue et adaptée de Chavatte-Palmer et al., 2016)..... 29
- Figure 2 : Représentation graphique du risque métabolique à l'âge adulte en fonction du poids de naissance (adaptée de Franks and McCarthy, 2016)..... 30
- Figure 3 : Représentation schématique des différents modèles utilisés pour étudier les conséquences nutritionnelles ou métaboliques maternelles lors de la gestation sur le poids à la naissance et les conséquences sur la santé à l'âge adulte chez la descendance. Une couleur est attribuée pour chaque type d'exposition maternelle : en rouge pour les insuffisances placentaires et la dénutrition maternelle, en vert pour une suralimentation maternelle, en orange pour une obésité maternelle et en violet pour un diabète maternel (issue et adaptée de Chavatte-Palmer et al., 2016). ..... 41
- Figure 4 : Représentation schématique des différents signaux périphériques et de leur intégration par le système nerveux central (DVC : complexe vagal dorsal, CCK : Cholécystokinine, GLP-1 : Peptide Glucagon type 1, OXM : Oxyntomoduline, GIP : Polypeptide Insulino-tropique Glucose dépendant, PYY3-36 : peptide YY 3-36, PP : Polypeptide Pancréatique) (issue et adaptée de Badman, 2005). ..... 48
- Figure 5 : Représentation schématique des différents facteurs périphériques et centraux impliqués dans la régulation de l'homéostasie énergétique (NPY : neuropeptide Y, AgRP : « Agouti-related peptide »,  $\alpha$ -MSH : hormone  $\alpha$ -mélanocyte stimulante, POMC : pro-opiomélanocortine, CART : « cocaine amphetamine related transcript », CCK : cholécystokinine, MC4R : récepteur à mélanocortine 4, GABA : acide  $\gamma$ -aminobutyrique) (issue et adaptée de Stocker and Cawthorne, 2008). ..... 51
- Figure 6 : Représentation schématique de l'hypothalamus illustrant les voies neuronales qui stimulent l'appétit et réduisent les dépenses énergétiques (voies orexigènes en vert) ou qui suppriment l'appétit et augmentent les dépenses énergétiques (voies anorexigènes en rouge). Des hormones périphériques issues de la circulation sanguine accèdent au cerveau via des aires cérébrales comme l'éminence médiane (ME) où la barrière hémato encéphalique est réduite. Ces hormones vont agir sur les neurones du noyau arqué (ARC) (issue et adaptée de Prior et al., 2010)..... 53
- Figure 7 : Représentation schématique simplifiée des structures cérébrales majeures dans le contrôle de la prise alimentaire étiquetées selon leurs fonctions. Certaines des voies neuronales majeures qui régulent leurs actions coordonnées sont aussi représentées (issue et adaptée de Volkow et al., 2017)..... 55
- Figure 8 : Représentation schématique simplifiée du système dopaminergique (en bleu clair) qui intègre des signaux homéostatiques périphériques et centraux (LHA : aire latérale de l'hypothalamus, PVN : noyau paraventriculaire, VTA : aire tegmentale ventrale, STN : noyau sous thalamique, NTS : noyau du tractus solitaire, ARC : noyau arqué, VS : striatum ventral, DS : striatum dorsal, PFC : cortex préfrontal, BLA : amygdale basolétarale, HIPP : hippocampe,

LC : locus coeruleus, DA : dopamine, CNS : système nerveux central) (issue et adaptée de Volkow et al., 2017).....	58
Figure 9 : Représentation schématique des interconnexions majeures entre les structures cérébrales des circuits de la récompense et les structures cérébrales du système homéostatique impliquées dans la régulation de la prise alimentaire. Les neurotransmetteurs principaux impliqués dans ces interconnexions sont aussi représentés (issue et adaptée de Cassidy and Tong, 2017). .....	59
Figure 10 : Représentation schématique simplifiée des ganglions de la base et de la nature des connexions entre les différentes structures. ....	63
Figure 11 : Représentation schématique de la voie métabolique de la dopamine (issue de Juárez Olguín et al., 2016). .....	65
Figure 12 : Caractéristiques morphologiques et électrophysiologiques des neurones MSN de type D1 ou D2 du striatum. ....	67
Figure 13 : Représentation schématique des boucles motrices, oculomotrices, préfrontales et limbiques des noyaux gris centraux (issue de Purves and Williams, 2005). ....	69
Figure 14 : Représentation schématique simplifiée du système mésocorticolimbique et de la nature des connexions entre les différentes structures. ....	71
Figure 15 : Représentation schématique des différentes entrées et sorties de l'aire tegmentale ventrale ; a entrées projetant sur les neurones dopaminergiques de la VTA, b entrées projetant sur les neurones GABAergiques de la VTA, c sorties GABAergiques de la VTA, d sorties glutamatergiques de la VTA, e sorties dopaminergiques de la VTA (VTA : aire tegmentale ventrale, LHA : aire latérale de l'hypothalamus, NAc : noyau accumbens, LH : habénula latérale, VP : pallidum ventral, PFC : cortex préfrontal, DRN : noyau dorsal du raphé, BNST : noyau du lit de la strie terminale, PAG : substance grise périaqueducule, PPT : noyau pédonculopontin, LDT : noyau tegmental latérodorsal, RMT : région rostromédiane tegmentale du pont (issue et adaptée de Morales and Margolis, 2017).....	72
Figure 16 : Représentation schématique des différentes entrées et sorties du noyau accumbens (NAc : noyau accumbens, VTA : aire tegmentale ventrale, PFC : cortex préfrontal, HIPP : hippocampe, BLA : amygdale basolatérale, LHA : aire latérale de l'hypothalamus, SNC : substance noire pars compacta, SNr : substance noire pars reticulata, VP : pallidum ventral) (issue et adaptée de Berléan 2018). ....	74
Figure 17 : Représentation schématique du système cérébral du "liking" et du "wanting". Le large et robuste circuit mésocorticolimbique peut générer d'intense « wanting » (en vert), incluant des projections dopaminergiques mésolimbiques. En comparaison, le « liking » est modulé par de plus petits et relativement plus fragiles « points chauds hédoniques » qui sont distribués dans tout le cerveau mais qui agissent en réseau (issue et adaptée de Berridge, 2018). ....	76
Figure 18 : Représentation schématique du fonctionnement des systèmes homéostatiques et hédoniques dans un environnement "obésogène" qui conduit à la surconsommation. Les aliments très palatables (souvent riches en gras et en sucre) interagissent avec la susceptibilité des individus à trop manger. La résultante de l'activation du système hédonique	

est marquée par une élévation du « liking » et du « wanting » étayée par des transmissions opioïdes et dopaminergiques dans le système cérébral de récompense. Le système hédonique amplifie la motivation à manger et affaiblit l'inhibition induite par la satiété à manger, agissant ainsi en dehors de la régulation homéostatique normale de la prise alimentaire. Des adaptations dans les processus homéostatiques et hédoniques caractérisent les différences individuelles dans la disposition à manger, telle que la tendance à se retenir ou consommer excessivement de la nourriture. Enfin, la surconsommation chronique d'aliments riches en gras et à forte valeur hédonique constitue un comportement alimentaire pathologique, comme ceux observés dans les cas de « binge eating disorder » (issue et adaptée de Finlayson and Dalton, 2012)..... 78

**Figure 19 :** Représentation schématique de la trajectoire des différents processus neurodéveloppementaux et des changements du volume de la matière blanche et grise chez l'Homme (pendant la gestation et les 20 premières années de vie) et les rongeurs. A noter : la résolution temporelle n'est pas la même chez l'Homme (semaines et années) que chez les rongeurs (jours). Une grande variabilité dans la période développementale existe entre les différentes régions corticales et subcorticales (issue et adaptée de Semple et al., 2013)..... 86

**Figure 20 :** Représentation schématique du développement spatiotemporel des axones mesodiencephalliques dopaminergiques dans le striatum caudal (A,D,G, J) et rostral (B,E,H,K) et en vue sagittale (C,F,I,L). Représentation schématique de l'élagage des connexions axonales dopaminergiques (stade embryonnaire (M) versus stade adulte (N)). (CPu : caudate putamen (=striatum), NAc : noyau accumbens, VTA : aire tegmentale ventrale, SNc : substance noire pars compacta, Ctx : cortex, MFB : faisceau médial du cerveau antérieur, LV : ventricule latéral, E14 : 14<sup>ème</sup> jour embryonnaire) (issue et adaptée de Vandenheuevel and Pasterkamp, 2008). ..... 90

**Figure 21 :** Représentation schématique simplifiée de l'ontogénie du système dopaminergique chez le rongeur au cours de la période périnatale DA : dopamine, Rc : récepteur, D1 : dopamine récepteur 1, D2 : dopamine récepteur 2, NAc : noyau accumbens, VTA : aire tegmentale ventrale (issue de Parnet 2016 adaptée de Gogosheff 2015)..... 92

**Figure 22 :** Représentation schématique du développement des différents noyaux hypothalamiques impliqués dans la régulation de la prise alimentaire (issue de Parnet 2016 adaptée de Bouret 2009). ..... 94

**Figure 23 :** Représentation schématique de la stratégie expérimentale utilisée lors des deux études (A). A la naissance, les portées sont équilibrées à 8 rats avec un sexe-ratio de 1 : 1 (B). ...118



## **LISTE DES TABLEAUX**

---

<b>Tableau 1: Tableau récapitulatif résumant les conséquences d'une dénutrition périnatale sur les paramètres métaboliques, physiologiques et cognitifs chez différents modèles animaux. ....</b>	<b>35</b>
<b>Tableau 2: Tableau récapitulatif résumant les conséquences d'une suralimentation périnatale sur les paramètres métaboliques, physiologiques et cognitifs chez différents modèles animaux.</b>	<b>38</b>
<b>Tableau 3 : Tableau récapitulatif des différents modèles animaux utilisés ainsi que leurs avantages et inconvénients (d'après Andersen et al., 2018; Swanson and David, 2015; Hunter et al., 2016; Reynolds et al., 2017) .....</b>	<b>40</b>
<b>Tableau 4 : Tableau récapitulatif résumant les conséquences d'une suralimentation périnatale sur les préférences et la consommation alimentaire chez différents modèles animaux. ....</b>	<b>99</b>
<b>Tableau 5 : Tableau résumant les différentes altérations de l'expression des transcrits dopaminergiques observées dans le NAc et la VTA chez la descendance issue de mères suralimentées (études chez modèles rongeurs) (M : étude chez les mâles, F : étude chez les femelles, M/F : étude sans distinction du sexe). ....</b>	<b>102</b>
<b>Tableau 6 : Tableau récapitulatif résumant les conséquences d'une dénutrition périnatale sur les préférences et la consommation alimentaire chez différents modèles murins.....</b>	<b>105</b>
<b>Tableau 7 : Tableau résumant les différentes altérations de l'expression des transcrits dopaminergiques observées dans le NAc et la VTA chez la descendance issue de mères dénutries (études chez modèles rongeurs) (M : étude chez les mâles, F : étude chez les femelles, M/F : étude sans distinction du sexe). ....</b>	<b>107</b>
<b>Tableau 8 : Tableau récapitulatif des différents régimes utilisés dans les deux études d'alimentation périnatale déséquilibrée. ....</b>	<b>118</b>
<b>Tableau 9 : Tableau récapitulatif des techniques expérimentales utilisées au cours des deux études.....</b>	<b>120</b>



## AVANT PROPOS

---

Le travail présenté dans cette thèse concerne l'impact d'une alimentation périnatale déséquilibrée sur le développement des circuits de la récompense sur des modèles expérimentaux de rats.

La période périnatale est une période critique du développement au cours de laquelle l'individu dépend totalement de sa mère pour l'alimentation. Un apport nutritionnel inadéquat telle qu'une sur- ou une sous-alimentation pendant cette période va conduire à une adaptation métabolique fœtale dont le caractère bénéfique ou délétère dépendra des apports nutritionnels en période postnatale. Une alimentation périnatale déséquilibrée conduit généralement à un poids extrême à la naissance. Différentes études épidémiologiques ont montré que les individus nés avec un poids extrême à la naissance ont un risque plus important de développer à l'âge adulte des maladies métaboliques, appelées maladies non-communicables, telles que le diabète, l'obésité, des anomalies cardiovasculaires ou des troubles neuro-développementaux et cognitifs. Chez ces mêmes personnes une préférence alimentaire pour des aliments riches en gras et en sucre est aussi observée.

La prise alimentaire est régulée par deux circuits cérébraux majeurs. Le premier, le circuit homéostatique notamment composé de l'hypothalamus reçoit un ensemble de signaux périphériques qui vont l'informer sur les réserves énergétiques du corps et ses besoins afin d'induire un état de satiété ou de faim. Le deuxième, les circuits de la récompense, ou système hédonique, contrôle le plaisir et la motivation. Ce système hédonique se compose de différentes structures cérébrales comme l'aire tegmentale ventrale (VTA) et le noyau accumbens (NAc) qui communiquent via les neurones dopaminergiques. Chez l'Homme comme chez d'autres espèces animales, la fonction dopaminergique peut être altérée dans les cas d'obésité. Le système dopaminergique se développe sur une longue période, de la fin de la gestation jusqu'au milieu de l'enfance et son développement peut être affecté par une alimentation périnatale inadéquate. C'est le cas chez les petits rongeurs nés de mères ayant reçu une alimentation périnatale déséquilibrée, ce qui pourrait être à l'origine de la modification des préférences alimentaires observées chez ces modèles et chez l'Homme.

Nous avons organisé notre réflexion en trois parties. Dans un premier temps, le contexte de ce travail de recherche sera développé par la présentation de rappels bibliographiques organisée en trois chapitres. Le premier chapitre sera axé sur la présentation du concept de l'origine développementale des maladies (DOHaD), nous détaillerons

également les modèles animaux couramment utilisés dans ce type de recherche. Le deuxième chapitre sera dédié aux systèmes qui régulent la prise alimentaire en se concentrant sur le rôle du système hédonique. Enfin le dernier chapitre s'intéressera aux fenêtres critiques de développement du système de récompense et à sa susceptibilité d'être programmé par l'alimentation périnatale.

Dans un deuxième temps, la présentation de nos résultats de recherche sera divisée en deux parties rédigées sous forme d'article. La première étude publiée dans *Frontiers in Endocrinology* concerne l'impact d'une suralimentation maternelle sur la programmation des préférences chez le rat, à différentes périodes de la vie. La deuxième étude, prochainement soumise pour publication, concerne l'effet de la dénutrition maternelle périnatale sur le système de récompense de sa descendance. Cette étude est la première à évaluer les propriétés électrophysiologiques des neurones du NAc (porte d'entrée des ganglions de la base) au cours de trois périodes clés du développement postnatal (enfance, adolescence, jeune adulte).

Enfin dans un troisième temps, une discussion générale permettra de résumer les principaux résultats obtenus lors de ces deux études, de les comparer et de dégager les perspectives issues de ce travail expérimental.



## **INTRODUCTION : étude bibliographique**

---



# **CHAPITRE 1 : ORIGINE DEVELOPPEMENTALE DE LA SANTE ET DES MALADIES (DOHaD)**

Les premières périodes de la vie, de la conception (voir même avant la conception) jusqu'aux premières années de vie (1000 premiers jours), sont des périodes critiques du développement. En effet, la croissance et le développement du fœtus et du jeune enfant sont totalement dépendants de l'environnement nutritionnel, hormonal et métabolique fourni par la mère. La survenue de complications pendant cette période peut avoir d'importantes répercussions sur la santé à l'âge adulte (Martin-Gronert and Ozanne, 2006).

## **A- Théorie de l'origine développementale de la santé et des maladies**

### **1- Concept du DOHaD**

Le concept de l'origine développementale de la santé et des maladies à l'âge adulte (Developmental Origins of Health and adult Disease (DOHaD)) propose que les facteurs environnementaux agissent tôt dans la vie d'un individu et qu'ils augmentent le risque de développer des maladies chroniques à l'âge adulte (Barker, 1990; Barker and Osmond 1986; Barker et al., 1989a; Hales and Baker, 1992). Ce concept est issu de nombreuses études épidémiologiques qui ont mises en évidence que les enfants nés avec un faible poids à la naissance, suite à une restriction calorique pendant la période périnatale, avaient un risque plus élevé de développer des maladies métaboliques à l'âge adulte. La première de ces études observationnelles concerne une cohorte anglaise d'individus nés entre 1931 et 1939 dans le comté du Hertfordshire. Les données obtenues par cette cohorte montrent une association entre un petit poids de naissance et un taux plus important de développer une ischémie cardiaque (Barker et al., 1989b), des coronaropathies (Fall et al., 1995), une intolérance au glucose (Hales et al., 1991), une résistance à l'insuline (Hales and Baker, 1992) ou un diabète de type II (Phillips et al., 2005) à l'âge adulte (**Figure 1**).

Ces observations ont été confirmées par une autre cohorte hollandaise constituée d'individus nés pendant la seconde guerre mondiale, entre août 1944 et avril 1946, à Amsterdam aux Pays-Bas. Cette période a été marquée par une famine lors de l'hiver 1944-1945 réduisant fortement l'apport calorique jusqu'à 500 à 600 Kcal/jour (Lumey et al., 1993; Roseboom et al., 2001). Les enfants issus de cette cohorte ont été exposés à cette famine durant des phases critiques de leur développement (en pré et/ou postnatal), les prédisposant plus fortement à développer à l'âge adulte une obésité, une intolérance au glucose ou une

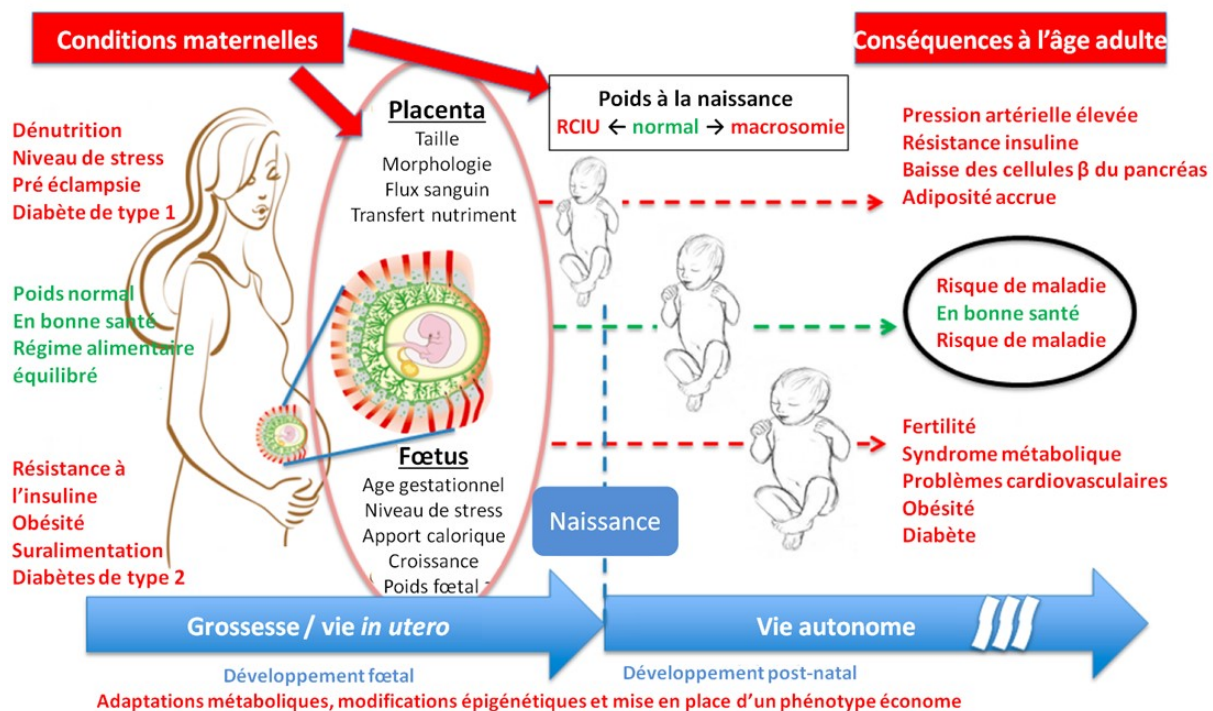
résistance à l'insuline (Lumey et al., 2007; Ravelli et al., 1976, 1998, 1999; Roseboom et al., 2001; Stein et al., 2009). Ces associations observées par ces deux cohortes ont par la suite été étayées par d'autres études (Barker et al., 2009; Bo et al., 2000; Ericksson 2006, 2011).

Différentes hypothèses ont été proposées afin d'expliquer cette relation de causalité entre un environnement périnatal défavorable et la survenue de pathologies à l'âge adulte. Parmi ces hypothèses, l'hypothèse du phénotype économe (hypothèse de Barker) est la théorie la plus acceptée pour expliquer le DOHaD (Hales and Barker, 1992).

## 2- Hypothèse du phénotype économe

L'hypothèse du phénotype économe, introduite par Hales et Barker en 1992, propose le concept selon lequel les facteurs environnementaux du début de vie, en particulier une réduction de l'apport nutritionnel, pourraient influencer le risque ultérieur de développer un diabète de type II. Lorsque l'environnement *in utero* est délétère (exemple : réduction de l'apport nutritionnel à cause de facteurs maternels, placentaires et/ou fœtaux), le fœtus va s'adapter à cet environnement « hostile » pour survivre. Des modifications épigénétiques vont avoir lieu à des moments cruciaux du développement du fœtus permettant ainsi la mise en place d'un métabolisme « économe ». Cette stratégie développementale permet d'optimiser la survie du fœtus et peut se traduire par une réduction de la croissance du fœtus entier ou de certains organes fœtaux comme le cerveau au détriment d'autres tissus comme le muscle, le foie et le pancréas. Cette stratégie développementale induirait notamment une réduction de la production et de la sensibilité d'insuline fœtale et de facteurs de croissance analogues à l'insuline (Igf), conduisant ainsi à une modification de la régulation de l'axe hypothalamus-hypophyse-surrénale (HHS) (**Figure 1**).

Les changements induits par la mise en place de ce phénotype « économe » deviennent alors permanents ou « programmés » et vont permettre au fœtus de s'adapter à un environnement délétère postnatal similaire à celui rencontré pendant la vie fœtale. Or lorsque l'environnement nutritionnel postnatal est normal ou excessif, comme celui rencontré dans notre société, l'individu va alors se retrouver avec un phénotype inadapté. Ce phénotype va favoriser le stockage de nutriment en prévision d'éventuelles carences. Ce processus va entraîner une croissance anormale et favoriser le développement de l'obésité et de maladies métaboliques (Hales and Baker, 1992 ; Baker, 1990).



**Figure 1: Représentation schématique du concept du DOHaD chez l'Homme, montrant les effets de différentes conditions maternelles (non exhaustives) pendant la grossesse sur le développement foeto-placentaire (paramètres affectés), le poids à la naissance et les risques de maladies à l'âge adulte (issue et adaptée de Chavatte-Palmer et al., 2016).**

### 3- Conséquences de l'environnement *in utero* : poids extrême à la naissance

De nombreuses études épidémiologiques ont montré le lien entre un petit poids de naissance et un risque accru de développer des maladies telles que des maladies cardiovasculaires, un diabète de type 2 ou encore un syndrome métabolique à l'âge adulte (Lumey et al., 2007; Ravelli et al., 1976, 1998, 1999; Roseboom et al., 2001; Stein et al., 2009). De jeunes enfants et de jeunes adultes nés avec un faible poids de naissance peuvent par ailleurs présenter des anomalies métaboliques même en l'absence de pathologies, telles qu'une réduction de la sensibilité à l'insuline ou une hyper insulinémie (Crume et al., 2014; Cutfield et al., 2002; Hofman et al., 1997). Cependant, un poids élevé à la naissance est aussi associé à une programmation des maladies à l'âge adulte (**Figure 1**). La programmation *in utero* des maladies à l'âge adulte en fonction du poids à la naissance suit une courbe en U (**Figure 2**), les poids extrêmes à la naissance sont associés à un risque plus élevé de développer des maladies métaboliques à l'âge adulte (Franks and McCarthy, 2016; Hopkins and Cutfield, 2011; Lai et al., 2019; Oken and Gillman, 2003; Pettitt and Jovanovic, 2001; Whitaker and Dietz, 1998).

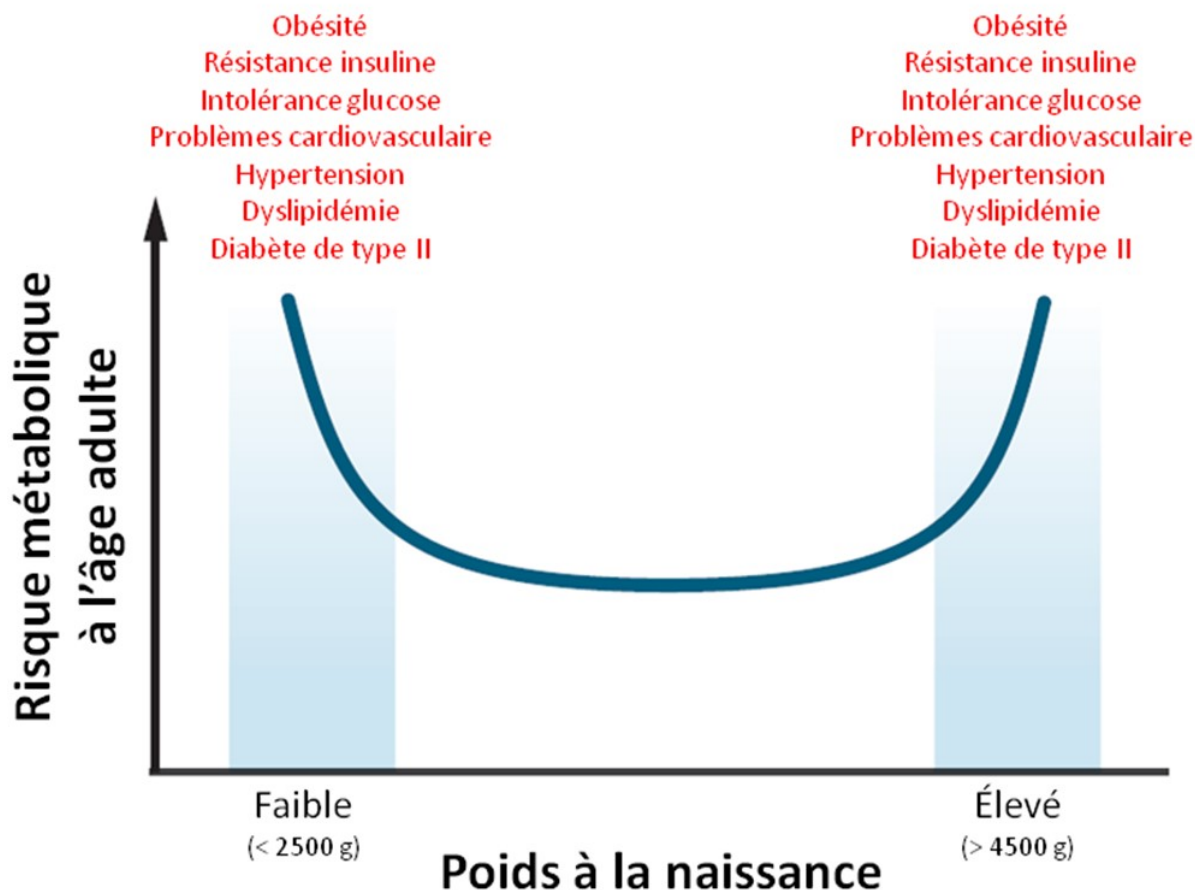


Figure 2 : Représentation graphique du risque métabolique à l'âge adulte en fonction du poids de naissance (adaptée de Franks and McCarthy, 2016).

En examinant le poids de naissance en tant que facteur de risque de diabète chez les indiens Pima en Arizona, McCance et al. ont pu décrire une association en forme de courbe en U pour ces deux paramètres : le taux de diabète chez les personnes nées avec un faible poids à la naissance (inférieur à 2500 grammes) et celles nées avec poids élevé (supérieur à 4500 grammes) était presque deux fois supérieur que chez les personnes nées avec un poids compris entre 2500 et 4500 grammes (McCance et al., 1994) (**Figure 2**). Avoir un poids élevé à la naissance n'est pas synonyme de phénotype optimal. Les enfants nés avec un poids élevé (supérieur à 4500 grammes) ont un risque plus élevé de mortalité et de traumatismes à la naissance (Boulet et al., 2003; Rezaiee et al., 2013; Turkmen et al., 2018). De plus, ils sont prédisposés au surpoids et à l'obésité ainsi qu'au diabète de type 2, à l'hypertension et aux maladies cardiovasculaires pas seulement à l'âge adulte (**Figure 2**) mais aussi dès l'enfance et l'adolescence (Lai et al., 2019; Oken and Gillman, 2003; Whitaker, 2004).

## **B- Sous-alimentation périnatale : cas du Retard de Croissance Intra-Utérin (RCIU)**

### **1- Définition du RCIU**

Un nouveau-né est considéré comme « normal » lorsque son poids à la naissance se situe entre le 10<sup>ème</sup> et le 90<sup>ème</sup> percentile selon l'âge gestationnel, le sexe et l'origine ethnique sans aucune caractéristique de malnutrition et de retard de croissance.

Les termes RCIU et Petit pour l'Age Gestationnel (PAG) ont été utilisés comme synonymes dans la littérature médicale, mais il existe des différences entre ces deux termes. Le terme PAG est utilisé pour le nouveau né dont le poids à la naissance est inférieur au 10<sup>ème</sup> percentile pour un âge gestationnel particulier ou inférieur à deux écart-types du poids normal des courbes de croissance populationnelle. Le PAG ne considère que le poids à la naissance sans tenir compte de la croissance et des caractéristiques physiques de l'individu à la naissance. Le RCIU est un terme clinique qui s'applique aux nouveau-nés et aux fœtus présentant des signes cliniques de malnutrition et de retard de croissance *in utero*, quelque soit leur centile de poids à la naissance.

De façon plus générale, le RCIU est habituellement caractérisé par un poids de naissance à terme inférieur à 2,5 kg (Mandrizzato et al., 2008; Rosenberg, 2008) soit un poids pour l'âge gestationnel inférieur au 10<sup>ième</sup> percentile des courbes de croissance de référence (courbe de Lubchenko, courbe de Usher-MacLean,...) (Babson and Benda 1976 ; Dancis et al.,1948). Le collège américain des obstétriciens et gynécologues (ACOG) décrit le RCIU comme « un fœtus qui n'atteint pas son potentiel de croissance » notamment à cause d'un processus pathologique pendant la grossesse.

Il existe 3 formes de RCIU : le RCIU asymétrique (ou dysharmonieux), le RCIU symétrique (ou harmonieux) et le RCIU mixte (avec des caractéristiques communes des 2 autres formes). Cette classification est basée sur diverses caractéristiques cliniques et anthropométriques telles que le poids, la taille et la circonférence du crâne, la différence entre les circonférences de la tête et de la poitrine ou encore l'étiologie du RCIU (Sharma et al., 2016a).

### **2- Prévalence et diagnostique du RCIU**

Le RCIU est une pathologie à laquelle sont confrontés quotidiennement les soignants en obstétrique. La mortalité néonatale chez les nouveau-nés à terme et les prématurés est fortement augmentée chez les individus diagnostiqués avec un RCIU. La prévalence du RCIU

représente 5 à 12% des grossesses dans la population générale. Il est la deuxième cause de mortalité et de morbidité périnatale juste après la prématurité (Gabbe et al., 1996 ; Gross et al., 1989; Neehof, 1995). Dans une étude norvégienne, il a été montré que 52 % des morts nés sont associés avec un RCIU (Froen et al., 2004) et que 10% de la mortalité périnatale est une conséquence d'un RCIU (Richardus et al., 2003). Cette prévalence du RCIU est variable selon les différentes régions du monde et les populations (Wardlaw et al., 2004). L'incidence du RCIU est six fois plus élevée dans les pays sous-développés ou en développement, et cette incidence peut être encore plus élevée dans les pays avec des PIB faibles ou intermédiaires car de nombreux enfants naissent à domicile sans être pesés et référencés (Wardlaw et al., 2004). De fortes prévalences sont retrouvées sur le continent asiatique suivi par le continent africain puis le continent latino-américain où elles peuvent dépasser les 30% (Wardlaw et al., 2004) et même atteindre plus de 50% dans certains pays.

La surveillance prénatale a pour objectif la détection précoce du RCIU, afin que la prise en charge prénatale puisse être optimisée pour une meilleure issue néonatale. Différents examens et suivis cliniques peuvent être menés chez les femmes à haut risque d'avoir un fœtus de type RCIU. Ces investigations comprennent la recherche de facteur de risque dans les antécédents maternels et familiaux, la mesure de l'anthropométrie maternelle avec notamment le poids et la taille de la mère avant la grossesse, la détermination du statut nutritionnel de la mère, la datation exacte du début de grossesse, la mesure de la hauteur utérine par palpation fœtale, la réalisation d'une cardiotocographie (CTG), la réalisation d'une échographie avec Doppler, et la mesure précise du poids fœtal estimée par mesures biométriques (circonférence abdominale, circonférence de la tête, longueur du fémur,...) (Lausman et al., 2013; Sharma et al., 2016b). Ces divers paramètres sont altérés dans le cas d'un RCIU.

### **3- Causes du RCIU**

L'origine du RCIU est multifactorielle (Albu et al., 2014; Bamfo and Odibo, 2011; Baschat and Hecher, 2004; Gaccioli and Lager, 2016; Hendrix and Berghella, 2008; Rosenberg, 2008; Ryckman et al., 2013; Saleem et al., 2011; Sharma et al., 2016b). Il peut être issu de causes maternelles (environ 40% des cas), de causes fœtales (environ 20% des cas), de causes placentaires (environ 10% des cas) ou être idiopathique (sans causes retrouvées environ 30% des cas).



Parmi les causes maternelles, on peut citer une dénutrition maternelle sévère ou de façon plus surprenante une alimentation grasse et sucrée, des maladies maternelles chroniques (obésité, hypertension artérielle, diabète et complication vasculaires, lupus érythémateux disséminé, néphropathies chroniques, thrombophilies avérées, les pathologies digestives et intestinales chroniques), une mauvaise oxygénation du sang (hypoxie), des malformations utérines et fibromes, la consommation de substances toxiques (tabac, alcool, drogues) et de médicaments (bétabloquants, corticoïdes, immunosuppresseurs, anticancéreux,...) (Ananth and Vintzileos, 2009; Mills, 1984; Naeye et al., 1973; Shu et al., 1995; Virji, 1991). L'âge de la mère (inférieur à 20 ans ou supérieur à 35 ans), la primiparité, le niveau socio-économique défavorisé, le stress, la pénibilité du travail, les antécédents de RCIU sont d'autres facteurs maternels prédisposant à un risque plus élevé d'avoir un enfant RCIU.

Parmi les causes fœtales, on peut citer les anomalies chromosomiques (aneuploïdies, triploïdies (trisomie 12, 18, 21), syndrome de Prader-Willi, syndrome du cri du chat,...), les syndromes malformatifs (syndrome de Cornelia de Lange, syndrome de Silver Russel,...), les maladies osseuses constitutionnelles, les infections congénitales (toxoplasmose, cytomégalovirus, rubéole, paludisme,...) ou les grossesses multiples. (Cailhol et al., 2009; Denbow et al., 2000; Desai et al., 2007; Khoury et al., 1988; Lambert et al., 2000; Malik et al., 2007).

Parmi les causes placentaires, on peut trouver des insuffisances utéro placentaires et des pathologies vasculaires gravidiques (pré-éclampsie, éclampsie), des anomalies du cordon ombilical (artère ombilicale unique, insertion vélamenteuse), des tumeurs du placenta (hémangiome, chorangiome) ainsi que des anomalies chromosomiques placentaires. (Ananth, 2001; Wilkins-Haug et al., 1995; Wolstenholme et al., 1994).

La principale conséquence, qui se retrouve dans un certains nombre de causes citées ci-dessus, est une mauvaise nutrition du fœtus (Gaccioli and Lager, 2016; Lager and Powell, 2012) qui résulte en une croissance intra-utérine insuffisante.

#### **4- Conséquences physiologiques et métaboliques du RCIU**

Une naissance avec un RCIU n'est pas anodine et peut s'accompagner de complications après la naissance. Parmi ces complications, les enfants nés RCIU peuvent présenter une asphyxie périnatale, une hypoxie, des troubles pulmonaires persistants, une hypothermie, une hypoglycémie ou une hyperglycémie, des entérocolites nécrosantes, de

l'hypertension et des dysfonctionnements cardiaques (Chen et al., 1993; Longo et al., 2013; Rosenberg, 2008; Sharma et al., 2016a, 2016b).

Ces enfants peuvent également présenter des anomalies neurocomportementales. Les problèmes neurologiques courants observés chez ces enfants RCIU sont des capacités cognitives altérées (score plus faible pour des tests cognitifs), des difficultés à l'école, des dysfonctionnements neurologiques, des troubles du comportement (hyperactivité avec déficit de l'attention), une paralysie cérébrale, une faible compétence sociale, un niveau d'étude faible, un quotient intellectuel plus faible, de mauvaises performances perceptuelles (Al-Qashar et al., 2018; Chen et al., 2016; Guellec et al., 2011; Klarić et al., 2013; Kutschera et al., 2002; Løhaugen et al., 2013; Morsing et al., 2011; Sharma et al., 2016c; Wang et al., 2016). Cet aspect neuro-développemental est évalué par des tests de développement comme l'utilisation du quotient de développement ou encore l'utilisation de l'ASQ (Ages and Stages Questionnaires) qui permettent de dépister les enfants à risque de retard de développement (Flamant et al., 2011; Schonhaut et al., 2013). Les enfants prématurés ou nés RCIU ont des scores moins bons pour ces tests (FronDas-Chauty et al., 2014, 2018).

Le RCIU s'accompagne aussi de conséquence à plus long terme comme le développement d'un syndrome métabolique, de diabète ou d'obésité (Barker, 1990; Bengtson et al., 2006; Green et al., 2010; Joss-Moore and Lane, 2010; Lussana et al., 2008; Ravelli et al., 1999; Sharma et al., 2016c) (**Figure 1**). Ces pathologies sont en lien avec une altération des différents organes et systèmes impliqués dans la régulation de l'homéostasie énergétique tels que le foie et le pancréas (Green et al., 2010; Joss-Moore and Lane, 2010). Les individus nés avec un RCIU présentent aussi une altération de leur prise alimentaire avec une préférence plus importante pour des aliments riches en graisse et en sucre. Des études cliniques ont mis en évidence chez de très jeunes enfants une impulsivité pour le sucre (Silveira et al., 2012) ainsi qu'une consommation et une préférence plus importante pour des aliments gras chez des enfants et des adultes nés RCIU (Crume et al., 2014; Stein et al., 2009). Cette altération de la prise alimentaire sera développée plus en détail dans le Chapitre 3.

Afin de mieux comprendre l'impact d'un RCIU sur la programmation métabolique et nutritionnelle, des modèles animaux RCIU peuvent être utilisés.

## 5- Similarités avec les modèles animaux de RCIU

Différents modèles animaux permettent d'étudier l'impact d'une dénutrition maternelle afin de mieux comprendre les conséquences à long termes chez la descendance. Comme observé chez l'Homme, chez ces modèles animaux, les petits issus de mères dénutries naissent RCIU et présentent une altération de leur paramètres métaboliques (hyperinsulinémie, hyperleptinémie, glycémie,...) et physiologiques (taux de masse grasse, hypertension) (Breton et al., 2009; Coupé et al., 2009, 2012; Kind et al., 2003; Manning and Vehaskari, 2001).

**Tableau 1: Tableau récapitulatif résumant les conséquences d'une dénutrition périnatale sur les paramètres métaboliques, physiologiques et cognitifs chez différents modèles animaux.**

Espèce animale / Période d'exposition	Nature du régime maternel	Conséquences métaboliques et comportementales	Références
Rat / gestation	Restriction calorique 70%	Intolérance glucose, Hyperleptinémie Altération taille cellules adipositaires	Breton et al., 2009 Vickers et al., 2000 Berends et al., 2013
	Restriction calorique 50%	↑glycémie ↑masse grasse	Alves et al., 2015 Dalle Molle et al., 2015 Laureano et al., 2016
	Restriction calorique 30%	Hyperleptinémie Intolérance au glucose	Breton et al., 2009
	Restriction protéique 6% vs 19%	↑hypertension	Manning and Vehaskari, 2001
	Restriction protéique 8% vs 20%	Résistance insuline ↑masse grasse	Coupé et al., 2009, 2012 Da Silva et al., 2016 Bellinger et al., 2004, 2006
Rat/ gestation et lactation	Restriction calorique 50%	↓ apprentissage et mémoire	Zhang et al., 2010, 2013
	Restriction protéique 8% vs 20%	↑masse grasse	Orozco-Solis et al., 2009 Fechine et al., 2016 Martin-Agnoux et al., 2014
Cobaye/ gestation	Restriction calorique 70% et 85%	Hyperinsulinémie	Kind et al., 2003
Souris / gestation et lactation	Restriction protéique 8.5% vs 18%	Altération tolérance au glucose	Whitaker et al., 2012
Brebis/ gestation	Restriction calorique	↑ masse grasse	Bispham et al., 2005
Porc / gestation	RCIU constitutif	↓apprentissage et mémoire ↑masse grasse	Gielsing et al., 2012 Radlowski et al., 2014 Roelofs et al., 2018 Attig et al., 2008

Des troubles de l'apprentissage et de la mémoire peuvent également être retrouvés chez ces modèles (Gieling et al., 2012; Zhang et al., 2010, 2013). Une liste non exhaustive des travaux de différentes équipes étudiant ces paramètres chez différents modèles animaux est synthétisée dans le **Tableau 1** ci-dessus.

Des altérations du comportement alimentaire favorisant la survenue de problème d'obésité ou de diabète sont également présentes chez ces modèles. Les petits RCIU issus de ces mères dénutries présentent une hyperphagie, une altération de leur séquence de prise alimentaire et une préférence accrue pour des aliments riches en gras et/ou en sucres (Breton et al., 2009; Coupé et al., 2009, 2012; Martin Agnoux et al., 2014; da Silva et al., 2016). Ces altérations du comportement alimentaire seront présentées plus en détail dans le Chapitre 3.

## **C- Obésité et suralimentation maternelle : cas de la macrosomie**

De nombreuses études ont pu mettre en évidence le lien entre l'indice de masse corporelle (IMC) des parents, principalement celui de la mère et le poids de naissance des nouveau-nés (Benyshek, 2007; Heslehurst et al., 2019; Lake et al., 1997; Oken et al., 2008; Okun et al., 1997; Wollschlaeger et al., 1999). Comme décrit dans la partie précédente, les mères atteintes d'obésité ont un risque plus important d'avoir des enfants nés avec un RCIU de part les complications liées à cette pathologie. Cependant les mères atteintes d'obésité ou ayant un apport calorique très élevé pendant la grossesse ont également un risque plus important d'avoir des enfants macrosomes à la naissance (Oken, 2009; Ryckman et al., 2013; Schaefer-Graf et al., 2002; Zhou and Olsen, 1997). La susceptibilité de développer un RCIU ou une macrosomie dépendra des variabilités interindividuelles maternelles dans l'obésité.

### **1- Définition de la macrosomie et prévalence**

La macrosomie est un terme utilisé pour décrire un poids fœtal ou de naissance supérieur à 4500g (poids de naissance supérieur au 90<sup>ème</sup> percentile) (Turkmen et al., 2018). Ce poids élevé à la naissance concerne environ 10% des naissances.

La corpulence du fœtus peut être appréhendée lors de la grossesse par palpation abdominale et par la mesure de la hauteur utérine lors de l'examen clinique par un professionnel de santé. Des échographies fréquentes peuvent faciliter la détection d'une macrosomie notamment avec la surveillance de la croissance du fœtus. Cependant ces techniques ne sont qu'une estimation du poids du fœtus et ne sont pas infaillibles. Les femmes à risque sont davantage surveillées.

## **2- Causes et conséquences de la macrosomie**

Le diabète gestationnel, la pré-éclampsie due à l'hypertension gravidique, les antécédents de macrosomie, l'obésité maternelle (présente avant la conception), un gain de poids important pendant la grossesse, un âge gestationnel avancé, sont les principaux prédateurs de la macrosomie (Ng et al., 2010; Rezaiee et al., 2013).

La macrosomie est associée à de nombreuses complications périnatales et maternelles. Les enfants nés avec une macrosomie ont un risque plus important de traumatismes à la naissance tels qu'une dystocie de l'épaule, une lésion du plexus brachial, des lésions du squelette ainsi qu'un risque de présenter des problèmes d'asphyxie périnatale, une hypoglycémie et un taux de mortalité fœtale plus élevé (Boulet et al., 2003; Ng et al., 2010; Rezaiee et al., 2013; Turkmen et al., 2018; Wollschlaeger et al., 1999). La macrosomie présente également des risques pour la mère avec un risque plus important d'hémorragie du post partum, des lésions cervico-vaginales ou encore des infections post-partum (Vidarsdottir et al., 2011).

De plus les enfants nés avec un poids élevé sont prédisposés au surpoids et à l'obésité ainsi qu'au diabète de type 2 et aux maladies cardiovasculaires, pas seulement à l'âge adulte mais aussi dès l'enfance et l'adolescence (Boney, 2005; Oken and Gillman, 2003; Whitaker, 2004). Les enfants nés avec un poids élevé à la naissance présentent aussi des anomalies métaboliques telles qu'une modification de l'insulinémie et une augmentation de l'adiposité (Capra et al., 2013; Rezaiee et al., 2013; Whitaker, 2004). Tout comme pour les individus nés avec un RCIU, les individus nés avec un poids élevé présentent aussi une altération de leur prise alimentaire avec une préférence plus importante pour des aliments riches en graisse et en sucre. La consommation de régime gras pendant la grossesse programme la consommation d'aliments gras chez la descendance (Brion et al., 2010). Cette altération de la prise alimentaire sera développée plus en détail dans le Chapitre 3.

Afin de mieux comprendre l'impact d'une suralimentation périnatale sur la programmation métabolique et nutritionnelle, des modèles animaux peuvent être utilisés.

## **3- Similarités avec les modèles animaux de suralimentation périnatale**

L'impact d'une suralimentation maternelle et ses conséquences à long terme chez la descendance peuvent également être étudiés grâce à différents modèles animaux qui seront détaillés dans la partie suivante. Comme observé chez l'Homme, les petits issus de ces mères présentent des altérations de leur métabolisme et de leur physiologie. Ces animaux peuvent présenter une augmentation de leur masse grasse et de leur masse corporelle (Bayol et al.,

2007; Chang et al., 2008; Gugusheff et al., 2013; Naef et al., 2011; Ribaroff et al., 2017; Samuelsson et al., 2008). Les petits nés de mères sur-alimentées présentent aussi une altération de leur paramètres métaboliques telles qu'une hyperleptinémie, une hyperinsulénémie et une résistance au glucose (D'Asti et al., 2010; Kirk et al., 2009; Samuelsson et al., 2008; Walker et al., 2008). Une liste non exhaustive des travaux de différentes équipes étudiant ces paramètres chez différents modèles animaux est synthétisée dans le **Tableau 2** ci-dessous :

**Tableau 2: Tableau récapitulatif résumant les conséquences d'une suralimentation périnatale sur les paramètres métaboliques, physiologiques et cognitifs chez différents modèles animaux.**

Espèce animale / Période d'exposition	Nature du régime maternel	Conséquences métaboliques et comportementales	références
Rat/ gestation et lactation	Régime enrichi en gras (30% vs 5%)	Hyperleptinémie Hyperinsulénémie	Naef et al., 2008, 2011 Walker et al., 2008 D'Asti et al., 2010
	Régime enrichi en gras (21% vs 5%) et en sucre (30% vs 0%)	↑masse grasse chez juvénile	Paradis et al., 2017
	Régime enrichi en gras (16% vs 4%) et en sucre (46% vs 28%)	Hyperleptinémie	Kirk et al., 2009
Rat / lactation	Régime cafétéria	↑masse grasse ↑résistance insuline	Wright et al., 2011 George et al., 2019
Souris / gestation et lactation	Régime obèsogène (16% gras et 33% sucre)	↑masse grasse Hyperleptinémie Hypertension Résistance glucose	Samuelson et al., 2007
Cochon / gestation et lactation	Régime enrichi en graisse et en fructose	↑triglycéride sanguin ↑mémoire et motivation pour aliment palatable	Val Laillet et al., 2017
Lapin/ gestation et lactation	Régime enrichi en gras (13% vs 4%)	↑masse grasse et poids naissance ↑hypertension	Prior et al., 2013
Brebis / gestation	Aliment palatable (150% des recommandations NRC)	↑poids corporel Hyperglycémie ↑masse grasse Hyperinsulinémie Hyperleptinémie	Long et al., 2015, 2010 Ford et al., 2009
Primate non humain / gestation et lactation	Régime enrichi en gras (37% vs 15%)	↑triglycéride foie ↑masse grasse	Rivera et al., 2015 Mc Curdy et al., 2009

Des altérations du comportement alimentaire favorisant la survenue de problèmes d'obésité ou de diabète sont également présentes chez ces modèles et seront présentées plus en détail dans le Chapitre 3.

L'un des principaux avantages des études animales est qu'elles permettent d'isoler les effets d'une exposition à une alimentation maternelle hypercalorique pendant la période prénatale de ceux liés à une exposition postnatale. Il est en effet possible de faire adopter à la naissance les petits issus de mères sous régime hypercalorique pendant la gestation par des mères qui étaient sous régime sain et inversement (George et al., 2019; Gorski et al., 2006).

## **D- Modèles animaux d'alimentation périnatale déséquilibrée**

La plupart des données chez l'Homme sont basées sur des études épidémiologiques issues de grandes cohortes. L'utilisation de modèles animaux permet d'explorer les mécanismes conduisant à la programmation fœtale des maladies à l'âge adulte. Ces modèles permettent aussi d'explorer les possibles corrections nutritionnelles pendant la grossesse ou au début de la vie néonatale pour inverser cette programmation inadéquate.

### **1- Espèces animales couramment utilisées : avantages et limites**

En raison de considérations éthiques évidentes concernant la faisabilité ou non dans le domaine de la recherche biomédicale humaine, les modèles animaux revêtent une importance cruciale pour l'étude des phénomènes associés au DOHaD. Les modèles animaux permettent d'étudier les fenêtres critiques du développement, avec des fenêtres d'exposition allant de la période préconception et/ou implantation jusqu'à la période postnatale (lactation). Ils permettent également d'étudier séparément les impacts de certaines pathologies maternelles et leurs conséquences sur la descendance (Chavatte-Palmer et al., 2016; Nathanielsz, 2006; Swanson and David, 2015).

Différentes espèces animales sont utilisées afin d'étudier la programmation des maladies à l'âge adulte. La plupart de ces modèles sont réalisés chez le rat et la souris mais des études sont aussi menées chez le mouton, le porc, le cobaye, le lapin et chez les primates non humains (Andersen et al., 2018; Chavatte-Palmer et al., 2016; Hunter et al., 2016; Mudd and Dilger, 2017; Nordquist et al., 2017; Puiman and Stoll, 2008; Reynolds et al., 2017; Swanson and David, 2015; Vuguin, 2007) (**Figure 3** et **Tableau 3**). Ces espèces mammifères sont relativement proches de l'homme cependant elles présentent tout de même des différences sur le plan gestationnel et développemental. Le choix d'un modèle animal par rapport à un autre

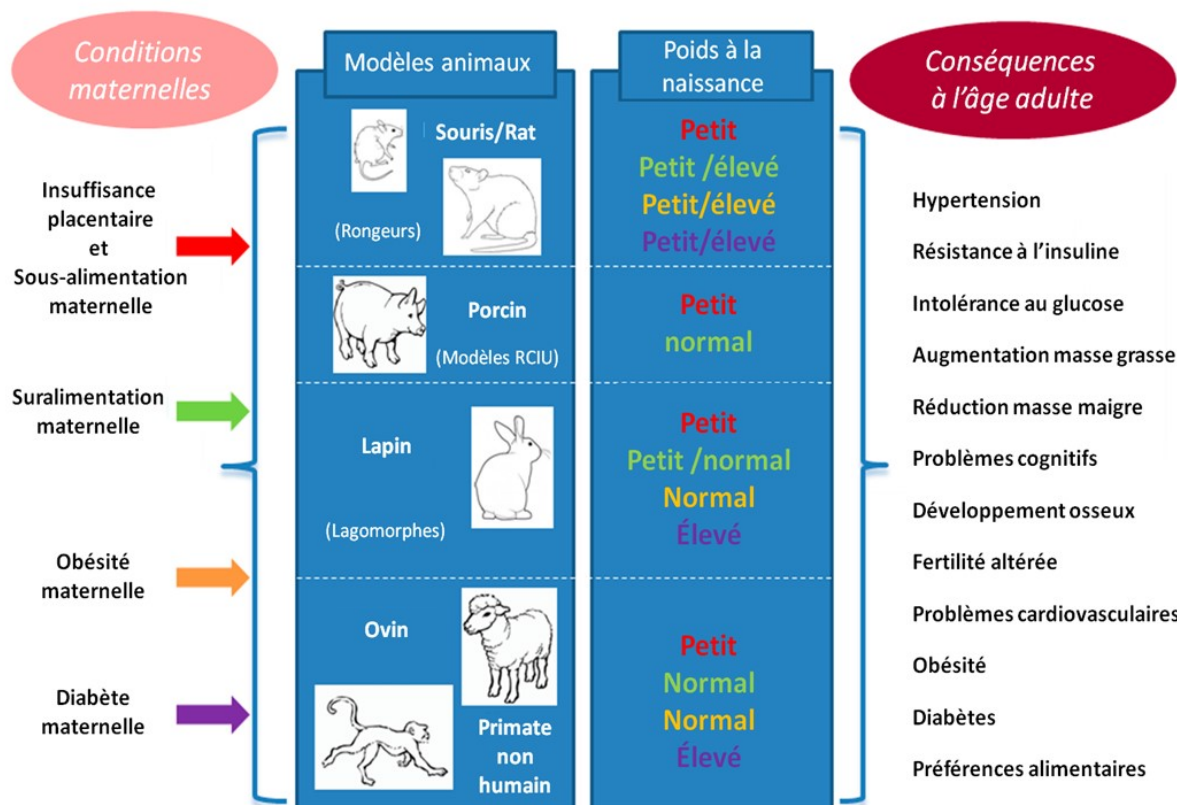
**Tableau 3 : Tableau récapitulatif des différents modèles animaux utilisés ainsi que leurs avantages et inconvénients (d'après Andersen et al., 2018; Swanson and David, 2015; Hunter et al., 2016; Reynolds et al., 2017)**

espèces	avantages	Inconvénients
Souris	<ul style="list-style-type: none"> <li>-Temps de gestation court (étude sur plusieurs générations)</li> <li>-Petite taille, coût d'élevage relativement bon marché</li> <li>-Large gamme de modèles génétiques</li> </ul>	<ul style="list-style-type: none"> <li>-Petite taille, manipulation chirurgicale compliquée</li> <li>-Imagerie difficile</li> <li>-Immaturité importante à la naissance</li> <li>-Différence physiologique avec l'Homme</li> </ul>
Rat	<ul style="list-style-type: none"> <li>-Temps de gestation court, grande nombre de petits (étude sur plusieurs générations)</li> <li>-Intervention chirurgicale complexe possible</li> <li>-Plus facile à manipuler lors de tests comportementaux</li> <li>-Possibilité de modèles génétiques</li> <li>-Modèle très utilisé : beaucoup de données disponibles</li> </ul>	<ul style="list-style-type: none"> <li>-Plus couteux à élevé que les souris</li> <li>-Petits immatures</li> <li>-Fenêtres critiques de développement avec des différences par rapport à l'Homme</li> </ul>
Cobaye	<ul style="list-style-type: none"> <li>-Type placenta similaire à l'Homme</li> <li>-Fenêtre développement neurologique plus proche de celle de l'Homme</li> <li>-Gestation plus longue : évaluation thérapeutique facilitée</li> </ul>	<ul style="list-style-type: none"> <li>-Temps de gestation plus long</li> <li>-Animal plus gros, petites portées</li> <li>-Equipement spécifique plus cher</li> </ul>
Lapin	<ul style="list-style-type: none"> <li>-Croissance fœtale comparable à celle de l'Homme</li> <li>-Cycle de reproduction</li> <li>-Animal plus gros : actes chirurgicaux plus simples</li> <li>-Beaucoup utilisé dans modèles toxicologiques</li> </ul>	<ul style="list-style-type: none"> <li>-Infrastructure d'hébergement plus grande, entretien plus coûteux</li> <li>-Temps de gestation un peu plus long que chez les rongeurs</li> </ul>
Mouton	<ul style="list-style-type: none"> <li>-Bonne tolérance à la manipulation <i>in utero</i></li> <li>-Chirurgie possible</li> </ul>	<ul style="list-style-type: none"> <li>-Animaux de taille importante : grande infrastructure et manipulation plus physique</li> <li>-Structure du placenta différente de l'Homme</li> <li>-Temps de gestation long</li> </ul>
Porc	<ul style="list-style-type: none"> <li>-Bonne tolérance manipulation <i>in utero</i></li> <li>-Imagerie cérébrale</li> <li>-Plusieurs petits par portée (RCIU constitutif)</li> <li>-Chirurgie possible</li> <li>-Similarité physiologique avec l'Homme</li> </ul>	<ul style="list-style-type: none"> <li>-Animaux de taille importante: grande infrastructure et manipulation plus physique</li> <li>-Différence placentaire</li> <li>-Temps de gestation long</li> </ul>
Primates humain	<ul style="list-style-type: none"> <li>-Gestation relativement proche de l'Homme</li> <li>-Plus grande similarité anatomique, physiologique et cognitive</li> </ul>	<ul style="list-style-type: none"> <li>-Animaux de taille importante : grande infrastructure et manipulation plus physique</li> <li>-Norme éthique</li> </ul>



dépendra de sa similitude avec l'être humain en termes d'anatomie, de physiologie et de métabolisme, mais aussi en termes d'utilisation technique, de coûts et de réalisation temporelle de l'étude (Chavatte-Palmer et al., 2016; Hunter et al., 2016).

Aucun modèle animal n'est le reflet exact de la complexité de la réalité clinique humaine, néanmoins, chacun présente des avantages ainsi que des inconvénients (Swanson and David, 2015). Ces différents avantages et points limites sont synthétisés dans le **Tableau 3** ci-dessus.



**Figure 3 : Représentation schématique des différents modèles utilisés pour étudier les conséquences nutritionnelles ou métaboliques maternelles lors de la gestation sur le poids à la naissance et les conséquences sur la santé à l'âge adulte chez la descendance. Une couleur est attribuée pour chaque type d'exposition maternelle : en rouge pour les insuffisances placentaires et la dénutrition maternelle, en vert pour une suralimentation maternelle, en orange pour une obésité maternelle et en violet pour un diabète maternel (issue et adaptée de Chavatte-Palmer et al., 2016).**

Certains paramètres peuvent grandement varier d'une espèce à l'autre. Par exemple, la gestation dure en moyenne 21-22 jours chez le rat et la souris, 30 jours chez le lapin, 67 jours chez le cobaye, 153 jours chez le mouton, 115 jours chez le porc contre 266 jours chez l'homme (Andersen et al., 2018). Des différences existent aussi au niveau de la barrière placentaire (Andersen et al., 2018; Grigsby, 2016). Des variations au niveau du

développement neurologique et gastro-intestinal sont également observables chez ces différents modèles en comparaison avec l'Homme (Hunter et al., 2016; Puiman and Stoll, 2008; Sullivan et al., 2011; Watson et al., 2006). Par exemple, le pic de croissance du cerveau est atteint lors du troisième trimestre de grossesse vers la naissance chez l'Homme alors qu'elle intervient plus tard chez le rat vers 7-8 jours en postnatal (Hunter et al., 2016; Watson et al., 2006). De même, la myélinisation des zones cérébrales centrales et périphériques n'ont pas lieu sur les mêmes périodes : la myélinisation centrale se produit entièrement après la naissance chez le rat alors qu'elle commence en fin de gestation chez l'Homme tout comme chez le lapin et le cobaye (Ballesteros et al., 1993; Bystron et al., 2008; Derrick, 2004; Watson et al., 2006).

Malgré les différences des fenêtres critiques du développement, les observations faites chez les rongeurs sont similaires aux observations faites chez les grandes espèces (mouton, porc, singe) (**Figure 3**) et sont comparables à celles qui sont observées chez l'Homme (**Figure 1**) (Chavatte-Palmer et al., 2016; Hunter et al., 2016; Reynolds et al., 2017; Vuguin, 2007).

## **2- Modèles de RCIU**

Comme décrit précédemment, des facteurs de risques maternels, placentaires ou fœtaux peuvent être à l'origine d'un RCIU. L'une des similarités parmi ces différents facteurs de risques est l'insuffisance placentaire et une altération de la disponibilité en nutriment des fœtus. Expérimentalement, le RCIU peut être obtenu chez les modèles animaux grâce à différentes interventions chez les mères gestantes (Green et al., 2010; Hunter et al., 2016; Vuguin, 2007). Ces interventions peuvent être de type chirurgical, nutritionnel ou pharmaceutique (Andersen et al., 2018; Hunter et al., 2016; Reynolds et al., 2017; Swanson and David, 2015; Vuguin, 2007).

### **a) Modèles chirurgicaux et hypoxie**

Le RCIU induit par ligature d'artères utérines est fréquemment utilisé en recherche animale. La ligature permet de réduire le flux sanguin et donc les apports en oxygène et en nutriments des fœtus sans altérer la physiologie et le métabolisme des mères. La ligature des artères utérines peut-être unilatérale ou bilatérale (Janot et al., 2014) et se traduit par une réduction du poids corporel à la naissance ainsi que la modification de paramètres métaboliques comme une résistance à l'insuline et une réduction du nombre de cellules bêta des îlots de Langerhans du pancréas chez les petits à la naissance (Vuguin, 2002; Vuguin et

al., 2004). Cette technique permet aussi la programmation d'une obésité et d'une intolérance au glucose à l'âge adulte chez le rat (Park et al., 2008; Simmons et al., 2001). Une hypoxie des fœtus peut-être induite par une ligature des artères ombilicales chez le mouton et le cobaye, qui s'accompagne d'une modification du taux d'acides aminés et d'une hypercortisolémie conduisant à une réduction de la croissance fœtale et à une altération des organes (Vuguin, 2007).

L'utilisation de chambres hypoxiques (réduction d'apport en oxygène des mères) ou encore la création d'une embolie utéro-placentaire avec l'injection de microsphères sont d'autres modèles permettant de créer une hypoxie chez les fœtus (Vuguin, 2007). Ces modèles permettent de simuler les réductions de flux placentaires observées chez les RCIU humains ainsi que d'induire des animaux avec de petits poids à la naissance et des altérations métaboliques (Andersen et al., 2018; Hunter et al., 2016; Reynolds et al., 2017; Swanson and David, 2015; Vuguin, 2007).

Les inconvénients majeurs de ces modèles chirurgicaux sont qu'ils sont relativement invasifs pour les mères, ils ne peuvent être réalisés que chez des espèces relativement de grande taille (difficile à réaliser chez la souris), et se font relativement tard dans la gestation. Par exemple, la ligature des artères utérines chez le rat est réalisée en général vers le 17<sup>ème</sup> jour sur les 21 jours que comprend la gestation (Wigglesworth, 1964). Les vaisseaux utéro placentaires sont ligaturés entre le 21<sup>ème</sup> et le 25<sup>ème</sup> jour sur les 30 jours de gestation chez le lapin (Eixarch et al., 2011; Hernández-Andrade et al., 2015). De plus, l'intervention chirurgicale induit un stress et par conséquent un biais supplémentaire dans la gestation et le développement fœtal puisque des chirurgies « contrôles » sont associées à une réduction du poids fœtale chez des rats contrôles (Moore, 2003).

## **b) Modèles alimentaires**

Différentes stratégies nutritionnelles peuvent être utilisées afin d'induire un RCIU. Elles reposent sur l'importance de l'apport en nutriments au fœtus sur l'issue de la gestation. Ces différentes stratégies peuvent être une restriction calorique des mères, l'utilisation d'un régime iso calorique mais restreint en protéine ou l'utilisation de régimes carencés en fer (Swanson and David, 2015; Vuguin, 2007). Dans les différentes études, les dénutritions alimentaires varient selon l'intensité et la période d'exposition (**Tableau 1**). Une restriction calorique sévère (réduction de 70% de la nourriture consommée *ad libitum*), modérée (50%) ou légère (30%) peuvent être utilisées dans les différentes études (Breton et al., 2009; Dalle

Molle et al., 2015; Desai et al., 2007; Kind et al., 2003; Vickers et al., 2000; Zhang et al., 2010). Dans les études avec des modèles de restrictions protéiques, des régimes contrôlés à 20% de protéines *versus* des régimes restreints à 8% de protéines sont généralement utilisés mais la teneur en protéines des régimes contrôlés/restreints peut varier selon les études (Bellinger et al., 2006; Coupé et al., 2012; Fechine et al., 2016; Martin Agnoux et al., 2015; Tonkiss et al., 1990; Vuguin, 2007). De plus la période d'exposition à ces régimes peut varier grandement entre les études, les régimes peuvent être administrés pendant la gestation et/ou la lactation et même avant la conception (Bellinger et al., 2006; Fechine et al., 2016; Orozco-Sólis et al., 2009; Palmer et al., 2008; Plagemann et al., 2000; Tonkiss et al., 1990; Whitaker et al., 2012). Ces modèles sont relativement simples à mettre en place et sont moins invasifs que de la chirurgie. Cependant ils ont à la fois un impact sur la nutrition des fœtus et des mères. Les différences de protocoles ont des conséquences variables sur le poids de naissance et les paramètres métaboliques même si en général une réduction du poids est observée tout comme une altération des paramètres métaboliques, physiologiques, cognitifs et du comportement alimentaire (Andersen et al., 2018; Hunter et al., 2016; Swanson and David, 2015; Vuguin, 2007).

### **c) Autres modèles**

D'autres modèles peuvent être utilisés afin d'induire un RCIU tels que l'administration de glucocorticoïdes aux mères, l'induction d'un diabète maternel, l'exposition à des toxiques comme l'alcool et le tabac, l'exposition à des facteurs stressants comme des sons ou des températures élevées ou des manipulations génétiques (Hensen et al., 2004; Lesage et al., 2004; Ponnappa, 2000; Tamenoto et al., 1994; Thureen et al., 1992; Vuguin, 2007; Younoszai et al., 1969). Une réduction du flux placentaire peut aussi être induite pharmacologiquement avec l'injection intra péritonéale d'analogue du thromboxane synthétique A2 (STA2) chez le rat. Cette molécule va constricter les vaisseaux sanguins, réduisant le flux placentaire et entraînant une réduction du poids de naissance et du poids du cerveau. Le développement neurologique des fœtus et nouveau-nés est altéré et ce qui peut entraîner des signes moteurs, cognitifs et comportementaux. Des pompes pour délivrer le STA2 sont implantées au jour 13 de la gestation et délivrent en continue jusqu'à la naissance des ratons. Avec cette technique, la période de restriction des flux placentaires est plus longue avec une chirurgie plus courte et moins invasive réduisant ainsi le stress maternel (Hayakawa et al., 1999, 2006; Hunter et al., 2016).

*Des modifications du comportement alimentaire sont présentes chez les individus nés RCIU. Cependant l'ontogénie de ces comportements tout au long de la vie d'un individu est peu connue. La modification des préférences et de la prise alimentaire suggèrent une altération des circuits neuronaux impliqués dans la régulation de la prise alimentaire, et plus particulièrement ceux impliqués dans les aspects hédoniques et motivationnels. Cependant, l'évolution structurelle, moléculaire et fonctionnelle de ces circuits est très mal connue au cours de la vie d'un individu né RCIU.*

### **3- Modèles de suralimentation maternelle**

Un certain nombre de modèles expérimentaux d'obésité maternelle ont été développés sur différentes espèces (Penfold and Ozanne, 2015; Reynolds et al., 2017; Williams et al., 2014). Ces modèles reposent principalement sur des stratégies nutritionnelles avec l'exposition des mères à des régimes alimentaires riches en graisse et/ou en sucre (Reynolds et al., 2017). Les études animales ont permis de confirmer que l'obésité maternelle programme le syndrome métabolique chez la descendance (Penfold and Ozanne, 2015; Reynolds et al., 2017). Elles ont notamment mis en évidence une altération de l'action de l'insuline (Martin-Gronert et al., 2010; Samuelsson et al., 2008; Shankar et al., 2010; Shelley et al., 2009), une hypertension, un dysfonctionnement cardiovasculaire (Blackmore et al., 2014; Fernandez-Twinn et al., 2012; Samuelsson et al., 2008), une augmentation de l'adiposité et une augmentation des lipides circulants (Bayol et al., 2008; Samuelsson et al., 2008; Song et al., 2015; Val-Laillet et al., 2017). Ces études ont aussi montré une susceptibilité plus importante au régime obésogène (Bayol et al., 2007; Howie et al., 2009; Kirk et al., 2009; Nivoit et al., 2009; Samuelsson et al., 2008; Shankar et al., 2008; Torrens et al., 2012) qui peut s'expliquer par une altération des préférences pour les aliments riches en gras et en sucre chez ces individus. Cependant, il existe de grandes variations dans la composition des régimes alimentaires expérimentaux utilisés. Dans les études réalisées chez le rat, ces régimes peuvent être uniquement enrichis en gras ou être enrichis en graisse et en sucre (régime de type « cafétéria » ou « Junk-Food ») (Sampey et al., 2011). Ces régimes peuvent être très variables d'une étude à l'autre selon la quantité de graisse utilisée (de 10% à 60% de l'énergie totale) et selon le choix des graisses utilisées (graisse animale ou végétale), de même que pour les sucres utilisés (fructose, saccharose,...) (**Tableau 2**). Ces variations dans la composition des régimes utilisés peuvent rendre difficile l'interprétation des observations obtenues dans ces études. Les différences de composition du régime obésogène des mères et la durée d'exposition au

régime entraînent des variations dans le phénotype et le profil de la descendance (Dyer and Rosenfeld, 2011; Gugusheff et al., 2013; Naef et al., 2011; Penfold and Ozanne, 2015; Reynolds et al., 2017; Ribaroff et al., 2017; Samuelsson et al., 2008; Vucetic et al., 2010a; Wright et al., 2011). Tout comme pour les modèles nutritionnels qui induisent un RCIU, le régime obésogène peut être donné pendant la gestation et/ou la lactation et/ou avant la gestation (Bayol et al., 2007; Chang et al., 2008; Gorski et al., 2006; Kirk et al., 2009; Ribaroff et al., 2017).

D'autres modèles de suralimentation existent mais ils ne peuvent être réalisés qu'après la naissance. C'est notamment le cas des modèles rongeurs qui réduisent la taille de la portée à la naissance (Chen et al., 2008). La compétition entre les petits pour l'accès au lait maternel est plus forte dans le cas de grandes portées. Les mères produisent une quantité de lait maximale, à quantité produite égale, la quantité de lait reçue par chaque petit est inversement proportionnelle à la taille de la portée.

*Des modifications du comportement alimentaire sont présentes chez les individus nés de mères suralimentées ou obèses. Cependant, les mécanismes liant le régime maternel périnatal et les préférences pour le gras chez la descendance sont encore peu connus. La modification des préférences et de la prise alimentaire suggère une altération des circuits neuronaux impliqués dans la régulation de la prise alimentaire, et plus particulièrement ceux impliqués dans les aspects hédoniques et motivationnels. La programmation des maladies métaboliques à l'âge adulte a été observée dans de nombreuses études mais l'évolution structurelle, moléculaire et fonctionnelle de ces circuits reste mal connue au cours de la vie d'un individu né avec une suralimentation périnatale.*

L'alimentation maternelle impacte fortement le devenir métabolique et physiologique de la descendance. Une suralimentation ou une dénutrition maternelle conduit généralement à un poids extrême à la naissance. Les études épidémiologiques et animales ont mis en évidence que ces individus nés avec un poids extrême ont un risque plus important de développer une obésité, un diabète ou des troubles cardio-vasculaires à l'âge adulte. Ces individus présentent également une altération de la prise alimentaire notamment pour des aliments palatables. Le chapitre suivant décrit la régulation de la prise alimentaire au niveau cérébral et plus particulièrement l'importance du système hédonique.

## **CHAPITRE 2 : REGULATION DE LA PRISE ALIMENTAIRE ET SYSTEME HEDONIQUE**

Un organisme connaît en général plusieurs épisodes de prise alimentaire lors de sa période d'activité quotidienne. L'alternance de phases de prise alimentaire et de jeûnes participe grâce aux mécanismes homéostatiques au maintien d'un taux constant d'éléments essentiels au bon fonctionnement du corps. Ces mécanismes de rétroaction régulent la mise en réserve et le métabolisme des graisses corporelles. Des afférences nerveuses ainsi que plusieurs hormones et peptides assurent notamment la régulation de l'appétit, à court et à long terme, en influant sur un « centre de la satiété » situé dans l'encéphale mais aussi sur des structures du système hédonique.

### **A- Prise alimentaire et régulation de l'homéostasie énergétique**

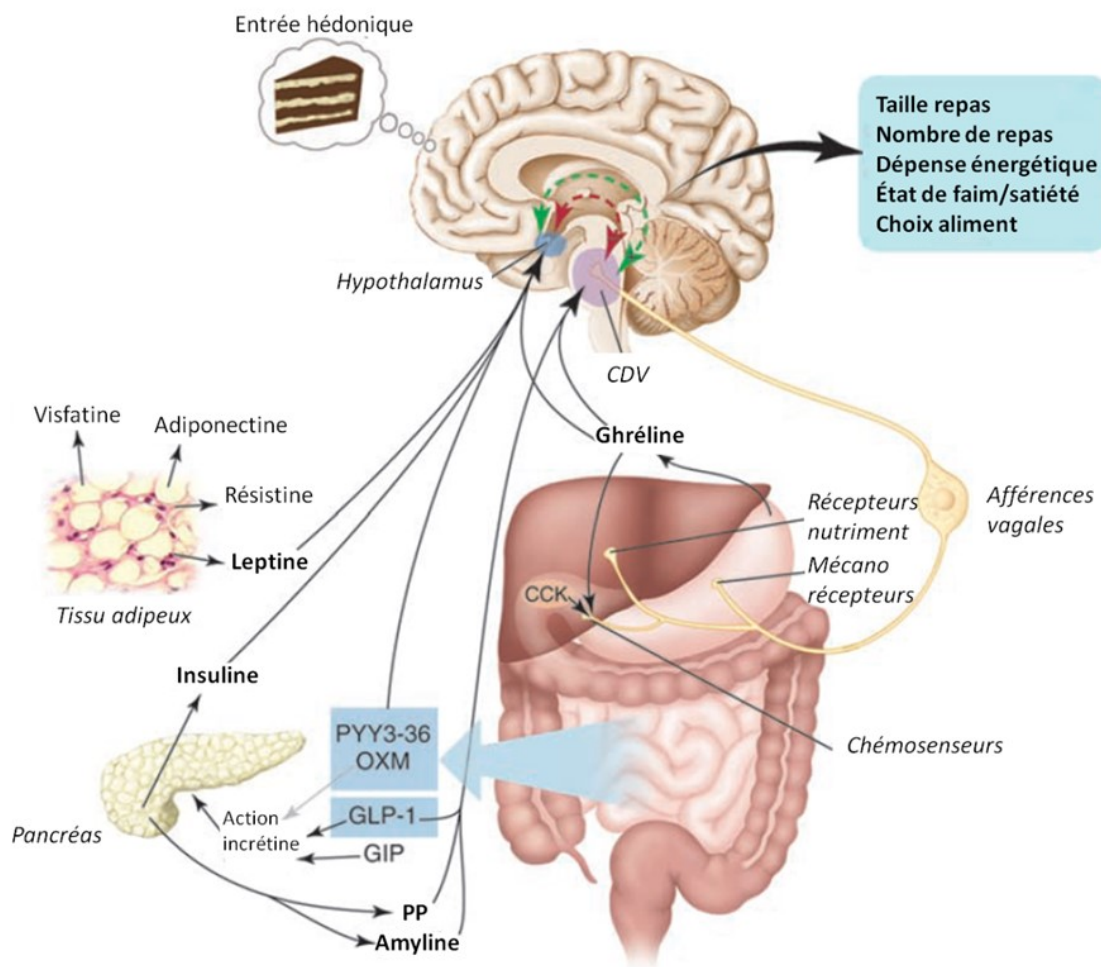
#### **1- Signaux de régulation produits en périphérie**

Certains de ces signaux, principalement des hormones, sont directement liés à la prise alimentaire alors que les autres, légèrement plus tardifs, sont liés à l'adiposité. Deux groupes de molécules peuvent être distingués : les molécules orexigènes stimulant la faim et les molécules anorexigènes inhibant la prise alimentaire (**Figure 4**).

L'arrivée du bol alimentaire dans le système digestif stimule la sécrétion de nombreux peptides et hormones anorexigènes de par la distension de la paroi gastrique et l'absorption des nutriments. Cette distension gastrique est perçue par des mécanorécepteurs et relayée vers le système nerveux central. Différents types de récepteurs localisés au niveau de l'estomac, du duodénum et du côlon vont être sensibles aux déformations mécaniques mais aussi à certains stimuli précis (glucides, température, HCl) liés à la prise alimentaire. Ces récepteurs vont transmettre leur message au cerveau *via* le nerf vague (Coffin et al., 1994). La cholécystokinine (CCK), le peptide YY, la sérotonine, les bombésines ou encore l'entérostatine font partie de ces molécules qui interviennent dans la satiété et la diminution de la prise alimentaire (Luquet and Cruciani-Guglielmacci, 2009). Elles ont une action sur des structures cérébrales impliquées dans le maintien de l'homéostasie énergétique (**Figure 4**).

L'insuline et la leptine constituent les deux principales hormones anorexigènes produites en périphérie. Elles ont toutes les deux une action sur le système nerveux central (**Figure 4**).

L'élévation de la glycémie immédiatement après un repas stimule la sécrétion d'insuline par le pancréas ce qui favorise ainsi le stockage du glucose et l'inhibition de la production de ce dernier. La sécrétion basale d'insuline est également corrélée indirectement à la quantité de tissu adipeux. L'insuline est capable d'interagir avec différentes structures de l'hypothalamus impliquées dans la régulation de l'homéostasie énergétique (Bruning, 2000; Obici and Rossetti, 2003; Ono, 2019). Un taux élevé d'insuline plasmatique sera interprété par l'hypothalamus comme une présence importante de réserves énergétiques et induira une inhibition de l'appétit. Dans une étude menée chez le rat, Obici et al. ont mis en évidence que l'induction d'une diminution des récepteurs hypothalamiques à l'insuline s'accompagne d'une hyperphagie et d'une augmentation de la masse grasse (Obici et al., 2002). Une résistance à l'insuline est constatée chez les patients obèses (Ono, 2019; Samocha-Bonet et al., 2012).



**Figure 4 : Représentation schématique des différents signaux périphériques et de leur intégration par le système nerveux central (DVC : complexe vagal dorsal, CCK : Cholécystokinine, GLP-1 : Peptide Glucagon type 1, OXM : Oxyntomoduline, GIP : Polypeptide Insulinotrope Glucose dépendant, PYY3-36 : peptide YY 3-36, PP : Polypeptide Pancréatique) (issue et adaptée de Badman, 2005).**



La leptine est une hormone produite par les adipocytes blancs (Zhang et al., 1994). Sa concentration plasmatique est proportionnelle avec la masse grasse corporelle (Maffei et al., 1995). La leptine est régulée par le le gène ob (Zhang et al., 1994). Chez des souris ob/ob (déficiente en leptine) ou db/db déficiente pour le récepteur à la leptine, l'absence totale de leptine ou l'absence de réponse à la leptine induisent une obésité morbide, un diabète, une hypothermie, un hypogonadisme, et une hypercorticotéronémie (Caro et al., 1996; Halaas et al., 1995). Ce peptide va agir sur les neurones du noyau arqué de l'hypothalamus (ARC), ainsi que sur les neurones dopaminergiques de l'aire tegmentale ventrale (VTA) entraînant une modulation de la prise alimentaire et du système de récompense (Pénicaud et al., 2012). Une absence de leptine est interprétée par l'hypothalamus comme une absence de réserves énergétiques et entraîne une sensation de faim et une hyperphagie.

Entre deux prises alimentaires, l'estomac va sécréter de la ghréline (Sakata et al., 2002). Elle va préparer l'absorption de nouveaux nutriments en contrôlant les sécrétions gastriques et la motilité gastrique (Falkén et al., 2010). Le taux sanguin de ghréline s'élève avant la prise alimentaire puis diminue rapidement après celle-ci (Vibert et al., 2011). La ghréline active les neurones NPY/AgRP du noyau arqué de l'hypothalamus et inhibe les neurones POMC induisant la prise alimentaire (King et al., 2011). L'administration en sous-cutanée et en intra cérébrale de ghréline augmente le stockage de graisse et le poids corporel chez le rongeur (Tschöp et al., 2000).

La ghréline, l'insuline et la leptine modulent la voie mTOR (« mammalian Target Of Rapamycin ») impliquant une enzyme intracytoplasmique de la famille des sérine/thréonine kinases (Watterson et al., 2013). Cette voie permet la détection des signaux périphériques hormonaux et de la concentration en leucine circulante et elle intègre de nombreuses voies anaboliques impliquées dans la régulation de la croissance cellulaire et des cycles cellulaires (Schmelzle and Hall, 2000). Au niveau des neurones, la voie mTOR est importante dans la plasticité synaptique. Des études ont montré son implication dans les processus de satiété et de faim au niveau de l'hypothalamus (Cota et al., 2006a; Mori et al., 2009; Yang et al., 2012). La ghréline va activer la voie mTOR dans l'hypothalamus pour promouvoir la prise alimentaire (Martins et al., 2012). Au contraire la leptine va diminuer l'activité hypothalamique de la voie mTOR pour diminuer la prise alimentaire et le poids corporel (Cota et al., 2006a).

Ces hormones et peptides périphériques agissent également sur l'activité de centres nerveux impliqués dans le contrôle hédonique de la prise alimentaire. Leur action sera développée plus en détails dans la suite du mémoire.

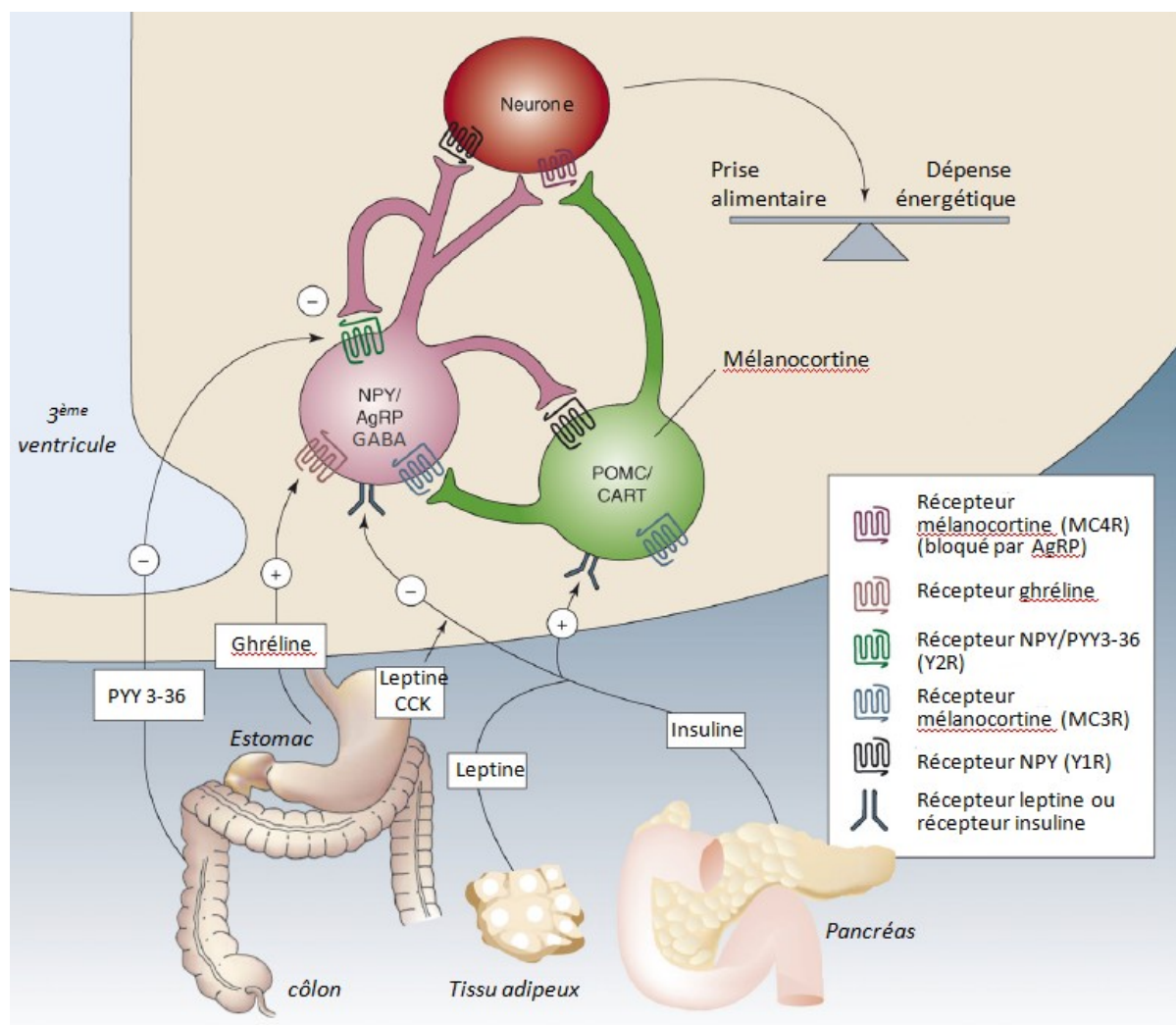
## **2- Centre nerveux intégrateur de l'homéostasie énergétique : implication de l'hypothalamus**

Hormones et peptides vont être transportés grâce au système circulatoire vers les centres régulateurs de la prise alimentaire situés notamment dans les noyaux de l'hypothalamus (Arora and Anubhuti, 2006; Schwartz et al., 2000). Le noyau arqué (ARC), le noyau paraventriculaire (PVN) et le noyau ventromédian (VMH) font partie des noyaux principaux de la régulation. Les études chez des modèles animaux ayant permis de décrire la régulation homéostatique de la prise alimentaire par l'hypothalamus sont nombreuses (Cassidy and Tong, 2017; Rossi and Stuber, 2018; Saper et al., 2002). Les informations reçues par ces noyaux hypothalamiques vont être traitées par des populations spécifiques de neurones afin d'induire un comportement alimentaire approprié. L'homéostasie énergétique est grandement régulée par le système à mélanocortine qui se compose de neurones orexigènes qui stimulent la prise alimentaire et de neurones anorexigènes qui l'inhibent. Ces neurones sont activés selon l'état énergétique et métabolique de l'individu (Aubert et al. 2010; Nuzzaci et al., 2015).

### **a) Neurones de premier ordre intégrateurs des informations sur le statut énergétique : neurones NPY/AgRP et neurones POMC**

Au niveau du troisième ventricule et du ARC de l'hypothalamus, la barrière hémato-encéphalique est fenestrée laissant passer beaucoup plus facilement certains macro et micro-nutriments. Des découvertes récentes ont montré la présence de cellules gliales polarisées, nommées tanocytes, qui tapissent le plancher du troisième ventricule. Ces cellules participent au contrôle dynamique du passage des hormones périphériques du système sanguin vers les structures hypothalamiques comme le ARC situé à proximité du troisième ventricule (Florent et al., 2016). De ce fait, le ARC est placé en première ligne de la détection des informations périphériques. Le ARC contient d'une part une population de neurones orexigènes, les neurones à neuropeptides Y (NPY) et à « Agouti Related Protein » (AgRP) (Aubert et al., 2010), et d'autre part une population de neurones anorexigènes, les neurones à « ProOpioMelanocortin » (POMC) et « Cocaïne Amphetamine Related Transcript » (CART) (**Figure 5**). Ces deux populations de neurones exercent une inhibition réciproque (Nuzzaci et al., 2015). Ces neurones sont les intégrateurs primaires de nombreuses informations nutritionnelles. Ces deux populations de neurones sont directement et différemment sensibles aux hormones circulantes comme la leptine, l'insuline, la ghréline, et le peptide YY (3-36) mais aussi aux métabolites circulants comme le glucose, les acides gras et certains acides aminés (**Figure 5**) (Akabayashi et al., 1993; Luquet, 2008; Obici and Rossetti, 2003; Stocker

and Cawthorne, 2008). Un taux faible de ghréline et un taux élevé de leptine et d'insuline ont une action inhibitrice sur les neurones NPY et une action stimulante sur les neurones POMC (Bariohay et al., 2011; Harrold et al., 2012). Les neurones NPY/AgRP et les neurones POMC interagissent à différents niveaux. Premièrement, les neurones POMC sont inhibés localement par les axones collatéraux des neurones NPY (Stocker and Cawthorne, 2008). Les neurones NPY produisent également du GABA et peuvent inhiber les neurones POMC à la fois par le NPY et le GABA. Deuxièmement, les neurones NPY et POMC convergent vers les mêmes sites de projections notamment vers d'autres noyaux hypothalamiques qui contiennent des neurones de second ordre.



**Figure 5 : Représentation schématique des différents facteurs périphériques et centraux impliqués dans la régulation de l'homéostasie énergétique (NPY : neuropeptide Y, AgRP : « Agouti-related peptide »,  $\alpha$ -MSH : hormone  $\alpha$ -mélanocyte stimulante, POMC : pro-opiomélanocortine, CART : « cocaine amphetamine related transcript », CCK : cholécystokinine, MC4R : récepteur à mélanocortine 4, GABA : acide  $\gamma$ -aminobutyrique) (issue et adaptée de Stocker and Cawthorne, 2008).**

Les neurones NPY/AgRP ont une action orexigène, leur activation stimule la prise alimentaire (Krashes et al., 2011). Au contraire, les neurones POMC/CART ont une action anorexigène, leur activation inhibant la prise alimentaire. Les neurones POMC/CART co-expriment le polypeptide précurseur de la mélanocortine, l'«  $\alpha$ -Melanocyte Stimulating Hormone » ( $\alpha$ -MSH). Lorsque l' $\alpha$ -MSH est libérée par les terminaisons axonales de ces neurones, elle se lie et active les récepteurs  $\alpha$ -MelanoCortine 3 et 4 (MC3R et MC4R) localisés sur les neurones de second ordre (Mountjoy et al., 1994; Stocker and Cawthorne, 2008). Tandis que l' $\alpha$ -MSH libérée par les neurones POMC/CART est un agoniste des récepteurs MC3R et MC4R, l'AgRP libérée par les neurones NPY/AgRP est un puissant antagoniste et va bloquer ces récepteurs (Ollmann et al., 1997). Ces deux populations neuronales de premier ordre ont une action antagoniste sur les neurones de second ordre. Les sites majeurs de projections sont les populations de neurones de second ordre localisés principalement dans l'hypothalamus latéral (LHA) et le noyau paraventriculaire (PVN) (Simpson et al., 2009).

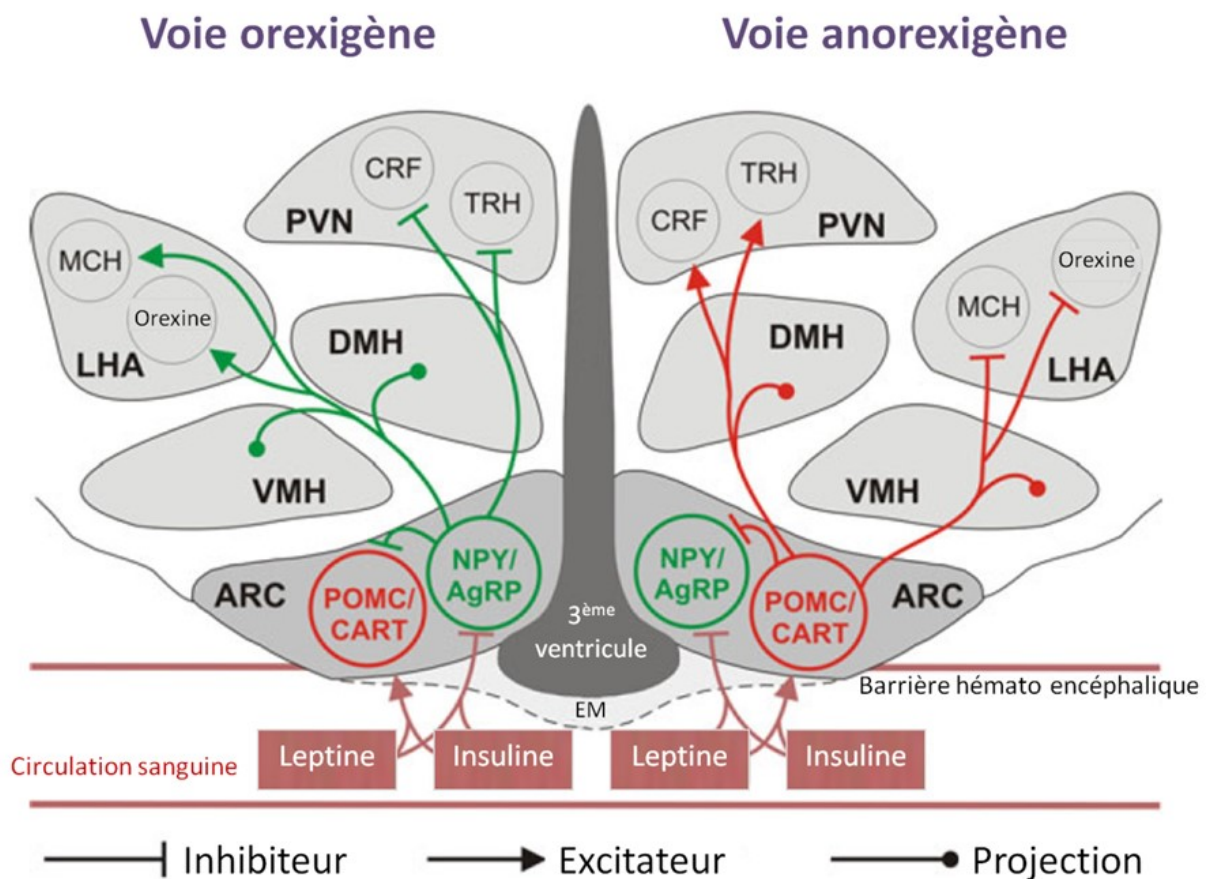
### **b) Noyaux hypothalamiques de second ordre et projections cérébrales**

Lorsque les neurones de premier ordre NPY/AgRP et POMC/CART du noyau arqué sont activés par les hormones périphériques, ils vont cibler les noyaux hypothalamiques de second ordre. Ces noyaux pairs sont situés bilatéralement à proximité du troisième ventricule et incluent les noyaux paraventriculaires (PVN), ventromédians (VMH) et dorsomédians (DMH) (structures anorexigènes) et l'aire latérale (LHA) (Elmqvist et al., 1998; Prior et al., 2010; Stocker and Cawthorne, 2008) (**Figure 6**).

Les neurones du PVN expriment d'une part les récepteurs MC4R qui ont pour agoniste l' $\alpha$ -MSH libérée par les neurones POMC/CART et d'autre part le récepteur au NPY libéré par les neurones NPY/AgRP. Les neurones du PVN contiennent la « Corticotropin Releasing Hormone » (CRH) et la « Thyrotropin Releasing Hormone » (TRH) qui sont deux neuropeptides anorexigènes (Schwartz et al., 2000). Le PVN intègre entre autre les signaux provenant du noyau arqué et communique avec le tronc cérébral afin de réguler les épisodes de prise alimentaire (**Figure 6**). Des injections intracébroventriculaires (ICV) des neuropeptides anorexigènes CART ou  $\alpha$ -MSH ont une action inhibitrice sur la prise alimentaire tandis que l'injection de NPY en ICV a une action excitatrice (Leibowitz, 1991; Stanley and Leibowitz, 1985; Wang et al., 2000; Wirth et al., 2001).

Une lésion du VMH provoque une hyperphagie et une obésité chez le rongeur et sa stimulation électrique induit une inhibition de la prise alimentaire (King, 2006; Satoh et al., 1997). De ce fait, le VMH a longtemps été considéré comme le « centre de la satiété ». Ce noyau est connecté avec le PVN et le DMH et indirectement avec la LHA. Il est sensible à l'apport de glucose sanguin, de nombreux neurones gluco-sensibles étant localisés dans ce noyau (King, 2006). La leptine agit également sur celui-ci (Meguid et al., 2000).

Le DMH reçoit les projections des neurones de premier ordre NPY/AgRP et POMC/CART (**Figure 6**). Une injection de NPY au niveau du DMH stimule la prise alimentaire (Stanley and Leibowitz, 1985). Ce noyau est connecté avec le DMH et la LHA (Bellinger and Bernardis, 2002).



**Figure 6 :** Représentation schématique de l'hypothalamus illustrant les voies neuronales qui stimulent l'appétit et réduisent les dépenses énergétiques (voies orexigènes en vert) ou qui suppriment l'appétit et augmentent les dépenses énergétiques (voies anorexigènes en rouge). Des hormones périphériques issues de la circulation sanguine accèdent au cerveau via des aires cérébrales comme l'éminence médiane (ME) où la barrière hémato-encéphalique est réduite. Ces hormones vont agir sur les neurones du noyau arqué (ARC) (issue et adaptée de Prior et al., 2010).

La LHA contient des neurones exprimant la « Melanin-Concentrating Hormone » (MCH). La LHA synthétise également les orexines A et B (Palouzier-Paulignan et al., 2012).

Le système des orexines intervient dans l'initiation et la fin de la prise alimentaire. Une lésion de la LHA provoque une hypophagie et la diminution du poids corporel. Sa stimulation électrique induit une hyperphagie même chez des animaux rassasiés (Smith and Ferguson, 2008; Williams et al., 2001). De ce fait, la LHA est considérée comme « un centre de la faim ». En plus de recevoir les afférences des neurones NPY/AgRP et POMC/CART du noyau arqué, des neurones gluco-sensibles sont également présents dans cette zone et permettent de contrôler l'homéostasie glucidique (Burdakov, 2005). L'aire latérale est la zone la plus largement interconnectée de l'hypothalamus (Berthoud, 2002).

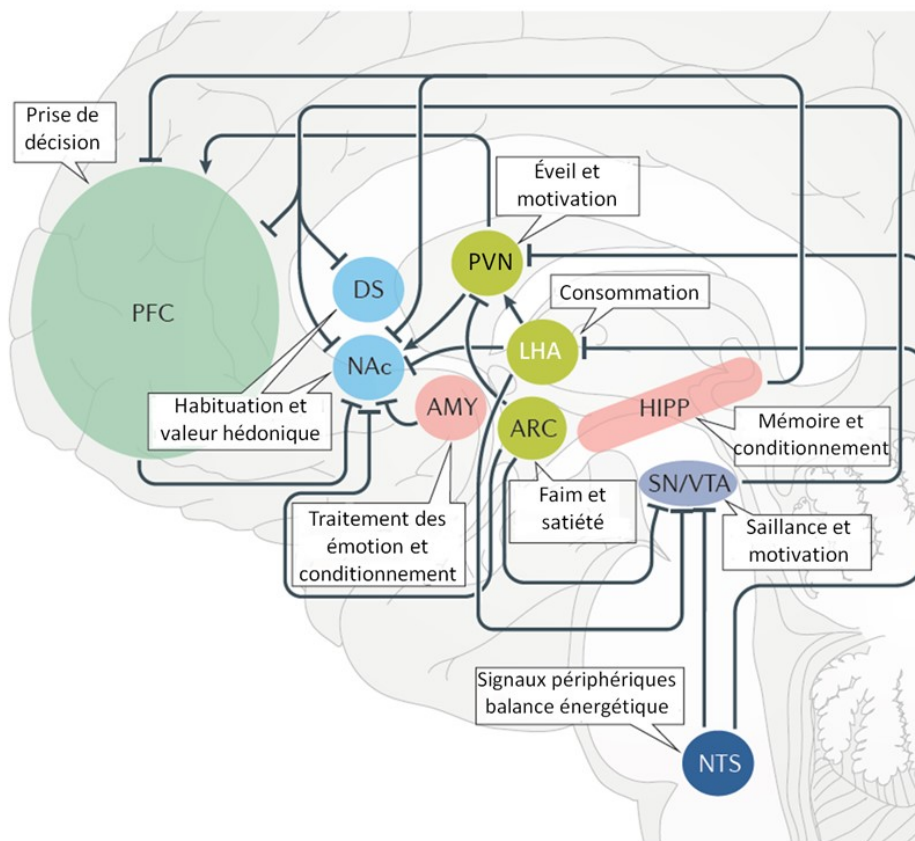
Les neurones des noyaux de second ordre vont projeter vers des structures du système autonome comme le noyau du tractus solitaire (NTS) (Blevins et al., 2004) et le noyau moteur dorsal (Smith and Ferguson, 2008). Ils projettent également vers les zones cérébrales impliquées dans les processus de récompense et de motivation de la prise alimentaire (Berthoud, 2002; Betley et al., 2013; Saper, 2002; Volkow et al., 2017).

Dans le développement qui précède, la régulation cérébrale de l'homéostasie est volontairement axée sur l'implication de l'hypothalamus. Cependant, d'autres structures neuronales interviennent également dans la régulation de l'homéostasie énergétique. Parmi celles-ci, le noyau du tractus solitaire (NTS) situé dans le tronc cérébral entraîne la fin de la prise alimentaire, la satiété, lorsque ses neurones, en particulier des neurones POMC, sont stimulés (Blevins et al., 2004). Ces stimulations proviennent du système digestif par le nerf vague et la circulation sanguine (hormone cholecystokinine, taux de glucose,...) (**Figure 4**). Le NTS est proche de l'area postrema, une structure circumventriculaire dépourvue de barrière hémato-encéphallique et où les capillaires sanguins sont fenestrés (Wang et al., 2008). De plus le NTS possède également des récepteurs aux hormones et peptides périphériques comme la CCK, l'insuline et la leptine (Rui, 2014). Ces caractéristiques du NTS lui permettent de détecter les variations périphériques liées à la prise alimentaire. Le NTS peut en retour moduler l'assimilation de la nourriture de par son accès direct aux neurones préganglionnaires vagues qui lui permettent une action sur le foie ou le pancréas (Berthoud, 2002). Le NTS est également interconnecté avec les noyaux hypothalamiques impliqués dans la prise alimentaire (**Figure 7 et 8**) (Blevins et al., 2004; Ter Horst et al., 1989). Le NTS reçoit des informations du tractus gastro-intestinal *via* des afférences vagues. Ces informations nerveuses vont ensuite être relayées à l'hypothalamus mais aussi vers d'autres structures cérébrales impliquées dans les processus de récompense de la prise alimentaire (Han et al., 2018; Volkow et al., 2017). En effet, la prise alimentaire n'est pas

seulement régulée sur un plan homéostatique, elle est aussi régulée par un système complémentaire : les circuits de la récompense.

### 3- Interaction des circuits homéostatiques et des circuits de la récompense

L'ingestion de nourriture ne se résume pas seulement en la mise en jeu des réseaux de communication entre l'hypothalamus et les organes périphériques, elle est également modulée par des influences gustatives, olfactives associées à la perception hédoniste de la nourriture et qui vont orienter le choix des aliments (Rolls et al., 2007; Yeomans, 2006) (**Figure 7**). Cette composante hédoniste et/ou motivationnelle met en jeu des neurones des régions cérébrales responsables des addictions telles que le noyau accumbens (NAc) situé dans le striatum ventral, l'aire tegmentale ventrale (VTA), le cortex préfrontal et le cortex cingulaire (**Figure 7**). Ces structures composent le système des circuits de la récompense (Berridge, 2009) dont la structure et le fonctionnement seront développés plus loin dans ce chapitre.



**Figure 7 : Représentation schématique simplifiée des structures cérébrales majeures dans le contrôle de la prise alimentaire étiquetées selon leurs fonctions. Certaines des voies neuronales majeures qui régulent leurs actions coordonnées sont aussi représentées (issue et adaptée de Volkow et al., 2017).**

Des techniques de chémogénétique ont permis de mettre en évidence les communications entre les circuits homéostatiques et les régions impliquées dans les processus de récompense et de motivation (Betley et al., 2013; Cassidy and Tong, 2017; Han et al., 2017; Rossi and Stuber, 2018; Wang et al., 2015b). De plus, les structures du système de récompense sont sensibles aux hormones périphériques de la prise alimentaire (Fernandes et al., 2013; Volkow et al., 2017).

### **a) Signaux de régulation périphérique et modulation du système hédonique**

Des récepteurs aux hormones périphériques métaboliques telles que la leptine, l'insuline ou la ghréline ont été détectés dans des structures impliquées dans les circuits de récompense telles que la VTA ou la substance noire (Abizaid et al., 2006; Coccorello and Maccarrone, 2018; Figlewicz et al., 2003; Fulton et al., 2006; Hommel et al., 2006; Volkow et al., 2017; Wang et al., 2015b). Elles agissent sur le système mésolimbique (Lutter and Nestler, 2009; Palmiter, 2007) (**Figure 8**).

La ghréline cible des populations neuronales spécifiques dans les noyaux hypothalamiques, en particulier le noyau arqué (Nakazato et al., 2001). La présence de transcripts qui codent pour le récepteur à la ghréline a également été détectée dans d'autres régions extra hypothalamiques comme la VTA (Volkow et al., 2017; Zigman et al., 2006) (**Figure 8**). Dans leur étude, Abizaid et al. ont mis en évidence chez l'animal que la ghréline peut se lier aux neurones de la VTA modulant ainsi l'activité dopaminergique des neurones et les comportements associés aux circuits de la récompense comme la prise alimentaire. Ils ont aussi montré que l'activation des neurones dopaminergiques de la VTA par la ghréline induit une augmentation du renouvellement dopaminergique dans le NAc, effet dépendant du récepteur à la ghréline (Abizaid et al., 2006). Plusieurs chercheurs ont montré que le récepteur de la ghréline est exprimé par les neurones de la VTA et que l'administration de ghréline stimule la libération de dopamine (Abizaid et al., 2006; Jerlhag et al., 2007; Naleid et al., 2005). De plus, Malik et al. ont confirmé le rôle de la ghréline chez l'Homme. Des sujets témoins sains recevant des perfusions de ghréline présentent une activité cérébrale accrue dans plusieurs régions limbiques notamment au niveau de l'amygdale, du cortex orbitofrontal, de l'insula antérieure et du striatum (Malik et al., 2008).

L'insuline agit également sur les structures des circuits de la récompense qui présentent son récepteur (Volkow et al., 2017) (**Figure 8**). L'insuline dans la VTA réduit le rassasiement lors de la présentation d'un aliment palatable en diminuant la concentration en dopamine via



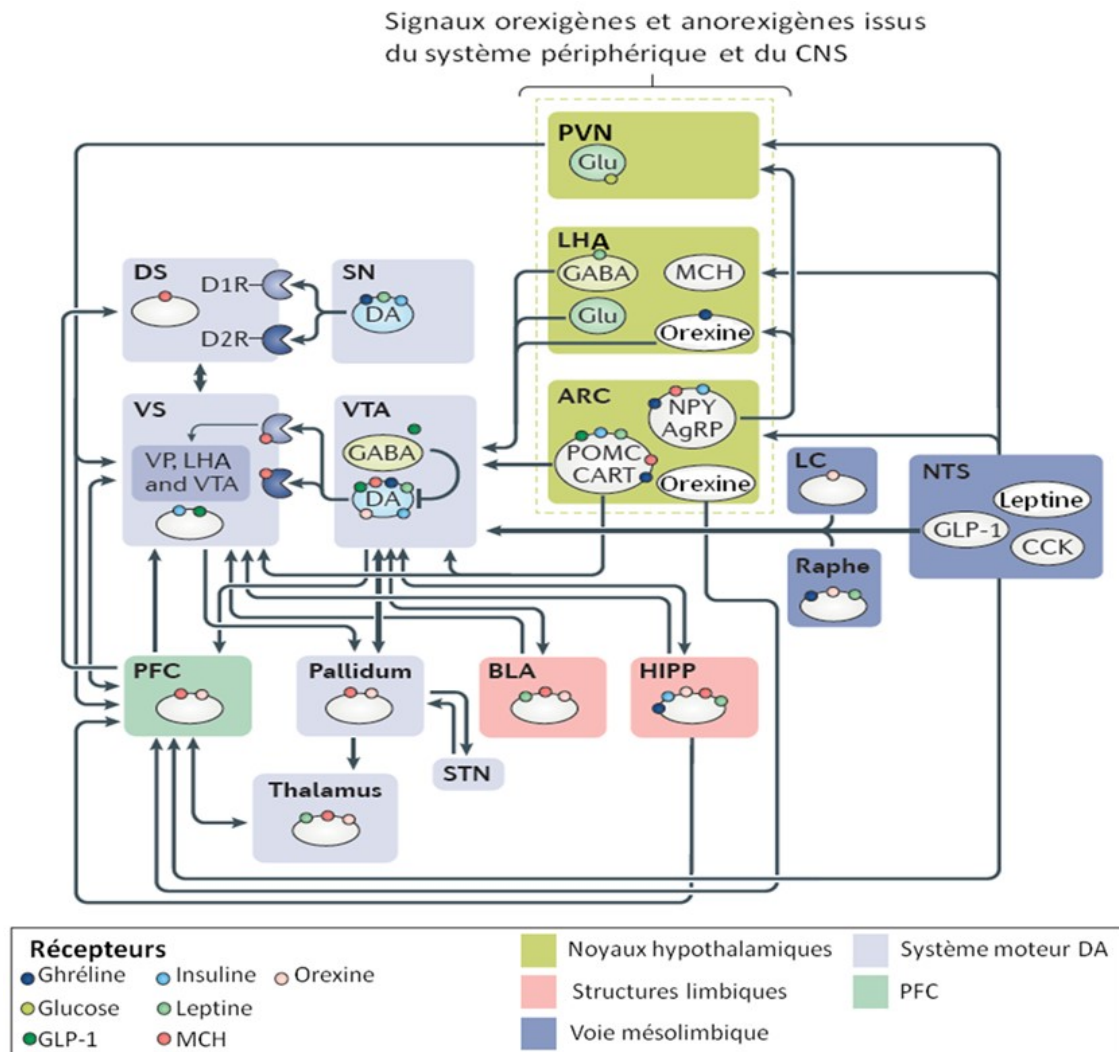
une augmentation de sa recapture (Mebel et al., 2012). L'insuline dans la VTA diminue aussi l'auto-administration de saccharose chez des rats non restreints alimentaires (Figlewicz et al., 2008). Une étude récente a montré que l'application exogène d'insuline augmente le courant tonique de neurones dopaminergiques de la VTA/substance noire (Könner et al., 2011). L'inactivation des récepteurs à l'insuline dans les cellules exprimant la tyrosine hydroxylase (TH), précurseur de la synthèse dopaminergique, résulte en l'augmentation du poids corporel, du taux de masse grasse et à une hyperphagie chez la souris (Könner et al., 2011).

La leptine agit sur les neurones de différentes régions cérébrales via des récepteurs à la leptine (LepRB). Ces régions cérébrales incluent de nombreux noyaux hypothalamiques, des noyaux du tronc cérébral mais aussi du mésencéphale impliqués dans les processus de récompense (Elmqvist et al., 1998; Fulton et al., 2006; Hommel et al., 2006) (**Figure 8**). Des récepteurs à la leptine sont localisés au niveau de la VTA et de la substance noire (Figlewicz et al., 2003; Hommel et al., 2006) et régulent leur activité. L'activation des récepteurs de la leptine inhibe l'activité des neurones dopaminergiques de la VTA (Fulton et al., 2006). En effet, un traitement par la leptine de tranches cérébrales du mésencéphale entraîne une légère hyperpolarisation des neurones dopaminergiques contenus dans la VTA (Hommel et al., 2006). La leptine diminue la sécrétion basale de dopamine ainsi que la dopamine libérée par le striatum ventral lors de l'alimentation chez le rat (Krügel et al., 2003). Un blocage à long terme de la signalisation de la leptine dans la VTA augmente l'activité locomotrice et la consommation de nourriture (Hommel et al., 2006). Des souris ob/ob déficiente en leptine présentent une diminution de l'expression de tyrosine hydroxylase (précurseur de la synthèse de la dopamine) et de la teneur en dopamine dans le NAc et la VTA (Fulton et al., 2006; Leininger et al., 2009). Des études d'imagerie chez des patients humains confirment cette implication de la leptine sur la signalisation de la dopamine mésolimbique (Farooqi et al., 2007).

De plus la leptine peut avoir une action indirecte sur les structures du système de récompense. Dans une étude chez des souris déficiente en leptine, Leininger et al. ont mis en évidence que la leptine régule directement une population de neurones exprimant le récepteur à la leptine (LepRb) dans l'aire latérale de l'hypothalamus, et que l'action de la leptine sur ces neurones diminue la prise alimentaire et le poids corporel des animaux. Ils ont également pu montrer que les neurones de la LHA et de la VTA sont connectés et que l'action de la leptine sur ces neurones rétablit l'expression d'enzymes impliquées dans la synthèse dopaminergique donc de la teneur en dopamine de la VTA. Cette étude révèle la communication entre les

systèmes homéostatiques et les circuits de la récompense et la modulation de ces structures par la leptine (Leinninger et al., 2009).

Les circuits de la récompense sont donc modulés en permanence par les hormones périphériques et par des structures cérébrales telles que l'hypothalamus et le NTS (Volkow et al., 2017).

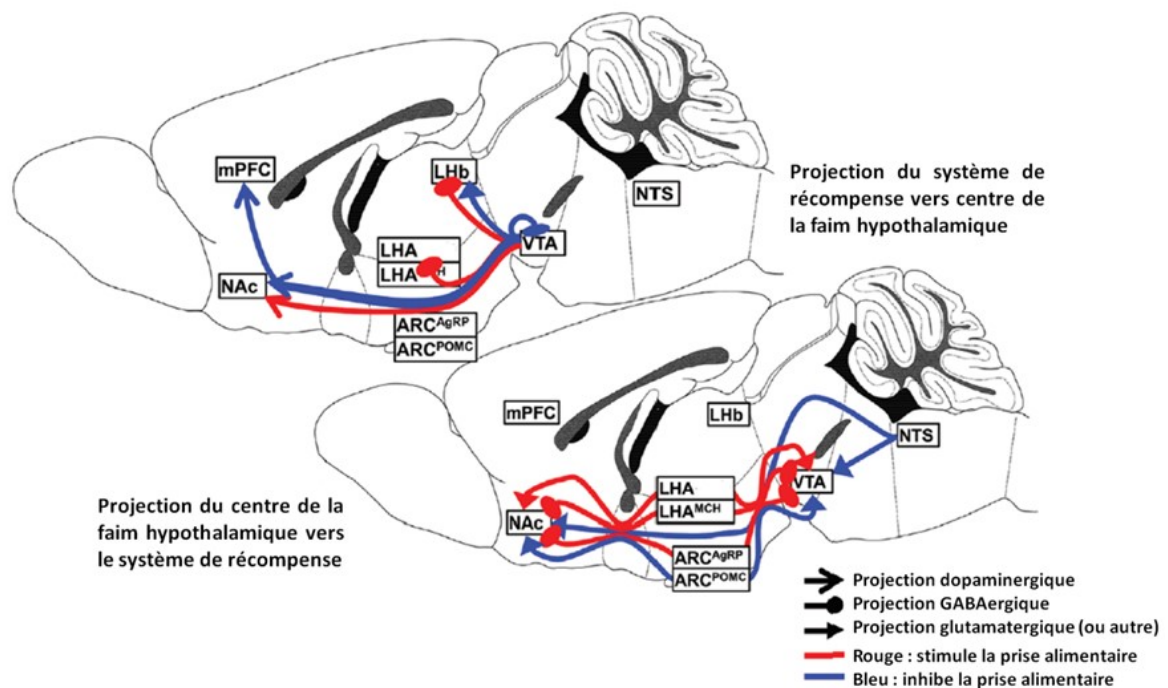


**Figure 8 :** Représentation schématique simplifiée du système dopaminergique (en bleu clair) qui intègre des signaux homéostatiques périphériques et centraux (LHA : aire latérale de l'hypothalamus, PVN : noyau paraventriculaire, VTA : aire tegmentale ventrale, STN : noyau sous thalamique, NTS : noyau du tractus solitaire, ARC : noyau arqué, VS : striatum ventral, DS : striatum dorsal, PFC : cortex préfrontal, BLA : amygdale basolésarale, HIPP : hippocampe, LC : locus coereleus, DA : dopamine, CNS : système nerveux central) (issue et adaptée de Volkow et al., 2017).

### b) Interactions entre l'hypothalamus et les structures hédoniques

La consommation d'aliments n'est pas seulement dépendante de l'état de faim ou de satiété d'un individu, elle dépend également du type d'aliments consommés. Les aliments

palatables riches en gras et en sucre sont associés à une augmentation de la prise alimentaire chez l'animal (Erlanson-Albertsson, 2005; Johnson and Kenny, 2010; Teegarden and Bale, 2007). Dans une étude menée sur des rats obèses qui ont eu un accès prolongé à une nourriture palatable, Johnson et al. ont constaté que les rats continuent de manger la nourriture palatable même en présence d'un signal lumineux leur prédisant la délivrance imminente d'un choc électrique aversif (Johnson and Kenny, 2010). Des souris qui ont déjà eu accès à un régime palatable riche en gras augmentent leur temps passé dans un environnement hostile afin de se procurer cette nourriture palatable contrairement aux souris sans expérience préalable à cet aliment palatable (Teegarden and Bale, 2007). Récemment, il a été démontré qu'un aliment palatable peut favoriser la prise alimentaire même chez des souris avec une altération de leurs neurones hypothalamiques AgRP, et que cet effet est dépend de la signalisation dopaminergique (Denis et al., 2015).



**Figure 9 : Représentation schématique des interconnexions majeures entre les structures cérébrales des circuits de la récompense et les structures cérébrales du système homéostatique impliquées dans la régulation de la prise alimentaire. Les neurotransmetteurs principaux impliqués dans ces interconnexions sont aussi représentés (issue et adaptée de Cassidy and Tong, 2017).**

Le réseau dopaminergique du système de récompense peut surpasser le système homéostatique dans la régulation de la prise alimentaire (Denis et al., 2015). Le système dopaminergique est indispensable dans le comportement de prise alimentaire. Une lésion bilatérale ou l'inactivation du gène codant pour la tyrosine hydroxylase (TH), précurseur de la

synthèse de la dopamine, conduit à une hypoactivité et une aphasie chez le rongeur (Paillé et al., 2007; Ungerstedt, 1971; Zhou et al., 1995). Des souris qui ont génétiquement perdu la capacité à produire de la dopamine meurent de faim au bout de 4 semaines de vie. Cependant, la restauration du gène codant pour la TH dans le striatum restaure la prise alimentaire (Szczyepka et al., 2001).

En effet, les circuits homéostatiques et hédoniques sont interconnectés (Cassidy and Tong, 2017; Münzberg et al., 2016; Rossi and Stuber, 2018) (**Figure 9**). La LHA ainsi que le noyau arqué de l'hypothalamus sont interconnectés avec le NAc et la VTA, deux structures clés des circuits de la récompense (Cassidy and Tong, 2017; Morales and Margolis, 2017), Saper 2002) (**Figure 9**).

Les nombreuses interactions réciproques entre le NAc et la LHA ont été supposées comme régulant la prise alimentaire (Phillipson and Griffiths, 1985; Saper et al., 2002; Stratford and Kelley, 1999). La LHA peut être ciblée directement par les projections neuronales du NAc mais aussi indirectement, les neurones GABAergiques du NAc ciblent le pallidum ventral dont ses afférences GABAergiques vont ensuite cibler la LHA (Groenewegen et al., 1993; Saper et al., 2002).

La partie « shell » du NAc, qui intègre des entrées motivationnelles et sensorielles, projette directement sur la LHA (Mogenson et al., 1983; Thompson and Swanson, 2010). De nombreuses études révèlent l'importance de cette voie dans le contrôle de la prise alimentaire (Berthoud, 2004; Kelley et al., 2005). Par exemple, une inhibition pharmacologique de la partie « shell » du NAc chez le rat et la souris déclenche une forte prise alimentaire pour une nourriture palatable ou standard et conduit à une activation neuronale dans la LHA (détection c-Fos) (Baldo et al., 2004; Faure et al., 2010; Maldonado-Irizarry et al., 1995; Reynolds and Berridge, 2001; Stratford and Kelley, 1999; Zheng and Berthoud, 2008; Zheng et al., 2003). O'Connor et al. ont mis en évidence que les neurones MSN avec récepteurs D1 situés dans la partie « shell » du NAc (Encart n°2 : Striatum et neurones MSN) constituent la principale source d'inhibition du NAc sur la LHA. Les neurones MSN D1 permettent un contrôle rapide de la prise alimentaire via leur action sur les neurones GABA de la LHA. En effet, chez des souris qui se nourrissent librement, l'activité des neurones MSN D1R diminue pendant la prise alimentaire. Au contraire leur inhibition par des techniques d'optogénétiques prolonge la prise alimentaire même en présence de stimuli gênants. A l'inverse, l'activation des terminaisons des neurones MSN D1 dans la LHA est suffisante pour arrêter brutalement la consommation d'aliments en cours même chez des animaux affamés. Ces résultats peuvent être résumés par l'inhibition directe des neurones GABA de la LHA qui reçoivent les

informations des neurones MSN D1 (O'Connor et al., 2015). En effet, l'augmentation de la prise alimentaire suite à la stimulation de la partie « shell » du NAc peut être évitée par une injection simultanée d'un agoniste au récepteur GABA-A dans la LHA (Maldonado-Irizarry et al., 1995; Urstadt et al., 2013). De plus, la prise alimentaire induite par l'injection d'antagonistes au GABA dans le NAc peut être bloquée par des antagonistes au GABA injectés dans le pallidum ventral ainsi que par l'injection d'agonistes au GABA dans la LHA (Maldonado-Irizarry et al., 1995; Stratford and Kelley, 1999). Au contraire, la prise alimentaire induite par une stimulation de la LHA peut être bloquée par un blocage de récepteurs dopaminergiques D2 (injection intrapéritonéale d'halopéridol) (Phillips and Nikaido, 1975), ce qui suggère que le circuit du striatum joue un rôle critique dans l'expression des comportements alimentaires.

L'hypothalamus n'est pas la seule structure cérébrale qui régule l'homéostasie énergétique et qui est interconnectée avec les circuits de la récompense. Le NTS projette directement ou indirectement vers la VTA et le striatum et va aussi potentiellement moduler l'activité de ces structures (Alhadeff et al., 2012; Cassidy and Tong 2017; Han et al., 2017; Volkow et al., 2017).

Les circuits de la récompense jouent donc un rôle important dans la prise alimentaire notamment car ils sont interconnectés avec les circuits homéostatiques et qu'ils peuvent court-circuiter ces derniers (Berthoud, 2007; Denis et al., 2015; O'Connor et al., 2015; Zhou et al., 1995).

## **B- Circuits cérébraux liés aux processus de récompense régulant la prise alimentaire**

La prise alimentaire est régulée par 2 systèmes complémentaires : le système homéostatique et les circuits de la récompense. Le système homéostatique contrôle la balance énergétique en régulant les prises alimentaires suite aux variations des réserves énergétiques. Les circuits de la récompense vont contrôler ce qui est lié à l'hédonicité (sensation de plaisir) et à la motivation (intérêt à réaliser un comportement). Comme développé ci-dessus, les circuits de la récompense peuvent surpasser les fonctions homéostatiques. Cette composante hédonique de la prise alimentaire est notamment contrôlée par le système dopaminergique qui code le degré de plaisir/motivation lié à la récompense. Les différentes voies dopaminergiques interviennent dans des fonctions physiologiques spécifiques de la prise alimentaire : la voie nigro-striée est impliquée dans la locomotion et la prise de décision (Gerfen and Surmeier, 2011; Haber, 2014), les voies méso et corticolimbiques sont

impliquées dans les processus de récompense et de cognition (Berthoud, 2004; Di Chiara, 2002; Volkow and Wise, 2005).

## **1- Ganglions de la base et mouvement**

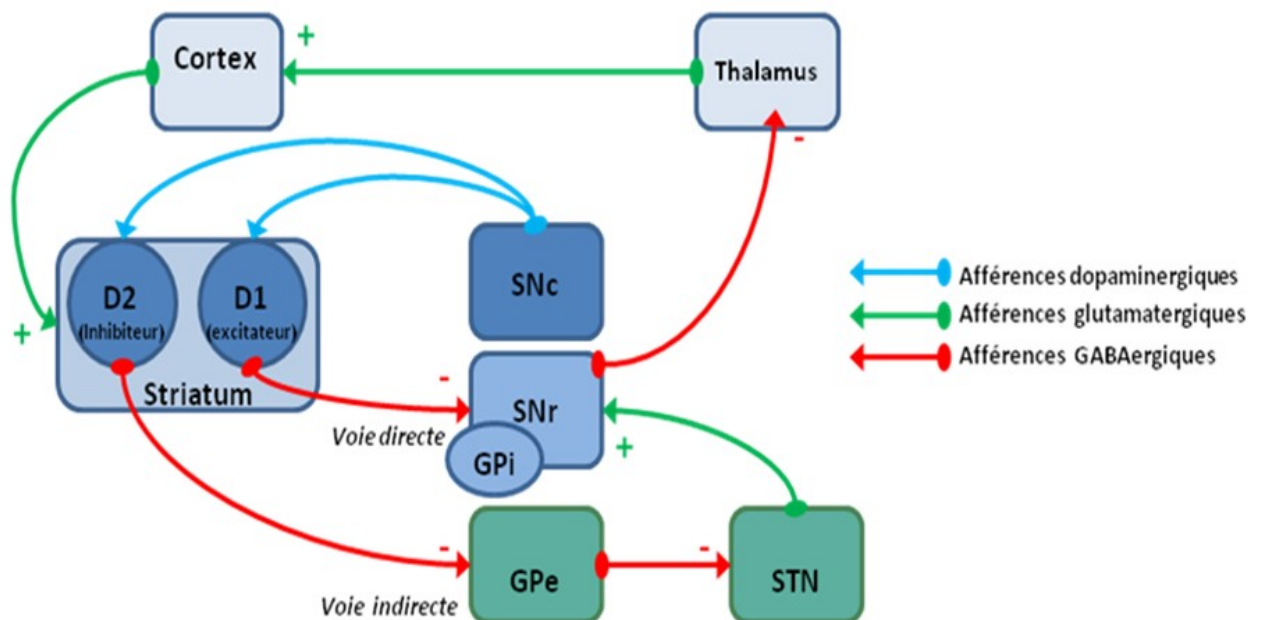
La structure anatomique et fonctionnelle des ganglions de la base a été pleinement reconnue et décrite à partir du 19<sup>ème</sup> siècle (Parent, 2017). Cette compréhension des ganglions de la base a débuté avec les premières coupes histologiques au début du 20<sup>ème</sup> siècle réalisées par Ramon y Cajal. Puis, dans les années 1970-1990, des études d'électrophysiologie notamment réalisées par Deniau et DeLong ont permis la schématisation des boucles neuronales des ganglions de la base (Albin et al., 1989; Alexander et al., 1986; DeLong, 1990; Wilson, 2016). De nos jours, l'utilisation de techniques récentes *in vivo* d'optogénétique et de chémogénétique permet d'évaluer les connexions et les interactions fonctionnelles des différentes structures (Campbell and Marchant, 2018; Fenno et al., 2011; Roth, 2016). Ces différentes études ont permis d'atteindre un niveau de connaissance et de compréhension importante de la structure et du fonctionnement des ganglions de la base. Les ganglions de la base sont un ensemble de structures sous-corticales constituées de noyaux pairs, interconnectés au niveau télencéphalique, mésencéphalique et diencéphalique. Les ganglions de la base connectent le cortex cérébral avec les systèmes neuronaux permettant notamment la génération de comportements, ces structures sont impliquées dans le contrôle moteur et l'apprentissage moteur.

### **a) Structures anatomiques et fonctionnelles des ganglions de la base**

Les ganglions de la base occupent une position centrale dans le fonctionnement cérébral. Ils reçoivent des afférences de nombreuses structures cérébrales et ils sont en charge de l'intégration d'informations de natures différentes (motrices, sensorielles et limbiques). Ils influencent en retour divers noyaux thalamiques ainsi que certains noyaux pré-moteurs du tronc cérébral. Les noyaux principaux des ganglions de la base se situent dans le télencéphale et incluent le globus pallidus et le striatum qui comprend le noyau caudé et le putamen. Les noyaux associés aux ganglions de la base se situent dans le diencéphale (noyau sous-thalamique) et dans le mésencéphale (substance noire) (Fazl and Fleisher, 2018).

Les ganglions de la base peuvent être fonctionnellement catégorisés en structures d'entrée, de sortie ou intermédiaires. Les structures d'entrée incluent le striatum (en particulier le noyau accumbens (NAc)) et le tubercule olfactif. Les noyaux de sortie incluent le globus pallidus

interne (GPi) et la substance noire *pars reticulata* (SNr). Ces noyaux de sortie exercent un contrôle sur le thalamus qui à son tour envoie des informations au cortex fermant ainsi la boucle cortex-ganglion de la base-thalamus-cortex. Les noyaux intermédiaires sont les noyaux relais entre les structures d'entrée et de sortie et ils incluent le globus pallidus externe (GPe), le noyau sous-thalamique (STN) et la substance noire *pars compacta* (SNc) (Fazl and Fleisher, 2018; Wilson, 2016) (**Figure 10**). Le modèle couramment utilisé sur le circuit des ganglions de la base est basé sur une séparation des informations du striatum vers la substance noire *pars reticulata* en une voie directe et indirecte (**Figure 10**). Ces deux voies parallèles permettent le transfert d'informations selon une boucle cortico-thalamo-corticale.



**Figure 10 : Représentation schématique simplifiée des ganglions de la base et de la nature des connexions entre les différentes structures.**

La voie directe, ou voie striato-nigrée, permet la stimulation glutamatergique par le cortex des neurones moyens épineux (MSN) exprimant le récepteur à la dopamine de type 1 (D1) du striatum (Encart n°2 : Striatum et neurones MSN), qui à leur tour inhibent brièvement les deux noyaux de sortie : le globus pallidus interne et la substance noire *pars reticulata*. L'activation de la voie directe conduit donc à la désinhibition de la boucle thalamo-corticale, la libérant de l'inhibition de fond des ganglions de la base. La modulation dopaminergique provenant de la substance noire *pars compacta* facilite cette même désinhibition par l'activation excitatrice des MSN du striatum qui expriment le récepteur D1 de la voie directe (Fazl and Fleisher, 2018; Nambu, 2008; Wilson, 2016) (**Figure 10**). En revanche, dans la voie

indirecte, ou striato pallidale, les informations neuronales glutamatergiques du cortex sont reçues par les neurones MSN D2 du striatum (Encart n°2 : Striatum et neurones MSN) puis passent par une étape intermédiaire inhibitrice au niveau du globus pallidus externe et du noyau sous thalamique avant de converger vers les noyaux de sortie du globus pallidus interne et de la substance noire *pars reticulata*. Il en résulte une inhibition véhiculée par la voie indirecte sur les boucles thalamo-corticales, interrompant respectivement les mouvements ou décisions planifiées. La dopamine inhibe les neurones du striatum de la voie indirecte via les récepteurs de type D2, diminuant ainsi l'effet inhibiteur de la voie indirecte sur les actions (Fazl and Fleisher, 2018; Wilson, 2016).

Les voies directes et indirectes ont des effets opposés et a priori contradictoires (Albin et al., 1989). Différentes hypothèses existent pour expliquer la prédominance d'une voie par rapport à l'autre. Une différence de conduction du signal à travers ces deux voies pourrait conduire à une différenciation temporelle du signal. Les voies directes et indirectes pourraient être connectées à des neurones distincts qui ont des actions antisymétriques dans les structures de sortie (Wilson, 2016).

L'une des caractéristiques des voies directes et indirectes est leur modulation par des afférences dopaminergiques. Ces deux voies contiennent des neurones MSN (Encart n°2 : Striatum et neurones MSN) localisés dans le striatum et qui expriment des récepteurs à la dopamine de type D1 ou D2 (Encart n°1 : Dopamine et fonctions physiologiques) (Gerfen et al., 1990). Bien qu'initialement controversé (Surmeier et al., 1992), le principe général de la ségrégation des récepteurs de type D1 et D2 respectivement dans la voie directe et indirecte est maintenant bien admise et confirmée par de nombreuses études (Gerfen and Wilson, 1996; Gong et al., 2007; Yung et al., 1995). Cependant, une petite quantité de neurones expriment les deux récepteurs (Gangarossa et al., 2013). Une augmentation de la libération de dopamine dans le striatum tend à favoriser l'activité de la voie directe et à inhiber la voie indirecte, ce qui entraîne une nette désinhibition des connexions thalamo-corticales et la génération de comportements. Une diminution de la libération de dopamine a un effet totalement opposé (Fazl and Fleisher, 2018; Graybiel, 2005; Ikemoto et al., 2015; Kurniawan, 2011; Wilson, 2016). La dopamine exerce un fort contrôle sur les afférences glutamatergiques corticales et thalamiques au sein du striatum (Nagai et al., 2016; Surmeier et al., 2007; Tritsch and Sabatini, 2012) (Encart n°2 : Striatum et neurones MSN). En fonction du couplage positif ou négatif des récepteurs à la dopamine avec l'adénylate cyclase dans les MSN, la dopamine exerce un effet inhibiteur sur les MSN de type D2 et un effet excitateur sur les MSN de type D1 (Gerfen and Surmeier, 2011).



## Encart n°1 : Dopamine et fonctions physiologiques

La dopamine est une catécholamine principalement synthétisée et libérée par des populations neuronales situées majoritairement dans la SNc et la VTA.

La dopamine est synthétisée à partir de l'acide aminé tyrosine transitant vers le cerveau via un mécanisme de transport actif et produite dans le foie à partir de la phénylalanine. La tyrosine est ensuite transportée vers des neurones catécholaminergiques dans lesquels une série de réactions vont la convertir en dopamine (Musacchio, 1975) (**Figure 11**). Premièrement, l'enzyme tyrosine hydroxylase (TH) permet la transformation de la tyrosine en L-DOPA. Puis la L-DOPA est rapidement convertie en dopamine par la dopa décarboxylase dans le cytoplasme des terminaisons pré synaptiques des neurones. Après sa synthèse, la dopamine est incorporée et stockée dans des vésicules synaptiques. Les vésicules de dopamine sont libérées par exocytose dans la fente synaptique lors de l'arrivée d'un potentiel d'action. Au niveau de la synapse, la dopamine va se fixer à ses récepteurs post ou pré synaptiques. Pour les récepteurs post synaptiques, le signal généré est propagé au neurone post-synaptique tandis que dans le cas de récepteurs pré-synaptiques, le signal va moduler l'activité du neurone dopaminergique (auto régulation du neurone). Une fois son action réalisée, la dopamine va être majoritairement recaptée par les neurones dopaminergiques pré-synaptiques grâce à l'action des transporteurs à haute affinité pour la dopamine (DAT).

La dopamine est alors soit restockée dans des vésicules intracellulaires soit dégradée notamment par des Mono Amines Oxydase (MAO) (Ayano, 2016; Juárez Olguín et al., 2016; Musacchio, 1975) (**Figure 11**).

Les neurones dopaminergiques présentent deux modes de déclenchement d'activité électrique : une activité tonique se traduisant par la décharge de potentiels d'action uniques/indépendants et une activité phasique se traduisant par la décharge en bouffées de trains de potentiels d'action (Grace, 1991). La dopamine est libérée en faible quantité et en continue dans le cas de l'activité tonique, contrairement à l'activité phasique où elle est libérée en grande quantité lors d'intervalles de temps courts (Goto et al., 2007; Grace, 2016). Le mode de libération tonique est associée à une augmentation de la sélectivité de l'information au niveau des ganglions de la base (Filion et al., 1988; Pessiglione, 2005; Tremblay et al., 1989), tandis que le mode de libération phasique permettrait une action neuromodulatrice « renforçatrice » lors des apprentissages procéduraux, et se produit en réponse à des stimuli environnementaux pertinents (Grace, 1991; Schultz, 1998, 2000).

Le type d'activité électrique des neurones dopaminergiques dépend des afférences excitatrices (glutamate) ou inhibitrices (GABA) qu'ils reçoivent (Floresco et al., 2003; Marinelli et al., 2006; Meltzer et al., 1997) et qui vont respectivement augmenter ou inhiber l'activité des neurones dopaminergiques.

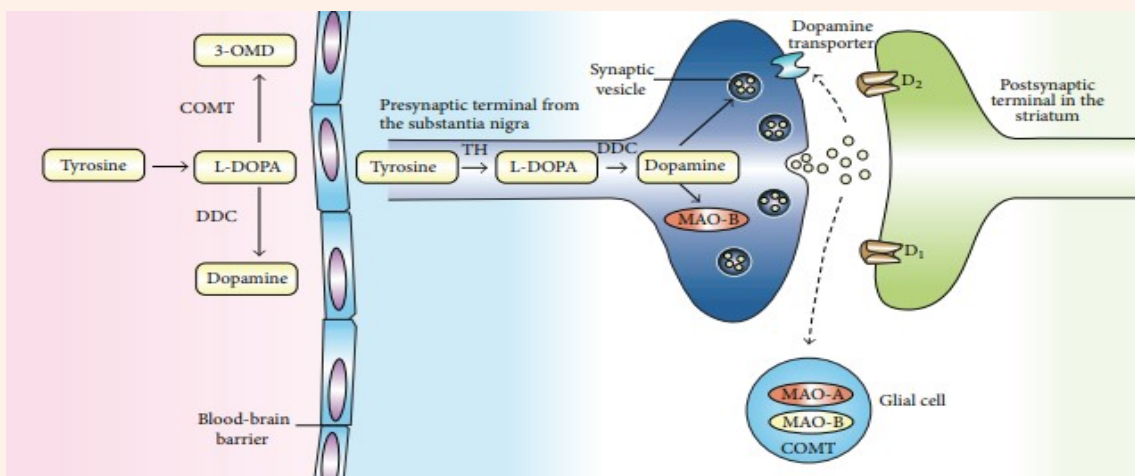


Figure 11 : Représentation schématique de la voie métabolique de la dopamine (issue de Juárez Olguín et al., 2016).

Ces courants phasiques et toniques vont respectivement stimuler les récepteurs de type D1 à la dopamine et les récepteurs de type D2 (Beaulieu and Gainetdinov, 2011).

Les récepteurs dopaminergiques sont des protéines avec 7 domaines transmembranaires. Il existe 5 types de récepteurs à la dopamine : les récepteurs D1, D2, D3, D4 et D5 (Kebabian and Calne, 1971). Ces récepteurs sont tous des récepteurs métabotropiques couplés à une protéine G composée de sous-unités  $\alpha$ ,  $\beta$  et  $\gamma$ . Selon le type de protéine auquel ils sont liés, ces 5 récepteurs peuvent être répartis en deux grandes familles : les récepteurs de type D1 (regroupant les récepteurs D1 et D5) et les récepteurs de type D2 (regroupant les récepteurs D2, D3 et D4).

Les récepteurs de type D1 sont couplés à une protéine  $G_s/olf$  qui va stimuler l'adénylate cyclase, qui va à son tour augmenter la production d'adénosine monophosphate cyclase (cAMP), activer des voies cAMP dépendantes qui incluent principalement des protéines kinase A et augmenter la phosphorylation de DARPP32, une protéine impliquée dans la plasticité synaptique dopamine dépendante. Les récepteurs de type D1 vont moduler différents canaux ioniques tels que des canaux voltage dépendant sodiques, potassiques et calciques ainsi que des protéines G internes régulant les canaux potassiques (GIRK) (Maurice et al., 2001; Yang et al., 2013). Les récepteurs de type D2 sont couplés à des protéines  $G_i/olf$  qui induisent l'inhibition de l'adénylate cyclase et des voies cAMP dépendantes, l'activation des GIRK et la fermeture des canaux calciques (Ledonne and Mercuri, 2017). Les récepteurs de type D1 ont un effet excitateur tandis que les récepteurs de type D2 ont un effet inhibiteur sur les neurones cibles. Les récepteurs dopaminergiques se présentent généralement sous forme de monomères mais il existe des formes dimériques tels les récepteurs D1 et D2 coexprimés dans certains MSN du striatum du cerveau humain et de rat (George et al., 2014; Lee et al., 2004; Perreault et al., 2011). Les récepteurs de type D1 sont uniquement localisés en post-synaptique sur les cellules cibles comme les neurones MSN du striatum, l'amygdale, l'hippocampe, et le cortex préfrontal (Ayano, 2016; Beaulieu and Gainetdinov, 2011). Les récepteurs de type D2 sont localisés en pré-synaptique sur les

neurones dopaminergiques eux-mêmes et en post-synaptique sur les neurones réceptifs de la dopamine comme les neurones du striatum dorsal et ventral, la substance noire, la VTA, l'hypothalamus et l'hippocampe (Ayano, 2016; Beaulieu and Gainetdinov, 2011).

La dopamine régule d'importantes fonctions physiologiques du cerveau comme la locomotion, les processus de récompense et la cognition par le biais de différentes voies dopaminergiques (Dahlström and Fuxe, 1964). Les neurones dopaminergiques de la VTA projettent sur les aires limbiques (NAc, hippocampe et amygdale) et les régions corticales qui composent ainsi les voies mésolimbiques et mésocorticales. Les neurones de la SNr projettent sur le striatum. Ils composent ainsi la voie nigrostriée impliquée dans la modulation des ganglions de la base. La voie nigrostriée est impliquée dans la locomotion et les voies mésocorticolimbiques sont impliquées dans les processus de récompense et dans la cognition. Par exemple, la maladie de Parkinson est principalement due à un dysfonctionnement de la voie nigrostriée. Les maladies psychiatriques telles que la schizophrénie ou les addictions, impliquent une dérégulation des voies méso-limbiques et cortico-limbiques. Cependant, la voie nigrostriée est aussi impliquée dans les fonctions cognitives (Haber, 2014), les processus de récompense (Wise, 2009) et la schizophrénie (Perez-Costas et al., 2010).

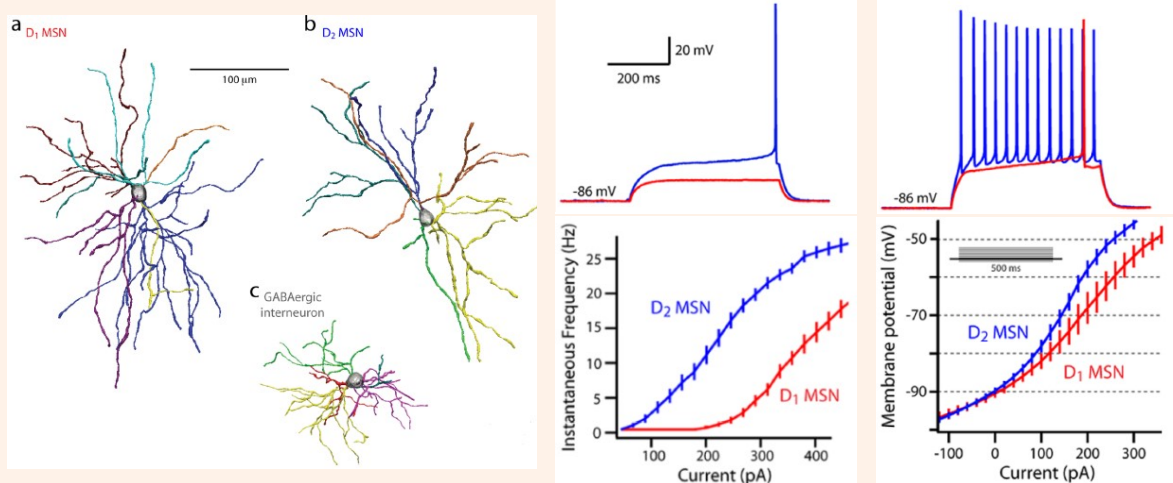
De part son rôle dans les processus de récompense et de locomotion, la dopamine participe à la régulation de la prise alimentaire. Une ablation des neurones dopaminergiques (Ungerstedt, 1971) ou la perturbation sélective de la production de dopamine entraîne une hypoactivité et une aphagie chez la souris (Zhou et al., 1995). L'ingestion d'aliments palatables est connue pour augmenter la libération de dopamine dans le striatum, structure des ganglions de la base (Hajnal et al., 2004; Rada et al., 2005; Roitman, 2004; Roitman et al., 2008; Small et al., 2003). Une altération de cette fonction dopaminergique est observée chez des individus atteints de troubles des conduites alimentaires comme l'anorexie (Barry and Klawans, 1976). Cette fonction est aussi altérée chez des patients obèses et chez des modèles rongeurs d'obésité (Volkow et al., 2011a).

## Encart n°2 : Striatum et neurones MSN

Le **striatum** est la principale structure d'entrée des ganglions de la base. Il se compose d'une partie dorsale plus impliquée dans le mouvement et d'une partie ventrale, le NAC lui-même sous divisé en « shell » et en « core », il est plus impliqué dans la motivation et le plaisir. Le striatum est une structure non lamellaire très hétérogène avec des subdivisions anatomiques distinctes : les striosomes et la matrice (Brimblecombe and Cragg, 2017; Fujiyama et al., 2011; Penny et al., 1988). Les striosomes sont des zones caractérisées par une faible activité de l'acétylcholinestérase et une forte immunoréactivité contre l'enképhaline, la substance P, le GABA et la neurotensine (Graybiel et al., 1978, 1981 ; Gerfen et al., 1985). La matrice présente une forte activité de l'acétylcholinestérase et une forte immunoréactivité contre la parvalbumine et la calbindine (Gerfen et al., 1985; Prensa et al., 1999). Ces 2 zones ont des entrées et des sorties distinctes : les zones corticales sensorielles et motrices, leurs noyaux sous thalamique correspondants et les neurones DA dorsaux de la SNc qui projettent sur la matrice tandis que les zones limbiques du cortex, l'amygdale basolatérale et la partie ventrale de la SNc ciblent les striosomes (Donoghue and Herkenham, 1986; Graybiel, 1990).

Le striatum est composé principalement des **neurones de taille moyenne épineux MSN** (Medium Spiny Neuron) (Bishop et al., 1982; DiFiglia et al., 1976; Wilson and Groves, 1980).

Ils représentent environ 95% des neurones du striatum (Kemp and Powell, 1971), les 5% des neurones restants sont des neurones intercholinergiques ou des interneurons GABAergiques (Kawaguchi et al., 1995). Les neurones MSN sont les seuls neurones de projection et les principales cibles des afférences du striatum (Somogyi et al., 1981; Wilson and Groves, 1980). Ils utilisent le GABA comme neurotransmetteur. Les MSN contiennent également l'acide glutamique décarboxylase, enzyme de synthèse du GABA (Kita and Kitai, 1988) ainsi que des neuropeptides comme la substance P et la dynorphine (Gerfen and Scott Young, 1988). Ils tiennent leur nom de leur apparence morphologique, ils ont de nombreuses épines dendritiques (Wilson and Groves, 1980). Les MSN mesurent environ 12-20 microns de diamètre au niveau du corps cellulaire et ont un vaste arbre dendritique d'environ 200-500 microns de diamètre (Bishop et al., 1982; DiFiglia et al., 1976; Kawaguchi et al., 1990; Wilson and Groves, 1980) (**Figure 12**). Electrophysiologiquement, les neurones MSN sont hyper polarisés avec un potentiel de repos autour de -80mV, ils ont une faible résistance d'entrée et présentent une décharge régulière (Kawaguchi et al., 1989) (**Figure 12**). Ce potentiel membranaire hyper polarisé est induit par des canaux potassiques (Kirs) qui permettent la faible résistance d'entrée et une constante de temps membranaire rapide (Kawaguchi et al., 1989; Mahon, 2000; Mermelstein et al., 1998)



**Figure 12 : Caractéristiques morphologiques et électrophysiologiques des neurones MSN de type D1 ou D2 du striatum.**

(a, b) Reconstructions de neurones MSN D1 et D2 à partir de cellules D1 ou D2 -EGFP de souris transgéniques. (c) interneurone GABA pour comparaison. (d,e f et g) Injection de courant de dépolarisation révélant une excitabilité plus forte des MSNs de type D2 de la voie indirecte (adapté de (Gertler et al., 2008)

Nisenbaum et al., 1996) (**Figure 12**).

Cette membrane hyper polarisée au repos est associée à une conductance membranaire élevée. Elle constitue un obstacle à la sommation des entrées excitatrices et donc à l'émission de potentiel d'action (Kawaguchi et al., 1989; Mahon, 2000). Par leurs propriétés, les neurones MSN sont des détecteurs de coïncidences et agissent comme un filtre pour les multiples informations reçues.

Les neurones MSN sont divisibles en deux sous populations : les neurones MSN de type D1 et ceux de type D2. Les MSN de type D1 expriment le récepteur de type 1 à la dopamine ainsi que des neuropeptides comme la substance P et la dynorphine, ils font partie de la voie directe de par leur projection directe sur les noyaux de sortie des ganglions de la base (GPI et SNr). Les MSN de type D2 expriment le récepteur de type 1 à la dopamine ainsi que le neuropeptide enképhalline. Ils font partie de la voie indirecte de part leurs projections sur le noyau intermédiaire des ganglions de la base (GPe) (Cepeda et al., 2008; Gerfen and Wilson, 1996; Gerfen et al., 1990; Izzo et al., 1987; Keeler et al., 2014). Les neurones MSN D1R et D2R n'ont pas tout à fait la même morphologie ni les mêmes propriétés électrophysiologiques (Gertler et al., 2008) (figure 1). Les MSN D1R occupent plus d'espace (réseau plus dense) et ils seraient moins excitables (Fujiyama et al., 2011; Gertler et al., 2008; Kreitzer and Malenka, 2007; Lobo et al., 2010).

Les MSN reçoivent beaucoup d'afférences : des afférences glutamatergiques excitatrices provenant du néocortex et des neurones thalamiques et des structures limbiques

(amygdale, hippocampe), des afférences des autres MSN, des afférences inhibitrices GABAergiques provenant d'autres neurones locaux et des autres structures des ganglions de la base, des afférences dopaminergiques provenant de la SNc et de la VTA (Dautan et al., 2014; Doig et al., 2010; Gerfen and Surmeier, 2011; Gerfen et al., 1985; Parent and Hazrati, 1995; Smith and Bolam, 1990a, 1990b; Smith et al., 1994).

La dopamine augmente l'excitabilité des neurones MSN D1R et réduit l'excitabilité des neurones MSN D2R (Surmeier et al., 2010). Les neurones MSN D1 sont moins excitables que les MSN D2 avec un taux faible de dopamine pendant les phases de repos (Gertler et al., 2008), ce qui permet à la voie MSN D2R de prédominer en condition basale. Au contraire, une libération de dopamine associée à une récompense ou à l'administration de drogues conduit à la prédominance de la voie MSN D1R sur la voie MSN D2R. L'imagerie calcique *in vivo* a mis en évidence qu'une forte administration de cocaïne induit une rapide activation des récepteur D1R et une désactivation progressive des neurones MSN D2R (Luo et al., 2011). La voie neuronale modulée par les neurones MSN D1R est impliquée dans les comportements associés aux processus de récompense, tels que l'apprentissage par des aliments palatables et les réponses adaptatives à la cocaïne (Hikida et al., 2010). La dopamine exerce aussi un fort contrôle sur les afférences glutamatergiques corticales et thalamiques au sein du striatum (Nagai et al., 2016; Surmeier et al., 2007, 2010; Tritsch and Sabatini, 2012).

## **b) Implication des boucles des ganglions de la base dans des fonctions cérébrales non motrices**

Traditionnellement, les ganglions de la base sont considérés comme des structures motrices qui régulent l'initiation de mouvements involontaires. Une modification de leur fonction est d'ailleurs à l'origine de différentes pathologies avec des symptômes moteurs telles que les maladies de Huntington ou de Parkinson (Purve and Williams, 2005). Cependant, les ganglions de la base sont aussi des structures centrales dans des circuits ou boucles anatomiques impliquées dans la modulation non motrice du comportement (**Figure**

13). Ces boucles parallèles prennent naissance dans de vastes régions du cortex et engagent des subdivisions spécifiques des ganglions de la base et du thalamus pour finalement terminer dans des zones du lobe frontal situées à l'extérieur du cortex moteur primaire et du cortex prémoteur.

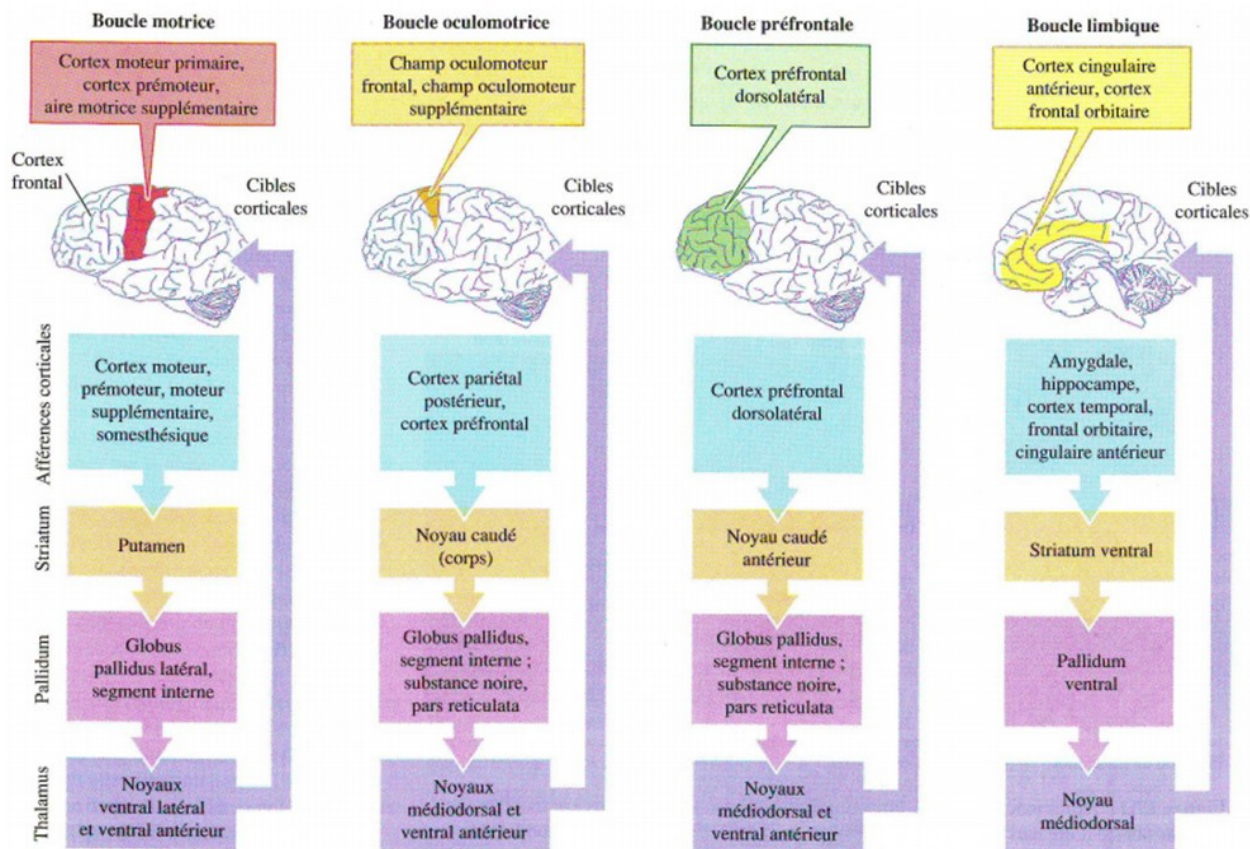


Figure 13 : Représentation schématique des boucles motrices, oculomotrices, préfrontales et limbiques des noyaux gris centraux (issue de Purves and Williams, 2005).

La similarité anatomique de ces boucles avec la boucle motrice traditionnelle suggère que les fonctions régulatrices non motrices des ganglions de la base peuvent être généralement les mêmes que celles impliquées dans l'initiation des mouvements (Ikemoto et al., 2015; Volkow et al., 2017). Ces boucles non motrices (Figure 13) comprennent une boucle « préfrontale » qui fait intervenir le cortex préfrontal dorsolatéral et une partie du noyau caudé qui module la programmation/planification des mouvements, une boucle « oculomotrice » qui module la coordination des mouvements et du regard, et une boucle « limbique » qui module les émotions et la motivation (Figure 13).

Le système limbique regroupe un ensemble de structures impliquées dans les émotions, la mémoire et le comportement alimentaire. D'importantes interactions existent entre le système limbique et les ganglions de la base (Ikemoto et al., 2015). Les ganglions de la base reçoivent

des afférences directes de différentes structures associées au système limbique (Buot and Yelnik, 2012). Les aires corticales limbiques projettent sur le striatum. Les ganglions de la base reçoivent des afférences de structures subcorticales comme l'amygdale et le thalamus. L'amygdale est une structure limbique impliquée dans les émotions. L'hippocampe est aussi une structure du système limbique mais elle est impliquée dans le stockage et le rappel mnésique. L'amygdale et l'hippocampe sont interconnectés et projettent principalement sur le NAc (Kelley and Domesik, 1982).

L'activité des ganglions de la base, en particulier le NAc, est fortement régulée par les neurones dopaminergiques du mésencéphale qui incluent ceux de la substance noire *pars compacta* mais surtout ceux issus de la VTA (Graybiel, 2005). Le système mésocorticolimbique est donc impliqué dans la prise alimentaire de par son rôle dans les processus de récompense.

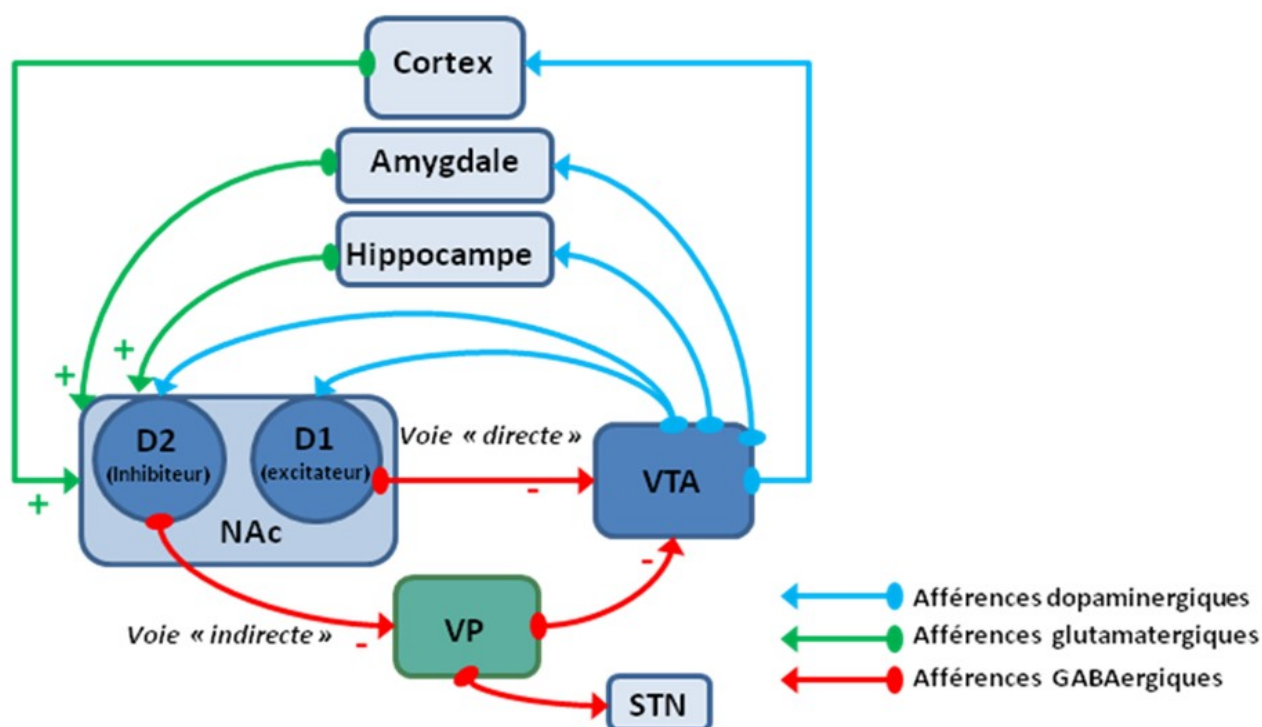
## **2- Système mésocorticolimbique et circuits de la récompense**

### **a) Système mésocorticolimbique : VTA et NAc 2 structures clés**

La voie mésocorticolimbique dopaminergique joue un rôle important dans le processus de récompense, la motivation, l'apprentissage, la mémoire et le mouvement. Les voies mésolimbiques et mésocorticales sont deux des voies dopaminergiques principales du cerveau et sont connues pour leur implication dans les comportements addictifs (Blum et al., 2012; Nestler, 2001; Pariyadath et al., 2016). Ces deux systèmes prennent leur origine dans l'aire tegmentale ventrale (VTA). Le système dopaminergique mésolimbique comprend la VTA qui projette sur le NAc et le tubercule olfactif, l'amygdale basolatérale et l'hippocampe (Björklund and Dunnett, 2007; Morales and Margolis, 2017). Le système dopaminergique mésocortical qui comprend également la VTA, projette ses fibres dans le cortex préfrontal, cingulaire et périrhinal (**Figure 14**). En raison du chevauchement de ces deux systèmes, ils sont souvent désignés ensemble comme voie mésocorticolimbique (Arias-Carrión et al., 2010; Wise, 2004, 2005).

L'amygdale est une structure clé dans le traitement des émotions et intègre les signaux sensoriels et physiologiques liés à l'alimentation provenant du cerveau postérieur et du cortex (Fernandes et al., 2013). L'hippocampe joue un rôle crucial dans les processus de mémoire liés à la prise alimentaire tandis que le cortex préfrontal est impliqué dans le traitement cognitif, la planification et la prise de décision. Le cortex préfrontal reçoit des afférences des régions corticales insulaires qui relaient les informations gustatives et il influence la

signalisation du NAc. Les neurones qui relient les régions du cerveau impliquées dans le comportement de récompense sont liés à l'action de neurotransmetteurs tels que les opioïdes endogènes, la sérotonine et la dopamine (de Macedo et al., 2016).



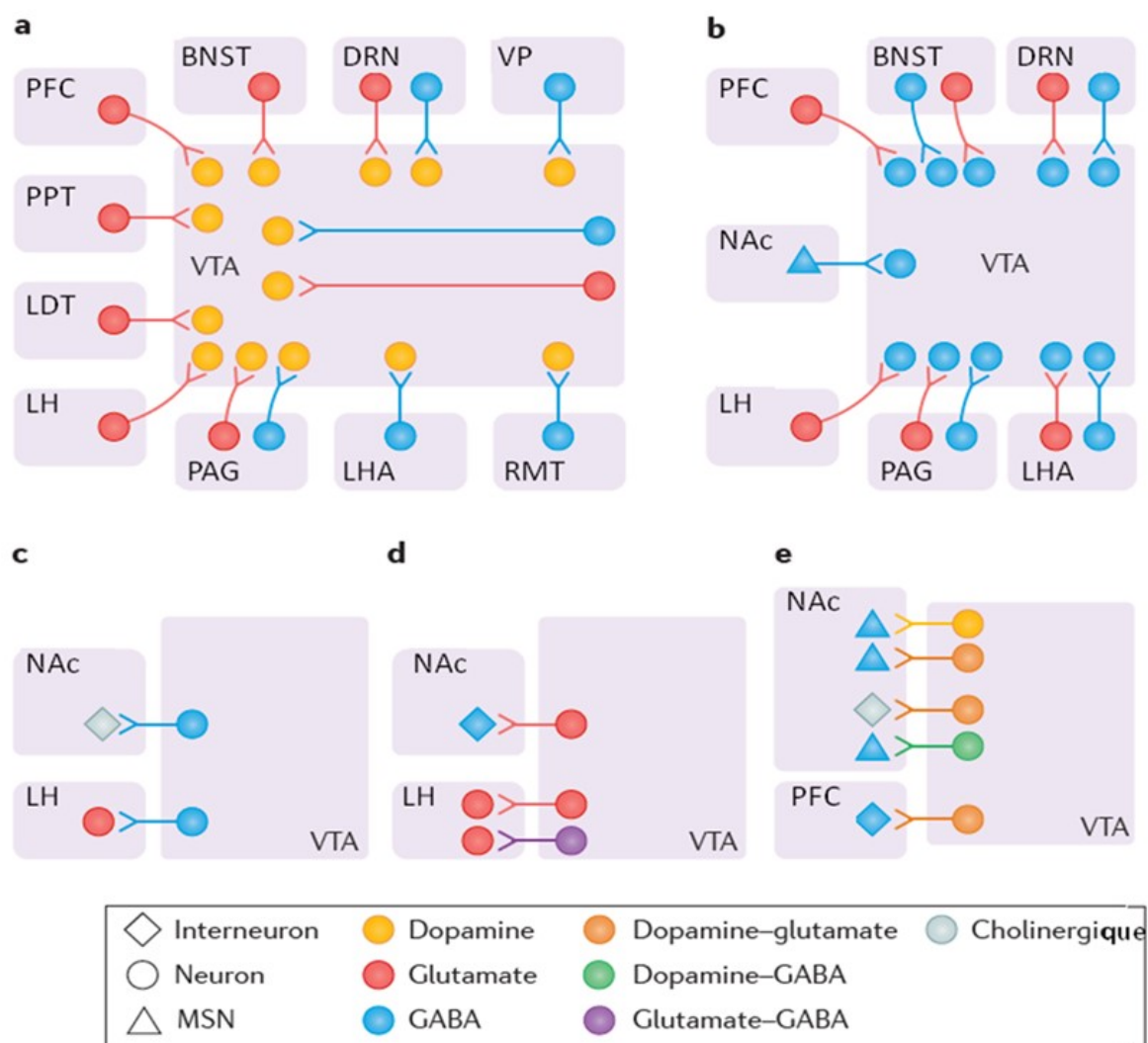
**Figure 14 : Représentation schématique simplifiée du système mésocorticolimbique et de la nature des connexions entre les différentes structures.**

Les voies mésolimbiques et mésocorticales sont structurées en forme de boucles dont le NAc est l'une des structures clé dans le retour d'informations à la VTA (**Figure 14**). En effet, le NAc reçoit des afférences directes de la VTA mais aussi des afférences de la VTA relayées par des structures mésolimbiques (hippocampe et amygdale) et mésocorticales (cortex). Le NAc renvoie alors les informations à la VTA soit directement soit indirectement par l'intermédiaire du pallidum ventral (PV) (Gerfen et al., 1990; Le Moine and Bloch, 1995; Pignatelli and Bonci, 2018; Salgado and Kaplitt, 2015) (**Figure 14**). Le NAc et la VTA projettent aussi sur la LHA, structure hypothalamique impliquée dans l'homéostasie énergétique. Le NAc et la VTA sont 2 structures clé du système mésocorticolimbique.

**\*Aire tegmentale ventrale (VTA) :**

La VTA est une structure mésencéphalique hétérogène composée de plusieurs noyaux et localisée dans le mésencéphale (Morales and Margolis, 2017; Phillipson, 1979). Elle joue un rôle important dans les processus de récompense et d'aversion (Bariselli et al., 2016). Elle contient principalement 2 types de cellules neuronales : des neurones dopaminergiques et des

neurones GABAergiques, distincts *in vivo* par leurs profils électrophysiologiques (Bariselli et al., 2016; Cohen et al., 2012).



**Figure 15 : Représentation schématique des différentes entrées et sorties de l'aire tegmentale ventrale ; a entrées projetant sur les neurones dopaminergiques de la VTA, b entrées projetant sur les neurones GABAergiques de la VTA, c sorties GABAergiques de la VTA, d sorties glutamatergiques de la VTA, e sorties dopaminergiques de la VTA (VTA : aire tegmentale ventrale, LHA : aire latérale de l'hypothalamus, NAc : noyau accumbens, LH : habénula latérale, VP : pallidum ventral, PFC : cortex préfrontal, DRN : noyau dorsal du raphé, BNST : noyau du lit de la strie terminale, PAG : substance grise périaqueducule, PPT : noyau pédonculopontin, LDT : noyau tegmental latérodorsal, RMT : région rostromédiane tegmentale du pont (issue et adaptée de Morales and Margolis, 2017).**

Ces neurones dopaminergiques projettent majoritairement sur le NAc ainsi que sur les structures limbiques et corticales (Swanson, 1982), ils constituent les principaux médiateurs de la réponse comportementale induite par des stimuli de récompense ou aversifs (Bariselli et al., 2016). Les neurones GABAergiques projettent sur le cortex préfrontal, le NAc et d'autres régions cérébrales (Bayer and Pickel, 1991; Carr and Sesack, 2000; Lee et al., 2001; Morales and Margolis, 2017; Steffensen et al., 1998; Van Bockstaele and Pickel, 1995). Ils incluent



aussi des interneurons locaux inhibiteurs régulant l'état exciteur des neurones dopaminergiques. Dans une moindre mesure, la VTA contient des neurones glutamatergiques projetant sur le cortex préfrontal, le NAc, l'amygdale, le pallidum ventral et l'habénula latérale (Bariselli et al., 2016; Hnasko et al., 2012; Morales and Margolis, 2017; Morales and Root, 2014). Ils font aussi localement synapse avec les neurones dopaminergiques dont ils augmentent l'activité (Dobi et al., 2010; Wang et al., 2015a). Des populations neuronales spécifiques de la VTA peuvent co-libérer ces différents neurotransmetteurs (Morales and Margolis, 2017; Root et al., 2014; Stuber et al., 2010; Tritsch et al., 2014) (**Figure 15**).

La VTA reçoit de nombreuses afférences GABAergiques et glutamatergiques issues du pallidum ventral et de la LHA. Elle projette principalement vers le striatum (le NAc en particulier) mais aussi vers le cortex préfrontal, l'habénula latérale et l'hypothalamus (Bariselli et al., 2016; Beier et al., 2015; Morales and Margolis, 2017; Sesack and Grace, 2010; Watabe-Uchida et al., 2012) (**Figure 15**).

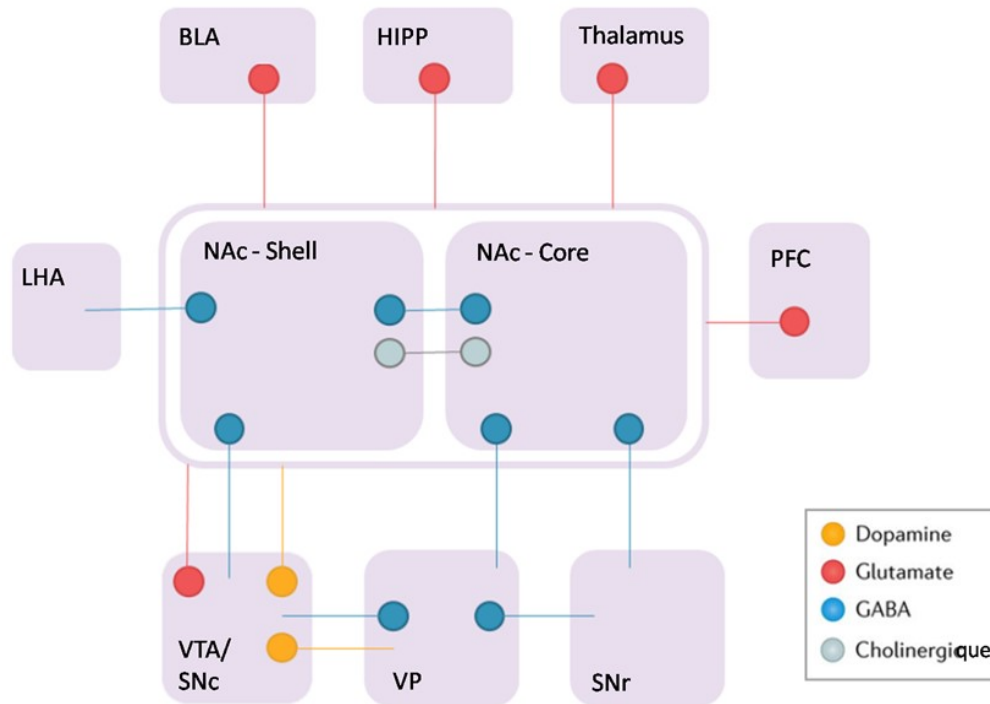
La VTA est impliquée dans le comportement de prise alimentaire. Ses projections axonales dans le NAc libèrent de dopamine en réponse à un stimulus gratifiant et incite à consommer une récompense (Morales and Margolis, 2017). De plus les neurones de la VTA sont connectés et modulés par le circuit homéostatique de la prise alimentaire.

\*Noyau accumbens (NAc) :

Le NAc est situé le long de la commissure antérieure, il est l'une des composantes principales du striatum ventral. Une division anatomique et fonctionnelle du NAc permet de distinguer deux zones bien reconnues : le « core » et le « shell » (Zahm and Brog, 1992; Zahm and Heimer, 1990). Le « shell » occupe les parties ventrales et médiales du NAc tandis que le « core » est la partie centrale située sous et en continuité avec le striatum dorsal et entourant la commissure antérieure (Sesack and Grace, 2010). Le « core » et le « shell » du NAc partagent des caractéristiques striatales communes : environ 90% de leurs neurones sont des neurones de projections MSN (Gangarossa et al., 2013; Meredith, 1999) (Encart n°2 : Striatum et neurones MSN), le reste est constitué d'interneurones GABAergiques et de neurones cholinergiques (Morales and Margolis, 2017).

Le NAc est considéré comme une interface entre les structures modulant les émotions, la motivation et les mouvements en raison des afférences glutamatergiques excitatrices qu'il reçoit de structures limbiques et corticales comme les aires médiales et latérales du cortex préfrontal, le cortex entorhinal, l'hippocampe, et l'amygdale basolatérale (Kelley and Domesick, 1982; Kita and Kitai, 1990; Reynolds, 2005; Sesack and Grace, 2010). Le NAc

reçoit aussi des afférences dopaminergiques de la substance noire *pars compacta* et de la VTA (Sesack and Grace, 2010) (**Figure 16**). Le NAc projette sur la substance noire *pars reticulata* et *pars compacta*, le pallidum ventral, la VTA et la LHA (Salgado and Kaplitt, 2015; Usuda et al., 1998; Zahm and Heimer, 1990) (**Figure 16**).



**Figure 16 : Représentation schématique des différentes entrées et sorties du noyau accumbens (NAc : noyau accumbens, VTA : aire tegmentale ventrale, PFC : cortex préfrontal, HIPP : hippocampe, BLA : amygdale basolatérale, LHA : aire latérale de l'hypothalamus, SNc : substance noire *pars compacta*, SNr : substance noire *pars reticulata*, VP : pallidum ventral) (issue et adaptée de Berléan 2018).**

Le « shell » du NAc projette particulièrement sur des zones cérébrales liées à la prise alimentaire comme le pallidum ventral, la VTA et la LHA (Coccorello and Maccarrone, 2018; Salgado and Kaplitt, 2015; Zahm, 2000). Avec ses connexions réciproques avec le NAc, la LHA est un important modérateur des processus motivationnels limbiques et des voies de sorties motrices impliquées dans la consommation d'aliment. Le « core » est plus impliqué dans le traitement cognitif des fonctions motrices liées aux processus de récompense et aux processus de renforcement (Ambroggi et al., 2011; Sesack and Grace, 2010).

### **b) Implication dans les processus de récompense et de prise alimentaire**

Le système mésocorticolimbique joue un rôle central dans le traitement des stimuli liés aux processus de récompense qui se caractérisent par une augmentation du niveau de dopamine extracellulaire dans le NAc (Di Chiara, 2002; Volkow and Morales, 2015). Les

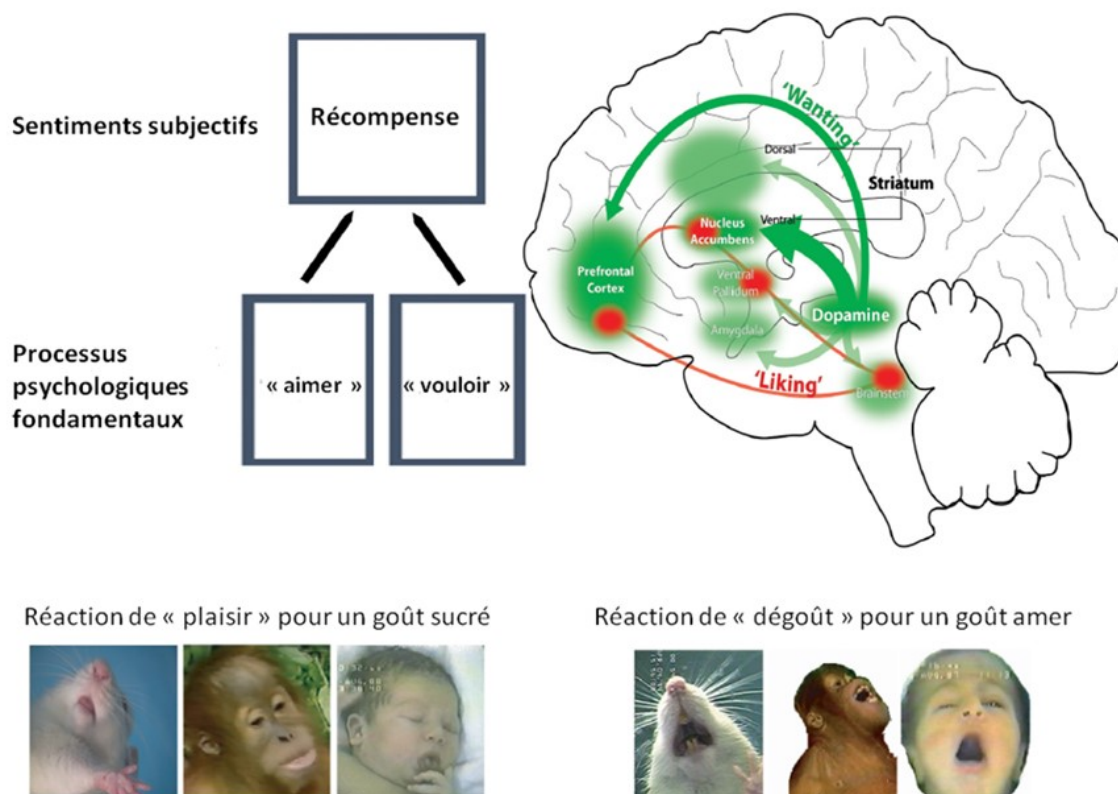
récepteurs à la dopamine de type D1 et D2 sont impliqués dans les processus de récompense induits par des stimuli naturels (nourriture, sexe) ou par des drogues. Dans le NAc, les récepteurs D1 et D2 sont en grande partie compartimentés parmi les MSN respectivement des voies directes et indirectes (Gerfen et al., 1990). Ces voies directes et indirectes ont des rôles différents dans les processus de récompense : la voie directe module plus la récompense tandis que la voie indirecte module plus l'aversion (Hikida et al., 2010; Kravitz and Kreitzer, 2012). Les stimulations D1R dépendent de la voie directe et entraînent une sensation de récompense, alors que l'inhibition de la voie indirecte induite par les récepteurs D2 s'oppose à l'aversion et facilite la sensation de récompense (Hikida et al., 2013). L'activation des récepteurs D1 est suffisante pour induire la récompense (Caine et al., 2002), tandis qu'une activation combinée des récepteurs D1/D2 entraîne une sensation de récompense maximale (Steinberg et al., 2014). La coexpression des récepteurs D1 et D2 dans des sous populations de neurones MSN (Perreault et al., 2012) complexifie la compréhension des fonctions des récepteurs à la dopamine dans les voies directes et indirectes.

Le système de récompense joue un rôle important dans le comportement alimentaire. Des études pharmacologiques chez des modèles animaux ont permis de souligner le rôle primordial du noyau accumbens dans la régulation de la prise alimentaire. L'injection d'antagonistes aux opioïdes, d'agonistes au GABA, d'antagonistes au glutamate ou de nociceptines dans le NAc induisent une prise alimentaire (Reynolds and Berridge, 2001; Stratford and Kelley, 1997; Zhang and Kelley, 2002, 2000). Ces injections augmentent préférentiellement la consommation d'aliments palatables ou une surconsommation d'eau et d'aliments. Le NAc peut être fonctionnellement divisé en sous parties liées au « liking » ou au « wanting » dans les comportements de prise alimentaire (Peciña, 2005; Pecina, 2008)

### **c) « Liking » versus « Wanting »**

Depuis plusieurs années, la théorie influente de Berridge (Berridge, 2000, 1996, 2007, 2009, 2018) sur le système de récompense fournit un cadre utile pour l'étude de l'hédonicité dans les comportements humains de prise alimentaire. Cette théorie stipule que le processus de récompense n'est pas un processus unitaire mais réunit à la fois une composante affective du plaisir et une composante non affective motivationnelle, respectivement désignées par les termes de « liking » et de « wanting ». Le terme « liking » sous-entend le plaisir subjectif suscité par la nourriture. Ce « liking » alimentaire est notamment généré par la libération d'opioïdes endogènes dans des régions hédoniques appelées « points chauds » en réponse à un aliment (Pecina, 2005). Ces « points chauds » hédoniques sont notamment localisés dans le

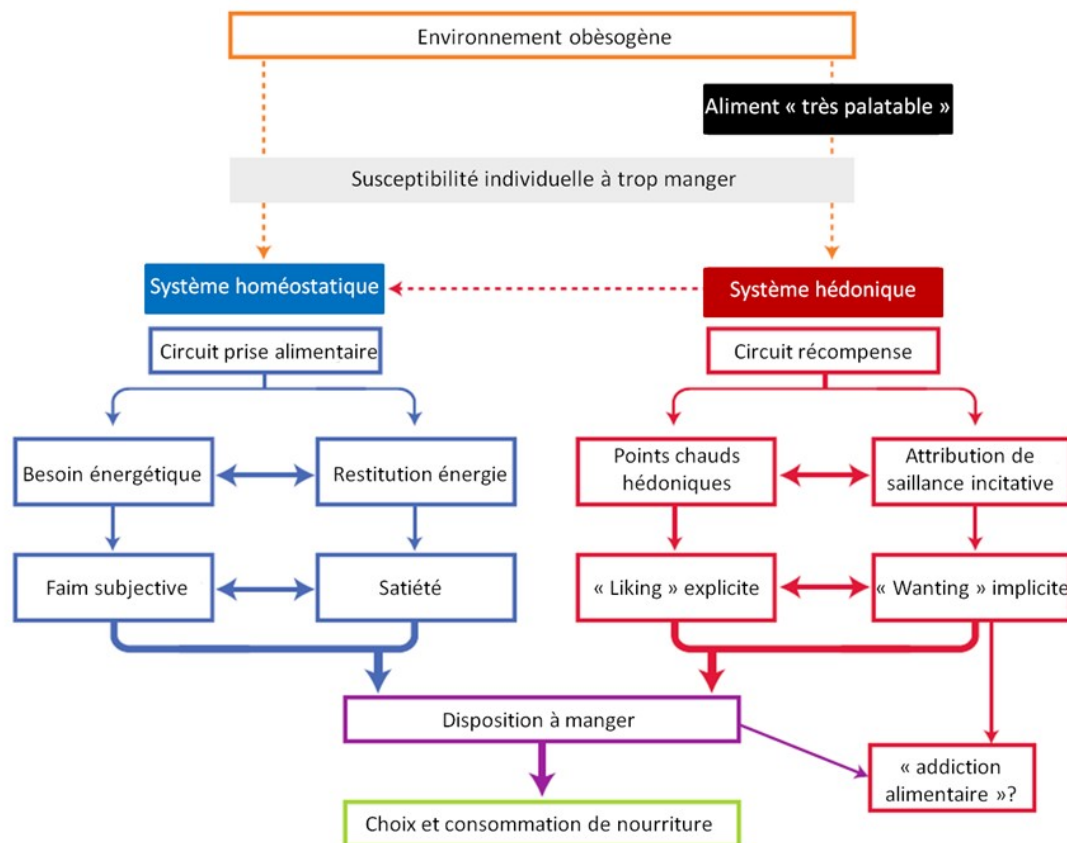
NAc, le pallidum ventral et le tronc cérébral. Il est supposé que ces « points chauds » interagissent pour créer un réseau de sites de « liking » (Berridge, 2003, 2009; Kelley et al., 2005) (**Figure 17**). Ces réactions de « liking » sont principalement médiées par les opioïdes mais aussi par des signaux endocannabinoïdes et GABAergiques (Berridge and Kringelbach, 2013). Les opioïdes endogènes regroupent les dynorphines, les endorphines, les nociceptines et les enképhalines qui vont se lier à des récepteurs opiacés mu ( $\mu$ ), delta ( $\delta$ ) et kappa ( $\kappa$ ) largement présents dans le cerveau (Le Merrer et al., 2009). La prise alimentaire peut être modulée par les opioïdes : l'injection d'agonistes stimule la prise alimentaire ; l'injection d'antagonistes l'inhibe (Yeomans and Gray, 2002). Les endocannabinoïdes sont des lipides endogènes. Ils se lient aux récepteurs cannabinoïdes CB1 en pré-synaptique et agissent comme rétrocontrôle neuronal. Outre leur présence et leur rôle dans les structures cérébrales associées aux addictions, ces récepteurs sont aussi localisés au niveau des circuits de l'hypothalamus où ils stimulent la prise alimentaire par la modulation de l'expression de neuropeptides orexigènes et anorexigènes (Cota et al., 2006b).



**Figure 17 : Représentation schématique du système cérébral du "liking" et du "wanting". Le large et robuste circuit mésocorticolimbique peut générer d'intense « wanting » (en vert), incluant des projections dopaminergiques mésolimbiques. En comparaison, le « liking » est modulé par de plus petits et relativement plus fragiles « points chauds hédoniques » qui sont distribués dans tout le cerveau mais qui agissent en réseau (issue et adaptée de Berridge, 2018).**

Le terme « wanting » réfère à la composante motivationnelle de la récompense. Le « wanting » pour des aliments se caractérise notamment par une libération de dopamine dans la voie mésocorticolimbique avant et pendant la consommation de l'aliment. Les principales structures cérébrales impliquées sont la VTA (site de localisation des corps cellulaires dopaminergiques), le NAc, le cortex préfrontal, le pallidum ventral, l'amygdale et le tronc cérébral dans une moindre mesure (**Figure 17**) (Berridge, 2018). C'est l'action de la dopamine et non pas des opioïdes qui donne aux aliments leur attrait motivant, les opioïdes en absence de dopamine provoquent une réponse affective à l'aliment (Berridge, 2007).

Bien que les aspects hédoniques associent généralement à la fois le « liking » et le « wanting », en mesurant ces deux composantes séparément dans les analyses comportementales, il est alors possible de voir leur degré de différence ou de dissociation et ainsi de déterminer la propension d'un individu à surconsommer et à prendre du poids. En effet, ces deux composantes du « liking » et du « wanting » peuvent être évaluées chez l'Homme et les autres espèces animales grâce à différents type de tests (Berridge, 2009, 2018; Finlayson and Dalton, 2012; Grill and Norgren, 1978; Kringelbach and Berridge, 2009; Naneix et al., 2018; Pecina, 2005; Peciña, 2008) (**Figure 17**). Chez l'Homme, des questionnaires peuvent permettre d'appréhender les préférences et les quantités consommées pour certains types d'aliments (Finlayson and Dalton, 2012). L'administration de solutions plaisantes (solutions sucrées par exemple) ou aversives (solutions amères ou acides) à différentes concentrations peut être réalisée dans la bouche des individus. Les mimiques faciales associées aux dégustations de solutions sont enregistrées et scorées pour évaluer le « liking » de ces différentes solutions. Des expressions faciales similaires sont observables chez l'Homme et les autres espèces animales (**Figure 17**) (Berridge, 2009, 2018; Grill and Norgren, 1978; Peciña, 2008; Rubio-Navarro et al., 2014). Chez les modèles animaux, le « liking » peut être simplement appréhendé avec l'utilisation de tests de choix entre un aliment ou une boisson neutre et un aliment ou une boisson palatable (aliment gras et/ou sucré, eau sucrée,...). La préférence sera alors évaluée en fonction de la quantité d'aliments ou de boissons palatables consommée (Paradis et al., 2017). Des tests de motivation tels que le test de l'allée droite ou des chambres opérantes sont de bons outils pour appréhender le « wanting » chez les rongeurs (Pecina, 2005; Naneix et al., 2016; Romani-Pérez et al., 2017). Dans ces tests l'animal doit fournir un effort pour accéder à une récompense comme traverser un long tunnel pour le test de l'allée droite ou appuyer sur un levier pour les chambres opérantes (Romani-Pérez et al., 2017).



**Figure 18 : Représentation schématique du fonctionnement des systèmes homéostatiques et hédoniques dans un environnement "obésogène" qui conduit à la surconsommation. Les aliments très palatables (souvent riches en gras et en sucre) interagissent avec la susceptibilité des individus à trop manger. La résultante de l'activation du système hédonique est marquée par une élévation du « liking » et du « wanting » étayée par des transmissions opioïdes et dopaminergiques dans le système cérébral de récompense. Le système hédonique amplifie la motivation à manger et affaiblit l'inhibition induite par la satiété à manger, agissant ainsi en dehors de la régulation homéostatique normale de la prise alimentaire. Des adaptations dans les processus homéostatiques et hédoniques caractérisent les différences individuelles dans la disposition à manger, telle que la tendance à se retenir ou consommer excessivement de la nourriture. Enfin, la surconsommation chronique d'aliments riches en gras et à forte valeur hédonique constitue un comportement alimentaire pathologique, comme ceux observés dans les cas de « binge eating disorder » (issue et adaptée de Finlayson and Dalton, 2012).**

L'environnement dans lequel vit une proportion importante d'individus est «obésogène» notamment du fait de la sédentarisation et de l'abondance de nourritures hypercaloriques. Cependant tous les individus n'ont pas la même vulnérabilité face à la disponibilité en aliments palatables et aux incitations à les consommer. Les différences individuelles dans les aspects hédoniques de la consommation de nourriture peuvent être liées à des facteurs génétiques, physiologiques, métaboliques et psychologiques. Ils sont perçus comme faisant partie d'un système psycho-biologique intégré (Finlayson and Dalton, 2012). Ce système comprend à la fois des composantes homéostatiques et hédoniques qui travaillent en parallèle afin de réguler la prise alimentaire (Figure 18).

Une altération dans ces différentes composantes va créer un déséquilibre et des anomalies dans le comportement alimentaire.

### **C- Anomalie du comportement alimentaire et altération des circuits de la récompense**

Une dégradation du régime alimentaire dans les pays développés occidentaux est observée depuis une trentaine d'années (Ng et al., 2014; Popkin et al., 2012). Plus de sucres raffinés et de graisses sont consommés. Associée à une hausse de la sédentarité, ces excès de calories entraînent surpoids et obésité (Bleich et al., 2008; Cordain et al., 2005; Nasser, 2001). L'épidémie d'obésité actuelle représente un problème de santé publique majeur du fait de ses possibles complications : hypertension, troubles cardio-vasculaires, respiratoires et cognitifs (Hedley et al. 2004 ; Kopelman 2000). Les circuits de la récompense sont fortement impliqués dans la régulation de la prise alimentaire notamment dans le choix et la consommation d'aliments très palatables. Les individus souffrant d'obésité peuvent être sujet à une consommation compulsive d'aliments et par l'incapacité à empêcher cette consommation malgré le désir de l'individu.

#### **1- Parallèle entre addiction et comportement alimentaire associé à l'obésité**

Selon la classification diagnostique et statistique des troubles mentaux (DSM V), les addictions à une substance sont caractérisées par un besoin irrésistible et compulsif de consommer une substance, une perte de contrôle sur la quantité et le temps dédié à la prise de cette substance, la présence d'un syndrome de sevrage lors de l'arrêt brutal de la consommation, la poursuite de la consommation malgré les conséquences négatives sur le plan physique, psychologique et relationnel. Les addictions avec substance concernent le tabac, l'alcool, et des substances psychoactives comme le cannabis, les opiacés, la cocaïne, les amphétamines et leur dérivés. Cependant, cette consommation compulsive et l'incapacité à empêcher cette consommation malgré le désir de le faire peut être présente dans l'obésité amenant à suggérer que les troubles du comportements alimentaires associés à l'obésité peuvent être considérés comme une « addiction alimentaire » (Volkow et al., 2011b; Wilson, 2010).

La consommation d'aliments (ne s'inscrivant pas dans un état de faim) et la consommation de certaines drogues dépendent en premier lieu de leur aspect récompensant

qui implique dans les deux cas l'activation des voies dopaminergiques méso limbiques. De nombreuses études chez les rongeurs et chez l'Homme considèrent la théorie selon laquelle une voie commune du système limbique serait impliquée dans la consommation de drogues et d'aliments appétissants (Cosgrove and Carroll, 2003; Liu and Grigson, 2005; Rogers and Smit, 2000). Plusieurs études chez des modèles animaux ont montré que l'avidité des animaux pour des solutions sucrées peut prédire leur réponse comportementale à des drogues (Gosnell, 2000; Gosnell et al., 1998; Sills and Crawley, 1996). Les rats sélectionnés pour leur consommation élevée de saccharine (goût sucré) montrent une augmentation de leur auto-administration de drogue et la recherche de consommation de drogue (Perry et al., 2006). La disponibilité de solution de saccharine, en tant que renforçateur alternatif, diminue l'auto-administration de drogues (Cosgrove and Carroll, 2003). Une brève exposition à une solution sucrée diminue l'auto-administration de cocaïne chez le rongeur (Liu and Grigson, 2005).

La plupart de ces travaux se sont focalisés sur la voie dopaminergique méso-limbique, car les drogues augmentent la signalisation dopaminergique des terminaisons nerveuses qui proviennent de la VTA sur les neurones du NAc (striatum ventral) (Di Chiara and Imperato, 1988; Wise, 1998). Des techniques de neuro-imagerie ont mis en évidence cette activation similaire des circuits cérébraux liés à la récompense chez des individus ayant des addictions de type « alimentaire » et chez les individus ayant des addictions comportementales ou à des drogues (Kenny, 2011). Des revues de la littérature et des méta analyses mettent en avant le fait que les individus obèses en comparaison aux individus « sains » présentent une augmentation de l'activité des régions impliquées dans les phénomènes de récompense telles que le cortex orbitofrontal médian (OFC), le cortex cingulaire antérieur, le striatum et des régions liées à la mémoire et aux émotions comme l'hippocampe et l'amygdale (García-García et al., 2013; Pursey et al., 2014). Ces régions cérébrales ont une implication commune dans les addictions aux drogues, toutefois cette activation diffère quelque peu selon ces deux situations cliniques (Volkow et al., 2008). La consommation d'aliments va activer les circuits de la récompense grâce à l'aspect palatable des aliments *via* l'implication des opioïdes endogènes et des cannabinoïdes. A cela s'ajoute l'effet métabolique de la consommation alimentaire : l'augmentation des concentrations plasmatiques d'insuline et de glucose qui module la libération dopaminergique (Mebel et al., 2012). Au contraire, la consommation de drogues active ces mêmes circuits de la récompense *via* leur effet pharmacologique (effet direct sur les cellules dopaminergiques ou indirecte par le biais de neurotransmetteurs modulant les cellules dopaminergiques comme les opiacés, la nicotine, les cannabinoïdes, l'acide  $\gamma$ -aminobutyrique) (Volkow and Wise, 2005).



Toutefois, des modifications similaires du système dopaminergique sont retrouvées dans la consommation de drogue et l'obésité. La consommation de drogues diminue l'expression des récepteurs de type D2 au niveau striatal chez les individus dépendants à la cocaïne, aux méthamphétamines, à l'alcool ou à l'héroïne (Volkow et al., 1993, 1996, 2017). Dans leur étude, Wang et al ont montré une réduction de la disponibilité du récepteur D2 à la dopamine dans le striatum de patients obèses suggérant une diminution du tonus GABA chez ces individus (Wang et al., 2001). De plus, de forts symptômes d' « addiction alimentaire » (questionnaires which assesses addictive-like eating) sont associés à de forts changements fonctionnels entre le striatum ventral et l'hippocampe (analyse d'Imagerie par Résonance Magnétique fonctionnelle (IRMf)) entre les états de jeûne et de satiété (Contreras-Rodriguez et al., 2019).

## **2- Obésité et altération des circuits de la récompense**

L'ingestion de sucres et d'aliments palatables est connue pour augmenter la libération de dopamine dans le striatum (Hajnal et al., 2004; Hernandez and Hoebel, 1988; Rada et al., 2005; Roitman, 2004; Roitman et al., 2008; Small et al., 2003). Une altération du système dopaminergique est présente à la fois chez des patients obèses et chez des modèles rongeurs d'obésité (Volkow et al., 2011b).

### \*Etudes Cliniques :

Des différences dans le degré d'activation des zones cérébrales impliquées dans la prise alimentaire peuvent être observées chez les individus obèses. Ces différences peuvent être contradictoires selon les études : une sur activation ou une hypo activation de ces zones cérébrales peuvent être observées. Plusieurs théories ont alors été formulées afin d'expliquer la vulnérabilité neuronale des individus à trop manger et à prendre du poids favorisant ainsi le risque d'obésité (Stice and Burger 2019).

Certaines études montrent que les personnes qui souffrent d'obésité (*versus* personnes avec un indice de masse corporelle (IMC) normal) ont une plus grande réactivité des régions cérébrales impliquées dans la récompense (striatum, cortex orbitofrontal) et dans l'attention (cortex cingulaire antérieur, precuneus) lors de la présentation d'indices prédisant des aliments (images d'aliments caloriques) (Demos et al., 2012; Dimitropoulos et al., 2012; Martin et al., 2010; Rothmund et al., 2007; Stoeckel et al., 2008). Stoeckel et al. ont montré que chez des femmes de corpulence normale, la présentation d'images avec des aliments riches en énergie augmente significativement l'activité du noyau caudé dorsal (une région du

striatum dorsal). En revanche, chez les femmes obèses, la présentation de ces images augmente l'activité de différentes régions du système limbique, notamment le cortex orbitofrontal, le cortex préfrontal, l'amygdale, le striatum dorsal et ventral, l'insula, le cortex cingulaire antérieur et l'hippocampe (Stoeckel et al., 2008). Cette différence d'activation suggère que les personnes obèses peuvent avoir une altération de l'évaluation de l'aspect récompensant des aliments. Cela entraîne une motivation anormale pour la consommation d'aliments riches en énergie. Des études d'imagerie (Tomographie par Emission de Positons (PET scan) et IRMf) ont mis en évidence une activation accrue des régions préfrontales lors d'une exposition à un repas, cette activation étant plus importante chez des sujets souffrant d'obésité que chez des sujets sains (Gautier et al., 2000). Le modèle de « sensibilisation par incitation » postule que la consommation répétée d'aliments riches en calories entraîne une augmentation de la réactivité des régions impliquées dans l'évaluation des signaux associés à la récompense hédonique de la consommation de ces aliments *via* le conditionnement. Ce phénomène provoquerait alors un état de manque et de suralimentation lorsque ces signaux sont rencontrés (Berridge et al. 2010). Au contraire le modèle de suralimentation par excès de récompense (« reward surfeit theory ») propose que cette plus grande sensibilité des régions cérébrales impliquées dans les processus de récompense de la prise alimentaire serait « innée » c'est-à-dire déjà présente avant le développement de l'obésité (Davis et al., 2004; Loxton and Dawe, 2006). Une réponse initiale accrue à la réponse hédonique pour un aliment palatable pourrait renforcer la sensibilisation décrite dans le modèle précédent.

Inversement, d'autres études montrent une hypoactivité des circuits de la récompense, en particulier de la voie dopaminergique. Le modèle de déficit de récompense postule qu'une carence en dopamine chez les personnes obèses peut renforcer une prise alimentaire anormale dans la mesure où cette prise alimentaire anormale sera un moyen de compenser la diminution de l'activation de ces circuits (Volkow et al., 2008; Wang et al., 2001, 2002). Cette théorie repose notamment sur le fait que les médicaments qui bloquent les récepteurs dopaminergiques D2 augmentent l'appétit et entraînent un gain de poids. Au contraire les médicaments qui augmentent les concentrations de dopamine cérébrale réduisent l'appétit ce qui entraîne une perte de poids (Wang et al. 2001). En effet, il est connu que l'administration de bloqueur des récepteurs D2 tels que les antipsychotiques entraînent une augmentation de l'appétit pouvant conduire à une obésité chez l'Homme (Allison et al., 1999; Bernstein, 2006). Grâce à l'utilisation de PET Scan, Wang et al. ont montré une réduction de la disponibilité du récepteur D2 à la dopamine dans le striatum de patients souffrant d'obésité. Cette diminution des récepteurs D2 chez les patients souffrant d'obésité a également pu être

constatée dans d'autres études (Haltia et al., 2007; Stice et al., 2008). Cette réduction de la densité en récepteur D2 dans le striatum est aussi observée chez des modèles rongeurs (Huang et al., 2006; Johnson and Kenny, 2010). De plus, des patientes avec antécédent d'anorexie mentale qui ont récupéré un poids normal présentent un taux de récepteurs D2 dans le striatum plus élevé comparé à des sujets sans antécédent d'anorexie mentale. Cette observation suggère qu'une augmentation de la densité en récepteur D2 favoriserait une diminution de la prise alimentaire (Frank et al., 2005). Le niveau de récepteurs D2 à la dopamine joue donc un rôle important dans la régulation de la prise alimentaire.

Selon les études, une hypoactivation ou une hyperactivité des circuits de la récompense est observée chez des individus qui souffrent d'obésité. Toutefois ces différentes observations ne sont pas incompatibles. Le modèle de vulnérabilité dynamique des circuits de la récompense, proposé par Stice et Burger, donne une explication élégante à l'apparente contradiction des observations sur l'activité des circuits de la récompense chez les sujets obèses. Les individus qui présentent une plus grande réponse des régions cérébrales de la récompense pour un aliment calorique ont un risque plus élevé de surconsommer et par conséquent de prendre du poids. La consommation régulière d'aliment calorique entraînerait alors une augmentation de la réactivité des régions impliquées dans l'évaluation incitative des signaux associés à la récompense (goût, odeur, image). L'hyperactivité de ces régions aux signaux de disponibilité d'aliments caloriques augmenterait alors le risque de surconsommer lorsque ces signaux sont rencontrés. Une suralimentation régulière conduirait alors à une réduction de la dopamine libérée, des récepteurs D2, de l'expression génique des récepteurs D2 et de la réactivité striatale associée à la consommation d'un aliment calorique (Stice and Burger, 2019). En effet, selon des études chez des modèles animaux, la décharge des neurones dopaminergiques qui projettent vers le striatum et le pallidum ventral se produit initialement en réponse à la réception d'un nouvel aliment palatable. Or lorsque ces appariements entre la consommation d'aliments palatables et des signaux qui indiquent la réception imminente de ces aliments sont répétés, les neurones dopaminergiques commencent à décharger uniquement en réponse aux signaux de récompense et plus en réponse à la réception d'aliments (Schultz et al., 1997; Tobler et al., 2005).

#### \*Modèles animaux :

Cette altération du degré d'activation des zones cérébrales impliquées dans la prise alimentaire et de la fonction dopaminergique est également retrouvée dans des modèles animaux d'obésité. Chez un modèle porcin d'obésité, une baisse du métabolisme basal dans le

cortex préfrontal et le NAc, similaire à ce qui est observé chez les humains obèses, est induite par l'environnement nutritionnel délétère et la prise de poids (Val-Laillet et al., 2011). Une modification du récepteur D2 et de la DAT (South and Huang, 2008), une altération de la neurotransmission dopaminergique dans le NAc (Davis et al., 2008; Geiger et al., 2009; Green et al., 2011) et une altération de l'expression du gène D1 (Alsiö et al., 2010; Baik, 2013) ont été observées chez des rongeurs adultes nourris avec un régime obésogène.

Dans le striatum dorsal, un accès prolongé à des régimes alimentaires énergétiquement riches de type « cafétéria » diminue (Huang et al., 2006; Johnson and Kenny, 2010b) ou augmente l'expression des récepteurs dopaminergiques D2 (Valenza et al., 2015) alors que chez des rats Zucker génétiquement obèses, le niveau des récepteurs D2 est réduit (Thanos et al., 2008). La consommation de sucre augmente également la transmission excitatrice modulée par les récepteurs AMPA des neurones du NAc (Counotte et al., 2014; Tukey et al., 2013), tandis que la consommation d'un régime alimentaire de type « junk-food » augmente la transmission modulée par les récepteurs AMPA perméables au calcium dans le NAc (Oginsky et al., 2016).

Le circuit dopaminergique est mature tardivement, son développement s'effectue pendant la vie fœtale mais aussi en grande partie après la naissance. Des fenêtres critiques de développement de ces circuits ont été définies à différents stades de la période périnatale. Cette période d'intense plasticité rend donc ces circuits sensibles à un remodelage dû à l'alimentation maternelle. Une modification de l'expression de la synthèse des récepteurs à la dopamine, ou encore d'enzymes de biosynthèse de cette dernière a pu être mise en évidence lors de l'administration d'un régime périnatal gras et sucré comme dans les modèles de RCIU (de Melo Martimiano et al., 2015; Naef et al., 2011; Ong and Muhlhausler, 2011). Cette programmation des circuits de la récompense sera développée dans le chapitre suivant.

## CHAPITRE 3 : ALIMENTATION PERINATALE ET PROGRAMMATION DU SYSTEME HEDONIQUE

La période périnatale est un temps critique au cours duquel le développement du fœtus et du jeune enfant sont totalement dépendants de l'environnement nutritionnel, hormonal et métabolique de la mère. Les études épidémiologiques et animales ont mis en évidence que ces individus nés avec un poids extrême ont un risque plus important de développer une obésité, un diabète ou des pathologies cardio-vasculaires à l'âge adulte. Ces individus présentent également une altération de la prise alimentaire notamment pour des aliments palatables. Le système de récompense qui régule l'aspect hédonique de la prise alimentaire se met en place sur la majeure partie de la période périnatale. Il est donc sensible à des altérations dans le cas d'une alimentation périnatale déséquilibrée.

### A- Fenêtres critiques du développement cérébral

#### 1- Développement général du cerveau

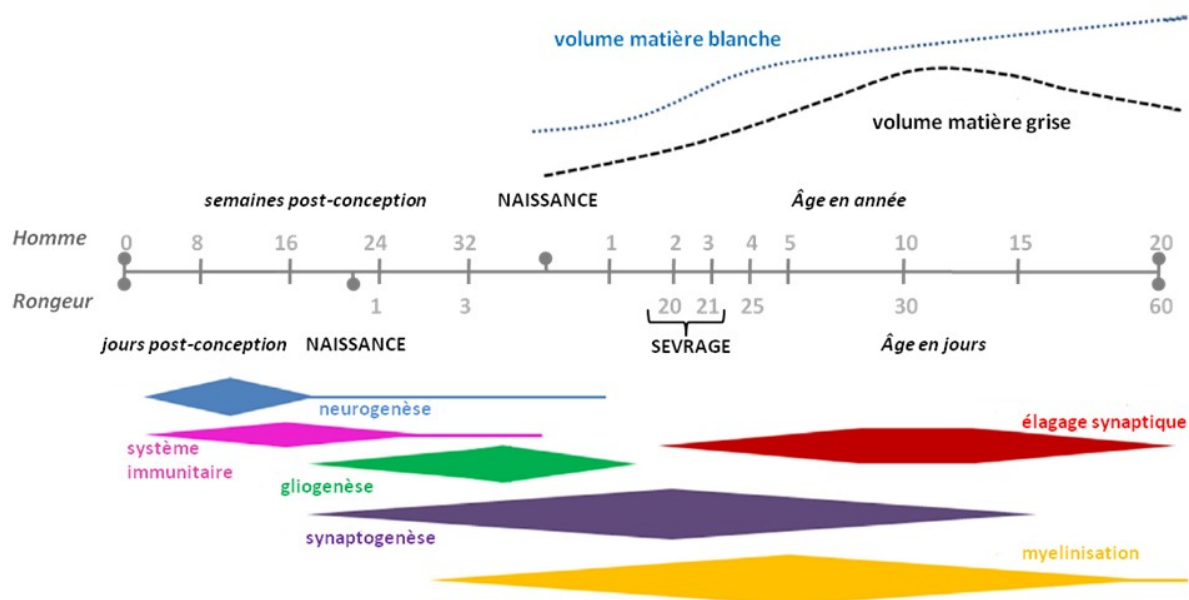
Le développement du système nerveux se produit par l'interaction de plusieurs processus synchronisés, dont certains se terminent avant la naissance, tandis que d'autres continuent jusqu'à l'âge adulte (**Figure 19**). Ces processus permettent de passer d'amas de cellules à des zones cérébrales structurées et interconnectées soit d'un cerveau immature à un cerveau adulte (Babikian et al., 2010; Semple et al., 2013).

Le développement cérébral se compose de différentes phases qui vont de la neurogenèse (formation de nouveaux neurones), à la migration de ces cellules et la mise en place de connections (synaptogenèse), à la myélinisation et à l'élimination des synapses inutilisées (Babikian et al., 2010; Semple et al., 2013) (**Figure 19**).

La neurogenèse corticale a principalement lieu lors de la grossesse et peut s'étendre jusqu'à l'âge de 2 ans et demi chez l'Homme (Clancy et al., 2007; Herschokowitz et al., 1997; Prins and Hovda, 2003; Rakic and Nowakowski, 1981), tandis que chez le rat la neurogenèse des régions corticales et subcorticales commence vers le jour 9.5 de la vie embryonnaire (E9.5) et est complète vers le 15<sup>ème</sup> jour de vie (PN15) (Babikian et al., 2010; Diamond, 1990; Rice and Barone, 2000) (**figure 19**).

La synaptogenèse a été étudiée pour la première fois dans le cerveau humain par Huttenlocher et al. à la fin des années 70. Ils ont montré que la densité synaptique diffère avec l'âge et la région du cerveau. La prolifération des synapses commence vers la 20<sup>ème</sup> semaine de grossesse et la densité synaptique augmente progressivement en postnatal pour atteindre un

taux élevé à 2 ans. Ce taux est d'ailleurs 50 fois plus important que celui observé à l'âge adulte (Herschkowitz et al., 1997; Huttenlocher, 1979). Cette durée et le début de cette phase de prolifération synaptique dépend des régions cérébrales (Huttenlocher, 1982; Lenroot and Giedd, 2006). Chez les rongeurs, la période critique de la synaptogenèse a lieu lors des 3 premières semaines après la naissance, avec un pic au cours de la 2<sup>ème</sup> semaine (Crain et al., 1973; De Felipe, 1997; Micheva and Beaulieu, 1996; Rice' and Jr, 2000; Semple et al., 2013; Zeltser, 2018). Un phénomène « d'élagage » des synapses est aussi observable aussi bien chez l'Homme que chez les autres espèces animales. Ce phénomène permet d'éliminer les synapses non pertinentes (Hu et al., 2004; Semple et al., 2013; Vandenheuvél and Pasterkamp, 2008) (**Figure 19**).



**Figure 19** : Représentation schématique de la trajectoire des différents processus neurodéveloppementaux et des changements du volume de la matière blanche et grise chez l'Homme (pendant la gestation et les 20 premières années de vie) et les rongeurs. A noter : la résolution temporelle n'est pas la même chez l'homme (semaines et années) que chez les rongeurs (jours). Une grande variabilité dans la période développementale existe entre les différentes régions corticales et subcorticales (issue et adaptée de Semple et al., 2013).

Outre les modifications de la densité synaptique, des modifications liées à l'âge ont été rapportées dans de nombreux systèmes de neurotransmetteurs (Herschkowitz et al., 1997). Par exemple, la densité des récepteurs NMDA dans le cortex temporal de rat augmente progressivement après la naissance de PN1 à PN28 tandis que dans le cortex frontal humain, le récepteur NMDA suit une trajectoire de développement similaire, atteignant un pic entre 1 et 2 ans d'âge (McDonald and Johnston, 1990). De plus, au niveau du cortex du rat, les récepteurs postsynaptiques du glutamate augmentent rapidement de PN5 à PN20 (atteignant

50% du taux adulte) puis continuent d'augmenter progressivement pour atteindre un plateau entre PN40 et PN50 (Sanderson and Murphy, 1981).

Une autre différence fondamentale entre le cerveau immature et le cerveau adulte est un changement dans la signalisation GABAergique. Dans les neurones immatures, l'activation des récepteurs GABA<sub>A</sub> déclenche la dépolarisation et l'excitation, contrairement à leur action inhibitrice classique dans le cerveau adulte (Ben-Ari et al., 2012). Les effets excitateurs du GABA dans le cerveau immature joueraient un rôle crucial dans de nombreux processus de développement y compris dans la différenciation neuronale et l'arborisation dendritique (Ben-Ari et al., 2012; Tyzio et al., 2007).

Des différences de développement entre les rongeurs et les humains doivent être prises en compte lors de la comparaison de l'âge de maturation du système nerveux central (**Figure 19**). Cependant, il existe un certain alignement entre les espèces en termes de fenêtres de développement. De la même manière, les phénotypes comportementaux se mettent en place selon une séquence développementale comparable et les fenêtres de vulnérabilités vont être séquencées de la même manière selon les espèces. En effet la période périnatale est un temps critique de développement quel que soit l'espèce (Semple et al., 2013). Des études chez les rongeurs permettent de mieux comprendre le développement de certains circuits neuronaux comme le circuit dopaminergique.

## **2- Développement du système mésocorticolimbique**

### **a) Développement embryonnaire**

Aussi bien chez l'Homme que chez les autres espèces animales, le système dopaminergique n'est pas mature à la naissance. Il continue de se développer sur une longue période postnatale, pendant l'enfance, l'adolescence et jusqu'à l'âge adulte (Benes, 2000; Kalsbeek et al., 1988; Rosenberg and Lewis, 1994; Voorn et al., 1988; Zeltser, 2018). Le développement embryonnaire du système dopaminergique est particulièrement étudié chez des modèles rongeurs rat/souris où l'évolution temporelle des neurones dopaminergiques est particulièrement bien comparable ne différant que d'un ou deux jours entre ces deux espèces (Bayer et al., 1995; Gugusheff et al., 2015; Prakash and Wurst, 2006).

Chez les rongeurs, les neurones dopaminergiques mésolimbiques peuvent être identifiés tôt chez l'embryon (Smidt and Burbach, 2007). Chez la souris, les premières cellules dopaminergiques mésencéphaliques apparaissent vers E10.5 (Riddle and Pollock, 2003). Ces

cellules sont différenciées en neurones dopaminergiques le jour suivant à E11.5 dès lors qu'elles commencent à exprimer la tyrosine hydroxylase (Porzio et al., 1990)

La neurogenèse des cellules dopaminergiques atteint un pic à E12.5 puis décline par la suite (Bayer et al., 1995; Porzio et al., 1990). La neurogenèse de la substance noire et de la VTA ne se réalise pas tout à fait en même temps : les neurones de la substance noire *pars compacta* sont générés en premier entre E10 et E13 alors que les neurones de la VTA sont générés plus tardivement entre E10 et E14 (Bayer et al., 1995). Chez le rat, les premiers neurones DA mésolimbiques apparaissent plus tard à E12 (Gugusheff et al., 2015; Parnet et al., 2016). La neurogenèse des neurones dopaminergiques se fait selon un axe rostrolatéral (précoce) puis caudomédial (tardif) (Bayer et al., 1995). Dès que les cellules dopaminergiques du mésencéphale expriment de la TH, celles-ci projettent déjà des neurites dans la direction de leur voie de migration et vers leurs zones de projection (Kawano et al., 1995).

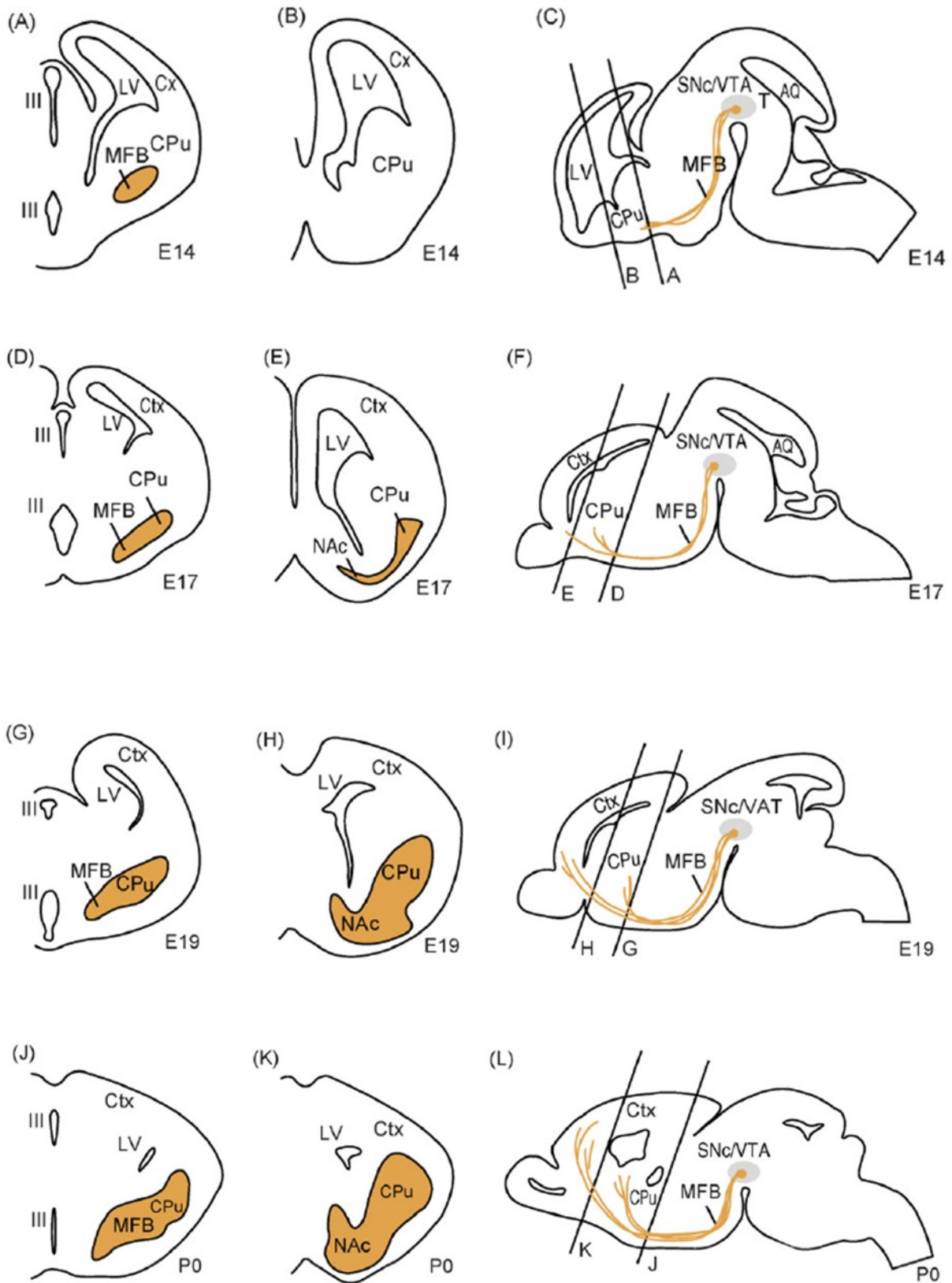
Chez le rat, les premiers neurones dopaminergiques mésolimbiques commencent à étendre leurs fibres à E13 (Smidt and Burbach, 2007). Ces processus axonaux suivent initialement une trajectoire dorsale dans la région mésencéphalique, mais dévient ensuite rostralement vers le cerveau antérieur (Gates et al., 2004; Nakamura et al., 2000) (**Figure 20**). A la suite de cette réorientation, les axones dopaminergiques mésolimbiques suivent un parcours ventromédial vers le télencéphale à travers le diencephale, via le faisceau médial du cerveau antérieur (« Medial Forebrain Bundle » ou MFB) (Gates et al., 2004; Nakamura et al., 2000). Les axones des neurones dopaminergiques ventromédians passent donc par le MFB dans le télencéphale, pour terminer dans le striatum et le cortex cérébral (Specht et al., 1981; Zhao et al., 2004). Chez le rat, les fibres dopaminergiques sont observables vers E15 dans le striatum et le Nac (Voorn et al., 1988) et vers E18.5 dans les zones corticales frontales (Kalsbeek et al., 1988; Kolk et al., 2009) (**Figure 20**).

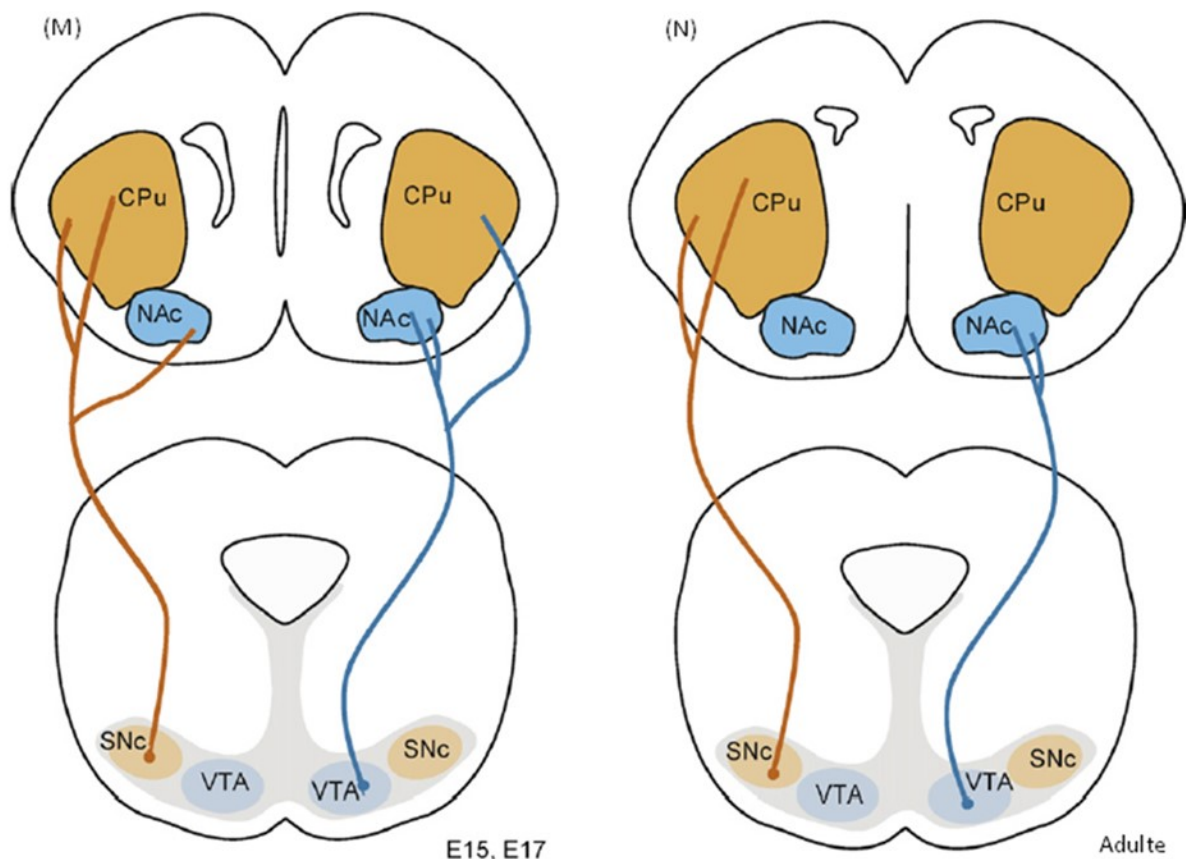
La mise en place des voies dopaminergiques est sous l'influence de facteurs produits par les zones de projection et qui vont guider les fibres par des effets d'attraction ou de répulsion (Hegarty et al., 2013; Hernández-Montiel et al., 2008; Kolk et al., 2009; Sun et al., 2010).

Dans le cas de la voie nigrostriatale, l'attraction chémo du striatum et la répulsion chémo du cortex ont été suggérées pour faciliter l'innervation striatale appropriée par les neurones DA (Gates et al., 2004). Même si un certain nombre de molécules ont été identifiées pour leur participation à l'établissement du circuit dopaminergique (Hegarty et al., 2013), les signaux moléculaires qui guident les axones des neurones dopaminergiques ventromédians restent encore à caractériser (Vandenhoevel and Pasterkamp, 2008). Lors de l'innervation de leurs



cibles, les axones des neurones ventromédians DA se font concurrence pour établir des synapses fonctionnelles et survivre (Hu et al., 2004; Vandenheuvél and Pasterkamp, 2008).





**Figure 20 : Représentation schématique du développement spatiotemporel des axones mesodiencephaliques dopaminergiques dans le striatum caudal (A,D,G,J) et rostral (B,E,H,K) et en vue sagittale (C,F,I,L). Représentation schématique de l'élagage des connexions axonales dopaminergiques (stade embryonnaire (M) versus stade adulte (N)). (CPu : caudate putamen (=striatum), NAc : noyau accumbens, VTA : aire tegmentale ventrale, SNc : substance noire pars compacta, Ctx : cortex, MFB : faisceau médial du cerveau antérieur, LV : ventricule latéral, E14 : 14<sup>ème</sup> jour embryonnaire) (issue et adaptée de Vandenheuvél and Pasterkamp, 2008).**

Il est important de reconnaître que la trajectoire développementale du système dopaminergique mésolimbique est susceptible d'être différente dans le modèle altricial rongeur par rapport à l'Homme. Bien qu'il y ait eu relativement peu d'études chez l'Homme, elles s'appuient en grande partie sur des données d'autopsies. Les preuves tirées d'études cliniques de faible puissance statistique suggèrent que la dopamine est exprimée dans le striatum du fœtus dès la 12<sup>ème</sup> semaine de grossesse (Brana et al., 1995; Herlenius and Lagercrantz, 2001). En revanche, les récepteurs associés ne peuvent être détectés qu'à partir de la 20<sup>ème</sup> semaine de grossesse (Brana et al., 1997). La connaissance sur ce domaine est encore limitée et de nouvelles études sont nécessaires pour mieux comprendre l'ontogénie précoce des circuits de la récompense chez les rongeurs et l'Homme.

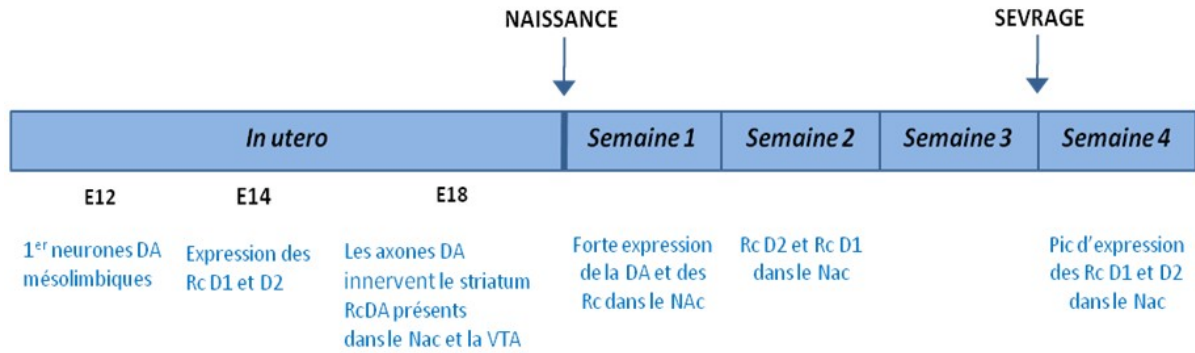
## **b) Maturation postnatale**

Chez l'Homme comme chez les autres espèces animales, le système dopaminergique n'est pas mature à la naissance. Il continue de se développer sur une longue période postnatale notamment pendant l'enfance et l'adolescence et jusqu'à l'âge adulte (Benes, 2000; Kalsbeek et al., 1988; Rosenberg and Lewis, 1994; Voorn et al., 1988; Zeltser, 2018).

Il y a deux périodes postnatales de mort cellulaire naturelle pour les neurones dopaminergiques ventromédians. Une période de mort cellulaire commence près de la naissance pour atteindre un pic initial à PN2 avant qu'un second pic d'apoptose ne se produise à PN14, le processus diminue largement vers PN20 chez le rongeur (Burke, 2006; Jackson-Lewis et al., 2000; Oo and Burke, 1997). Cette voie de mort cellulaire programmée repose sur la disponibilité limitée de facteurs neurotrophiques des zones cibles (Burke, 2006).

Les niveaux basaux de dopamine et de ses récepteurs ne semblent pas être les mêmes selon l'âge des individus de même que la capacité à synthétiser de la dopamine (Andersen et al., 2000; Hedner and Lundborg, 1985; Leslie et al., 1991; Seeman et al., 1987; Tarazi and Baldessarini, 2000; Teicher et al., 1993, 1995) (**Figure 21**). Les études existantes sont contradictoires et nécessitent de plus amples investigations (Andersen et al., 2000; Leslie et al., 1991; Tarazi and Baldessarini, 2000; Teicher et al., 1995). Cependant, des études qui utilisent des techniques d'autoradiographie ont montré que la densité des récepteurs D1, D2 et D4 augmente progressivement jusqu'à l'adolescence (PN45-50) chez le rat (Tarazi and Baldessarini, 2000) et que le taux de récepteurs D2 diminue (Andersen et al., 2000). La dopamine joue un rôle important dans les fonctions cognitives et motrices. Le remaniement dopaminergique est relativement élevé lors de la période périnatale comparativement à l'âge adulte. De forts taux d'expression des récepteurs D1 ont été reportés dans le pallidum pendant la période périnatale. Plus récemment, il a été constaté que le taux de récepteurs D1 augmente de façon transitoire lors de l'adolescence dans les neurones de projections cortico-accumbens du PFC (Brenhouse et al., 2008).

A la naissance, les fibres dopaminergiques dans le NAc sont présentes à une densité plus forte que chez le rongeur adulte (Antonopoulos et al., 2002) (**Figure 20 et Figure 21**). Chez le rat, les récepteurs dopaminergiques peuvent être détectés dans le système mésolimbique de la récompense tôt dans la vie embryonnaire mais ils ne deviennent fonctionnels que tard dans les périodes embryonnaires et postnatales. Ce n'est qu'à la 4<sup>ème</sup> semaine postnatale que le système dopaminergique chez le rongeur atteint sa configuration adulte (Patey and Schwar, 1980; Smidt and Burbach, 2007; Tarazi and Baldessarini, 2000; Tepper et al., 1998; Zeltser, 2018).



**Figure 21 : Représentation schématique simplifiée de l'ontogénèse du système dopaminergique chez le rongeur au cours de la période périnatale** DA : dopamine, Rc : récepteur, D1 : dopamine récepteur 1, D2 : dopamine récepteur 2, NAc : noyau accumbens, VTA : aire tegmentale ventrale (issue de Parnet 2016 adaptée de Gogosheff 2015).

De plus, tout comme lors de l'embryogenèse, les voies mésocorticales et nigrostriées n'ont pas les mêmes cinétiques. Des études chez le primate et le rongeur ont montré que la densité des fibres dopaminergiques augmente dans les zones frontales jusqu'à l'âge adulte (Benes, 2000; Kalsbeek et al., 1988; Rosenberg and Lewis, 1994) alors que cette évolution s'arrête plus précocement dans les zones striatales (Voorn et al., 1988).

*Sur le plan fonctionnel, il existe là aussi peu d'études sur l'évolution des propriétés électrophysiologiques et cellulaires des neurones dopaminergiques au cours de la vie d'un individu. Dans des études sur des rats adolescents, Tseng et O'Donnell ont mis en évidence des modifications dans la modulation dopaminergique des circuits préfrontaux (O'Donnell, 2010; Tseng, 2004a, 2004b) comme une baisse de l'impact de la dopamine sur l'excitabilité des cellules pyramidales du PFC comparativement aux rats adultes (Tseng, 2004a) et une diminution de l'excitabilité de ces cellules par action de la dopamine directement sur leurs récepteurs D2 (Tseng and O'Donnell, 2007). L'évolution au cours de la vie d'un individu des propriétés électrophysiologiques des neurones MSN modulés par les afférences dopaminergiques est très mal connue.*

### **3- Développement des autres structures cérébrales impliquées dans le comportement alimentaire**

#### **a) Développement des neurones MSN du striatum**

Chez le rat, la neurogenèse dans le striatum commence à E12 et continue tout le long de la vie embryonnaire (Bhide, 1996; Phelps et al., 1989; Sheth and Bhide, 1997). Les neurones

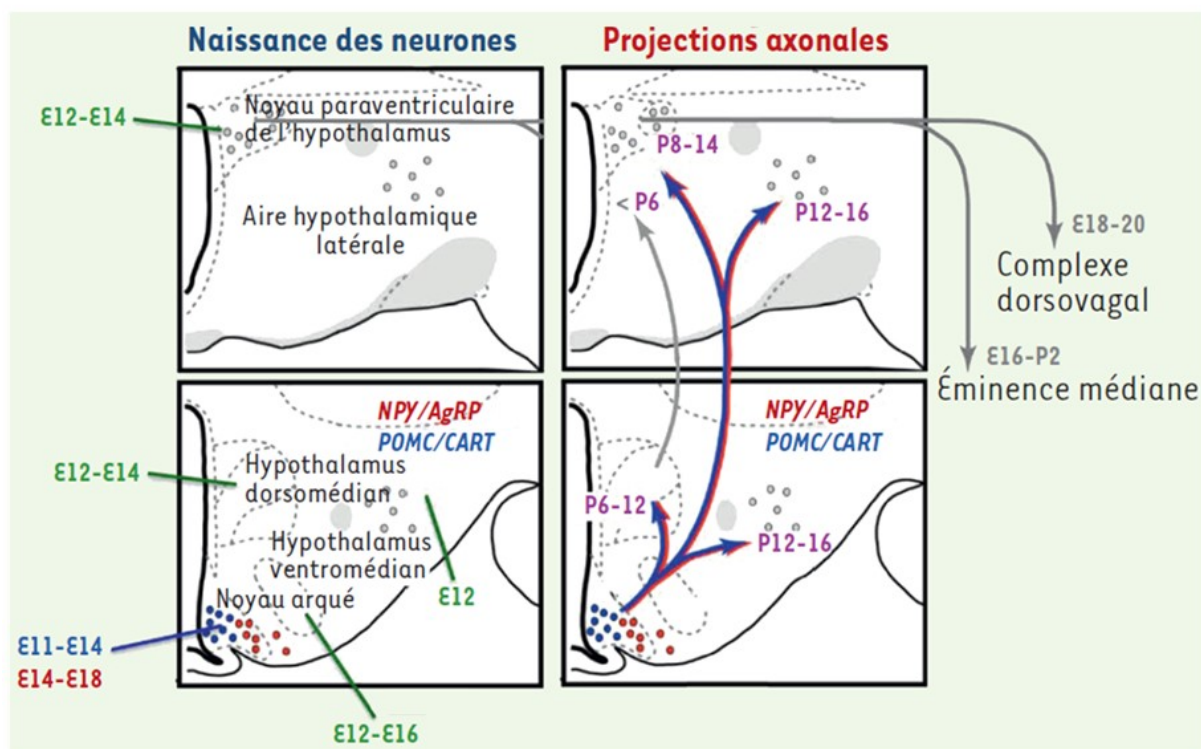
MSN des striatosomes (Encart n°2 : Striatum et neurones MSN) commencent à se différencier à partir du 12<sup>ème</sup> jour de vie embryonnaire suivis par ceux de la matrice (Bayer, 1984; van der Kooy and Fishell, 1987). Ils subissent tous une maturation postnatale prolongée (Tepper et al., 1998). Comme ces cellules sont les cibles principales des afférences dopaminergiques, leur développement et leur maturation sont étroitement liés aux modifications d'innervation dopaminergique. Antonopoulos et al. ont montré que chez le rat, lors des 2 premières semaines postnatales, les principales cibles postsynaptiques des afférences dopaminergiques dans le striatum dorsal et le NAc sont des dendrites (à 80%) et des corps cellulaires (Antonopoulos et al., 2002). Lors de cette période, les épines dendritiques des MSN ne sont pas encore formées (Chronister et al., 1976; Tepper and Trent, 1993; Tepper et al., 1998). Lors de la seconde semaine postnatale, peu de synapses dopaminergiques axospineuses sont trouvées, mais au cours de la 3<sup>ème</sup> semaine, elles augmentent jusqu'à 12% du nombre total de synapses dopaminergiques. Les neurones MSN présentent la plus grande densité d'épines dendritiques lors de cette 3<sup>ème</sup> semaine (Tepper and Trent, 1993; Tepper et al., 1998). Ces conclusions suggèrent que le développement du système dopaminergique dans le striatum est un processus actif parallèle aux changements morphologiques des neurones striataux. De plus, le fait que les axones dopaminergiques entrent en contact avec les différentes parties des neurones postsynaptiques, selon leur âge, semble être étroitement lié à l'état de maturation du neurone dopaminergique lui-même (Antonopoulos et al., 2002). Cette notion est basée sur des preuves montrant que la majorité des synapses nouvellement formées par des neurones dopaminergiques greffés dans le striatum de rat et de singe présentent des connections dendritiques et somatiques avec des neurones du striatum (Freund et al., 1985; Leranath et al., 1998)

## **b) Développement de l'hypothalamus**

Comme pour les autres structures cérébrales, la formation de l'hypothalamus et de ses différents noyaux est caractérisé par 3 étapes majeures: la neurogenèse, la migration des neurones pour former les différents noyaux et la connection entre les différents noyaux (Bouret, 2009). Chez les rongeurs, l'hypothalamus se développe sur une longue période allant du début de la 2<sup>ème</sup> semaine de gestation jusqu'aux premières semaines de vie postnatales.

Chez les rongeurs, la plupart des neurones des différents noyaux hypothalamiques impliqués dans le contrôle de la balance énergétique sont générés entre le 12<sup>ème</sup> et le 16<sup>ème</sup> jour de vie embryonnaire dans le neuroépithélium du 3<sup>ème</sup> ventricule (Altman and Bayer, 1986; Bouret, 2009; Ishii and Bouret, 2012). Les neurones peuplant le DMH et le PVN sont

générés entre E12 et E14. L'ARC et le VMH ont une période de neurogenèse plus longue qui s'étend entre E12 et E16 contrairement à la LHA dont la neurogenèse n'a lieu qu'à E12 (Bouret, 2009; Ishii and Bouret, 2012). Chez le rat, la majorité des neurones MCH de la LHA se forment entre E12 et E13 (Brischoux et al., 2001) (**Figure 22**).



**Figure 22** : représentation schématique du développement des différents noyaux hypothalamiques impliqués dans la régulation de la prise alimentaire (issue de Parnet 2016 adaptée de Bouret 2009).

Après leur neurogenèse, les neurones vont migrer de leur site d'origine vers leur position finale dans le cerveau adulte. L'une des routes de migration la mieux caractérisée est celle des neurones constituant le VMH, noyau qui semble apparaître vers E16 et E17 chez la souris (McClellan et al., 2006) (**Figure 22**). De plus, la maturation de l'hypothalamus se caractérise aussi par une mort cellulaire des cellules surnuméraires avec un premier pic d'apoptose juste après la naissance et un second au 5-6<sup>ème</sup> jour de vie postnatale chez le rongeur (Bouret, 2009).

Les projections axonales qui permettent d'établir les connexions entre les différents noyaux de l'hypothalamus ont lieu en postnatal chez les rongeurs (Bouret, 2004, 2009; Daikoku et al., 1984). Les neurones du ARC étendent leurs projections au DMH à PN6, puis au PVN entre PN8 et PN10 et à la LHA à PN12. Les projections axonales du ARC ont un profil similaire à celui rencontré chez l'adulte seulement à partir de PN18 (Bouret, 2004;

Grove and Smith, 2003). Au contraire, les afférences issues du DMH au PVN et à la LHA sont entièrement établies à PN6 (Bouret, 2004) (**Figure 22**). Tout comme pour le système mésolimbique, des mécanismes moléculaires permettent aux cellules de migrer et d'établir leurs connexions synaptiques (Xu and Fan, 2008).

Tout comme pour le système mésolimbique, le développement de l'hypothalamus est exposé à deux environnements successifs : l'un intra utérin et l'autre extra utérin. Ces deux fenêtres de développement représentent des périodes de vulnérabilité pour le développement cérébral des circuits impliqués dans la prise alimentaire.

#### **4- Fenêtres critiques du développement**

Dans le contexte de l'étude, les fenêtres critiques correspondent à des périodes de développement chez la descendance au cours desquelles le cerveau est le plus plastique et le plus susceptible d'être altéré par des influences externes (Burggren and Mueller, 2015; Fawcett and Frankenhuis, 2015; Gugusheff et al., 2015; Marco et al., 2011). Cette plasticité peut être contextuelle (l'organisme ajuste immédiatement son phénotype en réponse aux signaux actuels) ou développementale (une réponse phénotypique durable aux signaux reçus dans le passé) (Fawcett and Frankenhuis, 2015). Le développement représente un moment critique pour façonner les comportements adultes et être à l'origine de la vulnérabilité à certaines maladies plus tard dans la vie d'un individu. Les périodes critiques ont d'abord été décrites comme des périodes d'âge particulières au cours desquelles l'expérience doit avoir lieu pour avoir un effet sur le développement et le comportement ultérieur (Marco et al., 2011). Par exemple, les interactions sociales au début de la vie peuvent avoir des effets sur le comportement (Branchi et al., 2013; McDonald and Johnston, 1985), comme le montrent les études des éthologues Lorenz, Immelmann et Bateson sur l'empreinte filiale et sexuelle (Bateson, 1979; Immelmann, 1972; Lorenz, 1935).

De la période prénatale aux premières années de vie et jusqu'à l'adolescence, le cerveau connaît son développement le plus rapide le rendant plus susceptible aux influences extérieures qu'elles soient bénéfiques ou délétères (Anand and Scalzo, 2000; Burggren and Mueller, 2015; Semple et al., 2013). L'adolescence peut être définie comme la phase de transition au cours de laquelle un individu passe d'enfant à adulte indépendant, coïncidant avec les modifications hormonales du début de la puberté. En milieu clinique, l'adolescence a été décrite comme la période entre 9 et 18 ans, entre 10 et 20 ans et même jusqu'à 25 ans (Spear, 2000). Chez les rongeurs, les termes « adolescence » et « juvénile » ont été utilisés pour couvrir les périodes allant du sevrage PN21 jusqu'à l'âge adulte vers PN60 (Babikian et

al., 2010; Spear, 2000). L'adolescence représente une période de vulnérabilité à la consommation de produits addictifs comme l'alcool et les drogues (Adriani et al., 2004; Gugusheff et al., 2015; Pascual et al., 2009; Pelchat, 2002; Selemon, 2013; Spear, 2000). Plus récemment, il a été montré que cette sensibilité du développement neuronal et cognitif lors de l'adolescence ne se limitait pas aux drogues mais pouvait s'observer lors de l'exposition à des récompenses riches en sucre (Vendruscolo et al., 2010a, 2010b).

De plus, les environnements sous-optimaux au cours de la période prénatale ou néonatale précoce modifient le développement et prédisposent les individus à des problèmes de santé tout au long de la vie tels que des troubles cognitifs et des pathologies psychiques (Cirulli et al., 2009; Laviola et al., 2009). Différentes études ont mis en évidence l'importance de l'alimentation lors de ces périodes critiques de développements. Ces études menées chez l'homme et l'animal ont montré un risque de développer des comportements alimentaires anormaux en particulier une altération des préférences et de la prise alimentaire, avec une préférence accrue pour des aliments gras et sucrés à différents âges chez les individus ayant subi une malnutrition périnatale (que ce soit une sur ou une sous-alimentation périnatale) (Bellinger et al., 2004; Lussana et al., 2008). Une altération permanente du réseau neuronal central impliqué dans la régulation de la prise alimentaire est également constatée chez ces individus.

## **B- Malnutrition périnatale et programmation de la prise alimentaire**

La période périnatale représente une fenêtre critique du développement des voies neuronales impliquées dans la régulation de la prise alimentaire aussi bien chez l'Homme que chez les autres espèces animales. Des altérations de l'environnement nutritionnel et métabolique lors de cette période vont perturber le développement optimal de ces réseaux neuronaux et programmer des comportements alimentaires délétères chez les individus. S'il est maintenant bien admis qu'une alimentation périnatale déséquilibrée programme un risque plus élevé de développer des maladies à l'âge adulte, l'étude de la programmation de comportements alimentaires délétères est plus récente. Parmi ces comportements alimentaires délétères, une plus grande consommation de produits très palatables, riches en graisse et en sucre est observée. Les circuits de récompense étant impliqués dans cet aspect hédonique de la prise alimentaire, il existe un intérêt croissant afin de déterminer l'impact d'un régime maternel déséquilibré (sur- ou sous-alimentation) sur le développement de ces circuits et ses conséquences sur la prise alimentaire de la descendance. Cela permettrait, dans le futur, de



développer des stratégies nutritionnelles ou comportementales pour « corriger » cette programmation périnatale.

## **1- Suralimentation périnatale et altérations du système de récompense**

### **a) Modification des préférences alimentaires et ...**

L'obésité et les pathologies associées comme le diabète vont être à l'origine de complications pendant la grossesse. L'apport nutritionnel du fœtus va être déséquilibré. Les mères atteintes d'obésité ont alors un risque plus important d'avoir des enfants avec une macrosomie à la naissance et de façon plus surprenante, des RCIU (Djelantik et al., 2012; Oken et al., 2008; Ryckman et al., 2013; Schaefer-Graf et al., 2002; Zhou and Olsen, 1997). Les complications liées à l'obésité peuvent induire une suralimentation du fœtus mais aussi une sous-alimentation notamment due à l'altération des transferts nutritionnels entre la mère et son enfant. L'apport nutritionnel maternel pendant la grossesse est l'unique source d'énergie du fœtus et impacte le risque d'obésité dans la descendance (Martin et al., 2016; Murrin and Kelleher, 2013). Une étude danoise et une étude japonaise chez des femmes enceintes ont mis en évidence un lien entre les habitudes alimentaires de la mère pendant la grossesse et le poids à la naissance des nouveau-nés. Elles ont constaté que le risque d'avoir un enfant avec un poids élevé à la naissance est augmenté lorsque les mères consomment un régime riche en viandes, en aliments gras et en boisson sucrées (Knudsen et al., 2008; Okubo et al., 2012).

#### **\*Etudes cliniques :**

Les enfants nés avec un poids élevé à la naissance et exposés à un environnement intra-utérin de diabète ou d'obésité maternelle ont un risque accru de développer un syndrome métabolique et une obésité (Boney, 2005; Oken and Gillman, 2003). La programmation fœtale de l'obésité chez la descendance est renforcée par le transfert de mauvaises habitudes alimentaires maternelles lors des premières années de vie (De Cosmi et al., 2017; Thompson and Bentley, 2013). Des enfants en surpoids âgés de 3 à 5 ans présentent une préférence accrue pour les aliments riches en gras. Une forte corrélation positive entre les fortes préférences pour des aliments hypercaloriques et l'IMC des parents est observée chez ces enfants (Fisher et al, 1995). De plus, les enfants ayant un ou deux de ses parents en surpoids consomment un pourcentage plus élevé d'énergie provenant de graisse que les enfants ayant leurs deux parents avec un poids normal (Eck et al., 1992).

L'expérience périnatale aux arômes émanant de l'alimentation maternelle et transitant par le liquide amniotique et le lait maternel influence les préférences et l'acceptation alimentaire de la nourriture chez les enfants, en particulier chez les très jeunes (Mennella et al., 2001, 2005; Nicklaus, 2016; Uwaezuoke, 2015). Dans une étude menée dans le sud-ouest de l'Angleterre, Brion et al. ont évalué les associations entre la prise alimentaire maternelle en pré et postnatal (47 semaines) avec la prise alimentaire chez l'enfant. Ils ont montrés que les consommations maternelles de protéines, de gras et de sucres sont positivement corrélées avec les consommations de ces mêmes aliments chez les enfants âgés de 10 ans. Par ailleurs, cette corrélation est plus forte avec le régime alimentaire des mères en prénatal qu'en postnatal. La consommation de gras pendant la grossesse programme la préférence et la consommation d'aliments gras chez la descendance (Brion et al., 2010). Ce lien entre régime maternel obésogène et préférence chez la descendance est plus amplement étudié chez des modèles animaux de suralimentation périnatale.

\*Modèles animaux :

Ces modèles qui incluent des rongeurs, des ovins, des porcins ou des primates non-humains développent les mêmes caractéristiques que les nouveau-nés humains nés de mères suralimentées comme un poids élevé à la naissance ou paradoxalement un RCIU ; ils peuvent également développer de l'hypertension, une adiposité plus élevée, des troubles métaboliques. Une altération de la prise alimentaire et des préférences pour des aliments hypercaloriques a de nombreuses fois été mise en évidence dans des études expérimentales utilisant des modèles animaux de suralimentation périnatale plus particulièrement chez des modèles murins. Ces modèles consistent généralement à mettre les mères sous régime hypercalorique (riche en graisse et/ou en sucre) pendant la période de gestation et /ou de lactation. Tout comme observé chez l'Homme, les petits issus de ces mères présentent des altérations de leur comportement alimentaire. Ils présentent une augmentation de leur consommation et leur préférence pour le gras (Bayol et al., 2007; Chang et al., 2008; Gugusheff et al., 2013; Naef et al., 2011; Samuelsson et al., 2008; Vucetic et al., 2010a) ainsi qu'une altération de leur séquence de prise alimentaire comme des repas plus longs (Wright et al., 2011). Une liste non exhaustive des travaux de différentes équipes étudiant ces altérations de la prise alimentaire chez différents modèles animaux est synthétisée dans le **Tableau 4**.

L'un des avantages majeurs des études avec des modèles animaux est qu'elles permettent d'isoler les effets d'une exposition à une alimentation maternelle hypercalorique pendant la période prénatale de ceux liés à une exposition postnatale. Il est en effet possible

de faire adopter à la naissance les petits issus de mères sous régime hypercalorique pendant la gestation par des mères qui étaient sous régime sain et inversement (George et al., 2019; Gorski et al., 2006).

**Tableau 4 : Tableau récapitulatif résumant les conséquences d'une suralimentation périnatale sur les préférences et la consommation alimentaire chez différents modèles animaux.**

Espèce animale / Période d'exposition	Nature du régime maternel	Conséquences métaboliques et comportementales	référence
Rat/ gestation	Régime enrichi en gras (50% vs 25%)	↑Préférence pour le gras et prise calorique	Chang et al., 2008
Rat/ gestation et lactation	Régime enrichi en gras (30% vs 5%)	↑Préférence pour le gras ↑Hyperphagie ↑Poids corporel	Naef et al., 2008, 2011 Walker et al., 2008 D'Asti et al., 2010
	Régime enrichi en gras (16% vs 4%) et en sucre (46% vs 28%)	↑Hyperphagie	Kirk et al., 2009
	Régime cafétéria	↑Préférence pour le gras ↑Hyperphagie	Gugusheff et al., 2013 Bayol et al., 2007 Ong and Muhlhausler, 2014
Rat / lactation	Régime cafétéria	↑Nombre prises alimentaires	Wright et al., 2011 George et al., 2019
Souris / gestation et lactation	Régime enrichi en gras (60% vs 12%)	↑Préférence pour le gras	Vucetic et al., 2010a
	Régime obèsogène (16% gras et 33% sucre)	↑Hyperphagie	Samuelson et al., 2008
Cochon / gestation et lactation	Régime enrichi en graisse et en fructose	↑Mémoire et motivation pour aliments palatables	Val-Laillet et al., 2017
Brebis / gestation	Aliments palatable (150% des recommandations NRC)	↑Hyperphagie ↑Poids corporel	Long et al., 2010, 2015 Ford et al., 2009
Primate non humain / gestation et lactation	Régime enrichie en gras (37% vs 15%)	↑Préférence gras et sucre	Rivera et al., 2015 Mc Curdy et al., 2009

Selon les études expérimentales, les conséquences d'une alimentation hypercalorique maternelle ne sont pas les mêmes lorsque cette alimentation est induite pendant la gestation et/ou la lactation. De plus, ces différentes études ne sont pas forcément du même avis sur la période (pré ou postnatale) où l'alimentation maternelle impacte le plus la descendance.

Dans leur étude réalisée chez le rat, Chang et al. montrent que l'exposition à un régime riche en gras (50% *versus* 25%) uniquement pendant la gestation est à la fois nécessaire et

suffisant pour programmer une préférence pour des aliments riches en gras chez la descendance, prédisposant cette dernière à développer une obésité par le biais de l'alimentation (Chang et al., 2008). Au contraire, Gorski et al. montrent que l'exposition à un régime riche en gras (32% *versus* 12%) chez des rates en lactation est suffisante pour augmenter la prise alimentaire pour des aliments hypercaloriques chez la descendance. Dans leur étude, l'exposition pendant la période de gestation seule ne suffit pas, elle doit être complétée par une exposition au régime hypercalorique pendant la lactation afin d'induire un phénotype de suralimentation chez la descendance (Gorski et al., 2006). La majorité des études s'accorderait sur une importance plus grande de l'alimentation maternelle lors de la période postnatale (Bayol et al., 2008; George et al., 2019; Ribaroff et al., 2017; Wright et al., 2011).

Cette programmation de la prise alimentaire s'accompagne par une altération du système dopaminergique.

### **b) ... modifications du système dopaminergique**

Une altération du système dopaminergique est présente à la fois chez des patients souffrant d'obésité et chez des modèles rongeurs d'obésité (Volkow et al., 2011b). Des études cliniques utilisant l'imagerie cérébrale ont révélé une activation plus forte des structures limbiques et du striatum lors de la présentation d'images évoquant des aliments palatables ou lors de la consommation d'un repas chez des individus obèses (Gautier et al., 2000; Stoeckel et al., 2008). L'utilisation de l'imagerie cérébrale a aussi permis de mettre en évidence une diminution des récepteurs de type D2 à la dopamine chez ces individus (Haltia et al., 2007; Stice et al., 2008; Wang et al., 2001). Ces observations cliniques ont été confirmées chez des modèles animaux atteints d'obésité et chez lesquels une modification du niveau d'expression des récepteurs de type D1 et D2 à la dopamine ou du transporteur à la dopamine DAT peut être observée (South and Huang, 2008) tout comme une neurotransmission dopaminergique différente dans le NAc (Davis et al., 2008; Geiger et al., 2009; Green et al., 2011).

Une altération de ce système dopaminergique associée à des préférences alimentaires altérées est également présente chez des modèles rongeurs de suralimentation périnatale. Le **Tableau 5** résume les différentes études utilisant ces modèles.

Malgré quelques résultats contradictoires, une augmentation de l'expression génique des récepteurs de type D1 à la dopamine est observée dans la VTA tandis que dans le NAc on retrouve une expression génique plus faible des récepteurs D2 et des récepteurs D1 de la dopamine. Ces modifications du système dopaminergique dans le NAc peuvent expliquer la

préférence accrue pour le gras observée chez ces animaux. Pour rappel, la dopamine réduit l'excitabilité des neurones MSN possédant le récepteur D2 (Encart n°1 : Dopamine et fonction physiologique). Or l'activation des MSN D2 est associée à une stimulation de la voie indirecte du striatum. Cette activation entraîne un effet inhibiteur sur les boucles cortico thalamiques impliquées dans les mouvements et la prise de décision. Les neurones MSN D2 sont aussi présents dans le NAc. Leur activation est associée à une stimulation de la voie indirecte mésolimbique impliquée dans les processus motivationnels et cognitifs. Un faible niveau de récepteurs D2 associé à une recapture plus importante de la dopamine due à un taux plus important de DAT pourrait donc induire une sur activation de cette voie indirecte par la dopamine libérée par la consommation d'aliments gras. Ce mécanisme pourrait expliquer les difficultés pour arrêter l'ingestion d'aliments.

Dans les études où aucune modification des récepteurs D2, D1 ou de la DAT n'est observée, une préférence accrue pour le gras pourrait s'expliquer par une libération plus forte de dopamine dans le NAc. La dopamine diminue l'excitabilité des neurones MSN D2 de la voie indirecte et augmente celle des neurones MSN D1 impliqués dans la voie directe (Encart n°2 : Striatum et neurones MSN). Un fort taux de dopamine pourrait être à l'origine d'une difficulté à arrêter la consommation d'un aliment plaisant. En effet, des rats issus de mères sous régime iso calorique mais enrichi en gras (30% *versus* 5%) présentent à l'âge adulte (PN90) une expression protéique plus élevée de TH (précurseur de la synthèse de dopamine) dans la VTA ainsi qu'une expression protéique plus élevée de dopamine dans le NAc (Naef et al., 2008). Aucune modification de l'expression protéique des récepteurs D1 et D2 ainsi que de la DAT n'a été observée chez ces rats. Cependant, cette étude ne s'étant pas intéressée à la prise alimentaire pour un aliment palatable, cette proposition de l'action d'une augmentation de la dopamine est donc hypothétique.

Une diminution de la signalisation dopaminergique peut aussi être observée dans le cortex préfrontal de primates non humains nés de mères obèses sous régime enrichi en gras pendant la gestation et la lactation. Une prise alimentaire accrue pour des aliments palatables est présente chez la descendance et s'accompagne d'une réduction des fibres de projections ainsi que des récepteurs D1 et D2 de la dopamine (Rivera et al., 2015). Au contraire, une augmentation du métabolisme dopaminergique dans l'hypothalamus est observable chez des rats adultes âgés de 20 semaines issus de mères sous régime de type cafétéria pendant la lactation. Ces rats présentent une modification de leur séquence alimentaire avec des repas plus petits mais plus fréquents (Wright et al., 2011). Des études ont déjà démontrées une

**Tableau 5 : Tableau résumant les différentes altérations de l'expression des transcrits dopaminergiques observées dans la NAc et la VTA chez la descendance issue de mères suralimentées (études chez modèles rongeurs) (M : étude chez les mâles, F : étude chez les femelles, M/F : étude sans distinction du sexe).**

Espèce / exposition périnatale	exposition postnatale (après le sevrage PN21)	Sexe	Analyse en qPCR de la voie dopaminergique chez la descendance										Comportement alimentaire	Référence	
			VTA					NAc							
			TH	DAT	D1	D2	MOR	TH	DAT	D1	D2	MOR			
Rat SPD/ régime cafétéria 4 semaines avant gestation et jusqu'au sevrage	Juvéniles (adolescence) PN42 (régime cafétéria)	M	-	--	=	=		=	--	=	=	++	Préférence accrue pour le gras (choix-libre)	Ong 2011	
		F	-	--	=	=		=	--	=	=	++			
	Adultes PN90 (régime cafétéria)	M	=	=	=	=		=	++	=	-	--			Préférence accrue pour le gras (choix libre)
		F	=	=	=	=		=	++	=	-	--			
Rat SPD/ régime cafétéria 4 semaines avant gestation et jusqu'au sevrage	Juvéniles (adolescence) PN42 (régime cafétéria)	M	=	=	+	=	=			-	=	=	Préférence accrue pour le sucre mais pas pour le gras (choix libre)	Ong 2014	
		F	=	=	+	=	=			-	=	=			
	Adultes PN90 (régime standard + 3 semaines régime cafétéria)	M	=	=	+	=	=			=	=	=	Pas de différence (choix libre) mais femelles consomment plus de sucre que les mâles		
		F	=	+	+	+	=			=	=	=			
	Adultes 6 mois (régime standard + 3 semaines régime cafétéria à 3 mois d'âge)	M	=	=	=	-	=			=	+	=	Pas de différence à l'âge de 3 mois (choix libre)		
		F	=	=	=	=	=			=	=	=			
Rat Wistar/ régime de type Western diet pendant toute la gestation et jusqu'au sevrage	Adultes PN90 (régime standard)	M		=		=			=	=	=	Pas de différence de motivation pour récompense très sucrée (opérant) mais préférence plus forte pour aliment très palatable (test allée droite)	Romani-Pérez 2017		
Souris C57Bl6/ régime riche en gras 60% 3 mois avant gestation	Adultes 18-24 semaines (régime standard)	M/F	=	++				-	++	--	--	Préférence accrue pour le gras	Vucetic 2010		
Rat SPD/ régime gras pendant dernière semaine de gestation et jusqu'au sevrage	Adultes PN90 (régime standard)	M			=	-				=	=	Motivation plus forte pour récompense grasse mais pas pour le sucre	Naef 2011		

programmation des structures hypothalamiques impliquées dans la prise alimentaire, avec notamment une modification de l'expression génique des neurones hypothalamiques orexigènes NPY/AgRP et anorexigènes POMC/CART chez des animaux issus de mères suralimentées (Chang et al., 2008; Gorski et al., 2006; Kirk et al., 2009). Le réseau homéostatique étant interconnecté avec le système de récompense, la programmation du système dopaminergique va influencer le circuit homéostatique et vice versa, cela conduit au final à une prise alimentaire anormale. Très peu d'études sont réalisées à la fois sur la programmation du circuit homéostatique et sur celle des circuits de la récompense pour étudier le renforcement des perturbations observées de l'un sur l'autre.

De plus, très peu d'études sont réalisées chez la descendance femelle, que ce soit séparément ou en parallèle des études chez les mâles. Cependant des différences dans la prise alimentaire et les préférences ont été observées entre les deux sexes (Gugusheff et al., 2013; Ong et al., 2014). L'alimentation périnatale déséquilibrée semble également impacter différemment l'expression du système dopaminergique selon le genre des individus comme le montre une étude de Ong et al. publiée en 2014 (Ong et al., 2014). Des études complémentaires sur l'impact d'une suralimentation maternelle et son potentiel impact différentiel selon le genre des individus sont nécessaires. Ces études permettraient de voir si l'une de ces deux populations est plus à risque que l'autre et si le facteur sexe de la descendance est un élément important à prendre en compte dans l'étude des circuits de la récompense suite à une malnutrition périnatale.

*La plupart des études avec des modèles animaux se focalisent sur des périodes relativement tardives, âge adulte, sur la programmation des préférences alimentaires. Les travaux menés par Ong et al. mettent en évidence une évolution des préférences alimentaires selon l'âge des individus et qui est corrélée avec une modification du système dopaminergique (Tableau 5). A priori, aucune information n'est à ce jour disponible sur les préférences alimentaires précoces (juste après le sevrage) et leur évolution au cours de la vie des individus après une suralimentation périnatale. De plus, ces différentes études sont focalisées sur l'analyse de l'expression génique et protéique du système mésocorticolimbique. Les conséquences de ces modifications moléculaires sur l'aspect dynamique et fonctionnel (électrophysiologique) des circuits de la récompense ne sont pas documentées dans le cadre d'une suralimentation périnatale.*

## **2- Dénutrition périnatale et altérations du système de récompense**

### **a) Modifications des préférences alimentaires et ...**

Les habitudes alimentaires peuvent contribuer au développement de l'obésité, du diabète et des maladies cardiovasculaires. L'obésité survient lorsque l'apport énergétique dépasse les dépenses énergétiques sur des périodes prolongées. De faibles déséquilibres de cette balance peuvent conduire à d'important gain de poids s'ils persistent sur de longues périodes (Poirier et al., 2006). Ce déséquilibre de l'apport en nutriments, persistant tout au long de la vie, est présent chez les personnes qui sont nées avec un retard de croissance intra-utérin (RCIU) et peut expliquer, au moins partiellement, leur risque accru de développer un syndrome métabolique à l'âge adulte.

#### \*Etudes cliniques :

Des différences de préférences et de consommations alimentaires peuvent être présentes dès la petite enfance (Ayres et al., 2012; Migraine et al., 2013; Oliveira et al., 2015) et persister tout au long de la vie (Portella et al., 2012). Des observations menées dans une cohorte canadienne montrent que les filles nées RCIU sont plus impulsives face à une récompense sucrée dès l'âge de 3 ans (Silveira et al., 2012). De plus, une étude menée chez des enfants nés dans le Colorado montre que même s'ils présentent un apport calorique total identique, les enfants âgés d'une dizaine d'années nés RCIU ont une consommation plus importante de graisses comparativement à des individus nés sans RCIU (Crume et al., 2014). Des études de différents groupes de recherche ont montré que les individus nés avec un RCIU ont des préférences alimentaires spécifiques à l'âge adulte, en choisissant naturellement de manger plus d'aliments riches en glucides et/ou gras que les individus nés sans RCIU (Barbieri et al., 2009; Kaseva et al., 2013; Lussana et al., 2008; Perälä et al., 2012; Stein et al., 2009). Par conséquent, le RCIU est associé à des modifications du comportement alimentaire et des préférences susceptibles de favoriser les changements métaboliques décrits précédemment chez ces individus. Les mêmes observations ont été faites chez des modèles animaux de RCIU.

#### \*Modèles animaux :

Cette altération de la prise alimentaire et des préférences pour des aliments hypercaloriques est retrouvée dans de nombreuses études utilisant des modèles animaux de RCIU. Ces modèles sont majoritairement des modèles murins basés sur une restriction



calorique ou protéique des mères pendant la gestation et/ou lactation chez différentes espèces animales.

Les petits RCIU issus de ces mères présentent une hyperphagie, une altération des rythmes alimentaires, une altération de la survenue de satiété (Breton et al., 2009; Coupé et al., 2009, 2012; Orozco-Sólis et al., 2009) et une préférence accrue pour des aliments riches en gras et/ou sucre palatables (Alves et al., 2015; Bellinger et al., 2004; Coupé et al., 2009, 2012; Dalle Molle et al., 2015; Martin Agnoux et al., 2014; de Melo Martimiano et al., 2015; da Silva et al., 2016). Une liste non exhaustive des travaux de différentes équipes étudiant ces paramètres chez différents modèles animaux est synthétisée dans le **Tableau 6**.

**Tableau 6 : Tableau récapitulatif résumant les conséquences d'une dénutrition périnatale sur les préférences et la consommation alimentaire chez différents modèles murins.**

Espèce animale / Période d'exposition	Nature du régime maternel	Conséquences métaboliques et comportementales	Référence
Rat / gestation	Restriction calorique 70%	Altération des rythmes alimentaires ↑hyperphagie	Breton et al., 2009 Vickers et al., 2000
	Restriction calorique 50%	↑ consommation d'aliments palatables ↑ durée de réponse hédonique	Alves et al., 2015 Dalle Molle et al., 2015 Laureano et al., 2016
	Restriction protéique 8% vs 20%	↑préférence pour le gras Altération des rythmes alimentaires et survenue de satiété	Coupé et al., 2009, 2012 Da Silva et al., 2016 Bellinger et al., 2004, 2006
Rat/ gestation et lactation	Restriction protéique 8% vs 20%	↑hyperphagie, retard de la satiété, taille des repas augmentée, latence pour manger réduite	Orozco-Solis et al., 2009 Fechine et al., 2016 Martin-Agnoux et al., 2014
	Restriction protéique 8.5% vs 18%	↑préférence pour les aliments palatables	Melo-martimiano et al., 2015
Souris / gestation et lactation	Restriction protéique 8.5% vs 18%	↑hyperphagie	Whitaker et al., 2012
	Restriction protéique (22% vs 10%)	↑hyperphagie	Jousse et al., 2014
Souris/ gestation	Restriction calorique 50% dernière semaine de gestation	↑hyperphagie	Manuel-Apolinar et al., 2014

Cette programmation des préférences alimentaires pour des aliments palatables chez les individus nés RCIU est également associée à une altération du système de récompense.

### **b) ... modifications du système dopaminergique et de récompense**

Les modèles animaux permettent de mieux comprendre les mécanismes physiologiques, cellulaires et moléculaires sous-tendant cette modification des préférences alimentaires observée chez les individus nés RCIU et qui renforce le développement de l'obésité. Une altération des structures impliquées dans les processus de récompense peut être observée chez ces modèles.

La réponse dopaminergique suite à la consommation d'un aliment palatable est retardée dans le NAc chez des rats nés de mères dénutries. Le pic de libération de dopamine, mesuré par voltamétrie, apparaît plus tardivement chez ces rats (Laureano et al., 2019). Ce décalage temporel entre la consommation et la libération de dopamine peut aboutir à une surconsommation d'aliments.

Une sensibilité différente à des agonistes des récepteurs dopaminergiques de type D1 et D2 a également été constatée dans l'étude menée par Melo Martimiano et al. chez des rats Wistar dont les mères ont subi une réduction de leur apport protéique (17% *versus* 8%) pendant la gestation et la lactation. Chez ces jeunes rats adultes (PN60), une préférence accrue est observable lors de la présentation d'un aliment palatable. L'injection intrapéritonéale séparée d'agonistes aux récepteurs D1 et D2 à la dopamine réduit la consommation d'aliments palatables que ce soit chez les rats avec une dénutrition périnatale ou les animaux contrôles. Cependant, le pourcentage de réduction de la consommation est différent entre les deux groupes d'animaux : l'injection d'agoniste D1 inhibe moins la quantité de nourriture ingérée chez les animaux dénutris (27% de nourriture *versus* 57% chez les animaux contrôles) tandis que l'injection d'agoniste D2 réduit de 85% la quantité de nourriture ingérée aussi bien chez les rats dénutris que chez les contrôles.

Ces résultats sont en accord avec une autre étude dans laquelle l'injection intrapéritonéale de l'agoniste du récepteur D1 augmente la préférence des souris pour des aliments très palatables (Terry and Katz, 1992) prouvant ainsi que la malnutrition périnatale réduit l'action hypophagique du récepteur D1 à la dopamine. Cela peut être expliqué par une expression génique des récepteurs dopaminergiques D1 dans le NAc de ces animaux dénutris (de Melo Martimiano et al., 2015). Cependant, les agonistes injectés en intrapéritonéal agissent sur tout les récepteurs cérébraux. Les agonistes des récepteurs D1 vont agir sur le NAc mais aussi sur le striatum dorsal et les autres structures exprimant des récepteurs

**Tableau 7 : Tableau résumant les différentes altérations de l'expression des transcrits dopaminergiques observées dans la NAc et la VTA chez la descendance issue de mères dénutries (études chez modèles rongeurs) (M : étude chez les mâles, F : étude chez les femelles, M/F : étude sans distinction du sexe).**

Espèce / exposition périnatale	exposition postnatale (après le sevrage PN21)	Sexe	Analyse en western blot et qPCR* de la voie dopaminergique chez la descendance											Comportement alimentaire	Référence	
			VTA					NAc					PFC			
			TH	DAT	D1	D2	MOR	TH	DAT	D1	D2	MOR	TH			
Rat SPD/ Restriction calorique 50% de G10 jusqu'à la naissance	Adultes PN70-80 (régime standard)	M						+							Préférence accrue pour nourriture sucrée	Alves 2015
		F						+							Pas de différence de préférence	
Rat SPD/ Restriction calorique 50% de G10 jusqu'à la naissance	Adultes PN80 (régime standard)	M						+			-				Taille repas plus grande	Dalle Molle 2015
		F						+			-				Taille repas plus petite	
Rat SPD/ Restriction calorique 50% de G10 jusqu'à la naissance	Nouveau-nés PN1	M/F													Réponse hédonique plus longue (test des mimiques faciales)	Laureano 2016
	Adultes PN90 (régime standard)	M/F														
Rat SPD/ Restriction calorique 50% de G10 jusqu'à la naissance	Adultes PN80 (régime standard + 4jours exposition régime enrichi en gras (30% vs 4.5%))	M						-							Préférence accrue pour le gras	Laureano 2018
Souris C57BL/6J/ Restriction protéique 18% versus 8.5% pendant gestation et lactation	Adultes 18-20 semaines (régime standard)	M	++	+	=	=	++	+	=	=			++		Préférence plus faible pour le goût sucré	Vucetic 2010*
Rat Wistar/ Restriction protéique 17% versus 8% pendant gestation et lactation	Adultes PN120 (régime standard)	M													Préférence accrue pour aliment palatable	Melo Martimiano 2015*

dopaminergiques (PFC, LHA, amygdale,...). Comme le NAc, ces structures sont impliquées dans les processus motivationnels et cognitifs.

Des différences d'expression de la signalisation dopaminergique ont pu être observées dans le NAc, la VTA et le PFC chez différents modèles rongeurs de dénutrition périnatale. Les études qui mettent en évidence ces modifications d'expression géniques et protéiques sont résumées dans le **Tableau 7**. Une augmentation de l'expression génique de la TH dans le NAc est observée dans plusieurs études (**Tableau 7**), cela suggère une libération dopaminergique plus importante dans cette zone. Cette plus grande quantité de dopamine va impacter les neurones cibles et conduire à des comportements alimentaires altérés. Dans l'étude de Vucetic et al., l'expression plus importante du transporteur à la dopamine DAT peut être un mécanisme adaptatif pour compenser une libération plus élevée de dopamine (Vucetic et al., 2010b) (**Tableau 7**). De plus, dans les quelques études qui présentent séparément les données obtenues à la fois chez les descendants mâles et femelles, le genre ne semble pas impacter l'expression du système dopaminergique (Alves et al., 2015; Dalle Molle et al., 2015) bien que de légères différences puissent être observées au niveau du comportement alimentaire (Bellinger et al., 2006; Dalle Molle et al., 2015) (**Tableau 7**).

Une modification de la signalisation dopaminergique est également présente dans l'hypothalamus (**Tableau 7**). De plus, comme pour les modèles de suralimentation maternelle, on observe, chez des modèles de rongeurs de dénutrition maternelle, une modification de l'expression génique et protéique des neurones hypothalamiques impliqués dans la régulation homéostatique de la prise alimentaire (Coupé et al., 2010; Martin Agnoux et al., 2014; Orozco-Sólis et al., 2009; Remmers et al., 2008). L'interconnexion de ce système avec celui de la récompense peut renforcer les variations dopaminergiques observées dans ce dernier et réciproquement.

Plusieurs études ont déjà constaté l'influence d'une alimentation déséquilibrée sur le fonctionnement physiologique de certaines structures cérébrales telles que l'hippocampe. Une modification structurelle et électrophysiologique des neurones des zones CA1 et du gyrus denté de l'hippocampe est retrouvée chez des animaux nés de mères dénutries (Austin et al., 1986; Bronzino et al., 1997; Zhang et al., 2010, 2013). Zhang et al. 2013 ont mis en évidence que les cellules pyramidales de la zone CA1 de l'hippocampe ont une densité d'épines dendritiques plus faible et moins d'entrées synaptiques excitatrices (Zhang et al., 2013). Une différence d'activation de zones cérébrales impliquées dans le système de récompense mésocorticolimbique est également observée chez des rats issus de mères dénutries (da Silva et al., 2016). Dans cette étude utilisant une restriction protéique des mères (17% *versus* 8%),

de jeunes rats adultes (PN70) présentent une augmentation de l'activité du striatum, de l'amygdale et du PVN (immunomarquage cFos) suite à la consommation d'un aliment palatable riche en sucre et en gras pendant une heure.

*Les informations disponibles sur l'impact d'une dénutrition périnatale sur l'expression moléculaire des circuits de la récompense sont parfois contradictoires. La compréhension de l'implication des voies dopaminergiques D1 et D2 est relativement complexe et sa compréhension est encore lacunaire. Des approches intégratives sont également nécessaires afin de mieux comprendre les conséquences des variations d'expression moléculaire observées dans les modèles de dénutrition périnatale. Or, les propriétés électrophysiologiques des neurones MSN du NAc de même que celles des neurones dopaminergiques de la VTA fortement impliqués dans la régulation de la prise alimentaire hédonique sont à ce jour très mal connues chez ces modèles. Leur étude permettrait une meilleure compréhension de la communication au sein de ces circuits et de l'impact de la programmation périnatale sur ce système. De plus la majorité des études concerne l'impact de cette dénutrition périnatale à un âge relativement tardif : des jeunes adultes ou des adultes sont principalement étudiés (**Tableau 7**; da Silva et al., 2016 ; Zhang et al., 2010, 2013). L'ontogénie des structures du système de récompense est relativement peu étudiée. Or une meilleure connaissance de ce système au cours de la vie d'un individu permettrait de mieux définir des périodes clés pour d'éventuelles interventions nutritionnelles afin de «corriger » cette programmation périnatale délétère des habitudes alimentaires.*









## PROBLEMATIQUE, HYPOTHESES ET OBJECTIFS

---

Les individus nés avec une alimentation périnatale déséquilibrée ont un risque plus important de développer une préférence accrue pour des aliments hypercaloriques ce qui augmente le risque de maladies telles que l'obésité, le diabète ou les pathologies cardiovasculaires. Par ailleurs des études chez l'Homme et les autres espèces animales ont montré que les circuits de la récompense sont fortement modulés chez les individus avec des troubles alimentaires. Ces circuits se développent sur une longue partie de la période périnatale. Cependant à ce jour, le fonctionnement et l'organisation des circuits de la récompense suite à une alimentation périnatale déséquilibrée sont peu connus.

Ces observations ont ainsi menées à la **problématique** suivante : Quelle est l'évolution des préférences alimentaires au cours de la vie d'un individu et quels en sont les mécanismes ?

Les **hypothèses** qui ont conduit aux travaux réalisés pendant ce travail de thèse sont principalement centrées sur la régulation de la prise alimentaire par le système de récompense et leur programmation périnatale tout au long de la vie d'un individu. Les hypothèses de mon étude sont donc qu'une malnutrition périnatale pourrait :

- altérer l'anatomie structurale des zones cérébrales des circuits de la récompense
- altérer l'expression génique et protéique de certaines voies de signalisation des circuits de la récompense, en particulier celle de la voie dopaminergique.
- altérer la communication entre les aires cérébrales de par une modification des propriétés électriques des neurones des circuits de la récompense.

Pour vérifier ces hypothèses et répondre à cette problématique, deux modèles rongeurs d'alimentation périnatale déséquilibrée ont été utilisés : un de suralimentation et un de sous nutrition maternelle. Dans notre étude, des rates ont reçu pendant leur gestation et leur lactation soit une alimentation contrôle basique (Chow), soit une alimentation hypercalorique dans le cas d'une suralimentation périnatale ou une alimentation restreinte en protéine dans le cas d'une sous-alimentation périnatale. Différentes expériences ont ensuite été réalisées à différents âges chez les rats issus de ces mères. Les **objectifs** de mes études étaient d'établir l'effet de l'alimentation périnatale sur les préférences alimentaires et de rechercher comment cette alimentation modifie le développement des circuits de la récompense. Des tests de

comportements alimentaires, des analyses neuroanatomiques des neurones dopaminergiques, des analyses de l'expression moléculaire et des analyses fonctionnelles ont été réalisées chez les rats. Ces analyses fonctionnelles sont centrées sur l'étude des neurones MSN du NAc (et non sur les neurones dopaminergiques) car ces neurones vont intégrer les informations du système mésocorticolimbique, les afférences dopaminergiques de la VTA et glutamatergiques du cortex, pour les convertir en action via des projections vers le pallidum ventral et d'autres structures motrices.

Dans un premier temps, l'étude de la programmation périnatale des circuits de la récompense a été réalisée chez le modèle de suralimentation maternelle puis dans un deuxième temps elle a été menée chez le modèle de restriction protéique maternelle. En effet, ces deux modèles présentent une altération du phénotype alimentaire relativement identique, cependant il nous fallait déterminer si les causes physiologiques et mécanistiques sont identiques.





## METHOLOGIE

---

### Modèles animaux utilisés pendant la thèse :

Dans le cadre des deux études réalisées au cours de ma thèse, deux modèles animaux d'alimentation périnatale déséquilibrée ont été utilisés.

Lors de la première étude (projet SweetLipKid), un modèle de suralimentation périnatale a été utilisé afin d'étudier les effets d'une suralimentation maternelle sur la programmation des préférences chez la descendance. Cette suralimentation est réalisée chez des rates Sprague-Dawley primipares et elle est induite par un régime de type « Western-Diet ». Ce régime plutôt modéré et hypercalorique est enrichi en graisse animale (graisse de bœuf : 21% *versus* 5% dans le régime contrôle) et en sucre (saccharose : 30% *versus* 0% dans le régime contrôle) (**Tableau 8**). Il est administré dès le premier jour de gestation et pendant la lactation jusqu'au sevrage (Paradis et al., 2017) (**Figure 23**).

Lors de la deuxième étude (projet PARIMAD), un modèle de restriction protéique a été utilisé afin d'induire un RCIU. Cette restriction est réalisée chez des rates Sprague Dawley primipares. Un régime contrôle (20% de protéines) *versus* un régime dénutri (8% de protéines mais isocalorique) est administré dès le premier jour de gestation et pendant la lactation jusqu'au sevrage (**Figure 23** et **Tableau 8**). L'administration du régime sur une période plus longue permet de couvrir les différentes fenêtres de développement du cerveau. Ce modèle de RCIU est utilisé en routine et bien maîtrisé au sein du laboratoire PhAN (Coupé et al., 2009, 2012; Désir-Vigné et al., 2018; Martin Agnoux et al., 2014, 2015; Ndjim et al., 2017; Tran et al., 2017). Il se caractérise par une réduction du poids de naissance d'environ 10% (Coupé et al., 2012; Tran et al., 2017), une altération des rythmes alimentaires et de la survenue de la satiété (Coupé et al., 2009, 2012; Ndjim et al., 2017), une résistance à la leptine (Coupé et al., 2012), une préférence plus forte pour les aliments gras (Coupé et al., 2009, 2012), une augmentation de l'adiposité (Martin Agnoux et al., 2014), une modification de la composition du lait maternel (Martin Agnoux et al., 2015).

Dans le cadre de ces deux études des rates Sprague-Dawley ont été utilisées. Le choix de cette espèce et de cette souche s'explique par un temps de gestation court et une grande taille des portées. Des manipulations du régime alimentaire lors de la gestation et de la lactation sont bien supportées chez les mères qui continuent à bien s'occuper de leurs petits. Ces animaux non consanguins sont faciles à élever et présentent de bonnes qualités maternelles. De plus, ils sont facilement manipulables lors de la réalisation de tests

comportementaux. Cette souche d'animal est utilisée en routine dans le laboratoire PhAN ainsi que dans de nombreuses équipes de recherches ce qui permet de transposer nos résultats à ceux observés dans d'autres études qui étudient l'effet de l'empreinte nutritionnelle sur le comportement et le devenir métabolique.

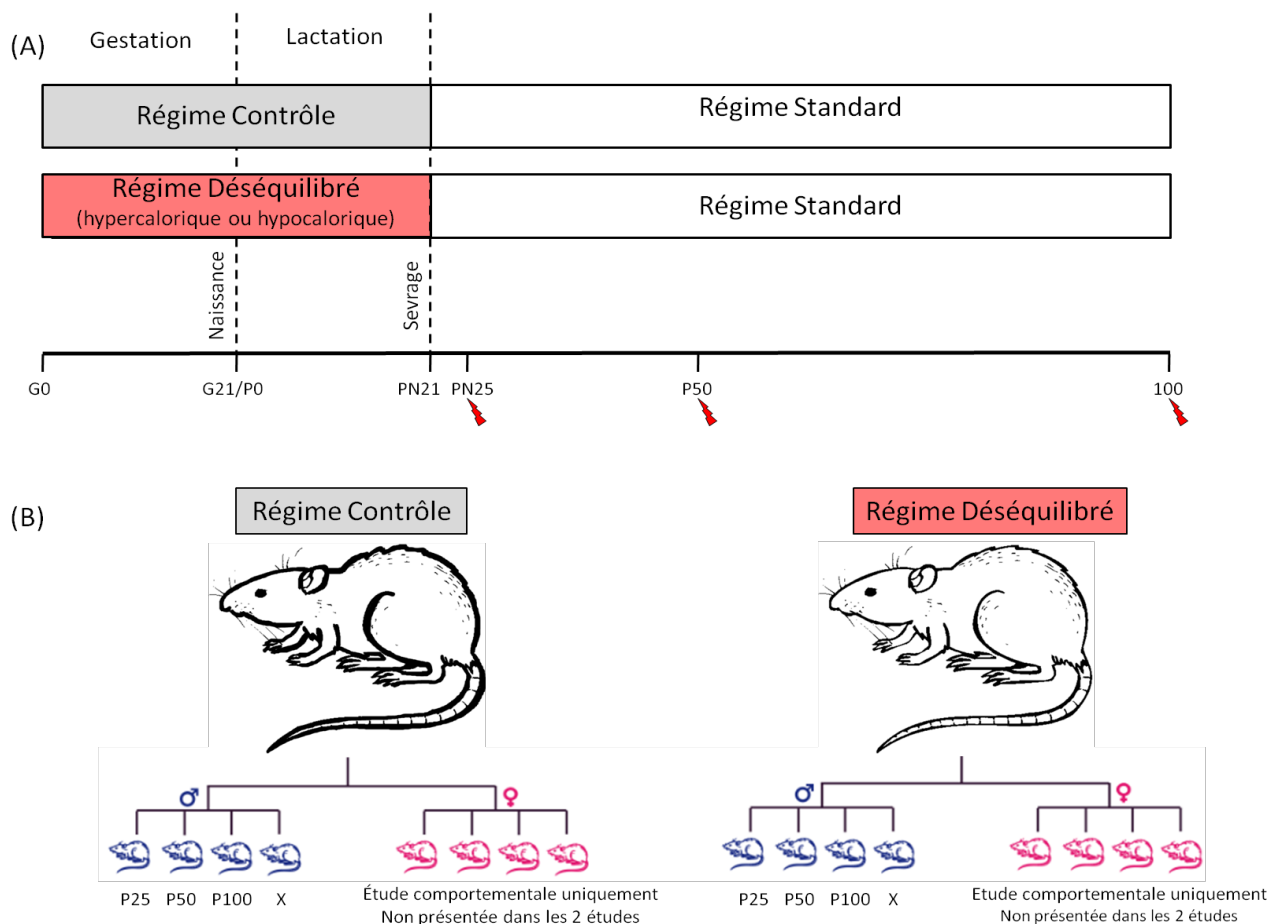


Figure 23 : Représentation schématique de la stratégie expérimentale utilisée lors des deux études (A). A la naissance, les portées sont équilibrées à 8 rats avec un sexe-ratio de 1 : 1 (B).

Tableau 8 : Tableau récapitulatif des différents régimes utilisés dans les deux études d'alimentation périnatale déséquilibrée.

Nutriments	Etude 1		Etude 2		Régime Standard (post sevrage)
	Régime contrôle	Régime hypercalorique	Régime contrôle	Régime restreint en protéine	
Cellulose	4.22	5	5	5	3.9
Lipides	5.06	<b>21.0</b>	7	7	3.1
Saccharose	0	<b>29.45</b>	10	11.9	2.0
Protéines	18.55	22	20	<b>8</b>	16.1
Dextrose	8.43	10	13.2	15.7	12.2
Amidon	57.5	5	39.7	47.3	45.8
Energie totale Kcal/100 g	377.1	<b>466.3</b>	352.7	352.2	301.4

Les tests comportementaux de préférences alimentaires ont été réalisés à la fois chez la descendance mâle et femelle. Cependant pour des contraintes techniques et temporelles, les analyses moléculaires, histologiques et électrophysiologiques se sont focalisées sur la descendance mâle. Un parti pris pour la présentation uniquement de l'ensemble des résultats observés chez la descendance mâle a été décidé dans ce mémoire. L'étude de la descendance femelle serait intéressante à compléter : elle permettrait de voir s'il existe un éventuel effet sexe suite à une alimentation périnatale déséquilibrée et si les mécanismes sont les mêmes. Certaines études expérimentales ont en effet montré des différences de préférence entre les mâles et les femelles (Gusgusheff et al., 2013; Ong et al., 2014).

### **Techniques expérimentales utilisées pendant la thèse :**

Au cours de ces deux études, différentes techniques expérimentales ont été utilisées afin de caractériser les mécanismes sous-jacents aux éventuelles modifications des préférences alimentaires chez la descendance à différents âges suite à une alimentation périnatale déséquilibrée. L'utilisation de ces techniques s'est focalisée sur certaines structures cérébrales des circuits de la récompense comme le NAc et la VTA et sur la voie dopaminergique. Les techniques d'analyse de l'expression moléculaire des gènes, les techniques d'histologie et l'étude fonctionnelle d'électrophysiologie permettent d'appréhender à différents niveaux les variations qui peuvent expliquer les éventuelles différences de comportements alimentaires observées chez les animaux.

Les techniques expérimentales utilisées lors de la deuxième étude diffèrent des techniques utilisées lors de la première étude. Ces différences peuvent être expliquées par l'acquisition et la maîtrise de nouveaux outils au sein du laboratoire entre la réalisation des deux projets. Ces nouveaux outils, en particulier la technique d'électrophysiologie, permettent une étude encore plus approfondie des mécanismes sous-jacents aux préférences alimentaires chez la descendance suite à une alimentation périnatale déséquilibrée. Cette technique d'électrophysiologie est la technique de choix qui va nous permettre de vérifier si les modifications transcriptionnelles observées ont une réalité fonctionnelle au niveau des circuits de la récompense.

Le **Tableau 9** synthétise les différentes techniques expérimentales utilisées dans les deux études. Ce tableau décrit brièvement les techniques utilisées et leur choix dans le cadre de l'étude.

**Tableau 9 : Tableau récapitulatif des techniques expérimentales utilisées au cours des deux études.**

<b>Etude (projet)</b>	<b>Etude 1 : Suralimentation périnatale des mères (projet SweetLipKid)</b>	<b>Etude 2 : Dénutrition périnatale des mères (projet PARIMAD)</b>
<b>Modèle expérimental</b> Alimentation périnatale déséquilibrée (gestation + lactation) ( <b>Figure 23</b> )	Suralimentation des mères avec régime enrichi en graisses et en sucres <i>versus</i> régime contrôle ( <b>Tableau 8</b> )	Restriction protéique des mères 8% <i>versus</i> 20% ( <b>Tableau 8</b> )
<b>Tests comportementaux</b> Préférences alimentaires	Test de préférence de boissons (boisson grasse (huile de maïs) <i>versus</i> boisson neutre contrôle) Affranchissement de l'aspect calorique, étude en collaboration avec le CSGA de Dijon sur les bourgeons du goût	Test de libre choix de nourriture (aliment standard <i>versus</i> aliment hypercalorique) Aspect hédonique avec prise en compte de l'apport calorique.
<b>Analyse plasmatique</b>	Dosage plasmatique (test Elisa) de l'insuline, la leptine, de la glycémie, des triglycérides circulants (en cours de finalisation dans le modèle de restriction protéique). Analyse de l'évolution plasmatique d'hormones périphériques qui modulent la régulation cérébrale de la prise alimentaire	
<b>Prélèvements structures cérébrales</b> (NAc, VTA, hypothalamus)  <b>Analyses moléculaires de l'expression génique</b>	Analyse de TLDA et TaqMan (96 gènes) dans les différentes structures cérébrales prélevées. Etude simultanée de différentes familles de gènes impliquées dans la plasticité et la prise alimentaire	Analyse Dge RNA seq (11 000 gènes) et TaqMan sur marqueurs dopaminergiques. Analyse exhaustive des variations géniques et identifications des familles de gènes les plus modulées. Analyse PCR pour étude plus détaillée de l'abondance de certains marqueurs dopaminergique.



		Maîtrise de la technique de Dge RNA seq récente au sein du laboratoire, technique moins coûteuse que la technique de TLDA.
<b>Immunohistochimie</b> (analyse neurones dopaminergiques)	Immunomarquage de la tyrosine hydroxylase Comptage du nombre de neurones dans la VTA et quantification des fibres dopaminergiques dans le NAC (corrélation avec données moléculaires)	Problème de conservation des échantillons
<b>Electrophysiologie</b>	Technique non opérationnelle au sein du laboratoire lors de la réalisation du projet	Technique de patch-clamp des neurones MSN du NAC sur tranches de cerveau. Analyse fonctionnelle des propriétés actives, passives et des informations reçues par ces neurones. Etude d'une structure clé des circuits de la récompense où de nombreuses modifications d'expression géniques ont été observées.
<b>Immunohistochimie</b> (analyse du ratio neurones D1/D2)		Quantification grâce à un marquage c-FOS du nombre de neurones MSN de type D1 ou D2 dans la zone étudiée en électrophysiologie. Evaluation de la balance D1/D2 (voie directe/indirecte) pour mieux appréhender les résultats électrophysiologiques







## RESULTATS EXPERIMENTAUX

---



## **RESULTATS 1<sup>ère</sup> PARTIE : SURALIMENTATION PERINATALE ET PROGRAMMATION DES PREFERENCES ALIMENTAIRES**

---

### **Article 1 :**

**Perinatal western diet consumption leads to profound plasticity and GABAergic phenotype changes within hypothalamus and reward pathway from birth to sexual maturity in rat.**

(Publié dans *Frontiers in Endocrinology* en 2017)







# Perinatal Western Diet Consumption Leads to Profound Plasticity and GABAergic Phenotype Changes within Hypothalamus and Reward Pathway from Birth to Sexual Maturity in Rat

## OPEN ACCESS

Julie Paradis<sup>1</sup>, Pierre Boureau<sup>1</sup>, Thomas Moyon<sup>1</sup>, Sophie Nicklaus<sup>2</sup>, Patricia Parnet<sup>1\*</sup> and Vincent Paillé<sup>1\*\*</sup>

### Edited by:

Sebastien G. Bouret,  
University of Southern  
California, United States

### Reviewed by:

Sophie Marie Steculorum,  
Max Planck Institute for  
Metabolism Research Group of  
Neuronal Control of Metabolism,  
Germany

Susanne E. la Fleur,  
University of Amsterdam,  
Netherlands

### \*Correspondence:

Patricia Parnet  
parnet@univ-nantes.fr;  
Vincent Paillé  
vincent.paille@univ-nantes.fr

<sup>†</sup>These authors are co-last author.

### Specialty section:

This article was submitted to  
Neuroendocrine Science,  
a section of the journal  
Frontiers in Endocrinology

Received: 27 June 2017

Accepted: 11 August 2017

Published: 29 August 2017

### Citation:

Paradis J, Boureau P, Moyon T,  
Nicklaus S, Parnet P and Paillé V  
(2017) Perinatal Western Diet  
Consumption Leads to Profound  
Plasticity and GABAergic Phenotype  
Changes within Hypothalamus  
and Reward Pathway from Birth  
to Sexual Maturity in Rat.  
*Front. Endocrinol.* 8:216.  
doi: 10.3389/fendo.2017.00216

<sup>1</sup>UMR 1280 Physiologie des Adaptations Nutritionnelles (PhAN), INRA, Université de Nantes, Institut des Maladies de l'Appareil Digestif (IMAD), Nantes, France, <sup>2</sup>UMR 1324 Centre des Sciences du Goût et de l'Alimentation (CSGA), INRA, CNRS, Université de Bourgogne, Dijon, France

Perinatal maternal consumption of energy dense food increases the risk of obesity in children. This is associated with an overconsumption of palatable food that is consumed for its hedonic property. The underlying mechanism that links perinatal maternal diet and offspring preference for fat is still poorly understood. In this study, we aim at studying the influence of maternal high-fat/high-sugar diet feeding [western diet (WD)] during gestation and lactation on the reward pathways controlling feeding in the rat offspring from birth to sexual maturity. We performed a longitudinal follow-up of WD and Control offspring at three critical time periods (childhood, adolescence, and adulthood) and focus on investigating the influence of perinatal exposure to palatable diet on (i) fat preference, (ii) gene expression profile, and (iii) neuroanatomical/architectural changes of the mesolimbic dopaminergic networks. We showed that WD feeding restricted to the perinatal period has a clear long-lasting influence on the organization of homeostatic and hedonic brain circuits but not on fat preference. We demonstrated a period specific evolution of the preference for fat that we correlated with specific brain molecular signatures. In offspring from WD fed dams, we observed during childhood the existence of fat preference associated with a higher expression of key gene involved in the dopamine (DA) systems; at adolescence, a high-fat preference for both groups, progressively reduced during the 3 days test for the WD group and associated with a reduced expression of key gene involved in the DA systems for the WD group that could suggest a compensatory mechanism to protect them from further high-fat exposure; and finally at adulthood, a preference for fat that was identical to control rats but associated with profound modification in key genes involved in the  $\gamma$ -aminobutyric acid network, serotonin receptors, and polysialic acid–NCAM-dependent remodeling of the hypothalamus. Altogether, these data reveal that maternal WD, restricted to the perinatal period, has no sustained impact on energy homeostasis and fat preference later in life

even though a strong remodeling of the hypothalamic homeostatic and reward pathway involved in eating behavior occurred. Further functional experiments would be needed to understand the relevance of these circuits remodeling.

**Keywords:** reward, DOHaD, food preferences, nutrition,  $\gamma$ -aminobutyric acid, TaqMan low-density array

## INTRODUCTION

Early life environment and events are now well recognized to contribute to health and disease predisposition later in life (1–3). The concept of metabolic imprinting has been proposed to describe how changes in the nutritional and hormonal environment during perinatal period can predispose the offspring to obesity and its associated pathologies later on. A significant issue of our occidental way of life is overnutrition as a consequence of the consumption of energy dense food. Indeed, individuals who are exposed to maternal intake of this type of food are at higher risk to develop obesity and metabolic syndrome (4, 5). Many studies have shown that maternal high-fat diet (HFD) through gestation and suckling has a long-term effect on offspring metabolism (6–8). In addition to pathways implicated in metabolic regulation, brain reward systems also play an important role in feeding behavior (9, 10). Mesolimbic dopamine (DA) neurotransmission, intensively studied in the context of reward and addiction, is altered in diet-induced obesity in both humans (11–13) and animals (14–16). DA projections develop, for a large part, postnatally (17), and therefore their development may be affected by early diet. Over the past few years, experiments on rodents evidenced that maternal HFD intake enhance hedonic feeding in offspring (18, 19). Even though this observation involved some changes in the DA system function (20–22), limited data are available concerning the ontogeny and the remodeling of the reward pathways during early life (21). Moreover whether and how the non-DA signaling part of the reward system such as the GABA ( $\gamma$ -aminobutyric acid) system could be affected by the perinatal nutritional stress is not documented. Indeed, GABA neurons seem to play a key role in reward and aversion. Ventral tegmental area (VTA) GABA neurons receive similar pattern of input from different brain areas (23), and recent optogenetic-based behavioral studies highlight the major role of VTA GABA in conditioned place aversion (24) and in reward consummatory behavior (25). Nucleus accumbens (NAc) is mainly constituted by the projection of the GABAergic medium spiny neurons and acts as a limbic–motor interface integrating signals arising from the limbic system and turning them into action *via* output to the ventral pallidum (VP) and others motor effectors (26). And finally, the hypothalamus that is constituted by numerous GABA connections in LH (27) and arcuate nucleus, integrates signals of hunger and satiety (10).

This study aims at identifying the influence of maternal western diet (WD) intake in the rat offspring from birth to sexual maturity (i) on fat preference (ii) on gene expression profile of the DA system, the GABAergic system and the plasticity of hypothalamus, and (iii) on the neuroanatomical/architectural changes of the mesolimbic dopaminergic networks for the same period. We therefore assessed, on a longitudinal study (from

weaning, P25, to sexual maturity, P45 and adulthood, P95), the effect of maternal WD on body weight growth and adipose tissue development of offspring kept under regular chow after weaning. Concomitantly, we performed a fat preference test followed by a dedicated transcriptomic analysis and subsequent principal component analysis (PCA) of a selection of markers for food intake, choice and motivation regulatory systems. Our results significantly enriched the recent results focusing on nutritional programming of the DA system.

## MATERIALS AND METHODS

### Ethics Statement

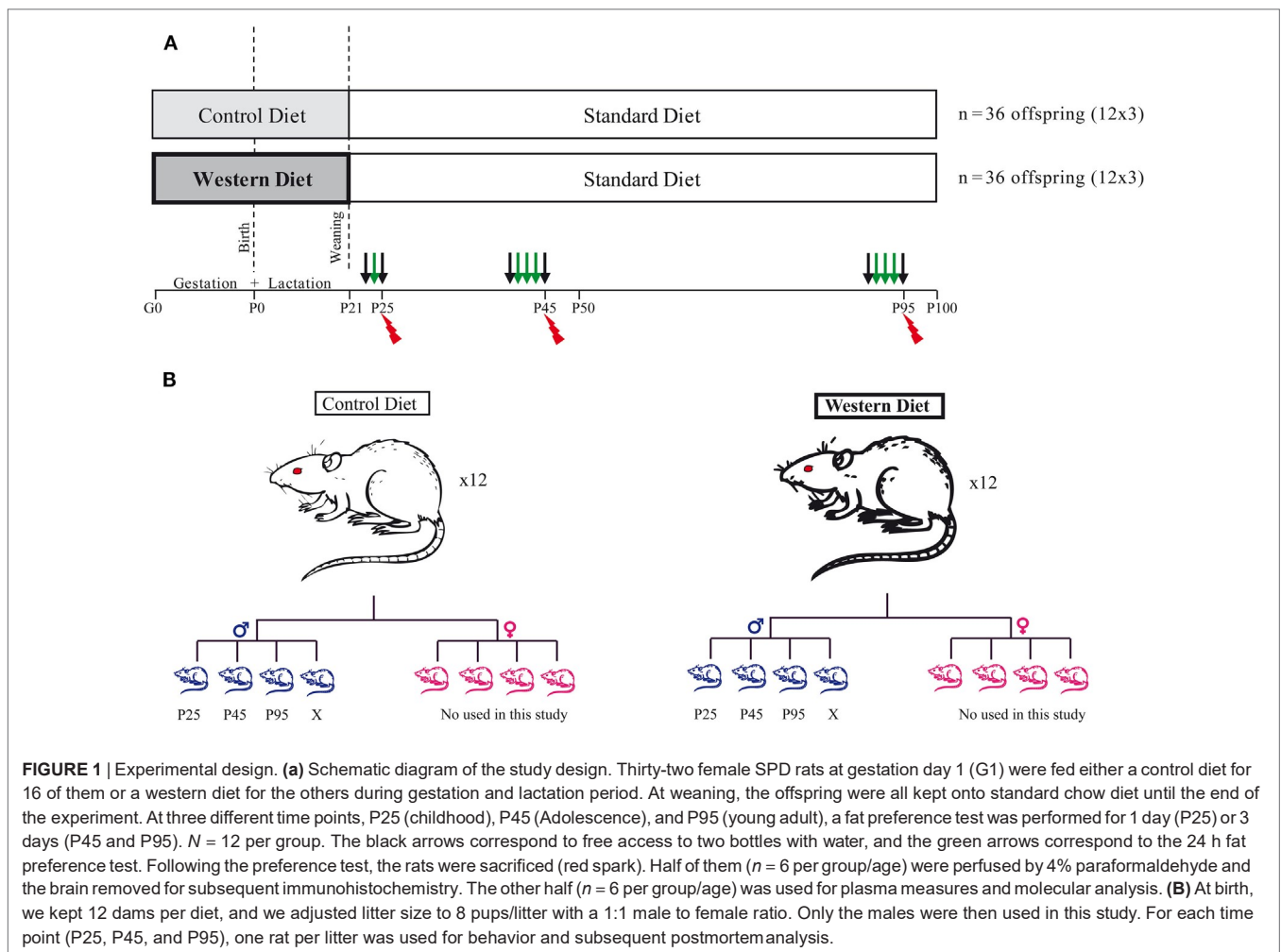
All experiments were performed in accordance with the guidelines of the local animal welfare committee, the EU (directive 2010/63/EU), the Institut National de la Recherche Agronomique (Paris, France), and the French Veterinary Department (A44276). The experimental protocol was approved by the institutional ethic committee and registered under reference APAFIS 8666. Every precaution was taken to minimize stress and the number of animals used in each series of experiments.

### Animals and Diets

Animals were maintained in a 12 h/12 h light/dark cycle in a  $22 \pm 2^\circ\text{C}$  with food and water *ad libitum*. Thirty-two female Sprague-Dawley rats (bodyweight: 240–290 g) at gestation day 1 (G1) were purchased directly from Janvier (Le Genest Saint Isle, France). They were housed individually and fed either a control diet (CD) (5% beef fat and 0% sucrose) for 16 of them or a WD (21% beef fat and 30% sucrose) for 16 of them during the gestation and lactation periods (see **Table 1**: diet composition in percent kcal from ABdiet Woerden, The Netherlands). At birth, litter size was adjusted to eight pups per litter with a 1:1 male to female ratio. We kept 12 out of 16 dams with a litter composed of 4 males and 4 females for each group. At weaning (P21), the offspring born to CD and WD dams were kept onto standard chow until the end of the experiment (**Figures 1A,B**). Pup body

**TABLE 1** | Diet composition in percent kcal from each component of the maternal diets administered during gestation and lactation and standard diet for offspring.

Nutriments	Control diet	Western diet	Standard diet
Cellulose	4.22	5.0	3.9
Fat	5.06	21.0	3.1
Sucrose	0.0	29.45	2.0
Casein	18.55	22.0	16.1
Dextrose	8.43	10.0	12.2
Starch	57.5	5.0	45.8
Total energy, kcal/100 g	377.1	466.3	290



weight was recorded at birth and thereafter every day at 10:00 a.m. until P21 (weaning). After weaning and until the end of the experiment, rats were weighted every 3 days. We present data on male offspring only. Female rats were used for another study (Figure 1).

### Behavior (Two-Bottle choice Test)

Three critical developmental periods were studied (P21 to P25: juvenile, P41 to P45: adolescence and P91 to P95: young adult). 24 male pups ( $n = 12$  per group) were randomly selected and placed in an individual cage to perform a two-bottle choice free test (Figures 1A,B) (28–30). This test was used to specifically study the attractiveness toward fat taste by dissociating it from the sweet taste and as much as possible from the metabolic effect of calories intake. Indeed, 1% corn oil solution consumption is associated with an intake of 0.09 kcal/ml only. After one day of habituation to the presence of two bottles, the test was carried out over 2 days at P25 and over 4 days at P41 and P91 (Figure 1A). In details, at weaning (P21), 24 pups were housed individually for 2 days (Figure 1A): day 1, habituation phase, day 2, rats were given a two-bottle free choice between an emulsion of 1% corn oil in 0.3% xanthan gum (Sigma Aldrich, St. Quentin Fallavier, France)

and xanthan gum solution (0.3%). At P41 and P91, 24 pups were used and two-bottle free choice was proposed for three consecutive days. The consumption of xanthan gum solution and taste solution (corn oil 1%) was recorded daily at 11:00 a.m. for 3 days (P45 and P95). The position of the two bottles was daily inverted to prevent position preference bias. The fat preference score was calculated as the ratio of “fat solution” volume consumed to the total volume consumed in 24 h. All rats were maintained under standard chow diet throughout the behavioral test.

### Tissues Collection and Blood Sampling

The day after the last day of the two-bottle free choice test, half of the rats ( $n = 6$  per group) were rapidly euthanized between 09:00 and 12:00 a.m. by  $\text{CO}_2$  inhalation. Blood was collected in tubes with EDTA (Laboratoires Léo SA, St Quentin en Yvelines, France) and centrifuged at 2,500 g for 15 min at 4°C. Plasma was frozen at  $-20^\circ\text{C}$ . Organs and individual retroperitoneal fat depot were dissected and weighted. The brain was rapidly removed and placed in a brain matrix (WPI, Sarasota, FL, USA rat 300–600 g). First the hypothalamus was dissected [according to Paxinos’s atlas coordinates:  $-1.0$  to  $-4.5$  mm from Bregma (31)] then, for each rat, two coronal slices of 2 mm thickness at the level of NAc

and another one at the level of the VTA were obtained. Samples of the right and the left NAc and the right and the left VTA (four samples in total per animal) were rapidly obtained using two different biopsy punches (Stiefel Laboratories, Nanterre, France) (diameter of 4 mm for the NAc and 3 mm for the ventral mid-brain). The samples were snapped frozen in liquid nitrogen and stored at  $-80^{\circ}\text{C}$  for subsequent determination of gene expression by TaqMan low-density array (TLDA).

The other rats ( $n = 6$  per group) were deeply anesthetized with pentobarbital (150 mg/kg i.p.) and perfused with a transcardial physiological saline perfusion followed by ice-cold 4% paraformaldehyde in phosphate buffer (PB), pH 7.4. The brains were rapidly removed, immersed in the same fixative for 1 h at  $4^{\circ}\text{C}$ , and finally stored in 25% PB sucrose for 24–48 h. The brains were then frozen in isopentane at  $-60^{\circ}\text{C}$ , and finally stored at  $-80^{\circ}\text{C}$  until use. The NAc, hypothalamus and VTA were cut into 20  $\mu\text{m}$  serial coronal sections with a cryostat (Microm, Microtech, Francheville, France). Two or three series of 10 glass slides containing 4–6 sections were performed for each brain area. For each glass slide the serial sections are spaced of 200  $\mu\text{m}$  (Figure 6).

## Biochemical Plasma Analyses

EDTA plasma collected on P25, P45, and P95 rats were used to measure plasma glucose, NEFA (non-esterified fatty acids), insulin, and leptin. Glucose and NEFA were measured using colorimetric enzymatic reactions with specific kits (glucose and NEFA PAP 150 kits, BioMérieux, Marcy-l'Étoile, France). Hormones were assayed with specific ELISA kits following the manufacturer's instructions for insulin and leptin (rat/mouse insulin ELISA kit, rat leptin ELISA kit, Linco Research, St. Charles, MO, USA).

## Immunohistochemistry

Glass slides containing serial VTA and NAc sections were first blocked for 3–4 h and then incubated overnight at  $4^{\circ}\text{C}$  with a mixture of the following antibodies: mouse anti-NeuN (1:500; IgM; Millipore Bioscience Research Reagents, Merck, USA) and rabbit anti-TH (1:1,000; Millipore Bioscience Research Reagents, Merck, USA). After incubation with primary antibodies and subsequent washing with PB, sections were incubated in a mixture of secondary antibodies: Alexa 488 conjugated donkey anti-mouse IgM and Alexa 568-conjugated donkey anti-rabbit IgG (1:500; Invitrogen, ThermoFisher Scientific, Waltham, MA, USA) for 2 h. Sections were mounted in superfrost plus gold slides (ThermoFisher Scientific, Waltham, MA, USA), air-dried, and coverslipped with ProLong™ Gold antifade reagent (Invitrogen, ThermoFisher Scientific, Waltham, MA, USA).

## TH Neurons Count in VTA

For each rat, TH-positive cells were counted as previously described (32) at three different rostrocaudal levels of the VTA: at the level of the exit of the third nerve (distance relative to Bregma:  $-5.3$  mm), 200  $\mu\text{m}$  rostral and 200  $\mu\text{m}$  caudal to this level (Figures 6A). For the left and the right side, a digitized picture comprising the whole VTA from the accessory terminal tract medially to the lateral border of the mesencephalon was obtained

using  $\times 40$  magnification of a NanoZoomer-XR Digital slide scanner C12000 (Hamamatsu, Japan). A line was drawn around the perimeter of the VTA for each section. The boundaries were chosen by examining the shape of the cells and referring to the Paxinos and Watson atlas. A dopaminergic neuron was defined as a NeuN(+)/TH(+) immunoreactive cell body with clearly visible nucleus. Using the NIH Image J software (cell counter plugin), the NeuN(+)/TH(+) cells were counted by two different persons with no knowledge of the animal groups. Split-cell counting errors were corrected using the formula of Abercrombie (32), where  $N = n[t/(t + d)]$  ( $N$  = total number of cells;  $n$  = number of cells counted;  $t$  = section thickness; and  $d$  = cell diameter), and this correction factor was 0.65. Data are expressed as mean [NeuN(+)/TH(+) in left and right VTA]  $\pm$  SEM.

## TH Fiber Density in NAc

The TH protein content in the dopaminergic nerve terminals of the NAc was estimated by anatomical densitometric analysis of TH immunolabeled sections. The TH fibers density was quantified at three arbitrary levels along the rostrocaudal axis of the NAc (Bregma 2.20, 1.70, and 1.20 mm) (Figure 6B). Briefly, digitized picture comprising the whole striatum and NAc obtained using  $\times 40$  magnification of a NanoZoomer-XR Digital slide scanner C12000 (Hamamatsu, Japan) were obtained. For a given NAc, a line was drawn around the whole nucleus to define the area of optical density (OD) measurement (Figure 6B). The obtained value was normalized with the OD value measured from a circular zone drawn on the corpus callosum (a region not stained for TH immunohistochemistry) of the same section using NIH Image J software. Data are expressed as a mean of the OD ratio (OD value in NAc/OD value in corpus callosum of the three sections)  $\pm$  SEM.

## Gene Expression by TLDA and TaqMan

RNA was isolated from snap-frozen NAc, VTA-enriched samples, and hypothalamus, using the NucleoSpin RNA/protein kit (Macherey-Nagel, Hoerd, France). Total RNA was submitted to DNase digestion following the manufacturer's instructions, the quantity was estimated by the 260/280 nm UV absorbance, and the quality was assessed using the Agilent 2100 Bioanalyzer System, the RNA integrity number (RIN) was then calculated. Samples with a RIN below 8 were discarded. One microgram of total RNA was reverse transcribed into cDNA using High capacity RT kit (Applied Biosystems, Foster City, CA, USA) in a total volume of 10  $\mu\text{l}$ .

As previously described (33), the TLDA is a 384-well micro-fluidic card on which 384 simultaneous real-time PCRs can be performed (Applied Biosystems, Foster City, CA, USA). We used a specifically designed TLDA made to cover different gene families relevant to plasticity and regulation of food intake. Each custom card was configured as  $2 \times 4$ -sample loading lines containing  $2 \times 48$  reaction chambers (reference: 96a). A 92-gene set (Table S1 in Supplementary Material) and four housekeeping genes (18S, Gapdh, Polr2a, and Ppia) were studied. Real-time PCR was carried out using Life Technologies TaqMan reagents and run on ABI Prism 7900HT sequence detection system (Applied Biosystems, Foster City,

CA, USA). Raw fluorescence data were collected through the PCR using the SDS 2.3 software (Applied Biosystems, Foster City, CA, USA), which further generated threshold cycles Ct with automatic determination of both baseline and threshold. After filtering using ThermoFisher cloud App (ThermoFisher, USA) to discriminate aberrant PCR runs, the assays per sample were  $n = 6$  ( $n = 5$  for WD group at P25). The data were then analyzed with ThermoFisher Cloud App (ThermoFisher, USA) for relative quantitation. Relative quantitation of gene expression (RQ) was based on the comparative Ct method using the equation  $RQ = 2^{-\Delta\Delta Ct}$ , where  $\Delta\Delta Ct$  for one gene target was its own Ct variation subtracted from a calibrator sample and normalized with an endogenous control. Precisely, we determined the most stable housekeeping gene using geNorm algorithm (ThermoFisher Cloud App RQ, ThermoFisher, USA). Among the four housekeeping genes, Gapdh was defined as the endogenous control for NAc and hypothalamus, and Ppia for VTA and this was true for all samples from the three time periods analyzed. Graphic representation of genes expression was manually designed to assign one color for a 10% increment of gene expression relative to the CD group. Significant variation, using non-parametric Wilcoxon signed-rank test, was noted with an asterisk.

## Statistical Analysis

Results are expressed as mean  $\pm$  SEM in tables and figures. Mann–Whitney non-parametric test was used for the analysis of Body weight at different time points, Fat preferences, and OD ratio obtained from the immunohistochemistry.

To assess the significance of the 3 days fat preferences, we performed a column statistic analysis for each day. For each group, consumption of fat solution and control solution was tested using the non-parametric Wilcoxon's signed-rank test. We compared the preference mean value with the hypothetical value of 50% (dotted red line). Significant variation was noted with a red asterisk. We used the same test for the qPCR RQ value analysis; we compared the mean RQ value with the hypothetical value of 1. Significant variation was noted with an asterisk (Figure 4).

For the plasma sample analysis, we performed a non-parametric Mann and Whitney test. The number of TH-positive cells was analyzed with a two-way ANOVA and the  $p$  value was calculated. Because of the multiplicity of the implemented tests, a Bonferroni *post hoc* correction was applied only followed this test. Statistical analysis was performed using Prism 6.0 software (GraphPad Software Inc., La Jolla, CA, USA).

An unsupervised PCA was first performed on 130 parameters (TLDA, behavior, and plasma data) at different time point for each brain biopsy punches (VTA, NAc, and hypothalamus) to visualize the general structure of the data set (i.e., three global PCA per time point). PCA can be defined as the orthogonal projection of the data onto a lower dimensional linear space, such that the variance of the projected data is maximized in the subspace. We first filtered out genes that are not expressed or slightly expressed (Figure 5). Values for offspring from CD fed dams and from WD fed dams appeared in different colors in individual PCA plots to visualize if these two experimental

groups are well separated by the unsupervised PCA components. This analysis segregates the groups of genes that are differentially expressed between the two groups of offspring. Subsequently, focused PCAs were done on different cluster of mRNA markers: plasticity (cell adhesion, cytoskeleton, neurotrophic factor, synaptogenesis, and transcription regulatory), DA pathway, GABAergic pathway, epigenetic modulators (histone deacetylase and histone acetyl transferase). These focused PCAs allow one to visualize simultaneously the correlation between maternal diets and some markers and correlations among specific family genes. A qualitative scale was used for the analysis of the PCA and focused PCA: +++: very good separation; ++: good separation with one rat on the wrong side of the PCA separation; +: quite good separation with two rats (one of each group) on the wrong side, -: no clear separation.

## RESULTS

### Body Weight and Growth

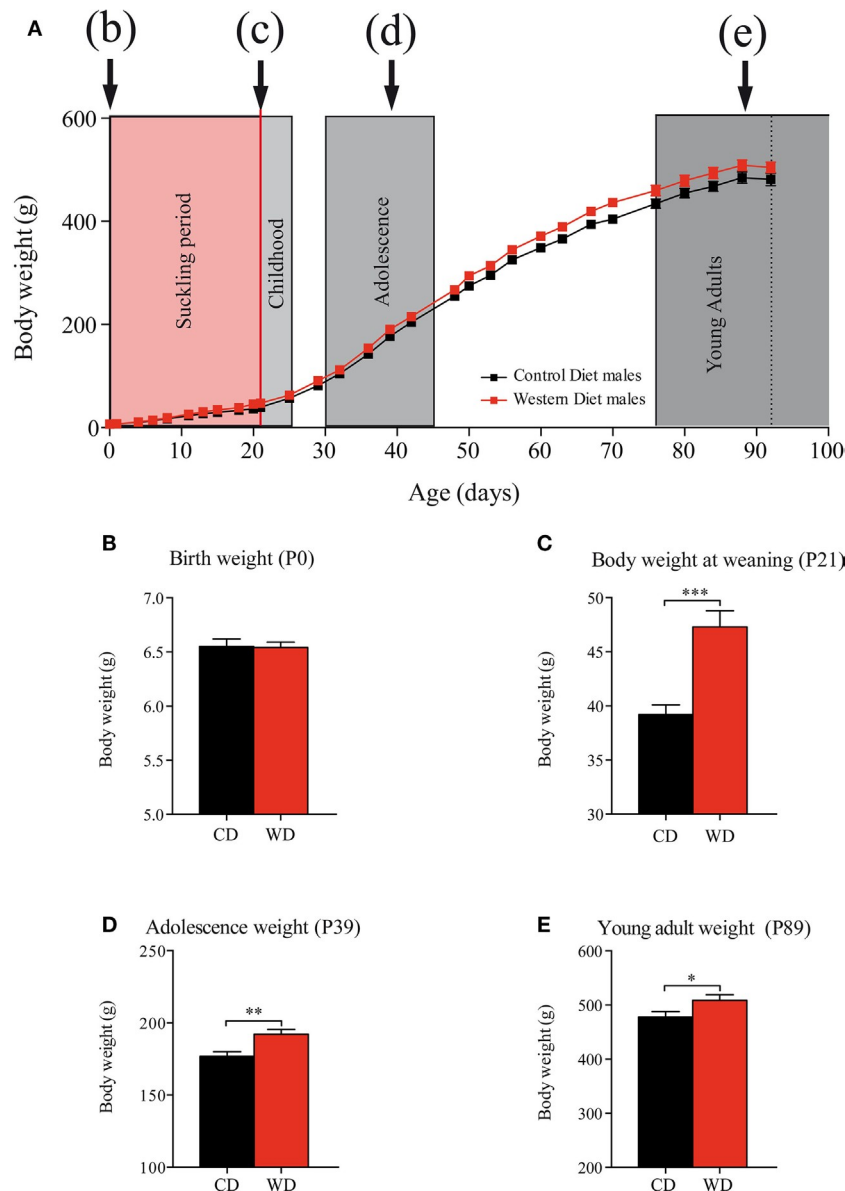
Maternal WD intake during gestation (from G1 to G21) did not affect pups body weight at birth (Figure 2) (CD:  $6.55 \pm 0.07$  g vs WD:  $6.54 \pm 0.05$  g  $p = 0.9232$ ) (Figures 2A,B). Body weight gain from birth to weaning was 21% higher in offspring born from WD dams than offspring from CD dams with a body weight significantly higher at weaning in offspring born from WD dams ( $36.19 \pm 0.90$  g vs  $47.32 \pm 1.48$  g  $p < 0.001$ ) (Figure 2C). From weaning to the end of the experiment (P95), the rats were fed with standard chow diet and body weight remained higher for the offspring from WD dams than from CD dams offspring. In details: during adolescence (P39) (Figures 2A,D), CD:  $176.8 \pm 3.3$  g vs WD:  $192.2 \pm 3.3$  g  $p = 0.0016$  and at P93 (young adult) (Figures 2A,E) CD:  $478 \pm 9.9$  g vs WD:  $508.6 \pm 10.3$  g  $p = 0.0452$ .

### Hormones and Metabolic Markers at Different Time Period

Plasma leptin, insulin, glucose, and NEFA concentrations were measured at P25, P45, and P95. At all ages, plasma glucose, NEFA and leptin levels of WD offspring were not statistically different from CD offspring (Table 2,  $n = 6$  per group). We observed a significant increase in fat deposition (retroperitoneal fat mass ratio) on offspring from WD fed dams at P25 only ( $p = 0.0327$ , Mann and Whitney test).

### Impact of Perinatal WD on Fat Preference from Weaning to Adulthood

To explore the impact of WD on fat preference, we used a two-bottle choice paradigm at three different time points during growth. This test was used to study specifically the preference for fat taste by avoiding as much as possible the metabolic effect of its ingestion. We showed that differences in "extra" calorie intake from the bottle (at P25, P45, and P95) are not statistically significant between groups (Figures S1A–C in Supplementary Material). Moreover the difference in consumption of 1% corn oil solution results in an increase of calorie by 1% for WD rats at P25 (WD: 4.9% vs CD: 3.9% of calories ingested) and 0.5%



**FIGURE 2** | Evolution of offspring body weights from birth to adulthood. **(a)** Body weight day 0 to day 100. Suckling period in red and postweaning periods **(c)** childhood, **(d)** adolescence, and **(e)** young adults in gray. On growth curve, male offspring from control diet (CD) fed dams are represented by black squares and male offspring from western diet (WD) fed dams by red squares. **(B)** Birth weight (Mann and Whitney test  $p = 0.9232$ ). **(c)** Body weight at weaning (MW test,  $***p < 0.001$ ). **(D)** Adolescence body weight (MW test,  $**p = 0.0016$ ). **(e)** Young adult body weight (MW test,  $*p = 0.0452$ ). Data are expressed as mean  $\pm$  SEM.

for CD rats at P45 (WD: 2% vs CD: 2.5% of calories ingested) (Figures S1D–F in Supplementary Material). At P25, pups from CD dams have no preference for fat ( $44.87 \pm 9.8\%$ ,  $p = 0.339$ ); on the opposite WD rats present a preference for fat ( $75.12 \pm 8.04\%$ ,  $p = 0.039$  following Wilcoxon signed-rank test, red asterisk). Moreover there is a statistical difference between the two groups with  $p = 0.0347$  (Mann and Whitney test, black hash tag) (Figure 3A).

At P45 and P95, the two groups have a significant preference for fat, i.e., significantly different from the theoretical value of 50% (at P45, CD:  $80.68 \pm 2.2\%$   $p = 0.0005$  and WD:

$78.07 \pm 3.25\%$   $p = 0.0005$ ; at P95, CD:  $74.84 \pm 8.4\%$   $p = 0.0425$  and WD:  $69.42 \pm 8.9\%$   $p = 0.109$  following Wilcoxon signed-rank test, red asterisk) (Figure 3A). The values for the two groups were undistinguishable following one day of taste presentation (at P45  $p = 0.7857$  and at P95  $p = 0.9171$  Mann–Whitney test) (Figure 3A).

To know how the rats regulate their fat consumption over time, we repeated the fat presentation for three consecutive days at P45 and P95 (Figures 3B,C). Interestingly at P45, only males from WD dams progressively lost the preference for fat solution (Figure 3B) (third day:  $53.12 \pm 8.36\%$   $p = 0.851$  following

Wilcoxon signed-rank test). However, at P95 (adult age) all animals preferred the fat with no evolution during the 3 days test (**Figure 3C**).

**TABLE 2 |** Retroperitoneal fat mass ratio and plasma dosage: glucose; insulin, NEFA, and leptin.

		control diet (n = 6)	Western diet (n = 6)
Glucose (g/l)	P25	1.320 ± 0.036	1.427 ± 0.083
	P45	1.474 ± 0.030	1.461 ± 0.033
	P95	1.349 ± 0.037	1.344 ± 0.042
Insulin (ng/ml)	P25	0.853 ± 0.157	0.831 ± 0.190
	P45	3.585 ± 0.598	1.885 ± 0.484
	P95	4.602 ± 1.544	3.630 ± 0.555
NEFA (g/l)	P25	0.993 ± 0.082	1.460 ± 0.276
	P45	0.669 ± 0.033	0.627 ± 0.041
	P95	1.024 ± 0.101	1.023 ± 0.115
Leptin (ng/ml)	P25	1.593 ± 0.150	1.822 ± 0.499
	P45	4.227 ± 0.565	5.536 ± 0.611
	P95	8.888 ± 0.824	7.956 ± 0.852
Retroperitoneal fat ratio	P25	0.002 ± 0.000	0.004* ± 0.000
	P45	0.009 ± 0.000	0.012 ± 0.002
	P95	0.018 ± 0.001	0.0021 ± 0.003

The results are expressed as mean ± SEM.

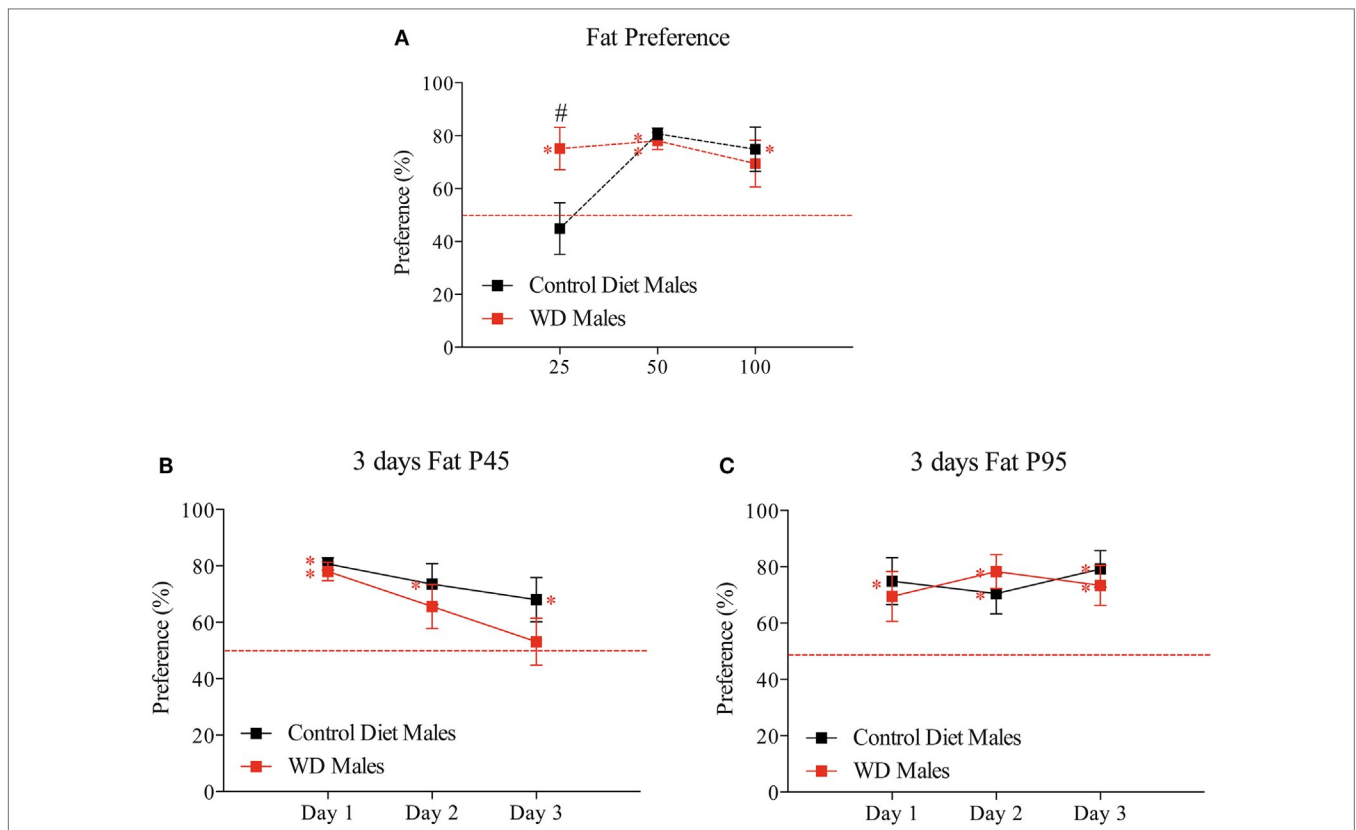
\*Significant difference at  $p < 0.05$ .

In summary, in this model, we observed, at early stage (childhood), a preference for fat in rat fed by WD dams with a progressive disinterest over time during adolescence. We observed no difference between the two groups of rats in adulthood.

## Molecular Signature of Brain Plasticity and GABA Circuits Remodeling in the Hypothalamus and Reward Pathways

To determine whether maternal WD intake during gestation and lactation has an impact on the hypothalamus and reward pathways of the offspring, we measured the relative expression of several key factors of brain plasticity, brain modeling, and markers of neuronal circuits implicated in food intake and epigenetic regulators. We used TLDA to analyze their abundance in different brain area (i.e., hypothalamus, VTA, and NAc) (Table S1 in Supplementary Material) at the three time periods. Screening was performed after the two-bottle choice tests at P25, P45, and P95 (**Figure 1**) on six males born from WD fed dams and six males born from CD fed dams.

At P25 in hypothalamus, five genes from thirteen different categories displayed a significantly lower mRNA expression level mainly in plasticity markers and GABA markers ranging between -20% (Gfap) and -40% (Gabra5) in pups from WD fed



**FIGURE 3 |** Developmental evolution of fat preference from weaning to adulthood. **(a)** First day fat preference at P25, P45, and P95. Different sets of animals were used at each time point ( $n = 6$ /group/time point). **(b)** Three consecutive days of fat preference on the same set of animals at P45. **(c)** Three consecutive days of fat preference on the same set of animals at P95. Male offspring from control diet fed dams are represented by black squares and male offspring from western diet (WD) fed dams by red squares. Data are expressed as mean ± SEM, red asterisk  $p < 0.05$  Wilcoxon signed-rank test to test if one group values differs from a hypothetical value of 50% corresponding to the absence of preference and black #  $p < 0.05$  Mann and Whitney test to test if two group values differ at a time period.

dams compared with rats from CD fed dams. In reward pathway biopsies (VTA and NAc), two genes displayed a statistical higher mRNA expression levels (D2R and Gabra1), i.e., DA signaling and GABA receptors and one gene a lower expression (Hcrtr2) (i.e., orexin 2 receptor) in NAc, whereas four genes displayed a significantly higher mRNA expression level (Map2, Gabara1, Hcrtr1, and Hcrtr2) (i.e., plasticity markers, GABA receptors and serotonergic receptors) in VTA (Figure 4).

At P45 in hypothalamus, five genes from thirteen different categories displayed a lower mRNA expression level ranging between -20% (Fos) and -50% (FosB) in pups from WD fed dams compared with rats from CD fed dams. At P45 in reward pathway biopsies, four genes displayed a higher mRNA expression level (Gfap, Dat, Cck2r, and Kat5) and two genes a lower expression (Fos and FosB) in NAc whereas three genes displayed a lower mRNA expression level (Arc, FosB, and Th) and one gene a higher level (Gabrg2) in VTA.

At P95 in hypothalamus, 20 genes from thirteen different categories displayed a higher mRNA expression level ranging between +20 and +40% (Syta4 to Gjd2) and 3 genes displayed a lower mRNA expression (FosB, D1r, and Gabarb1) in pups from WD fed dams compared with rats from CD fed dams. At P95 in reward pathway biopsies, 12 genes displayed a higher mRNA expression level ranging between +20 and +40% (Syn1 to Hcrtr1) and 1 gene a lower expression (Th) in NAc, 6 genes displayed a higher mRNA expression level (Ncam1, Gja1, Gjd2, Gabra5, Htr1a, and Htr1b), and 6 genes displayed a lower mRNA expression level (Cntf, Igfl, Fos, Socs3, Gabrb2, and Hdac3) in VTA.

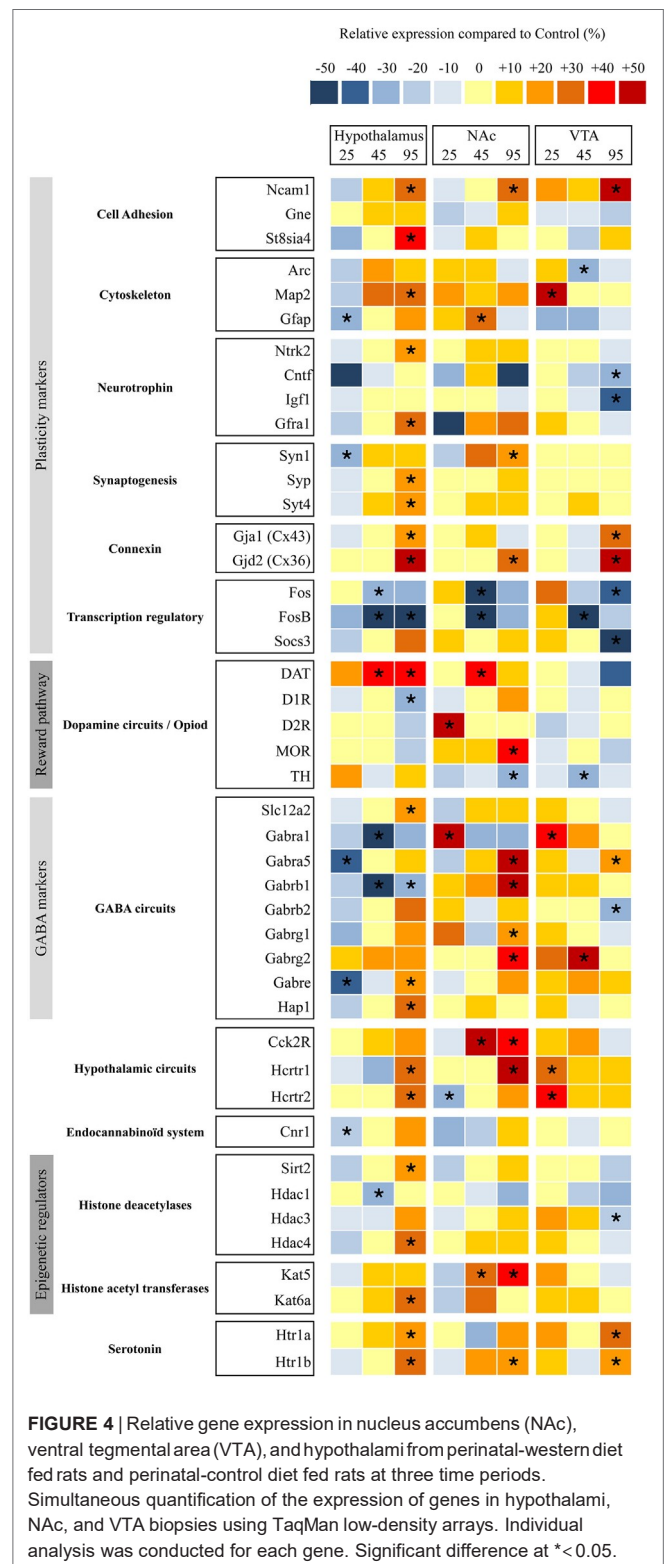
We then performed three unsupervised PCA corresponding to the three brain biopsies using all the quantified parameters (i.e., plasma dosage, behavioral data and mRNA expression variations). A clear separation of the two groups was obtained only at P95 for NAc and VTA (Table 3).

According to the PCA correlation circle and the TLDA data (representing the majority of the variables included in this PCA), we defined the gene families that could be responsible for the segregation and performed a focused PCA (Figures 5A,B, for example). The focused PCA revealed that at P25 DA markers in NAc and plasticity markers in hypothalamus could separate the two groups of offspring (Table 3 for summary). No such discrimination was then obtained at P45. However, the same analysis at P95 revealed that the different markers of the GABA system in NAc and hypothalamus, plus the plasticity markers (in hypothalamus, NAc and VTA) and epigenetic regulators (only in NAc) contribute to separate the two groups of animals (Figure 5; Table 3).

This analysis reveals the long-lasting influence of perinatal diet on GABAergic markers as well as plasticity and epigenetic markers in both the homeostatic and the reward pathway implicated in feeding behavior.

## Immunohistochemistry of TH Cells Confirmed Transcript Analysis

Because we observed some variation in TH mRNA in NAc and VTA at the various developmental periods, we aimed at correlating these results with TH immunostaining. The



**FIGURE 4** | Relative gene expression in nucleus accumbens (NAc), ventral tegmental area (VTA), and hypothalamus from perinatal-western diet fed rats and perinatal-control diet fed rats at three time periods. Simultaneous quantification of the expression of genes in hypothalamus, NAc, and VTA biopsies using TaqMan low-density arrays. Individual analysis was conducted for each gene. Significant difference at \* < 0.05.

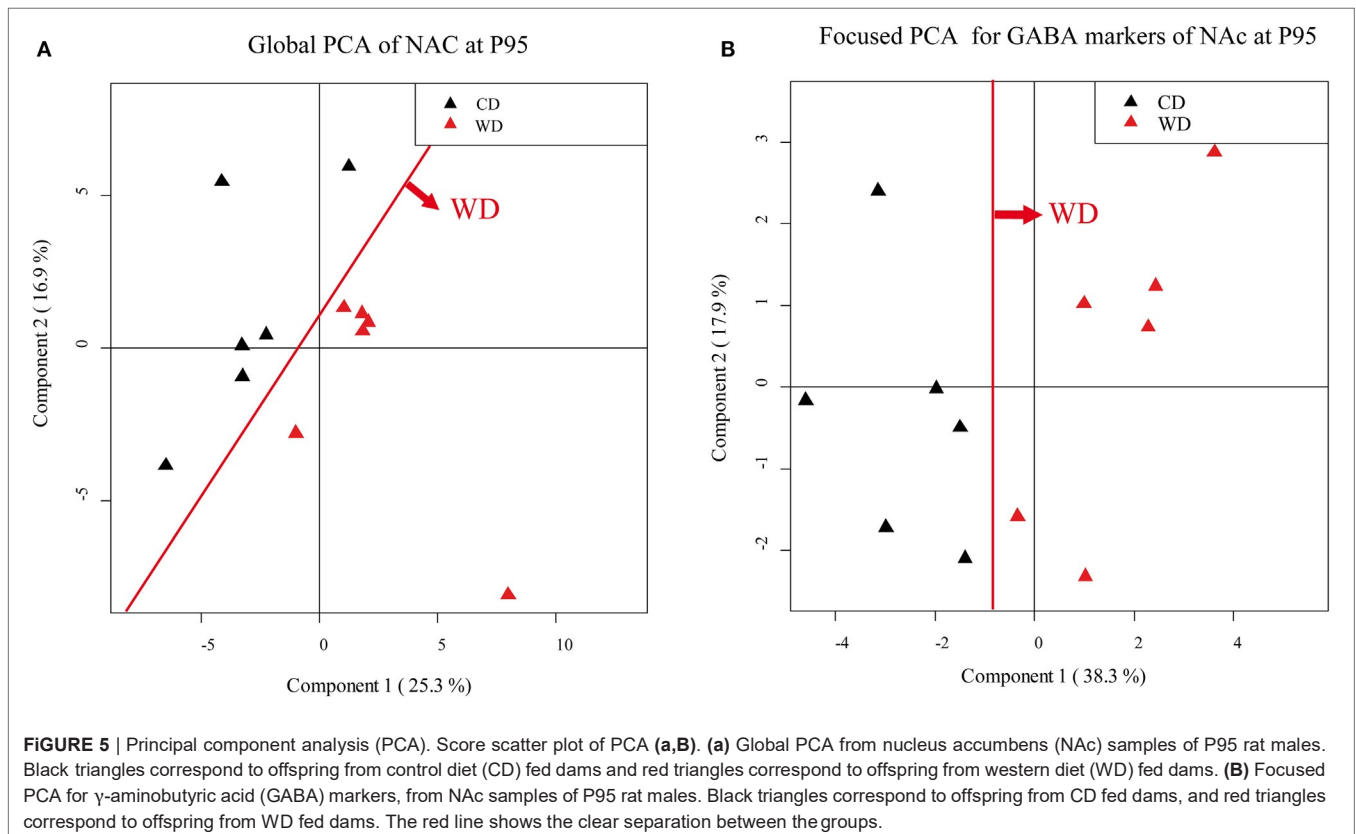
number of TH/NeuN positive cells was analyzed in the VTA where dopaminergic cell bodies are located and the OD of TH immunolabeling was quantified in the nerve endings located in the NAc. TH (+) cells were less abundant in the VTA of WD



**TABLE 3** | Principal component analysis (PCA) synthesis: qualitative analysis of PCA group separation for global PCA and focused PCA.

	Pca					
	P25		P45		P95	
	global Pca	Focused Pca	global Pca	Focused Pca	global Pca	Focused Pca
Nucleus accumbens	-	Dopamine++	-	-	+++	$\gamma$ -Aminobutyric acid (GABA)+++; epigenetic+, plasticity+
Ventral tegmental area	-	-	-	-	++	Epigenetic++, plasticity+
Hypothalamus	-	Plasticity++	-	-	-	GABA+++; plasticity+

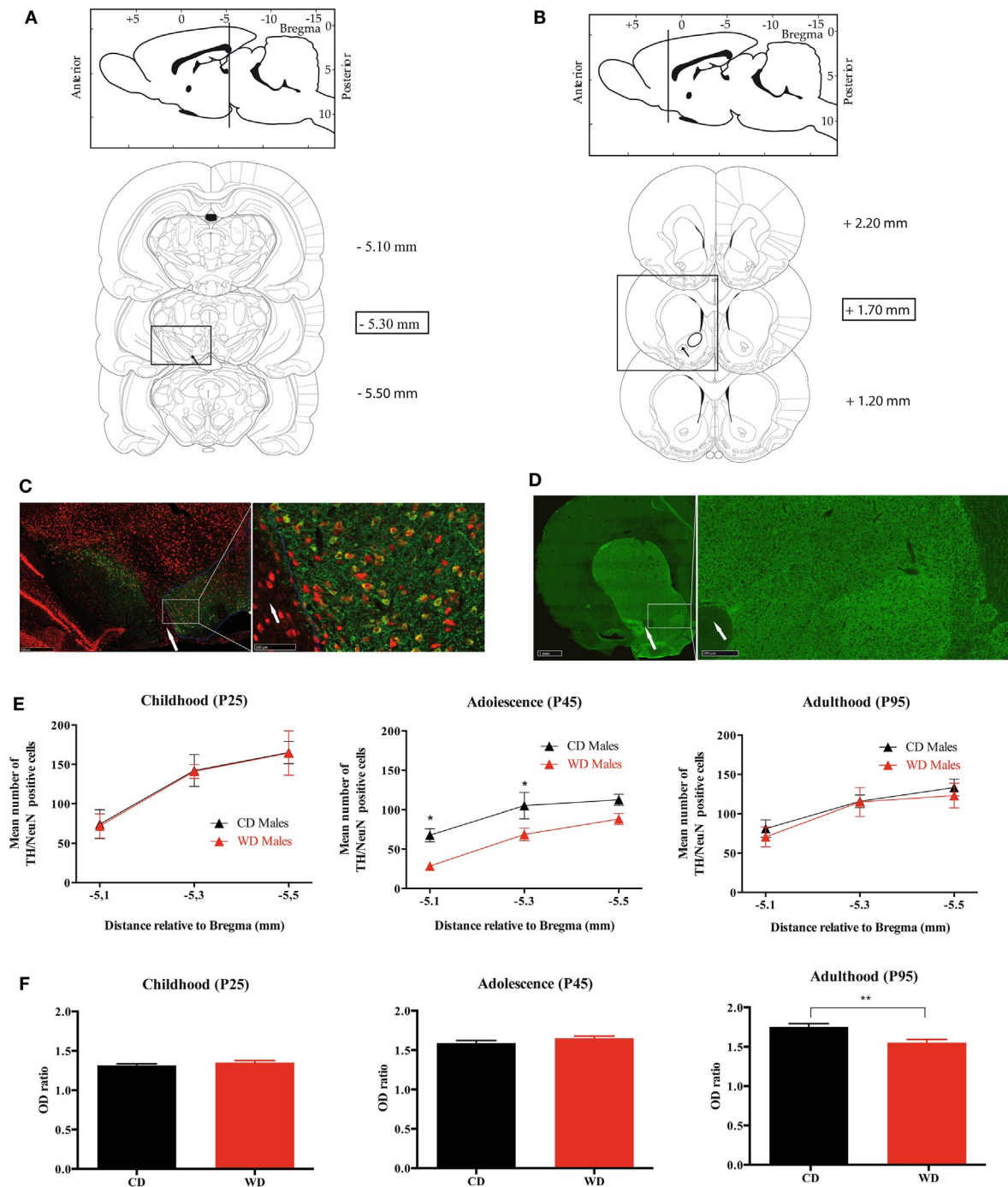
A qualitative scale was used for the analysis of the PCA and focused PCA: +++: very good separation; ++: good separation with one rat on the wrong side of the PCA separation; +: quite good separation with two rats (one of each group) on the wrong side, -: no clear separation.



compared to CD rats at P45 only (Figures 6A,C,E; Figure S2A in Supplementary Material). There was no significant interaction between section level and the TH/NeuN quantification at the three periods (P25  $p = 0.9991$ , P45  $p = 0.9026$ , and P95  $p = 0.9170$ ). At P45 only, a statistical difference was obtained between the two offspring groups ( $p = 0.0002$ ) (Figure 6E). In addition, we observed no difference in OD of TH immunostaining in the NAc at P25 and P45 between the two groups (OD ratio values at P25:  $1.314 \pm 0.022$  in CD vs  $1.351 \pm 0.026$  in WD,  $p = 0.2681$ ; OD ratio values at P45:  $1.589 \pm 0.033$  in CD vs  $1.651 \pm 0.027$  in WD,  $p = 0.1542$ ). However, a significant decrease of OD of TH nerve endings was found in NAc from WD group at P95 (OD ratio values at p95:  $1.752 \pm 0.041$  in CD vs  $1.550 \pm 0.046$  in WD,  $p = 0.0037$ ) (Figures 6B,D,F; Figure S2B in Supplementary Material).

## DISCUSSION

In this study, we hypothesized that maternal perinatal overnutrition will influence the program of development of reward pathways involved in energy homeostasis, food choice, and food intake of the offspring. We extensively examined the impact of maternal WD intake from birth to weaning on GABA, serotonin, and DA pathways of specific brain areas (VTA, NAc, and hypothalamus) in the offspring, from childhood to adulthood. Our results suggest that the use of a diet, rich in fat and sweet, strictly restricted to the perinatal period has an impact on early fat preference (childhood) in the offspring correlated with change in gene expression profile and neuroanatomical/architectural changes of the mesolimbic dopaminergic networks. However, when the offspring were kept under chow diet, we observed



**FIGURE 6 |** Quantification of TH/NeuN positive neurons in ventral tegmental area (VTA) and TH density fibers in nucleus accumbens (NAC) from weaning to adulthood in offspring from western diet (WD) or control diet (CD) fed dams. **(a)** Scheme from Paxinos and Watson's atlas. Upper panel: sagittal view of the antero-posterior level of the VTA. Lower panels: the three rostrocaudal levels quantified for TH (+)/NeuN(+) immunostaining. The black arrow shows the exit of the third nerve that is used as anatomical landmark. The scale on the right corresponds to the rostrocaudal section localizations in millimeters from Bregma. **(b)** Scheme from Paxinos and Watson's atlas. Upper panel: sagittal view of the antero-posterior level of the NAC. Lower panels: the three rostrocaudal levels quantified for TH fibers density immunostaining. The scale on the right corresponds to the rostrocaudal section localizations in millimeters from Bregma. **(c)** Photomicrograph of TH/NeuN immunostaining at the level of the VTA, -5.30 mm from Bregma. Red labeling is for NeuN, and green one for TH. The white arrow shows the exit of the third nerve. The white circle delimitates the VTA localization. **(d)** Photomicrograph of TH immunostaining at the level of the NAC, +1.70 mm from Bregma. Green labeling is for TH. The white arrow shows the anterior commissure. **(e)** Three graphs (childhood, adolescence, and adulthood) of TH/NeuN quantification at three rostrocaudal levels of the VTA. Black triangles indicate the mean counts from the VTA of the CD dams offspring and the red triangles indicate the mean counts from the VTA of the WD dams offspring. \*Significant difference at  $p < 0.05$ . **(f)** Three graphs (childhood, adolescence, and adulthood) of TH fibers density at three rostrocaudal levels of the NAC. Black plots indicate the mean optical density (OD) ratio of the CD dams' offspring, and the red plots indicate the mean OD ratio of the NAC WD dams' offspring. \*\*Significant difference at  $p < 0.01$ .

in adolescent WD fed rats a progressive loss of attractiveness toward fat that was correlated with a reduced expression of genes of the DA system and a slight reduction of TH-positive neurons in the VTA. Later in life fat preference was not different between groups even though an important plasticity of the GABAergic networks and of the energy homeostasis network of the hypothalamus was identified in rat from WD fed dams (**Figure 7**).

The first impact of perinatal-WD intake that we observed in this study is an increased body weight of the offspring at weaning but no difference at birth. Indeed, animals of the WD group gain 21% more weight than CD at the end of the suckling period. Previous studies have provided conflicting results regarding change in birth weight for offspring from WD fed dams: a higher body weight (19, 34), a lower body weight (18, 21, 35) or no difference (6, 22). Our data are in line with a recent meta-regression analysis (36) conducted on 171 experimental publications that concluded that maternal HFD exposure did not affect offspring birth weight but induced an increased body weight at the end of the lactation period. The higher body weight of the WD offspring probably reflects a change in milk composition and/or milk production that has been illustrated in previous publications (37, 38). In accordance with their higher body weight, the retroperitoneal fat ratio of the WD offspring was significantly higher than that of the CD offspring at the end of the suckling period (P25, **Table 2**), which is also consistent with previous studies (18, 21). However, the higher adiposity did not persist at P45 and P95, and other metabolic parameters as insulin, NEFA, and glucose plasma were not different between groups. Our results demonstrated that without a clear maternal obesity during gestation and lactation, the diet by itself is not sufficient to induce lasting metabolic effects in the offspring (22, 39, 40).

It has been reported that perinatal HFD intake positively correlate with offspring preference for palatable food (41). In our study, we performed a longitudinal study aiming at testing fat preference on offspring that are weaned on regular chow.

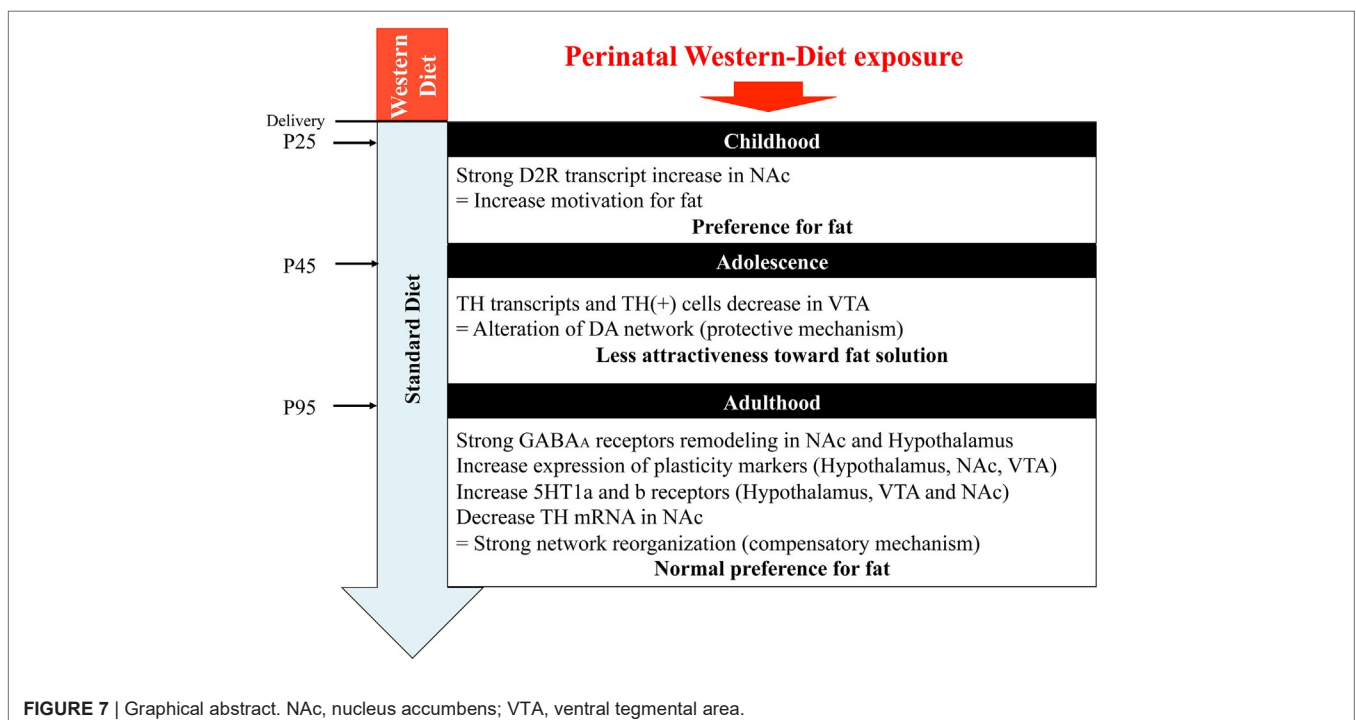
### Impact of Perinatal WD on Childhood (after Weaning)

Rodents pups eat solid food 19–20 days after birth (42) when their cerebral reward pathways are not yet mature (17). It was therefore very interesting to study their very early preference for fat and correlate this early preference with brain transcripts analysis. Just after weaning, we observed a preference for fat in WD offspring that was not evidenced in CD rats. This is in line with others reports showing a link between perinatal malnutrition and palatable food preference and a low preference for fat at early age for control rats (43).

The global PCA did not allow discriminating the group of pups in respect to maternal diet at that age. However, when a targeted PCA, restricted to DA markers, was performed, we obtained a good segregation of the groups. Indeed, there is a marked increase in the expression of the D2 receptor mRNAs in the NAc in WD pups. This postsynaptic D2 overexpression in the NAc could be partly involved in a higher motivation for fat (44). Few other transcripts are modified in WD pups compared to CD pups, such as an increase of alpha 1 GABAA subunit in NAc and VTA and a decrease of alpha 5 GABAA subunit in the hypothalamus that suggests a reorganization of GABAA receptors in these nuclei.

### Impact of Perinatal WD on Adolescence

At P45, we observed a similar high-fat preference for both groups on the first day of presentation but, interestingly, the



WD rats progressively lost their interest for fat after repeated presentation. The adolescence is a critical period of neurobehavioral reorganization necessary for life-long cognitive processing (45), and various studies showed a marked vulnerability to detrimental cognitive effect of a fat diet (46–48). This result is in apparent contradiction with previous work of the group of Muhlhauser (21, 35) in which juvenile rats (6 weeks) showed a clear preference for junk food. However, in their publications the experimental paradigm was different since the rats had free access to both standard chow and junk food from weaning to the sacrifice (6 weeks).

Concomitantly, we measured an increase of *Dat* mRNA in the NAc and a decrease of *Th* mRNA in the VTA that was confirmed by the immunohistochemistry that showed a reduced TH (+) cells number in the VTA of WD rats. After an elevated transcriptomic activity for the DA system at weaning, the reduced activity at P45 may explain the low interest for the palatable food observed in our WD rats. It should also be noted that the systematic decrease of *Fos* and *FosB* mRNA expression in the various nuclei that we analyzed could be a mark of a reduced cerebral activity after maternal WD exposure.

Adolescent WD rats showed a more rapid disinterest for fat that is opposite to their earlier behavior. The use of a “normal” diet during childhood seems to “protect” them toward an exaggerated fat preference at adolescence. On the contrary when rats have free access to junk food after weaning, as in Ref. (21, 35), they demonstrate at adolescence a strong preference for fat. This result suggest that 3 weeks chow diet after weaning could have reprogrammed the circuits and make the adolescent offspring less sensitive to an acute fat challenge.

### Impact of Perinatal WD on Adults

Adult rats no longer displayed difference of preference for fat, even after repeated fat presentation as already described (22, 35). Concomitantly, we observed a decrease in *Th* mRNA and protein in the NAc, and a tendency for a reduced expression of *Dat* mRNA in the VTA. Naef and coworker (20) already reported a low activity of the DA system in adult rats fed in perinatal period with an HFD, with a blunted DA response to amphetamine measured with microdialysis and an increase motivation for fat reward (see table that summarized recent qPCR data on this model, Table S2 in Supplementary Material). One limitation of TH quantification (mRNA and immunohistochemistry) in NAc comes from the fact that NAc cells could also express *Th* mRNA and protein and then could bias the DA fibers quantification (49, 50). However, the use of TH immunostaining in NAc mainly revealed the dense axon terminals coming from midbrain DA neurons (VTA and SNc). Usually, the TH expressing neurons in the striatum and NAc could be discerned only in highly DA lesioned animals (51) and therefore could be hardly detectable in our immuno-sections. In this study, we also observed a strong increase in mu opioid receptor in NAc when other groups, with different models, showed a decrease expression in the ventral striatum of rat early exposed to HFD (during lactation and gestation) (19, 21) or no change (35). These modifications, measured at the mRNA level only, could reflect a slight hypo activity of the DA circuits associated with a higher opioid sensitivity (52) which

probably are not sufficient to have an impact on the behavioral test we carried out. These assumptions need to be confirmed using functional approaches. In a recent paper, with a similar model, Romani-Perez et al., were not able to observe a significant increase of motivation in operant conditioning boxes for HFD offspring but observed a shorter latency to reach a goal box in a runway test paradigm (22). Despite the absence of long-lasting fat preference in our experimental conditions, we found that perinatal maternal WD intake has a long-lasting effect on other cerebral circuits mostly mediated by GABA remodeling in NAc and Hypothalamus. NAc is considered as a “sensory sentinel” for consummatory behavior (52). Recent studies have shown that food intake was suppressed by inhibition of GABA-releasing LH neurons (53). O’Connor et al. showed that NAc D1R neurons (GABAergic projecting neurons) selectively inhibit LH VGAT neurons to stop food intake (54). These experiments unveil a GABA circuit (NAc/Hypothalamus) that may be responsible for controlling behavioral response. This ventral striatum–hypothalamic system complements another circuit that involves the bed nucleus stria terminalis GABA-releasing VGAT projecting neuron to the glutamate releasing *Vglut* LH neurons and direct inhibition of LH *vglut2* elicits feeding (55). Another important component of the appetite-regulating circuit that involves NAc shell is a GABA-releasing inhibitory projection to the VP (56). These data highlight the crucial role of GABA signaling in the interplay between hypothalamus and NAc to promote feeding. In our study, we were not able to discriminate the population of neurons involved in the GABA remodeling and how these modifications could alter the networks. However, the central role of GABA circuits deserves more interest. In particular, it would be very interesting to perform further functional experiments of these GABA circuits using electrophysiological approaches (57). We also observed a global upregulation of mRNA transcript for 5HT1a and 5HT1b receptors in the three nuclei studied. The majority of projecting serotonin fibers comes from the dorsal raphe nucleus (DRN) and median raphe nucleus (MRN). Recent data from *in vivo* recordings and imaging studies showed a positive role of 5HT in reward (58). 5HT fibers from DRN are involved in impulsivity control (59). Increase 5HT1a in VTA and NAc could be a compensatory mechanism that could control impulsivity. In hypothalamus, pharmacological studies suggest that 5HT1a receptor subtypes may suppress feeding behavior induced by serotonin stimulation (60, 61). Increased 5HT1a and b receptors in hypothalamus could potentiate the feeding-suppressive action of serotonin and therefore could constitute a compensatory mechanism. These assumptions need to be verified by performing proper functional experiments.

These networks changes are associated with modifications of plasticity markers as *Ncam* mRNA. In the hypothalamus of adult rats, we observed an increased in *Ncam1* and *St8sia4* transcripts suggesting an increase in polysialic acid (PSA) signaling. PSA is a cell-surface glycan that modulates cell-to-cell interactions. Polysialylation of cell adhesion proteins is involved in various synaptic plasticity-dependent processes in the central nervous system and has been reported to be required for the adaptive synaptic plasticity of feeding circuits during acute positive energy balance (33, 62). In addition other regulators of cell interaction

and synaptogenesis might be involved in this hypothalamic plasticity.

In conclusion (**Figure 7**), maternal WD intake has a long-lasting influence on the organization of the homeostatic and hedonic circuits regulating eating behavior in the offspring. By the analysis of three critical time periods, we were able to show a clear evolution for fat preference correlated with specific brain molecular signatures. During childhood, the preference for fat might be correlated with a higher activity of the DA system. Adolescence, characterized by an inversion of fat preference, was associated with lower expression of DA system markers suggesting a compensatory mechanism. A very interesting point to notify is that, in this model, a balanced diet after weaning could protect adolescent rat from deleterious feeding habits by reducing their desire for fat. Although in adulthood the two groups have a similar high preference for fat, rats from WD fed dams showed a profound remodeling of the GABA circuits. What are the consequences of this lasting plasticity? Will an exaggerated obesogenic diet intake during adolescence reactivate this blunted reward system? Such questions could be relevant in the nutritional follow-up of new born and children risen in westernized countries.

## ETHICS STATEMENT

All experiments were performed in accordance with the guidelines of the local animal welfare committee, the EU (directive 2010/63/EU), the Institut National de la Recherche Agronomique (Paris, France), and the French Veterinary Department (A44276). The experimental protocol was approved by the institutional ethic committee and registered under reference APAFIS 8666. Every precaution was taken to minimize stress and the number of animals used in each series of experiments.

## AUTHOR CONTRIBUTIONS

JP and PB performed experiment and participate in the discussion and writing. TM performed the PCA and participated in discussion and writing. SN contributed to the design of the experiment and participated in discussion. PP contributed to the design of the experiment, participated to the discussions, and wrote the manuscript. VP designed and performed the experiments, analyzed the data, and wrote the manuscript.

## ACKNOWLEDGMENTS

The authors would like to acknowledge Guillaume Poupeau and Blandine Castellano for taking care of the animals throughout the study, Anthony Pagniez for his help in mRNA extraction

## REFERENCES

1. Barker DJ. The fetal origins of diseases of old age. *Eur J Clin Nutr* (1992) 46(Suppl 3):S3–9.
2. Desai M, Gayle D, Han G, Ross MG. Programmed hyperphagia due to reduced anorexigenic mechanisms in intrauterine growth-restricted offspring. *Reprod Sci Thousand Oaks Calif* (2007) 14:329–37. doi:10.1177/1933719107303983

and TLDA, Isabelle Grit for her help in plasma samples analysis, and Alexandre Benani and Marie-Chantal Canivenc for their helpful discussion and TLDA design.

## FUNDING

This research was supported by region des pays de la Loire grant PARIMAD (VP), LCL foundation grant (VP and PP), SanteDige foundation (VP) and INRA Metaprogram DIDIT (SN, VP, PP).

## SUPPLEMENTARY MATERIAL

The Supplementary Material for this article can be found online at <http://journal.frontiersin.org/article/10.3389/fendo.2017.00216/full#supplementary-material>.

**FIGURE S1** | Total energy intake from corn oil containing bottle. **(a)** Calories intake from the corn oil bottle for 24 h at P25 in pups from western diet (WD) fed dams and pups from control diet (CD) fed dams. **(b)** Calories intake from the corn oil bottle for 24 h at P45 (the third day of bottle test). **(c)** Calories intake from the corn oil bottle for 24 h at P95 (the third day of bottle test). For panels **(a–c)**, data are expressed as mean  $\pm$  SEM, no statistical difference ( $p > 0.05$ ) was observed, following Mann and Whitney non-parametric test, at all ages. **(d)** Percentage of calories intake from the corn oil bottle compare to the total calories intake (corn oil bottle + standard chow diet) for 24 h at P25 in WD pups and CD pups. **(e)** Percentage of calories intake from the corn oil bottle compare to the total calories intake (corn oil bottle + standard chow diet) for 24 h at P45 (the third day of bottle test) in WD pups and CD pups. **(f)** Percentage of calories intake from the corn oil bottle compares to the total calories intake (corn oil bottle + standard chow diet) for 24 h at P95 (the third day of bottle test) in WD pups and CD pups. For panels **(d,e)**, data are expressed in percent of total calorie intake no statistical difference ( $p > 0.05$ ) was observed, following chi-square with Yates' correction, at all ages.

**FIGURE S2** | Representative photomicrographs of TH immunostaining in nucleus accumbens (NAc) and ventral tegmental area (VTA) at three different time points.

**(a)** Photomicrograph of TH/NeuN immunostaining at the level of the VTA,  $-5.30$  mm from Bregma. Red labeling is for NeuN, and green one for TH. The white arrow shows the exit of the third nerve. **(b)** Photomicrograph of TH immunostaining at the level of the NAc,  $+1.70$  mm from Bregma. Green labeling is for TH. The white arrow shows the anterior commissure.

**TABLE S1** | TaqMan low-density array gene list with the corresponding life technologies inventoried codes.

**TABLE S2** | Summary of published data concerning dopamine pathway transcripts expression. The red characters correspond to childhood period, the blue ones to adolescence, and the black ones to adult. =: corresponds to a similar transcript expression between groups, +: corresponds to a higher transcript expression in pups from high caloric diet [junk food, western diet (WD), or high-fat diet (HFD)] fed dams, and -: corresponds to a lower transcript expression in pups from high caloric diet (junk food, WD or HFD) fed dams.

3. Goran MI, Dumke K, Bouret SG, Kayser B, Walker RW, Blumberg B. The obesogenic effect of high fructose exposure during early development. *Nat Rev Endocrinol* (2013) 9:494–500. doi:10.1038/nrendo.2013.108
4. Levin BE. Metabolic imprinting: critical impact of the perinatal environment on the regulation of energy homeostasis. *Philos Trans R Soc Lond B Biol Sci* (2006) 361:1107–21. doi:10.1098/rstb.2006.1851

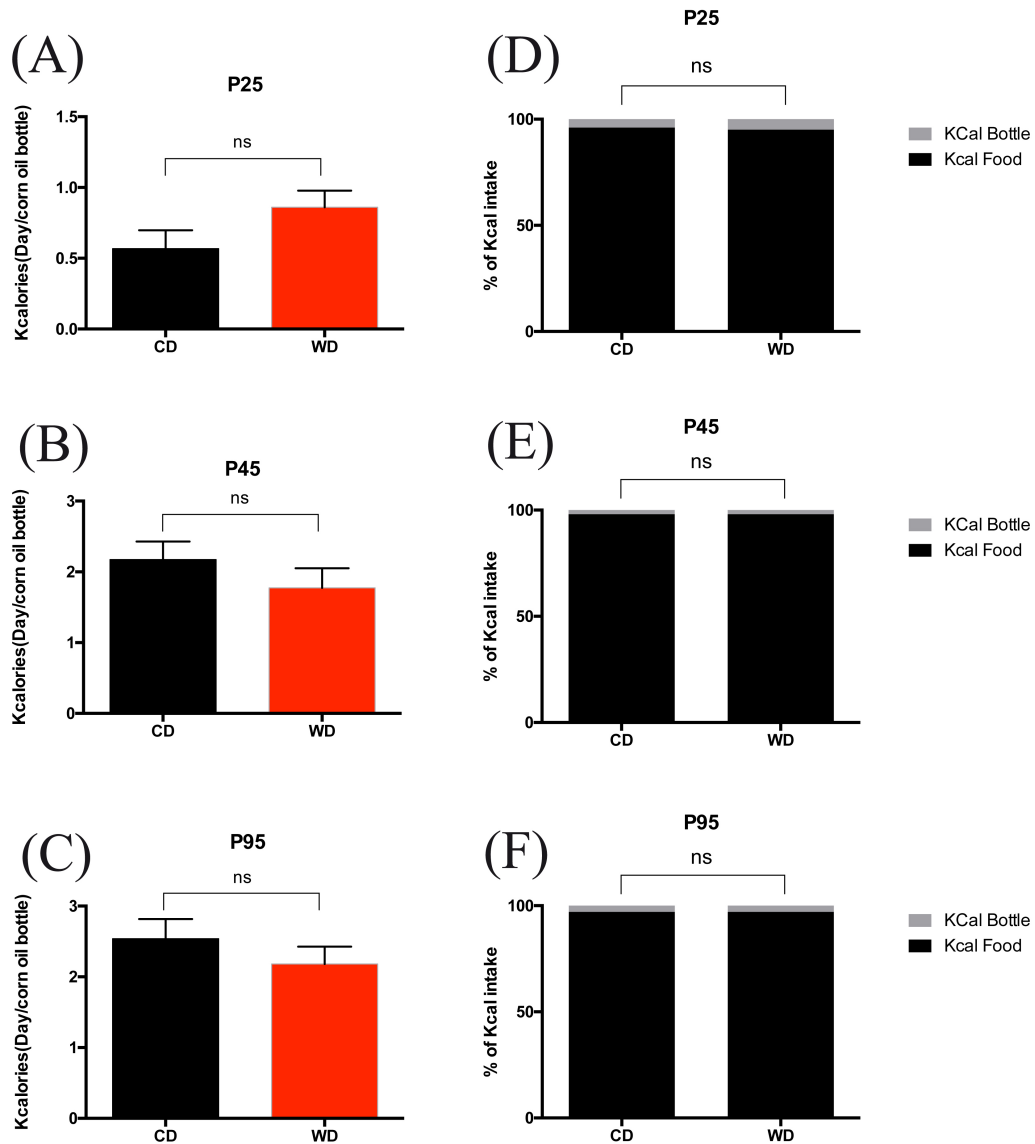
5. Olson CM, Strawderman MS, Dennison BA. Maternal weight gain during pregnancy and child weight at age 3 years. *Matern Child Health J* (2009) 13:839. doi:10.1007/s10995-008-0413-6
6. Chen H, Simar D, Morris MJ. Hypothalamic neuroendocrine circuitry is programmed by maternal obesity: interaction with postnatal nutritional environment. *PLoS One* (2009) 4:e6259. doi:10.1371/journal.pone.0006259
7. Muhlhausler BS, Adam CL, Findlay PA, Duffield JA, McMillen IC. Increased maternal nutrition alters development of the appetite-regulating network in the brain. *FASEB J* (2006) 20:1257–9. doi:10.1096/fj.05-5241fje
8. Samuelsson A-M, Matthews PA, Argenton M, Christie MR, McConnell JM, Jansen EHJM, et al. Diet-induced obesity in female mice leads to offspring hyperphagia, adiposity, hypertension, and insulin resistance. *Hypertension* (2008) 51:383–92. doi:10.1161/HYPERTENSIONAHA.107.101477
9. Kenny PJ. Common cellular and molecular mechanisms in obesity and drug addiction. *Nat Rev Neurosci* (2011) 12:638–51. doi:10.1038/nrn3105
10. Denis RGP, Joly-Amado A, Webber E, Langlet F, Schaeffer M, Padilla SL, et al. Palatability can drive feeding independent of AgRP neurons. *Cell Metab* (2015) 22:646–57. doi:10.1016/j.cmet.2015.07.011
11. Stice E, Spoor S, Bohon C, Small DM. Relation between obesity and blunted striatal response to food is moderated by Taq1A A1 allele. *Science* (2008) 322:449–52. doi:10.1126/science.1161550
12. Frank GK, Reynolds JR, Shott ME, Jappe L, Yang TT, Tregellas JR, et al. Anorexia nervosa and obesity are associated with opposite brain reward response. *Neuropsychopharmacology* (2012) 37:2031–46. doi:10.1038/npp.2012.251
13. Green E, Jacobson A, Haase L, Murphy C. Reduced nucleus accumbens and caudate nucleus activation to a pleasant taste is associated with obesity in older adults. *Brain Res* (2011) 1386:109–17. doi:10.1016/j.brainres.2011.02.071
14. Davis JF, Tracy AL, Schurdak JD, Tschop MH, Lipton JW, Clegg DJ, et al. Exposure to elevated levels of dietary fat attenuates psychostimulant reward and mesolimbic dopamine turnover in the rat. *Behav Neurosci* (2008) 122:1257–63. doi:10.1037/a0013111
15. Geiger BM, Haburcak M, Avena NM, Moyer MC, Hoebel BG, Pothos EN. Deficits of mesolimbic dopamine neurotransmission in rat dietary obesity. *Neuroscience* (2009) 159:1193–9. doi:10.1016/j.neuroscience.2009.02.007
16. Rivera HM, Kievit P, Kirigiti MA, Bauman LA, Baquero K, Blundell P, et al. Maternal high-fat diet and obesity impact palatable food intake and dopamine signaling in nonhuman primate offspring. *Obesity* (2015) 23:2157–64. doi:10.1002/oby.21306
17. Gugusheff JR, Ong ZY, Muhlhausler BS. The early origins of food preferences: targeting the critical windows of development. *FASEB J* (2015) 29:365–73. doi:10.1096/fj.14-255976
18. Bayol SA, Farrington SJ, Stickland NC. A maternal “junk food” diet in pregnancy and lactation promotes an exacerbated taste for “junk food” and a greater propensity for obesity in rat offspring. *Br J Nutr* (2007) 98:843–51. doi:10.1017/S0007114507812037
19. Vucetic Z, Kimmel J, Totoki K, Hollenbeck E, Reyes TM. Maternal high-fat diet alters methylation and gene expression of dopamine and opioid-related genes. *Endocrinology* (2010) 151:4756–64. doi:10.1210/en.2010-0505
20. Naef L, Moquin L, Dal Bo G, Giros B, Graton A, Walker CD. Maternal high-fat intake alters presynaptic regulation of dopamine in the nucleus accumbens and increases motivation for fat rewards in the offspring. *Neuroscience* (2011) 176:225–36. doi:10.1016/j.neuroscience.2010.12.037
21. Ong ZY, Muhlhausler BS. Maternal “junk-food” feeding of rat dams alters food choices and development of the mesolimbic reward pathway in the offspring. *FASEB J* (2011) 25:2167–79. doi:10.1096/fj.10-178392
22. Romani-Pérez M, Lépinay AL, Alonso L, Rincel M, Xia L, Fanet H, et al. Impact of perinatal exposure to high-fat diet and stress on responses to nutritional challenges, food-motivated behaviour and mesolimbic dopamine function. *Int J Obes (Lond)* (2017) 41(4):502–9. doi:10.1038/ijo.2016.236
23. Beier KT, Steinberg EE, DeLoach KE, Xie S, Miyamichi K, Schwarz L, et al. Circuit architecture of VTA dopamine neurons revealed by systematic input-output mapping. *Cell* (2015) 162:622–34. doi:10.1016/j.cell.2015.07.015
24. Tan KR, Yvon C, Turiault M, Mirzabekov JJ, Doehner J, Labouëbe G, et al. GABA neurons of the VTA drive conditioned place aversion. *Neuron* (2012) 73:1173–83. doi:10.1016/j.neuron.2012.02.015
25. van Zessen R, Phillips JL, Budygin EA, Stuber GD. Activation of VTA GABA neurons disrupts reward consumption. *Neuron* (2012) 73:1184–94. doi:10.1016/j.neuron.2012.02.016
26. Hu H. Reward and aversion. *Annu Rev Neurosci* (2016) 39:297–324. doi:10.1146/annurev-neuro-070815-014106
27. Stanley BG, Urstadt KR, Charles JR, Kee T. Glutamate and GABA in lateral hypothalamic mechanisms controlling food intake. *Physiol Behav* (2011) 104:40–6. doi:10.1016/j.physbeh.2011.04.046
28. Ancel D, Bernard A, Subramaniam S, Hirasawa A, Tsujimoto G, Hashimoto T, et al. The oral lipid sensor GPR120 is not indispensable for the orosensory detection of dietary lipids in mice. *J Lipid Res* (2015) 56:369–78. doi:10.1194/jlr.M055202
29. Ackroff K, Lucas F, Sclafani A. Flavor preference conditioning as a function of fat source. *Physiol Behav* (2005) 85:448–60. doi:10.1016/j.physbeh.2005.05.006
30. Camandola S, Mattson MP. Toll-like receptor 4 mediates fat, sugar, and umami taste preference and food intake and body weight regulation. *Obesity* (2017) 25:1237–45. doi:10.1002/oby.21871
31. Coupé B, Amarger V, Grit I, Benani A, Parnet P. Nutritional programming affects hypothalamic organization and early response to leptin. *Endocrinology* (2010) 151:702–13. doi:10.1210/en.2009-0893
32. Paillé V, Brachet P, Damier P. Role of nigral lesion in the genesis of dyskinesias in a rat model of Parkinson’s disease. *Neuroreport* (2004) 15:561–4. doi:10.1097/00001756-200403010-00035
33. Benani A, Hryhorczuk C, Gouzé A, Fioramonti X, Brenachot X, Guissard C, et al. Food intake adaptation to dietary fat involves PSA-dependent rewiring of the arcuate melanocortin system in mice. *J Neurosci* (2012) 32:11970–9. doi:10.1523/JNEUROSCI.0624-12.2012
34. Kirk SL, Samuelsson AM, Argenton M, Dhonye H, Kalamatianos T, Poston L, et al. Maternal obesity induced by diet in rats permanently influences central processes regulating food intake in offspring. *PLoS One* (2009) 4:e5870. doi:10.1371/journal.pone.0005870
35. Ong ZY, Muhlhausler BS. Consuming a low-fat diet from weaning to adulthood reverses the programming of food preferences in male, but not in female, offspring of “junk food”-fed rat dams. *Acta Physiol Oxf Engl* (2014) 210:127–41. doi:10.1111/apha.12132
36. Ribaroff GA, Wastnedge E, Drake AJ, Sharpe RM, Chambers TJG. Animal models of maternal high fat diet exposure and effects on metabolism in offspring: a meta-regression analysis. *Obes Rev* (2017) 18(6):673–86. doi:10.1111/obr.12524
37. Bautista CJ, Montaña S, Ramirez V, Morales A, Nathanielsz PW, Bobadilla NA, et al. Changes in milk composition in obese rats consuming a high-fat diet. *Br J Nutr* (2015) 115:538–46. doi:10.1017/S0007114515004547
38. Rolls BA, Gurr MI, Van Duijvenvoorde PM, Rolls BJ, Rowe EA. Lactation in lean and obese rats: effect of cafeteria feeding and of dietary obesity on milk composition. *Physiol Behav* (1986) 38:185–90. doi:10.1016/0031-9384(86)90153-8
39. White CL, Purpera MN, Morrison CD. Maternal obesity is necessary for programming effect of high-fat diet on offspring. *Am J Physiol Regul Integr Comp Physiol* (2009) 296:R1464. doi:10.1152/ajpregu.91015.2008
40. Sun B, Purcell RH, Terrillion CE, Yan J, Moran TH, Tamashiro KLK. Maternal high-fat diet during gestation or suckling differentially affects offspring leptin sensitivity and obesity. *Diabetes* (2012) 61:2833–41. doi:10.2337/db11-0957
41. Berthoud H-R. Metabolic and hedonic drives in the neural control of appetite: who is the boss? *Curr Opin Neurobiol* (2011) 21:888–96. doi:10.1016/j.conb.2011.09.004
42. Henning SJ, Chang SS, Gisel EG. Ontogeny of feeding controls in suckling and weanling rats. *Am J Physiol Regul Integr Comp Physiol* (1979) 237:R187–91.
43. Leibowitz SF, Lucas DJ, Leibowitz KL, Jhanwar YS. Developmental patterns of macronutrient intake in female and male rats from weaning to maturity. *Physiol Behav* (1991) 50:1167–74. doi:10.1016/0031-9384(91)90578-C
44. Trifilieff P, Feng B, Urizar E, Winiger V, Ward RD, Taylor KM, et al. Increasing dopamine D2 receptor expression in the adult nucleus accumbens enhances motivation. *Mol Psychiatry* (2013) 18:1025–33. doi:10.1038/mp.2013.57
45. Spear LP. The adolescent brain and age-related behavioral manifestations. *Neurosci Biobehav Rev* (2000) 24:417–63. doi:10.1016/S0149-7634(00)00014-2

46. Vendruscolo LF, Gueye AB, Darnaudéry M, Ahmed SH, Cador M. Sugar overconsumption during adolescence selectively alters motivation and reward function in adult rats. *PLoS One* (2010) 5:e9296. doi:10.1371/journal.pone.0009296
47. Boitard C, Parkes SL, Cavaroc A, Tantot F, Castanon N, Layé S, et al. Switching adolescent high-fat diet to adult control diet restores neurocognitive alterations. *Front Behav Neurosci* (2016) 10:225. doi:10.3389/fnbeh.2016.00225
48. Naneix F, Darlot F, Coutureau E, Cador M. Long-lasting deficits in hedonic and nucleus accumbens reactivity to sweet rewards by sugar overconsumption during adolescence. *Eur J Neurosci* (2016) 43:671–80. doi:10.1111/ejn.13149
49. Baker H, Kobayashi K, Okano H, Saino-Saito S. Cortical and striatal expression of tyrosine hydroxylase mRNA in neonatal and adult mice. *Cell Mol Neurobiol* (2003) 23:507–18. doi:10.1023/A:1025015928129
50. Jaber M, Dumartin B, Sagné C, Haycock JW, Roubert C, Giros B, et al. Differential regulation of tyrosine hydroxylase in the basal ganglia of mice lacking the dopamine transporter. *Eur J Neurosci* (1999) 11:3499–511. doi:10.1046/j.1460-9568.1999.00764.x
51. Klietz M, Keber U, Carlsson T, Chiu W-H, Höglinger GU, Weihe E, et al. L-DOPA-induced dyskinesia is associated with a deficient numerical downregulation of striatal tyrosine hydroxylase mRNA-expressing neurons. *Neuroscience* (2016) 331:120–33. doi:10.1016/j.neuroscience.2016.06.017
52. Kelley AE, Baldo BA, Pratt WE, Will MJ. Corticostriatal-hypothalamic circuitry and food motivation: integration of energy, action and reward. *Physiol Behav* (2005) 86:773–95. doi:10.1016/j.physbeh.2005.08.066
53. Jennings JH, Ung RL, Resendez SL, Stamatakis AM, Taylor JG, Huang J, et al. Visualizing hypothalamic network dynamics for appetitive and consummatory behaviors. *Cell* (2015) 160:516–27. doi:10.1016/j.cell.2014.12.026
54. O'Connor EC, Kremer Y, Lefort S, Harada M, Pascoli V, Rohner C, et al. Accumbal D1R neurons projecting to lateral hypothalamus authorize feeding. *Neuron* (2015) 88:553–64. doi:10.1016/j.neuron.2015.09.038
55. Jennings JH, Rizzi G, Stamatakis AM, Ung RL, Stuber GD. The inhibitory circuit architecture of the lateral hypothalamus orchestrates feeding. *Science* (2013) 341:1517–21. doi:10.1126/science.1241812
56. Stratford TR, Wirtshafter D. Lateral hypothalamic involvement in feeding elicited from the ventral pallidum. *Eur J Neurosci* (2013) 37:648–53. doi:10.1111/ejn.12077
57. Paille V, Fino E, Du K, Morera-Herreras T, Perez S, Kotaleski JH, et al. GABAergic circuits control spike-timing-dependent plasticity. *J Neurosci* (2013) 33:9353–63. doi:10.1523/JNEUROSCI.5796-12.2013
58. Fonseca MS, Murakami M, Mainen ZF. Activation of dorsal raphe serotonergic neurons promotes waiting but is not reinforcing. *Curr Biol* (2015) 25:306–15. doi:10.1016/j.cub.2014.12.002
59. Doya K. Metalearning and neuromodulation. *Neural Netw* (2002) 15:495–506. doi:10.1016/S0893-6080(02)00044-8
60. Leibowitz SF, Alexander JT. Hypothalamic serotonin in control of eating behavior, meal size, and body weight. *Biol Psychiatry* (1998) 44:851–64. doi:10.1016/S0006-3223(98)00186-3
61. Voigt J-P, Fink H. Serotonin controlling feeding and satiety. *Behav Brain Res* (2015) 277:14–31. doi:10.1016/j.bbr.2014.08.065
62. Brenachot X, Rigault C, Nédélec E, Laderrière A, Khanam T, Gouzé A, et al. The histone acetyltransferase MOF activates hypothalamic polysialylation to prevent diet-induced obesity in mice. *Mol Metab* (2014) 3:619–29. doi:10.1016/j.molmet.2014.05.006

**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.

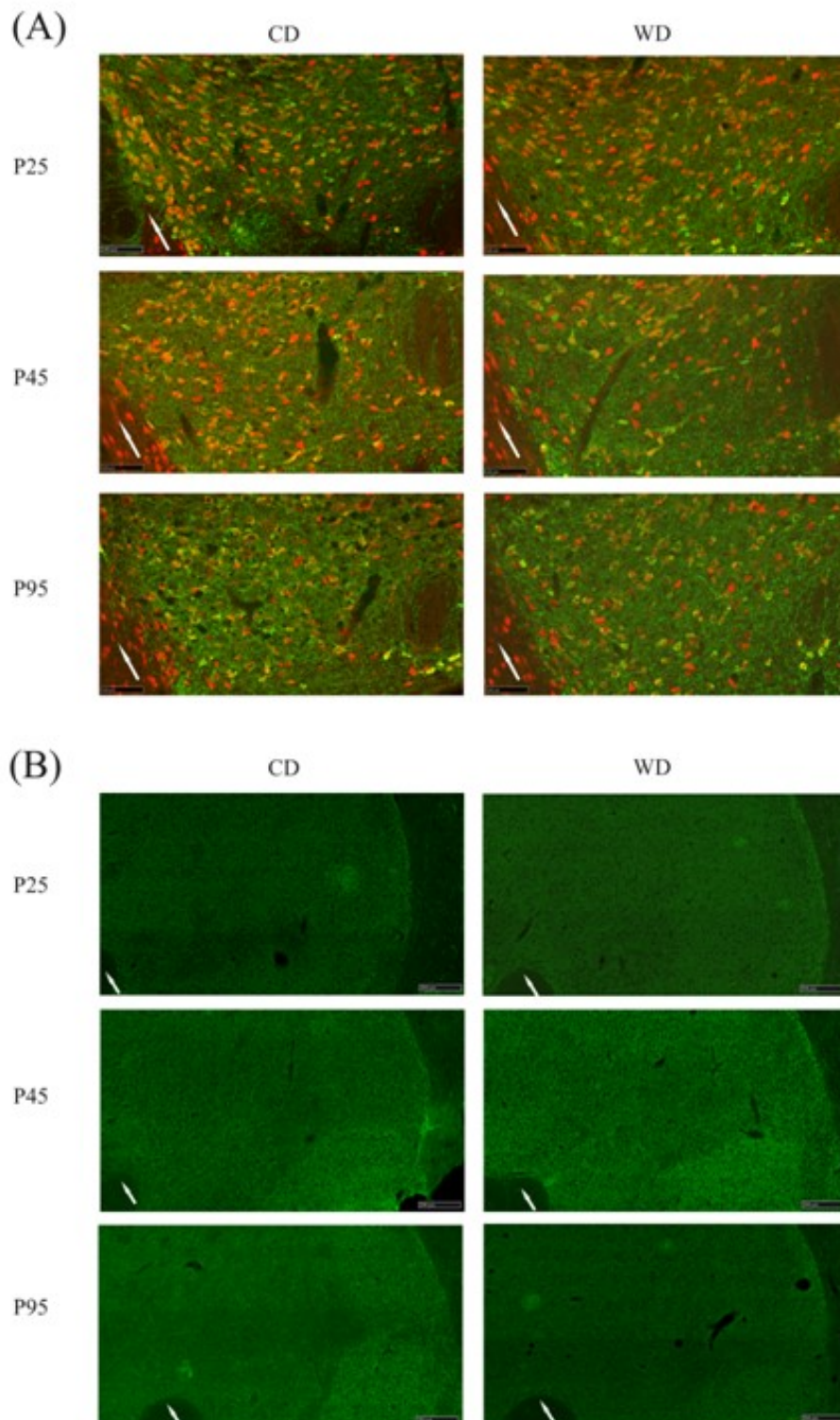
Copyright © 2017 Paradis, Boureau, Moyon, Nicklaus, Parnet and Paillé. This is an open-access article distributed under the terms of the Creative Commons Attribution License (CC BY). The use, distribution or reproduction in other forums is permitted, provided the original author(s) or licensor are credited 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.

## SUPPLEMENTARY DATAS

**Supplementary Figure 1: Total energy intake from corn oil containing bottle.**



**Supplementary Figure 2:**  
Representative photomicrographs of TH immunostaining



**Supplementary Table 1: TaqMan Low Density Array (TLDA) gene list**

Gene number	Type	Gene Symbol	Reference Life Technologies	Gene number	Type	Gene Symbol	Reference Life Technologies
1	Cell Adhesion	<b>Ncam1</b>	Rn00580526 m1	58	Hypothalamic circuit	<b>Hcrtr1</b>	Rn00565032 m1
2		<b>St8sia4</b>	Rn01427310 m1	59		<b>Hcrtr2</b>	Rn00565155 m1
3		<b>Gne</b>	Rn00587161 m1	60		<b>Ghr1</b>	Rn00572319 m1
4	Cytoskeleton	<b>Arc</b>	Rn00571208 g1	61		<b>Ghsr</b>	Rn00821417 m1
5		<b>Map2</b>	Rn00565046 m1	62		<b>Cckbr</b>	Rn00565867 m1
6		<b>Gap43</b>	Rn01474579 m1	63		<b>InsR</b>	Rn00690703 m1
7		<b>Gfap</b>	Rn00566603 m1	64	<b>LepR</b>	Rn01433205 m1	
8	Neurogenesis	<b>Nes</b>	Rn00564394 m1	65	<b>Npy</b>	Rn01410145 m1	
9		<b>Pcna</b>	Rn01514538 g1	66	<b>Mec4r</b>	Rn01491866 s1	
10		<b>Mki67</b>	Rn01451446 m1	67	<b>Pomc</b>	Rn00595020 m1	
11	Neurotrophin	<b>Bdnf</b>	Rn02531967 s1	68	<b>Cnr1</b>	Rn02758689 s1	
12		<b>Ntrk2</b>	Rn01441749 m1	69	<b>Mgl1</b>	Rn00593297 m1	
13		<b>Cntf</b>	Rn00755092 m1	70	<b>Trpv1</b>	Rn00583117 m1	
14		<b>Ntf3</b>	Rn00579280 m1	71	<b>Faah</b>	Rn00577086 m1	
15		<b>Ntrk3</b>	Rn00570389 m1	72	<b>Dnmt1</b>	Rn00709664 m1	
16		<b>ret</b>	Rn01463098 m1	73	<b>Dnmt3a</b>	Rn01027162 g1	
17		<b>Gfra1</b>	Rn01444617 m1	74	<b>Dnmt3b</b>	Rn01536418 g1	
18		<b>Gdnf</b>	Rn00569510 m1	75	<b>Sirt1</b>	Mm00490758 m1	
19	Synaptogenesis	<b>Igf1</b>	Rn00710306 m1	76	<b>Sirt2</b>	Rn01457502 m1	
20		<b>Snap25</b>	Rn00578534 m1	77	<b>Hdac1</b>	Rn01519309 g1	
21		<b>Syn1</b>	Rn00569468 m1	78	<b>Hdac2</b>	Rn01193634 g1	
22		<b>Syp</b>	Rn00561986 m1	79	<b>Hdac3</b>	Rn00584926 m1	
23		<b>Syt4</b>	Rn01157571 m1	80	<b>Hdac4</b>	Rn01427040 m1	
24	Connexin	<b>Gja1</b>	Rn01433957 m1	81	<b>Hdac5</b>	Rn01464245 m1	
25		<b>Gjd2</b>	Rn00439121 m1	82	<b>Hdac8</b>	Rn01419046 m1	
26	Transcription regulatory	<b>Fos</b>	Rn00487426 g1	83	<b>Kat6a</b>	Rn01211941 m1	
27		<b>FosB</b>	Rn00500401 m1	84	<b>Kat5</b>	Rn01474465 m1	
28		<b>Socs3</b>	Rn00585674 s1	85	<b>Crebbp</b>	Rn00591291 m1	
29	Dopamine circuits / opioid	<b>Comt</b>	Rn01404927 g1	86	<b>Htr1a</b>	Rn00561409 s1	
30		<b>Slc6a3</b>	Rn00562224 m1	87	<b>Htr1b</b>	Rn01637747 s1	
31		<b>Th</b>	Rn00562500 m1	88	<b>Htr2a</b>	Rn00568473 m1	
32		<b>Ppp1r1b</b>	Rn01452984 m1	89	<b>Htr2c</b>	Rn00562748 m1	
33		<b>DRD1</b>	Rh02902958 m1	90	<b>Htr6</b>	Rn00577615 m1	
34		<b>DRD1a</b>	Rn03062203 s1	91	<b>TPH2</b>	Rn00598017 m1	
35		<b>Drd2</b>	Rn00561126 m1	92	<b>Slc6a4</b>	Rn00564737 m1	
36		<b>Drd3</b>	Rn00567568 m1	93	<b>Gapdh</b>	Rn01775763 g1	
37		<b>Drd4</b>	Rn00564071 m1	94	<b>Polr2a</b>	Rn01752026 m1	
38		<b>Drd5</b>	Rn00562768 s1	95	<b>Ppia</b>	Rn00690933 m1	
39		<b>Oprm1</b>	Rn01430371 m1	96	Life Technologies Standar	<b>18S</b>	
40		<b>Penk</b>	Rn00567566 m1				
41	GABA circuit	<b>Slc12a5</b>	Rn00592624 m1				
42		<b>Slc12a2</b>	Rn00582505 m1				
43		<b>Gabra1</b>	Rn00788315 m1				
44		<b>Gabra2</b>	Rn01413643 m1				
45		<b>Gabra3</b>	Rn01294271 m1				
46		<b>Gabra4</b>	Rn00589846 m1				
47		<b>Gabra5</b>	Rn00568803 m1				
48		<b>Gabra6</b>	Rn00573029 m1				
49		<b>Gabrb1</b>	Rn00564146 m1				
50		<b>Gabrb2</b>	Rn00564149 m1				
51		<b>Gabrb3</b>	Rn00567029 m1				
52		<b>Gabrd</b>	Rn01517017 g1				
53		<b>Gabrg1</b>	Rn00589841 m1				
54		<b>Gabrg2</b>	Rn00788325 m1				
55		<b>Gabrg3</b>	Rn00577639 m1				
56		<b>Gabre</b>	Rn00576522 m1				
57	<b>Hap1</b>	Rn00577100 m1					

**Supplementary Table 2: Summary of published data concerning DA pathway transcripts expression.**

Strain/ Perinatal exposure	Postnatal exposure	Dopamine pathway qPCR analysis in male offspring																		References	
		VTA						Nac						Hypothalamus							
		TH	DAT	D1	D2	MOR	TH	DAT	D1	D2	MOR	TH	DAT	D1	D2	MOR					
Rat SPD (junk food 4W before mating still weaning)	Juvenile (adolescence) P42 (3 weeks junk food challenge) Adult P90 (junk food choice from weaning)	-	--	=	=	=	=	--	=	=	=	=	=	=	=	++				Higher preference for fat (free choice) Higher preference for fat (free choice)	21
Rat SPD (junk food 4W before mating still weaning)	Juvenile (adolescence) P42 (3 weeks junk food challenge) Adult P90 (Chow+ 3weeks juvenile junk food challenge) Adult 6 months (chow + 3 weeks young adult junk food challenge)	=	=	+	=	=	=	=	+	=	=	=	=	=	=	=	=	=	=	Higher preference for carbohydrate rather than fat (free choice) No more difference (free choice) No more difference (free choice)	35
Rat SPD (WD from G1 to P21)	Childhood (P25) (chow from weaning) Juvenile (adolescence) P45 (chow from weaning) Adult P90 (chow from weaning)	=	=	=	=	=	=	=	=	++	=	=	=	=	=	=	=	=	=	Higher preference for fat (free choice) Less preference for fat in WD group No more difference	this study
Rat Wistar (WD from G1 to P21)	Adult P90 (chow from weaning)	=	=	=	=	=	=	=	=	=	=	=	=	=	=	=	=	=	=	No difference in motivation for high sugar reward (operant) but a higher preference for high palatable pellet (runway task)	22
Mice C57BL/6 (HFD 60% 3Month before mating)	Adult 18-24W (Chow from weaning)	=	++					-	++	--	--									Higher preference for fat	19
Rat SPD (HFD G13 to weaning)	Adult P90 (Chow from weaning)			=	-				=	=										Higher motivation for fat reward but not sugar	20



## Résumé du premier article et introduction de la deuxième étude :

Cette première étude a été rééalisé dans le cadre du projet SweetLipKid. Son objectif était d'étudier l'effet d'une alimentation périnatale déséquilibrée, plus particulièrement d'une suralimentation, sur le développement des circuits de la récompense dont la programmation pourrait contribuer aux défauts de la régulation hédonique de la prise alimentaire. Nos résultats montrent qu'un régime enrichi en gras et en sucre pendant la période périnatale a une influence durable sur l'organisation des circuits cérébraux homéostatiques et hédoniques, mais pas sur la préférence pour le goût gras. Nous avons montré une évolution spécifique pour la préférence au gras corrélée à une modification des propriétés moléculaires cérébrales. Chez la descendance issue de mères suralimentées, nous avons observé pendant l'enfance une préférence accrue pour le gras associée à une expression plus forte de gènes clés impliqués dans le système dopaminergique. A l'adolescence, un désintérêt progressif pour le gras est observé chez les animaux issus de mères suralimentées. Cette observation est associée à une réduction de l'expression de gènes clés impliqués dans le système dopaminergique et qui laisse suggérer la mise en place de mécanismes compensatoires qui protégeraient la descendance d'une exposition plus riche en matières grasses. Enfin, à l'âge adulte, la préférence pour le gras est identique à celle des animaux contrôles mais elle est corrélée à de profondes modifications de l'expression de gènes clés impliqués dans le réseau GABAergique. Ces différentes données suggèrent qu'une suralimentation maternelle en période périnatale n'a pas d'impact durable sur l'homéostasie énergétique et la préférence pour le gras plus tard dans la vie bien qu'un remodelage important de la voie homéostatique de l'hypothalamus et des circuits de la récompense soit présent. D'autres expériences fonctionnelles sont nécessaires pour comprendre la pertinence de ces modifications neuronales.

Une alimentation périnatale déséquilibrée peut aussi se traduire par une restriction alimentaire des mères. Cette dénutrition pendant la gestation conduit à un RCIU à la naissance. Or tout comme les individus suralimentés en période périnatale, les individus nés avec un RCIU ont aussi un risque plus important de développer des maladies métaboliques à l'âge adulte ainsi que de présenter une altération de leurs préférences pour des aliments hypercaloriques. Une modification de certains marqueurs dopaminergiques a pu être mise en évidence dans certaines études avec des modèles animaux de RCIU. Cependant tout comme pour les individus suralimentés en période périnatale, l'ontogénie du fonctionnement et de l'organisation structurale des circuits de la récompense est très peu connue suite à une

dénutrition périnatale. Une dénutrition périnatale conduit-elle au même phénotype de préférence alimentaire qu'une suralimentation périnatale ? Les circuits de la récompense sont-ils impactés de la même façon ? Pour répondre à ces questions, une deuxième étude a été réalisée lors de ma thèse avec l'utilisation d'un modèle de restriction protéique pendant la période périnatale. Cette deuxième étude s'inscrit dans le cadre du projet PARIMAD. Lors de cette deuxième étude différentes techniques expérimentales sont utilisées afin d'appréhender l'impact d'une dénutrition périnatale sur la descendance. Ces techniques permettent d'évaluer les modifications moléculaires, histologiques et fonctionnelles et de les corrélérer aux éventuelles modifications des préférences alimentaires.

Les techniques utilisées lors de cette deuxième étude diffèrent des techniques utilisées lors de la première étude. L'acquisition et la maîtrise de nouveaux outils au sein du laboratoire entre la réalisation des deux études ont permis une étude encore plus approfondie des mécanismes moléculaires et fonctionnels qui peuvent expliquer les évolutions des préférences alimentaires chez la descendance suite à une alimentation périnatale déséquilibrée. L'approche électrophysiologique permet de vérifier si les modifications transcriptionnelles observées ont une réalité fonctionnelle au niveau des circuits de la récompense. L'utilisation de cette technique consolide les observations moléculaires.







**RESULTATS 2<sup>ème</sup> PARTIE : RESTRICTION PROTEIQUE  
PERINATALE ET PROGRAMMATION DES PREFERENCES  
ALIMENTAIRES**

---

**Article 2 :**

**The remodeling of Nucleus Accumbens neurons properties is implicated in the reduced appeal of palatable food for undernourished rats during the perinatal period.**

(En préparation pour soumission)



**The remodeling of Nucleus Accumbens neurons properties is implicated in the reduced appeal of palatable food for undernourished rats during the perinatal period**

**Julie Paradis<sup>1</sup>, Morgane Frapin<sup>1</sup>, Anthony Pagniez<sup>1</sup>, Pierre Boureau<sup>1</sup>, Patricia Parnet<sup>1</sup>, and Vincent Paillé<sup>1</sup>**

*<sup>1</sup>UMR 1280 Physiologie des Adaptations Nutritionnelles (PhAN), INRA, Université de Nantes, Institut des Maladies de l'Appareil Digestif (IMAD), Nantes, France*

**Correspondance to:**

Vincent Paillé, PhD

UMR 1280 PHAN, CHU Hôtel Dieu, Place Alexis Ricordeau 44093 Nantes, France.

Tel :+ 33 2 44 76 80 76

Fax :+33 2 53 48 20 03

[vincent.paille@univ-nantes.fr](mailto:vincent.paille@univ-nantes.fr)



## **ABSTRACT**

Undernutrition during pregnancy causes intrauterine growth retardation and low birth weight. Children born with low birth weight have a higher risk of developing metabolic diseases in adulthood, as shown by epidemiological and clinical studies. Their preference for palatable foods suggests that the hedonic component of their eating behavior could be modified. However, the ontogenesis of structural organization and function of brain reward circuits is poorly understood. The aim of this study is to determine, in a perinatal protein (LP) restriction model in rats, the preferences for palatable food, the structural anatomy of the dopaminergic brain circuits, the molecular signature of reward circuits and the functional properties of the nucleus accumbens (NAc), a key structure of these circuits. From weaning to adulthood we performed a longitudinal analysis of the above parameters on rats born to protein restricted mother during gestation and lactation (LP pups) and compared them to pups born from control dams (CD pups). LP group shows an increased preference for palatable food at day 25 after birth (P25), a lower preference for palatable food during adolescence (P50) and no further difference in palatable food preference at P95 compared to CD rat. Molecular and electrophysiological analysis of MSN neurons in NAc highlight the reorganization of reward circuits at key period of development which could further orient the attractiveness of palatable food for the LP group. This study is the first to evaluate the evolution of preferences for a tasty food during the life of an individual and to correlate these observations with the remodeling of reward circuits

**Keywords:** DOHaD, perinatal restriction, reward, food preference, dopaminergic system, electrophysiology

## INTRODUCTION

The perinatal period is a critical developmental window in which the growth and development of the fetus and young child are totally dependent on the nutritional, hormonal and metabolic environment provided by the mother. An unbalanced diet during the perinatal period, also referred for Human as the first 1000 days, may lead to metabolic adaptations of the fetus and the implementation of a nutritional footprint. The unbalanced perinatal diet can be due to overeating or maternal undernutrition and unexpectedly will end up with the programming of higher risk to cardiovascular disorders, diabetes or obesity (Barker 1990; Erikson, 2006; Hales and Baker, 1992; McCance et al., 1994). The concept of Developmental Origin of Health and adult Disease (DOHaD) has been documented for individuals born with IntraUterine Growth Retardation (IUGR) (Baker, 199; Green et al., 2010; Lussana et al., 2008; Ravelli et al., 1999) induced by a reduction in nutrient transfer to the fetus (Graccioli and Lager, 2016; Lager and Powell, 2012) but, eventually, also for individuals born to overweight mothers. Studies in humans and animal models have shown a risk of developing abnormal eating behaviors, in particular changes in food preferences and intake, with an increased preference for fatty and sweet foods at different ages among individuals born with IUGR (Ayres et al. 2010; Barbieri et al., 2010; Bellinger, 2004; Coupe et al., 2009, 2012; Crume et al., 2014; Dalle Molle et al., 2015; Lussana et al., 2008; Martin-Agnoux et al., 2014; Migraine et al., 2013; Oliveira et al., 2015; Portella et al., 2012; Silveira et al., 2012; Stein et al., 2009). However the cellular and molecular explanations of such preferences are poorly understood. The central reward circuits that control the hedonic and motivational aspect of food intake appear to be a good candidate that could be impacted by nutritional programming as the dopaminergic system is altered in obese individuals in both humans and animals (Alsio et al., 2010; Davis et al., 2008; Haltia et al., 2007; Stice et al., 2008) and the plasticity of these circuits is altered in animal model that have been exposed to a high-calorie diet during adolescence (Naneix et al., 2016; Vendresculo et al., 2010). Indeed, the mesocorticolimbic dopamine (DA) circuit matures late and its development spans from late fetal life to infancy with food diversification and even adolescence with more personalized food choice (Zestler, 2018). This period of intense plasticity makes this circuit sensitive to remodeling due to maternal perinatal feeding or postnatal diet. A modification of the expression of DA receptor, or of the enzymes involved in DA synthesis, could be demonstrated in rodent model of IUGR (Alves et al., 2015; Dalle Molle et al., 2015; Laureano et al., 2016, 2018; Melo-Martimiano et al., 2015; Vucetic et al., 2010b). Most of these studies are performed in adult animals and therefore described the consequences of perinatal diet on adult reward circuits. Little is known

on the ontogeny of the dopaminergic circuit following perinatal undernutrition and how early modifications of this circuit orient food preferences during development. We aimed at understanding how eating behavior evolves during the 3 critical phases of postnatal development (childhood P25, adolescence P50 and adult P100) following perinatal undernutrition. We previously conducted some work on the consequences of perinatal maternal overfeeding on the development of the dopaminergic and the GABAergic system of rat pups. We showed in the offsprings a clear evolution for fat preference and that maternal western diet intake has a long-lasting influence on the organization of the homeostatic and hedonic circuits regulating eating behavior (Paradis et al., 2017).

The hedonic and/or motivational component of eating behavior involves GABAergic neurons from brain regions responsible for addictions such as the nucleus accumbens (NAc) since the NAc is mainly composed of GABAergic MSN neurons that will integrate mesocorticolimbic system information, dopaminergic afferences of VTA and cortex glutamatergic afferences, to convert them into action via projections to the ventral pallidum and other structures (Hu et al., 2016; Salgado and Kaplitt, 2014). However, the electrophysiological properties of MSN neurons and the communication within these reward circuits have not been documented in the case of perinatal malnutrition, nor are their temporal evolution. This study is the first to assess the evolution of preference for a palatable food over an individual's lifetime and to correlate these observations with a redesign of reward circuits. Therefore we analyzed the influence of maternal protein restriction on (i) palatable food preferences, (ii) gene and protein expression of the dopaminergic and gabergeric systems, (iii) neuroanatomical/architectural changes in the mesolimbic dopaminergic network, (iv) electrophysiological properties of GABAergic neurons in the reward system on rat offspring from birth to adulthood. For this purpose, a longitudinal study (from childhood P25, through adolescence P45 to the young adult P95 stage) was conducted in rats born IUGR following a maternal protein restriction. Palatable food preference tests were performed, followed by molecular analysis (RNA-seq, qPCR) of the different markers involved in the systems regulating food choice, motivation and intake, and correlated with electrophysiological analysis (patch-clamp) of MSN neurons in NAc, a key structure involved in preference and motivation. Our results highlight the reorganization of reward circuits at three key stages in an individual's life following nutritional programming during the perinatal period.

## MATERIAL AND METHODS

### Ethics Statement

All experiments were performed in accordance with the guidelines of the local welfare committee, the EU (directive 2010/3/EU), the Institut National de la Recherche Agronomique (Paris, France), and the French Veterinary Department (A44276). The protocol was approved by the institutional ethic committee and registered under reference APAFIS 7953. Every precaution was taken to minimize stress and the number of animals used in each series of experiments.

### Animals and Diets

Animals were maintained in a 12h/12h light/dark cycle (lights on at 7:00 pm) in a 22±2°C room with food and water ad libitum. Female Sprague Dawley rats (body weight : 240-290 g at gestation day 1 (G1)) were purchased directly from Janvier (Le Genest Saint Isle, France). They were housed individually and fed either a control diet (CD) (20% protein) or a low protein diet (LP) (8% protein) (isocaloric diets) (INRA, Jouy en Josas, France) during the gestation and lactation (see **Table 1**). At birth, litter size was adjusted to eight pups per litter with a 1:1 male to female ratio (**Figure 1 B**). At weaning (P21), the offspring born to CD and LP dams were kept onto standard chow diet until the end of the experiment (see **Table 1**). Pup body weight was recorded at birth and regularly until experiments. We present data on male offspring only.

### Behavior (Free Choice Test for Food)

Three critical developmental periods were studied (P21 to P25: juvenile, P43 to P50: adolescence and P93 to P100: young adult) (**Figure 1 A**). For each period, 24 male pups (n=12 per group) were randomly selected and placed in an individual cage to perform a free choice test with high palatable food (see **Table 1**). Different pups were used for each period (**Figure 1B**). This test was used to specifically study the attractiveness toward palatable food consumption. After one day of habituation to the presence of food in both side of the cage, the test was carried out over 3 days at P22, and over 6 days at P44 and P94 (**Figure 1 A**). In details, different pups were housed individually for 4 days at P21 and 7 days at P43 and P93: day 1, habituation phase with standard diet in both side of the cage; day 2 to day 4 or day



7, rats were given a free choice between a standard diet and a western diet (ABdietWoerden, The Netherlands) (see **Table 1**). The position of the two different foods was daily inverted to prevent position preference bias. The consumption of different food was recorded daily at 11:00 am. The fat preference score was calculated as the ratio of “palatable food” quantity consumed to the total quantity of food consumed in 24h.

### **Tissues Collection and Blood Sampling**

The day after the last day of the free choice test (P25, P50 or P100), half of the rats (n=6 per group) were rapidly euthanized between 9:00 and 12:00 am by CO<sub>2</sub> inhalation. Blood was collected in tubes with EDTA (LaboratoiresLéo SA, St Quentin en Yvelines, France) and centrifuged at 2.500 g for 15 min at 4°C. Plasma was frozen at -20°C. The brain was rapidly removed and placed in a brain matrix (WPI, Sarasota, FL, USA rat 300-600g). First the hypothalamus was dissected (according to Paxinos’ atlas coordinates : -1.0 to -4.5 mm from Bregma) then, for each rat, two coronal slices of 2 mm thickness at the level of Nucleus Accumbens and another one at the level of the Ventral Tegmental Area were obtained. Samples of the right and left NAc and VTA (four samples in total per animal) were rapidly obtained using two different biopsy punches (Stiefel Laboratories, Nanterre, France) (diameter of 4 mm for the NAc and 3 mm for the VTA). The samples were snapped frozen in liquid nitrogen and stored at -80°C for subsequent determination of gene expression by DGE – RNA seq and TaqMan (as already described in Paradis et al. 2017).

### **Gene Expression Analysis**

- **DGE RNA seq :**

Analysis of RNA-seq and DGE-seq were performed on sample of VTA and NAc following the same protocol as already described in Kilens et al. 2018. RNA was isolated from snap-frozen NAc and VTA-enriched samples using the NucleoSpin RNA/protein kit (Macherey-Nagel, Hoerdt, France). Total RNA was submitted to DNase digestion following the manufacturer’s instructions, the quantity was estimated by the 260/280 nm UV absorbance, and the quality was assessed using the Agilent 2100 Bioanalyzer System, the RNA integrity number (RIN) was then calculated. Samples with a RIN below 7 were discarded. The libraries were prepared from 10 ng of total RNA. The mRNA poly(A) tails were tagged with universal adapters, well-specific barcodes and unique molecular identifiers (UMIs) during template-switching reverse transcriptase. Barcoded cDNAs from multiple samples were then pooled,

amplified and tagged using a transposon-fragmentation approach which enriches for 3'ends of cDNA. A library of 300–800 bp was run on an Illumina HiSeq 2500 using a HiSeq Rapid SBS Kit v2-50 cycles (ref FC-402-4022) and a HiSeq Rapid PE Cluster Kit v2 (ref PE-402-4002). Read pairs used for analysis matched the following criteria: all 16 bases of the first read had quality scores of at least 10 and the first 6 bases correspond exactly to a designed well-specific barcode. The second reads were aligned to RefSeq2. A gene set enrichment analysis method GSEA was used to identify differentially regulated pathways. Pathways with  $FDR < 0.01$  were retained for further analysis.

- **Gene expression by TaqMan :**

RNA was isolated from snap-frozen NAc and VTA-enriched samples using the NucleoSpin RNA/protein kit (Macherey-Nagel, Hoerd, France). Total RNA was submitted to DNase digestion following the manufacturer's instructions, the quantity was estimated by the 260/280 nm UV absorbance, and the quality was assessed using the Agilent 2100 Bioanalyzer System, the RNA integrity number (RIN) was then calculated. Samples with a RIN below 8 were discarded. One microgram of total RNA was reverse transcribed into cDNA using High capacity RT kit (Applied Biosystems, Foster City, CA, USA) in a total volume of 10  $\mu$ l.

PCR was carried out using ThermoFischer TaqMan reagents and run on ABI Prism 7900HT sequence detection system (Applied Biosystems, Foster City, CA, USA). Raw fluorescence data were collected through the PCR using the SDS 2.3 software (Applied Biosystems, Foster City, CA, USA), which further generated threshold cycles Ct with automatic determination of both baseline and threshold. After filtering using ThermoFisher cloud App (ThermoFisher, USA) to discriminate aberrant PCR runs, the assays per sample were  $n = 6$  ( $n = 5$  for WD group at P25). The data were then analyzed with ThermoFisher Cloud App (ThermoFisher, USA) for relative relative quantification of gene expression (RQ) was based on the comparative Ct method using the equation  $RQ = 2^{-\Delta\Delta Ct}$ , where  $\Delta\Delta Ct$  for one gene target was its own Ct variation subtracted from a calibrator sample and normalized with an endogenous control. Precisely, we determined the most stable housekeeping gene using geNorm algorithm (ThermoFisher Cloud App RQ, ThermoFisher, USA). Among the four housekeeping genes, Gapdh was defined as the endogenous control for NAc and Ppia for VTA, and this was the case for all samples from the three time periods analyzed (as already described in Paradis et al., 2017).

## **Electrophysiology**

Electrophysiological properties of Medium Spiny Neurons (MSN) were studied in the nucleus accumbens (shell part). Experiments were carried out on pups of both groups for the 3 critical developmental periods P18 to P28: juvenile; P48 to P62 adolescence and P89 to P106 young adult (**Figure 1**). Pups did not do any behavioral test before electrophysiology study.

- **Tissue preparation :**

Rats were anesthetized with pentobarbital and killed by decapitation. Brains were rapidly removed and sectioned into 300  $\mu\text{m}$ -thick slices in the sagittal plane with a Leica VT 1000S microtome (LEICA Microsystem, Germany) in an ice-cold extra-cellular solution of the following composition (in mM) : 25 glucose, 125 NaCl, 2.5 KCl, 2 CaCl<sub>2</sub>, 1 MgCl<sub>2</sub>, 25 NaHCO<sub>3</sub>, 1.25 NaH<sub>2</sub>PO<sub>4</sub> ( gassed with 95 % O<sub>2</sub>/ 5% CO<sub>2</sub>) (about 295 mosmol). Slices were then left for equilibration for  $\sim$  1 hour in a bath at 34 °C in the same extra-cellular solution (gases with 95% O<sub>2</sub>/ 5% CO<sub>2</sub>).

- **Whole cell recordings :**

Single slices were transferred to a recording chamber and perfused continuously (pump minipuls 3, GILSON INC, Middleton, WI, USA) with extra cellular solution (see above) at room temperature and saturated with 95% O<sub>2</sub>/5%CO<sub>2</sub>. Neurons were visualized with Olympus microscope (Olympus BX51WIF, Olympus corporation, Japan) and a X40 water-immersion objective (Olympus U-CAMD3, Olympus corporation, Japan). Whole cell recordings were performed using borosilicate pipettes (Glass capillaries GC150TF-10, Harvard apparatus, USA) prepared with a micropipette puller (PC-10, Narishige Co, LTD, Japan). Electrode (7-8Mohm) were filled with a solution containing the following (in mM) : 122Kgluconate, 13 KCl, 0.3 EGTA, 10 HEPES, 4 MgATP, 0.3 NaGTP, 10 phosphocreatine, Adjusted to pH 7.35 and 298 mosmol for protocol of action potential and NMDA/AMPA ratio recordings or with a CsCl solution containing the following (in mM): 135 CsCl, 0.3 EGTA, 10 HEPES, 4 MgATP, 0.3 NaGTP, 10 Phosphocreatine in the case of minis recordings. MSN neurons were distinguished from other neurons (cholinergic and interneurons) based on their electrophysiological properties. Protocol of action potential of all neurons recorded was assessed at the beginning of every experiment. Data were recorded using a HEKA amplifier and software (HEKA EPC10 USB double, HEKA Instrument Inc, New-York, USA). Signals were digitized at 1 kHz. Recordings with KGluconate-filled and CsCl –filled pipettes were corrected for a junction potential +18 mV and -7 mV respectively.

Series resistance was monitored throughout the experiment by a brief voltage step of -10 mV at the end of each recording. Data were discarded when the series resistance increased or decreased by >20%.

- **Drugs :**

Unless otherwise stated, all drugs used were purchased from Tocris and prepared as concentrated stock solution and stored at -20°C. On the day of experiment, drugs were diluted and applied through the bath perfusion system. GABAergic synaptic transmission was blocked for minis recording. GABA receptors were blocked with 100 µM picrotoxin solution. NMDA or AMPA/Kainate receptors were blocked with 50 µM D-AP5 (C<sub>5</sub>H<sub>12</sub>NO<sub>5</sub>P) (Tocris 0106) and 10 µM CNQX (C<sub>9</sub>H<sub>4</sub>N<sub>4</sub>O<sub>4</sub>) (Tocris 0190) solution respectively.

- **Action potential recording and EPCs recording :**

#### **Active membrane properties**

Intracellular current-clamp recordings were performed to study action potential of neurons. The current was clamped to membrane potential (+0 pA injected). Progressive current injections were done during 500 ms at 0.1Hz (beginning of the protocol with injection of -150 pA current and then progressive current injection with steps of 10 pA to firing neuron). Action potential parameters recordings were analysed following a current injection of +30 pA above rheobasis: membrane potential, amplitude of action potential, rise and decay time duration, amplitude of hyperpolarisation, duration to reach hyperpolarisation amplitude, frequency of action potential (as already described in Paillé et al., 2007).

#### **NMDAR-AMPA ratio**

For the NMDAR/AMPA ratio experiments, MSN were voltage clamped at -80mV and +40mV to record, respectively, AMPA mediated and NMDAR-mediated EPSCs. The NMDAR EPSCs component was individualized by using the kinetic method, considering the peak amplitude at 50 ms after the beginning of the event. The NMDAR/AMPA ratio was calculated by dividing the NMDAR peak by the AMPA peak. Presynaptic cells were stimulated by a bipolar stimulating electrode placed in the cortex near to the recording electrode in the nucleus accumbens (approximately 100 µm). AMPA and NMDAR EPSC peak amplitudes were measured from the average of 10 traces.

- **Minis analysis spontaneous EPSCs :**

### **Phasic and Tonic GABA current**

Whole cell patch clamp recording were made in distinct slice than the slices used for AP and NMDA/AMPA ratios. Spontaneous phasic and GABA<sub>A</sub>R-mediated current measurement was made as previously described by Valtcheva et al., 2017 (Valtcheva et al., 2017). Briefly, spontaneous phasic and tonic GABA<sub>A</sub>R-mediated currents were measured using a Cs<sup>+</sup>-high-chloride based intracellular solution. Phasic and tonic GABAergic components were estimated after inhibition of ionotropic glutamatergic receptors by adding D-AP5 (50 μM) and CNQX (10 μM) at the beginning of the experiment. Phasic and tonic components were analyzed during at least 3 consecutive 25s recording segments before and after pharmacological treatments. Concerning phasic GABA<sub>A</sub>R-mediated current, spontaneous IPSCs (sIPSCs) were identified using a semi-automated amplitude threshold based detection software (Mini Analysis 6.0.7 Program, Synaptosoft, Fort Lee, NJ, USA) and were visually confirmed. Concerning tonic GABA<sub>A</sub>R-mediated current, the holding current was measured based on an average of 4 recording segments preceding drug application. After pharmacological treatment, we determined a new I<sub>hold</sub> and ΔI<sub>hold</sub> corresponded to the tonic component affected by the drug. Picrotoxin was added in the bath at the end of the recording to estimate the magnitude of the tonic GABAergic signaling.

### **D1/D2 Neurons Quantification**

- **Drugs :**

SKF81297 (5.0 mg/kg), Raclopride (0.3 mg/kg) were purchased from Tocris and dissolved in 0.09% NaCl (saline solution). Drugs were administrated with intra peritoneal injections on day 4 after a free choice test with high fat food on P25 pups (same test as already described above).

- **Tissue collection and preparation :**

24 males (n=12 per group) were randomly selected and assigned to a specific drug injection Raclopride or SKF81297 or vehicule saline solution (n=4 per each subgroup).

P25 rats received intraperitoneal injection (0.2ml/100g). One hour and a half after drug injection, rats were anesthetized (after buprenorphine injection one quarter before the sacrifice) with isoflurane and perfused with a transcardial physiological saline perfusion followed by ice-cold 4% paraformaldehyde in phosphate buffer (PB, pH 7.4). The brains were

rapidly removed, immersed in the same fixative for 1 day at 4°C, and finally stored in 30% PB sucrose for 24-48h. The brains were then frozen in isopentane at -60°C, and finally stored at -80°C until use. The NAc was cut into 40 µm free floating serial coronal sections with a cryostat (Microm, Microtech, Francheville, France). Free-floating slices were stored at -20°C in an antifreeze mixture (glycerol 25%, ethylene glycol 25% and PBS 0.2M 50%) until their utilization.

- **Immunohistochemistry c-Fos :**

Wells containing serial NAc free-floating sections were first well rinsed in PB 0.1M to eliminate anti-freeze solution. Then endogenous peroxidase was deactivated by incubating slices in peroxidase block (0.3% H<sub>2</sub>O<sub>2</sub> solution) for 30 min with gentle agitation. Slices were rinsed in PB 0.1M and then incubated 2h in blocking buffer (PB 0.1M/3% DNS/0.25% Triton X-100). Free-floating slices were incubated over week-end at 4°C with a mixture of the following primary antibody: anti-cfos (1 : 10000 ; Santacruz sc-52) in blocking buffer (PB 0.1M/3% DNS/0.25% Triton X-100). After incubation with primary antibody and subsequent washing in PB 0.1M, free-floating slices were incubated with second antibody: goat anti rabbit biotin (1 : 1000 ; Life Tech A24541) for 2h. Sections were rinsed and then incubated with ABC kit (Eurobio Vector PK-7100) for 30 min. After rinsing, sections were placed in solution for DAB reaction (Eurobio Vector SK-4100) with Nickel. Reaction once the background is high enough was stopped by placing sections into water and methyl green colorations were done. Then sections were air -dried during 2 days and mounted in dehydrated medium.

- **D1/D2 neurons count in Nucleus Accumbens :**

For each rat, c-Fos-positive cells were counted at three different rostrocaudal levels of the NAc (distance relative to Bregma : + 0.84 mm, +1mm and +1.16 mm referring the Paxinos and Watson atlas). For the left and the right side, a digitized picture comprising the whole Striatum and NAc were obtained using X20 magnification of a NanoZoomer-Xr Digital slide scanner C12000 (Hamamatsu, Japan). A line was drawn around the perimeter of the part of the core and the shell of NAc for each section. Using the NIH Image J software (cell counter plugin), C-Fos immunoreactive body cells were counted based on a stereological technique (unbiased quantization technique) to limit the bias of “over-counting”. For that, a counting grid was randomly positioned on the image (“systematic random”), each small square having a length of 100µm and one square of four is regularly counted. Once the counts done, the total

density of the area was extrapolated according the area of the analyzed structure. Data are expressed as mean in of labeled cells/mm<sup>2</sup> ± SEM.

### **Statistical Analysis**

Results are expressed as mean ± SEM in figures and tables. Mann-Whitney non-parametric tests were done for the analysis of body weight, the analysis of fat preferences and the analysis of electrophysiological parameters at different time points. For the plasma sample analysis, a non-parametric Mann and Whitney test were also performed. These statistical analyses were performed using Prism 6.0 software (GraphPadSoftware Inc., La Jolla, CA, USA).

For RNA-seq analysis, statistical analyses were performed using the software Prism (Graphpad) or R. Statistical test were done as already describe in Kilens et al. 2018. DESeq2 was used for analysis considering RNA-seq data were following a negative binomial distribution. Other statistical tests were performed considering their specific assumption and hypothesis, notably for Pearson correlation's test and homogeneity  $\chi^2$  tests.

## RESULTS

### Body Weight and Growth

Maternal protein restriction during gestation (from G1 to G21) significantly modified pups body weight at birth (CD:  $6.905 \pm 0.045$  g vs LP:  $6.205 \pm 0.086$  g  $p < 0.0001$ ) (**Figure 2 B**). Body weight gain from birth to weaning was 58.9% lower in offspring from LP dams with a body weight significantly lower at weaning in offspring born from LP dams (CD:  $42.76 \pm 0.860$  g vs LP:  $27.34 \pm 0.670$  g  $p < 0.0001$ ) (**Figure 2 A**). From weaning to the end of the experiment (P95), the rats were fed with standard chow diet and body weight remained lower for LP group. See details on **Figure 2**: Childhood (P25) CD:  $45.64 \pm 1.333$  g vs LP:  $38.77 \pm 1.424$  g  $p = 0.0009$ , Adolescence (P50) CD:  $177.7 \pm 5.089$  g vs LP:  $160.1 \pm 6.072$  g  $p = 0.0297$ , and at Young adult (P95) CD:  $443.3 \pm 11.33$  g vs LP:  $373.8 \pm 14.24$  g  $p = 0.0006$  (**Figure 2 A, C, D and E**).

### Impact of Perinatal Protein Restriction on Fat Preference from Weaning to Adulthood

To explore the impact of LP on WD preference, we used a free food choice paradigm at three different time point during growth. This test was used to study specifically the preference for a palatable food (fat and sugar).

Concerning fat preference, we showed a significantly higher preference for WD on the second and third day of test in the LP group at P25 (day 2 CD:  $90.21 \pm 3.541\%$  vs LP:  $93.38 \pm 6.304\%$   $p = 0.0477$ ; day 3 CD:  $86.77 \pm 6.140\%$  vs LP:  $98.87 \pm 0.892\%$   $p = 0.009$ ). At P50, LP rats had a lower preference for WD at the fourth, fifth and sixth day of test compared to CD group (day 4 CD:  $91.21 \pm 4.958\%$  vs LP:  $72.66 \pm 7.894\%$   $p = 0.013$ ; day 5 CD:  $91.69 \pm 3.079\%$  vs LP:  $68.79 \pm 7.152\%$   $p = 0.006$ ; day 6 CD:  $91.14 \pm 3.439\%$  vs LP:  $70.36 \pm 4.267\%$   $p = 0.001$ ). At P100, a lower difference for WD has been found the first day for LP group (day 1 CD:  $86.22 \pm 3.994\%$  vs LP:  $96.61 \pm 1.435\%$   $p = 0.0277$ ) but no more differences have been found for other fifth days of test (**Figure 3 A**).

Concerning the total energy intake during the test, we showed a significantly higher consumption of total Kcal on the first and second day of test in the LP group at P25 (day 1 CD:  $0.355 \pm 0.039$  Kcal/g of body weight vs LP:  $0.694 \pm 0.115$  Kcal/g of body weight  $p = 0.022$ ; day 2 CD:  $0.327 \pm 0.035$  Kcal/g of body weight vs LP:  $0.601 \pm 0.056$  Kcal/g of body weight



$p=0.002$ ). At P50, LP rats had significantly lower intake of total energy on the fourth, fifth and sixth day of test compared to CD group (day 4 CD:  $0.425\pm 0.011$  Kcal/g of body weight vs LP:  $0.344\pm 0.021$  Kcal/g of body weight  $p=0.0007$ ; day 5 CD:  $0.427\pm 0.017$  Kcal/g of body weight vs LP:  $0.375\pm 0.017$  Kcal/g of body weight  $p=0.044$ ; day 6 CD:  $0.331\pm 0.008$  Kcal/g of body weight vs LP:  $0.269\pm 0.016$  Kcal/g of body weight  $p=0.0007$ ). No differences of total energy intake were found at P100 (**Figure 3 B**).

## **Impact of Perinatal LP Diet on Electrophysiology Properties of NAc MSN**

- **Action Potential recording**

Different parameters have been analyzed (**Table 2**) reflecting the passive properties of neurons (input resistance, resting membrane potential, capacitance) and the active properties of neurons (rheobasis, spike characteristics, frequency of spike). Among passive properties, no differences were found between LP neurons and CD neurons during childhood and adolescence (see **Table 2**). A trend for lower input resistance was observed in LP neurons (CD:  $163. \pm 12.40$  mOhm vs LP:  $138.2 \pm 15.29$  mOhm  $p=0.0589$ ) (see **Table 2**). Among active properties, the spike threshold was significantly higher in LP neurons (CD:  $-39.65 \pm 0.525$  mV vs LP:  $-37.05 \pm 0.501$  mV  $p=0.0018$ ) and sAHP duration was longer in LP group (CD:  $60.84 \pm 4.644$  ms vs LP:  $73.99 \pm 5.285$  ms  $p=0.0266$ ) during childhood (see **Table 2**). During adolescence, the spike rise/decay time ratio was significantly higher in LP group (CD:  $0.330 \pm 0.064$  vs LP:  $0.329 \pm 0.016$   $p=0.0489$ ) (see **Table 2**) with a tendency for a lower total spike duration and a lower spike decay time in LP neurons (results near statistical significance with CD:  $3.169 \pm 0.183$  ms vs LP:  $2.745 \pm 0.097$  ms  $p=0.0715$  and CD:  $2.438 \pm 0.163$  ms vs LP:  $2.078 \pm 0.088$  ms  $p=0.0665$  respectively) (see **Table 2**). At adulthood, the rheobasis is significantly higher in LP neurons (CD:  $100.8 \pm 6.088$  pA vs LP:  $141.2 \pm 13.39$  pA  $p=0.0068$ ) and the sAHP duration and spike rise time were both significantly lower in LP group (CD:  $80.64 \pm 4.997$  ms vs LP:  $67.32 \pm 3.555$  ms  $p=0.0475$  and CD:  $0.8606 \pm 0.046$  ms vs LP:  $0.6831 \pm 0.041$   $p=0.0059$  respectively) (see **Table 2**). Moreover, the IV curves were similar between LP and CD neurons during childhood and adolescence but a stronger current rectification were found for LP neurons at adulthood (**Figure 4 B**).

- **EPCS recording**

To determine whether maternal LP intake during gestation and lactation has an impact on neuron plasticity evoked excitatory postsynaptic current were recorded in NAc MSN with stimulation of glutamatergic presynaptic cortex fibers. No differences were found in

NMDAR/AMPA ratios at P25 and P50. A tendency for a higher NMDAR/AMPA ratio was observed at P100 (CD:  $0.434 \pm 0.127$  vs LP:  $0.748 \pm 0.153$   $p=0.059$ ) (**Figure 4 C**).

- **Miniature spontaneous GABAergic current recording**

To determine the GABAergic inputs received by MSN, different drugs were used to allow isolation and quantification of miniature spontaneous GABAergic currents (inhibitory post synaptic current IPSC). MSN receive glutamatergic and GABAergic inputs, adding of APV/CNQX allow selecting GABAergic current. The selection of only GABAergic current (IPSC) were confirmed by injection of picrotoxin which leads to suppression of every post synaptic current in analyzed neurons in both group for the different ages (**Figure 4 D**).

During childhood, the amplitude of IPSC (phasic current) was significantly lower for LP MSN (CD:  $41.33 \pm 6.94$  pA vs LP:  $25.30 \pm 1.38$  pA  $p=0.007$ ). Contrary to childhood, the IPSC amplitude was higher for LP neurons during adolescence (CD:  $32.73 \pm 2.77$  pA vs LP:  $44.79 \pm 5.29$  pA  $p=0.051$ ) and adulthood (CD:  $30.18 \pm 1.88$  pA vs LP:  $45.91 \pm 4.70$  pA  $p=0.008$ ) (**Figure 4 D**). No differences were found in the frequency of IPSC for the three different stages (**Figure 4 D**).

GABAergic tonic current occurs on MSN and can be measured with the variation of basal current (delta iHold) after the suppression of GABAergic current with picrotoxin. No differences were found in delta iHold between groups for the three different stages.

## **Molecular Signature of Dopamine Circuits in Reward Pathways**

To determine whether maternal LP intake during perinatal period has an impact on the reward pathways of the offspring we performed RNA-seq technic on NAc and VTA structures and searched for general enrichment for several different molecular pathway. Screening was performed on tissues obtained after the free food preference choice test at P25, P50 and P100 on six males CD and six males LP. We observed a strong modulation of epigenetic and adhesion pathways for the different ages in VTA and in NAc for the epigenetic pathway. A strong modulation of the dopaminergic pathway was observed in NAc at P25 but this modulation is less important at P50 and P100. Moreover a strong modulation of GABAergic pathways was noticed in the NAc at P25 and P50 and in the VTA at P100 (**Figure 5 A**).

We used Taqman technic to analyze in more details the abundance of some dopaminergic molecular markers in the NAc and the VTA at the three time periods in both group (**Figure 5 B**). At P25, molecular expression of *Drd2*, *Th* and *DAT* were higher in VTA (*DrD2* LP/CD

difference:  $0.077 \pm 0.008$   $p=0.0403$ ; Th LP/CD difference:  $0.120 \pm 0.0409$   $p=0.0022$ ; DAT LP/CD difference:  $0.079 \pm 0.026$   $p=0.0179$ ), Drd2 and DrD1a molecular expression were higher in NAc of LP offspring (Drd2 LP/CD difference:  $0.2130 \pm 0.006$   $p=0.0022$ ; DrD1a LP/CD difference:  $0.0734 \pm 0.011$   $p=0.022$ ). At P50, Drd2 and DAT molecular expression were still higher in the VTA (Drd2 LP/CD difference:  $0.062 \pm 0.016$   $p=0.0170$ ; DAT LP/CD difference:  $0.090 \pm 0.027$   $p=0.0271$ ) but no more differences were observed in the NAc for LP group (**Figure 5 B**). At P100, Drd2 molecular expression was lower in VTA (Drd2 LP/CD difference:  $-0.1535 \pm 0.058$   $p=0.0464$ ) and DrD1a expression were higher in the NAc of LP offspring (DrD1a LP/CD difference:  $0.051 \pm 0.093$   $p=0.0262$ ) (**Figure 5 B**).

### **Quantification of D1R and D2R Neuron Activation in NAc**

C-Fos positive cell were counted in the Core and shell part of NAc after selective activation of D1 or D2 pathways with administration of agonists. Preliminary results are showed in **Figure 6**. Activation of D1 or D2 cells seems to be higher in LP rats at PN25 both in the core and the shell (**Figure 6**). Moreover the number of D1 and D2 active cells in the shell part seems to be equivalent for LP group (D1/D2 ratio =  $1.66 \pm 1.00$ ) compared to CD group in which D1 active cells is near five times higher than D2 active cells (D1/D2 ratio =  $5.18 \pm 0.46$ ). No difference of D1/D2 active cell ratio was observed in the core part (**Figure 6**).

## DISCUSSION

In this study, we hypothesized that maternal perinatal reduced nutrition will influence the developmental program of reward pathways involved in energy homeostasis, food choice and food intake of the offspring. We extensively examined the impact of maternal low protein diet intake during gestation and lactation on DA pathways and GABAergic neurons of specific brain areas (VTA and NAc) in the offspring, from childhood to adulthood. Our results suggest that the use of a protein restricted diet only during the perinatal period has an impact on early fat consumption (childhood) in the offspring correlated with change in gene expression profile and electrophysiological properties of mesolimbic structures involved in reward process.

The first impact of perinatal LP intake is the induction of intra uterine growth retardation (IUGR) with a lower body weight at birth for the offspring of LP fed dams and 58% reduction of body weight gain at the end of the suckling periods as compared to CD animals. According to previous studies, protein restriction of dams during lactation led to extra uterine growth retardation (Coupé et al., 2012; Remmers, 2008; Zhang et al., 2013). When pups received a standard diet after weaning, no catch-up of body weight was observed, LP group kept a lower body weight than CD pups throughout the experience. Studies using different models for maternal malnutrition during gestation (caloric restriction or protein restriction) show a lower body weight of offspring at birth (Breton et al., 2009; Coupé et al., 2012; Da Silva et al., 2016; Orozco-Solis et al., 2009; Zhang et al., 2013). Moreover our results are in line with some studies showing an extra-uterine restriction when a diet restriction is induced during the suckling period (Coupé et al., 2012; Remmers, 2008; Zhang et al., 2013). Restricted diet during suckling period does not allow offspring to catch up body weight and this lower body weight persists to adulthood when offspring get a standard diet after weaning (Coupé et al., 2012; Da Silva et al., 2016; Remmers 2008, Orozco-Solis et al., 2009). The lower body weight of LP offspring during lactation is probably due to change in milk composition and/or milk production that has been illustrated in previous publication (Grigor et al., 1987; Martin-Agnoux et al., 2015).

It has been reported that perinatal restriction negatively correlates with offspring preference for palatable food (Alves et al., 2015; Dalle Molle et al., 2015; Melo-martimino et al., 2015). In our study, we performed a longitudinal study aiming at testing fat preference on offspring that are weaned on regular chow.

- **Impact of prenatal LP diet on childhood (after Weaning)**

Most studies on malnourished perinatal models have studied preference for high energy food in young adult rodents preventing us to get informations about the reactivity of cerebral reward pathways at earlier stage of development (Alves et al., 2015; Laureano et al., 2016, 2018; Melo-Martimiano et al., 2015; Vucetic et al., 2010). However the cerebral reward pathways are far to be mature at weaning (Gugusheff et al., 2015; Zestler, 2018). It was therefore very interesting to study the early preference for palatable food and correlate this data with brain transcripts analysis in brain structures that are not fully developed at weaning (Gugusheff et al., 2015, Zeslter, 2018). Just after weaning, we observed a higher preference for palatable food consumption in LP offspring compared to CD group. Higher hedonic response was already demonstrated in newborns rats after caloric restriction during gestation (Laureano et al., 2016) and higher fat consumption was showed at weaning in animal model (Whitaker et al., 2012). Very interestingly, this was also observed in children born with IUGR (Ayres et al., 2012; Migraine et al., 2013; Oliveira et al., 2015). We noticed that after weaning, pups from LP mothers ingested more calories/body weight than control pup when compared to their body weights. This suggests a post weaning “catch-up” in this group since LP pups gained 41% body weight between weaning P21 and P25 whereas CD offspring increased their body weight of only 6% for the same period. This overconsumption was ineffective in catching up the body weight of CD rats but it can be hypothesized that post-weaning overconsumption and higher preference for palatable food are an adaptive mechanism to compensate perinatal food deficiency.

We performed a DGE-RNA-seq study on the VTA and NAc samples from 5-6 males from each group at the 3 periods. The statistical power of the RNA-seq wasn't enough to discriminate in detail the transcripts modified by perinatal diet due to statistical adjustment. An enrichment analysis has been done on the RNA-seq datas (FGSEA i.e. gene set enrichment analysis) and revealed modification in dopaminergic and GABAergic pathways in the NAc at P25 in LP offspring. To further evaluate the dopaminergic system, RNA-seq analysis was completed with TAQMAN analysis. This showed a marked increase in the expression of the D2 receptors and to lesser degree of D1 receptor mRNAs in the NAc of LP pups correlated with a higher c-fos activation of D2R and D1R expressing cells in the NAc of LP rats. The proportion of D2R neurons is higher than D1R neurons in LP animals suggesting a predominant effect of D2 pathway in these animals. The postsynaptic D2R overexpression in the Nac could be partly involved in a higher motivation for palatable food (Trifilief et al., 2013).

An increase of TH and DAT mRNA expression was found with TAQMAN analysis in the VTA. This observation suggests a higher activity/ number of dopaminergic neurons projecting in NAc. Indeed in a previous study, we showed a great correlation between TH transcripts expression and TH protein expression (obtained by immunohistochemistry) (Paradis et al., 2017). Then this increase of TH/DAT mRNA in VTA could be associated with higher number of TH<sup>+</sup> cells. This higher activity/number of dopaminergic neurons could greatly influence the activity of MSN in the NAc through the fixation on its receptors.

The strong modulation of gene involved in GABAergic signalization seen in RNA-seq gene set enrichment analysis led us to study the properties of GABAergic MSN neurons which represent 95% of all striatum neurons (Kemps et al., 1971) and receive dopaminergic projections from the VTA. These MSN neurons were studied in the shell and not in the core part of the NAc. Indeed, dichotomy exists between these 2 parts of the NAc with shell part more involved in motivation processes and core part more involved in cognitive processes (Salgado and Kaplitt, 2014).

We showed that the spike threshold of MSN is higher with a trend for higher rheobasis and “slow After Hyper Polarisation” duration of spike suggesting that MSN of LP rats are less excitable during childhood. Moreover this lower excitability of MSN is associated with lower amplitude of GABAergic miniatures currents observed in LP rats. MSN receive GABAergic projections from local interneurons (mainly Fast Spiking Interneurons), projections originated from other structure of basal ganglia and from other MSN (Gerfen, 2010). Lower excitability of MSN neurons could lead to lower transmission of GABAergic signal received by other MSN but also transmitted to the basal ganglia output neurons through direct and indirect pathways. This could lead to inadequate information processing within basal ganglia. Moreover modification of excitability of MSN and higher D2 signals may explain higher preference for palatable food observed at this age. However we could not discriminate between D1 or D2 type MSN during our electrophysiological study. Indeed, MSN D1R and MSN D2R are both present in the NAc and co-expressed in some neurons (Gangarossa et al., 2013) but they are not involved in the same pathways: MSN D1 belonging to the direct pathway of basal ganglia whereas MSN D2 are part of the indirect pathway. These 2 pathways have not the same influence on behavior (Falz et al., 2018; Wilson et al., 2017). Difference of electrophysiological properties occurs between MSN D1 and MSN D2 in dorsal striatum with MSN D1 being less excitable (higher rheobasis) (Gertler et al., 2008) but to our knowledge no data concerning NAc D1 versus D2 electrophysiological properties were available. A trend for higher rheobasis observed at P25 in LP offspring may reflect a higher

proportion of MSN D1R in the patched area. Quantification of MSN D1R and MSN D2R was evaluated with administration of D1R agonist or D2R antagonist followed by c-Fos positive cell quantification in the core and the shell part of the NAc. Preliminary results showed a trend for higher proportion of MSN D1R and MSN D2R in the shell part of NAc in LP offspring compared to CD offspring and can be linked to the higher expression of D1R and D2R seen in molecular analyses at P25. Interestingly, we found that lower ratio of c-Fos positive cells MSN D1R/MSN D2R in LP group at P25 suggesting a lower proportion of MSN D1R in LP group which is in agreement with the qPCR analysis. This result should be interpreted with caution as the quantification of the c-Fos immunoreactivity is so far only partial. Nevertheless, although change in electrophysiological properties may be related to change in D1/D2 ratio, these results still reflect a general change in the properties of the NAc MSN population. Further investigations are needed to better identifying implication of these 2 pathways in food reward consumption following perinatal malnutrition.

- **Impact of prenatal LP on Adolescence**

At adolescence, we observed a similar high palatable food preference for both groups on the first three days of presentation but, interestingly, a gradual loss of preference is observed for LP rats after repeated presentations. This lower preference is associated with lower total energy intake in LP offspring.

To our knowledge, no information is available on a decline of palatable food preference in adolescence after maternal protein restriction. However, we made the same observation after maternal high energy diet overconsumption (Paradis et al., 2017). This lower preference for palatable food should be linked to a lack of hedonic perception in these animals. Adolescence is a critical period of development during which neuronal and behavioral reorganization occurs (Spears, 2000). Modification of hedonic perception of food has been shown in animals under high fat diet during adolescence (Naneix et al., 2016; Vendresculo et al., 2010). Unbalanced perinatal diet may lead to disturbances in the neuro-behavioral reorganization during adolescence.

Concomitantly to food preferences, FGSEA analysis of RNA-seq data showed modulation of dopaminergic pathways mainly in the VTA. An increase of DAT and D2R mRNA was confirmed with qPCR analyses (and a trend for TH). Modulation of dopaminergic pathways is back to normal in the NAc with no difference in transcript expression for dopaminergic markers. However, FGSEA analysis of RNA-seq data showed a strong modulation of GABAergic pathways in the NAc of LP offspring.

Electrophysiological properties of GABAergic MSN were then measured at P50. The properties are nearly identical in MSN of both groups. The tendency to a lower duration of action potential observed suggests a weaker postsynaptic signal transmission of MSN. This observation is correlated with significant higher amplitude of miniature GABAergic current received by MSN suggesting a mild GABAergic inhibition of MSN in LP offspring.

Modification of electrophysiological properties of neurons has already been shown in other brain region following maternal food restriction. In previous work of the group of Zhang (Zhang et al., 2013), hippocampal neurons show reduction in excitatory inputs that correlates with selective reduction of the number of special dendrites spines.

Adolescent LP rats showed a more rapid disinterest for fat that is opposite to their earlier behavior. The use of a “normal” diet during childhood seems to “protect” them toward an exaggerated palatable food preference at adolescence. Then higher dopaminergic input (increase of TH mRNA in VTA) associated with normal DA receptor expression in NAc and increase of GABAergic phasic current in MSN could be a compensation mechanism able to decrease the hedonic impact of palatable food in this period. This result suggest that 3 weeks chow diet after weaning could have reprogrammed the circuits and make the offspring less sensitive to an acute fat challenge in adolescence.

- **Impact of prenatal LP on Adults**

Adult LP rats show higher preference for palatable food during the first day of test. Nevertheless, after two presentations, they rapidly no longer displayed difference of preference for palatable food compared to CD rat. In addition, no general overeating was observed in LP offspring at that time even if they did not completely catch up the body weight of the CD group. This result is in apparent contradiction with previous work in which adults IUGR rats (P80-P130) showed a higher energy intake and a higher preference for palatable food (Alves et al., 2015; Bellinger, 2004; Dalle Molle et al., 2015; Manuel-Apolinar et al., 2014; MeloMartimiano et al., 2015). However, in some of these publications the experimental paradigm was different: dams received only during the last week of gestation a 50% caloric restriction contrary to our study in which a protein restriction was given during all gestation and lactation. These different types and durations of maternal malnutrition reveal the importance of the period of challenge and later consequences in life (Alves et al., 2015; Dalle Mole et al., 2015; Manuel-Apolinar et al., 2014) or show the rat strain discrepancies (Wistar rat *versus* Sprague-Dawley rats) (Bellinger, 2004; Melo-Martimiano et al., 2015). In Vucetic



et al. study a contradictory result was even observed in mice that showed a lower preference for sugar in adulthood in a model of maternal protein restriction (Vucetic et al., 2010).

Some studies on the effect of perinatal malnutrition have previously shown modification of dopamine related molecular expression (Alves et al., 2015; Dalle Molle et al., 2015; Laureano et al., 2016, 2018; Melo-Martimiano et al., 2015; Manuel-Apolinar et al., 2014; Vucetic et al., 2010).

In our study, RNA-seq gene set enrichment analyses showed modulation of dopaminergic pathways in NAc confirmed by increase of D1R1a mRNA and no modification of D2R gene expression by PCR analyses. These results are in line with previous study of Melo-Martimiano showing the same modulation of both DA receptors in the NAc. However their results were associated with higher preference for reward food in perinatal protein restricted rats. GABAergic MSN properties were also modified in our LP offspring during adulthood. Electrophysiological properties of MSN were measured in the NAc shell. We showed a higher rheobasis and a lower spike rise duration (trend for lower spike duration) suggesting a lower strength of the MSN post synaptic transmission and a decrease of MSN excitability suggesting that MSN need higher levels of stimulation to evoked action potential. NMDAR/AMPA ratios have been recorded and a trend for a higher NMDAR/AMPA ratio has also been observed in LP offspring. Change in the ratio of NMDA to AMPA R-dependant current is a measure of different synaptic plasticity at excitatory synapse in the brain. Concerning GABAergic input, we do not observed modification in tonic GABAergic current in MSN but we found higher amplitude of miniatures GABAergic current in MSN. These results suggest that tonic GABA current is not affected by perinatal malnutrition (at all ages) contrary to phasic GABA<sub>A</sub>-mediated current. This could be due to a modification of GABA<sub>A</sub> subunit receptors. Contrary to the observation at the childhood period this higher amplitude of phasic GABAergic currents and lower excitability of MSN are correlated to a normal food preference. Then, in this period the pattern of reward pathway remodeling is completely different than the previous period: normalization of VTA dopamine and D1R increases in NAc, decrease of excitability of MSN and increase of phasic GABA current, modification of excitatory synapse and synaptic plasticity.

Same phenotype of food preference was observed in adulthood despite modifications of dopaminergic pathways and electrophysiological properties of GABAergic MSN in NAc following a perinatal malnutrition. This “normal” food preference suggests the set up of compensation mechanisms in brain region controlling food intake. Indeed, perinatal malnutrition not only affects the NAc and the VTA. Different molecular expressions have

also been demonstrated in hypothalamic structure (Remmers, 2008; Vucetic et al., 2010) which is highly interconnected with NAc (Berthoud, 2002; Cassidy and Tong, 2019; O'Connor et al., 2015). Moreover alteration in electrophysiological properties were noticed in other brain structure such as dentate gyrus (Austin et al., 1986; Bronzino et al., 1997) and difference of activation (c-Fos activity) is observed in amygdala (involved in food emotions) (Da silva et al., 2016) and hippocampus (involved in food memory) (Zhang et al., 2010) following perinatal malnutrition. These observations suggest that restricted perinatal diet leads to modification of different cerebral structure properties involved in food intake and these modifications compensate each other following standard diet at weaning.

Administration of standard diet after weaning following a perinatal malnutrition seems to protect offspring with the set up of compensation mechanism effective after the first day of exposition in rats from LP mother. During our study, food intake of palatable food was assessed every 24h. However, subtle difference in liking and wanting of animals could occur in our model. Altered satiety sequences, meal size and frequency have been observed in animals with unbalanced perinatal diet (Breton et al., 2009; Coupé et al., 2012; Orozco-Solis et al., 2009; Wright et al., 2011). Depending of motivational test, differences have been found in motivation for a palatable food (Romani-Pérez et al., 2017). Further investigations are needed to better characterize all aspect of eating behavior in this model as well as to better describe the pathways of communication between all brain structures involved in food intake regulation (**Figure 7**).

## CONCLUSION

To summarize, we have studied the evolution of reward circuit in a model a perinatal protein restriction from weaning to adulthood. The different techniques used in our study allow us to get new and so far never described data on mechanisms that underlie the evolution of palatable food preference seen in LP offspring.

During childhood, higher preference for palatable food was correlated with higher dopaminergic tonus in the VTA, higher gene expression of D2R and higher gene expression of D1R but in a lower proportion than D2R in the NAc, a lower excitability of MSN associated to lower IPSC amplitude in these neurons (**Figure 7**). During adolescence, lower preference for palatable food was observed suggesting protective mechanisms. Some of protection against hedonic impact of palatable food seems to occur. This phenomenon is correlated with higher IPSC amplitude in NAc MSN and higher dopaminergic tonus in the VTA (**Figure 7**). Finally, no difference for palatable food preference was observed at adulthood but the analyzed parameters were not in basal levels. Electrophysiological parameters showed that the function of MSN of the LP rats differed to the control group. Indeed, a lower excitability, a higher gene expression of D1R, a higher IPSC amplitude and higher NMDA/AMPA ratio (plasticity markers) were found in NAc MSN of LP offspring (**Figure 7**). These observations suggest compensation mechanisms in other structures controlling food consumption.

### Abbreviations

LP: Low Protein, CD: Control Diet, DrD2: dopamine D2 receptor, Drd1a: dopamine D1 receptor, VTA: Ventral Tegmental Area, NAc: Nucleus Accumbens, Th: Tyrosine Hydroxylase, MSN: Medium Spiny Neuron, EPCS: Excitatory Post Synaptic Current, DAT: Dopamine Transporteur, P25: Post Natal day 25, G0: Gestational day 0.

## REFERENCES

- Alsö, J., Olszewski, P.K., Norbäck, A.H., Gunnarsson, Z.E.A., Levine, A.S., Pickering, C., and Schiöth, H.B. (2010). Dopamine D1 receptor gene expression decreases in the nucleus accumbens upon long-term exposure to palatable food and differs depending on diet-induced obesity phenotype in rats. *Neuroscience* 171, 779–787.
- Alves, M.B., Dalle Molle, R., Desai, M., Ross, M.G., and Silveira, P.P. (2015). Increased palatable food intake and response to food cues in intrauterine growth-restricted rats are related to tyrosine hydroxylase content in the orbitofrontal cortex and nucleus accumbens. *Behavioral Brain Research* 287, 73–81.
- Austin, K.B., Bronzino, J., and Morgane, P.J. (1986). Prenatal protein malnutrition affects synaptic potentiation in the dentate gyrus of rats in adulthood. *Developmental Brain Research* 29, 267–273.
- Ayres, C., Agranonik, M., Portella, A.K., Filion, F., Johnston, C.C., and Silveira, P.P. (2012). Intrauterine growth restriction and the fetal programming of the hedonic response to sweet taste in newborn infants. *International Journal of Pediatrics* 2012, 1–5.
- Barbieri, M.A., Portella, A.K., Silveira, P.P., Bettioli, H., Agranonik, M., Silva, A.A., and Goldani, M.Z. (2009). Severe intrauterine growth restriction is associated with higher spontaneous carbohydrate intake in young women. *Pediatric Research* 65, 215–220.
- Barker, D.J. (1990). The fetal and infant origins of adult disease. *British Medical Journal* 301, 1111–1111.
- Bellinger, L., Lilley, C., and Langley-Evans, S.C. (2004). Prenatal exposure to a maternal low-protein diet programmes a preference for high-fat foods in the young adult rat. *British Journal of Nutrition* 92, 513–520.
- Bellinger, L., Lilley, C., and Langley-Evans, S.C. (2004). Prenatal exposure to a maternal low-protein diet programmes a preference for high-fat foods in the young adult rat. *British Journal of Nutrition* 92, 513–520.
- Berthoud, H.-R. (2002). Multiple neural systems controlling food intake and body weight. *Neurosciences and Biobehavioral Reviews* 26, 393–428.
- Breton, C., Lukaszewski, M.-A., Risold, P.-Y., Enache, M., Guillemot, J., Rivière, G., Delahaye, F., Lesage, J., Dutriez-Casteloot, I., Laborie, C., et al. (2009). Maternal prenatal undernutrition alters the response of POMC neurons to energy status variation in adult male rat offspring. *American Journal of Physiology-Endocrinology and Metabolism*. 296, E462–E472.
- Bronzino, J.D., Austin-LaFrance, R.J., Mokler, D., and Morgane, P.J. (1997). Effects of prenatal protein malnutrition on hippocampal long-term potentiation in freely moving rats. *Experimental Neurology* 148, 317–323.
- Cassidy, R.M., and Tong, Q. (2017). Hunger and satiety gauge reward sensitivity. *Frontiers in Endocrinology* 8.
- Coupé, B., Amarger, V., Grit, I., Benani, A., and Parnet, P. (2010). Nutritional programming affects hypothalamic organization and early response to leptin. *Endocrinology* 151, 702–713.
- Coupé, B., Grit, I., Hulin, P., Randuineau, G., and Parnet, P. (2012). Postnatal growth after intrauterine growth restriction alters central leptin signal and energy homeostasis. *PLoS ONE* 7, e30616.
- Crume, T.L., Scherzinger, A., Stamm, E., McDuffie, R., Bischoff, K.J., Hamman, R.F., and Dabelea, D. (2014). The Long-term impact of intrauterine growth restriction in a diverse US cohort of children: The EPOCH study: The Long-Term Impact of Intrauterine Growth Restriction. *Obesity* 22, 608–615.
- Dalle Molle, R., Laureano, D.P., Alves, M.B., Reis, T.M., Desai, M., Ross, M.G., and Silveira, P.P. (2015). Intrauterine growth restriction increases the preference for palatable foods and affects sensitivity to food rewards in male and female adult rats. *Brain Research* 1618, 41–49.
- Davis, J.F., Tracy, A.L., Schurdak, J.D., Tschöp, M.H., Lipton, J.W., Clegg, D.J., and Benoit, S.C. (2008). Exposure to elevated levels of dietary fat attenuates psychostimulant reward and mesolimbic dopamine turnover in the rat. *Behavioral Neuroscience* 122, 1257–1263.

- Eriksson, J.G. (2006). Early growth, and coronary heart disease and type 2 diabetes: experiences from the Helsinki Birth Cohort Studies. *International Journal of Obesity* 30, S18-22.
- Fazl, A., and Fleisher, J. (2018). Anatomy, physiology, and clinical syndromes of the basal ganglia: A brief review. *Seminars in Pediatric Neurology* 25, 2–9.
- Gaccioli, F., and Lager, S. (2016). Placental Nutrient Transport and Intrauterine Growth Restriction. *Frontiers in Physiology* 7.
- Gangarossa, G., Espallergues, J., de Kerchove d'Exaerde, A., El Mestikawy, S., Gerfen, C.R., Hervé, D., Girault, J.-A., and Valjent, E. (2013). Distribution and compartmental organization of GABAergic medium-sized spiny neurons in the mouse nucleus accumbens. *Frontiers in Neural Circuits* 7.
- Gerfen, C.R., and Surmeier, D.J. (2011). Modulation of Striatal Projection Systems by Dopamine. *Annual Review of Neuroscience* 34, 441–466.
- Gertler, T.S., Chan, C.S., and Surmeier, D.J. (2008). Dichotomous Anatomical Properties of Adult Striatal Medium Spiny Neurons. *Journal of Neuroscience* 28, 10814–10824.
- Green, A.S., Rozance, P.J., and Limesand, S.W. (2010). Consequences of a compromised intrauterine environment on islet function. *Journal of Endocrinology* 205, 211–224.
- Grigor, M.R., Allan, J.E., Carrington, J.M., Carne, A., Geursen, A., Young, D., Thompson, M.P., Haynes, E.B., and Coleman, R.A. (1987). Effect of dietary protein and food restriction on milk production and composition, maternal tissue and enzymes in lactating rats. *American Institute of Nutrition* 1247-1258.
- Gugusheff, J.R., Ong, Z.Y., and Muhlhauser, B.S. (2015). The early origins of food preferences: targeting the critical windows of development. *FASEB Journal* 29, 365–373.
- Hales, C.N., and Barker, D.J. (1992). Type 2 (non-insulin-dependent) diabetes mellitus: the thrifty phenotype hypothesis. *Diabetologia* 35, 595-601.
- Haltia, L.T., Rinne, J.O., Merisaari, H., Maguire, R.P., Savontaus, E., Helin, S., Någren, K., and Kaasinen, V. (2007). Effects of intravenous glucose on dopaminergic function in the human brain in vivo. *Synapse* 61, 748–756.
- Hu, Z., Cooper, M., Crockett, D.P., and Zhou, R. (2004). Differentiation of the midbrain dopaminergic pathways during mouse development. *Journal of Comparative Neurology* 476, 301–311.
- Kemp, J.M., and Powell, T.P.S. (1971). The structure of the caudate nucleus of the cat: light and electron microscopy. *Philosophical Transactions of the royal Society London* 262, 383-401.
- Kilens, S., et al. (2018). Parallel derivation of isogenic human primed and naïve induced pluripotent stem cells. *Nature Communications* 9, 360.
- Lager, S., and Powell, T.L. (2012). Regulation of Nutrient Transport across the Placenta. *Journal of Pregnancy* 2012, 1–14.
- Laureano, D.P., Dalle Molle, R., Alves, M.B., Luft, C., Desai, M., Ross, M.G., and Silveira, P.P. (2016). Intrauterine growth restriction modifies the hedonic response to sweet taste in newborn pups-role of the accumbal  $\mu$ -opioid receptors. *Neuroscience* 322, 500-508.
- Laureano, D.P., Alves, M.B., Miguel, P.M., Machado, T.D., Reis, A.R., Mucellini, A.B., Cunha, F.S., Lampert, C., Salvador, A.P.A., Dalle Molle, R., et al. (2019). Intrauterine Growth Restriction Modifies the Accumbal Dopaminergic Response to Palatable Food Intake. *Neuroscience* 400, 184–195.
- Lussana, F., Painter, R.C., Oeke, M.C., Buller, H.R., Bossuyt, P.M., and Roseboom, T.J. (2008). Prenatal exposure to the Dutch famine is associated with a preference for fatty foods and a more atherogenic lipid profile. *American Journal of Clinical Nutrition* 88, 1648–1652.

- Manuel-Apolinar, L., Rocha, L., Damasio, L., Tesoro-Cruz, E., and Zarate, A. (2014). Role of prenatal undernutrition in the expression of serotonin, dopamine and leptin receptors in adult mice: Implications of food intake. *Molecular Medicine Reports* 9, 407-412.
- Martin Agnoux, A., Alexandre-Gouabau, M.-C., Le Dréan, G., Antignac, J.-P., and Parnet, P. (2014). Relative contribution of foetal and post-natal nutritional periods on feeding regulation in adult rats. *Acta Physiologica* 210, 188–201.
- McCance, D.R., Pettitt, D.J., Hanson, R.L., Jacobsson, L.T.H., Knowler, W.C., and Bennett, P.H. (1994). Birth weight and non-insulin dependent diabetes: thrifty genotype, thrifty phenotype, or surviving small baby genotype? *British Medical Journal* 308, 942–945.
- de Melo Martimiano, P.H., da Silva, G.R., Coimbra, V.F. da S.A., Matos, R.J.B., de Souza, B.F.P., da Silva, A.A.M., de Melo, D.D.C.B., de Souza, S.L., and de Freitas, M.F.L. (2015). Perinatal malnutrition stimulates motivation through reward and enhances drd1a receptor expression in the ventral striatum of adult mice. *Pharmacology Biochemistry Behavior* 134, 106–114.
- Migraine, A., Nicklaus, S., Parnet, P., Lange, C., Monnery-Patris, S., Des Robert, C., Darmaun, D., Flamant, C., Amarger, V., and Rozé, J.-C. (2013). Effect of Preterm Birth and Birth Weight on Eating Behavior at 2 y of Age. *American Journal of Clinical Nutrition* 97, 1270–1277.
- Naneix, F., Darlot, F., De Smedt-Peyrusse, V., Pape, J.-R., Coutureau, E., and Cador, M. (2018). Protracted motivational dopamine-related deficits following adolescence sugar overconsumption. *Neuropharmacology* 129, 16–25.
- O'Connor, E.C., Kremer, Y., Lefort, S., Harada, M., Pascoli, V., Rohner, C., and Lüscher, C. (2015). Accumbal D1R neurons projecting to lateral hypothalamus authorize feeding. *Neuron* 88, 553–564.
- Oliveira, A., de Lauzon-Guillain, B., Jones, L., Emmett, P., Moreira, P., Ramos, E., Charles, M.A., and Lopes, C. (2015). Birth weight and eating behaviors of young children. *Journal of Pediatrics* 166, 59-65.e3.
- Orozco-Sólis, R., Lopes de Souza, S., Barbosa Matos, R.J., Grit, I., Le Bloch, J., Nguyen, P., Manhães de Castro, R., and Bolaños-Jiménez, F. (2009). Perinatal undernutrition-induced obesity is independent of the developmental programming of feeding. *Physiology & Behaviour* 96, 481–492.
- Paillé, V., Henry, V., Lescaudron, L., Brachet, P., and Damier, P. (2007). Rat model of Parkinson's disease with bilateral motor abnormalities, reversible with levodopa, and dyskinesias. *Movement Disorders* 22, 533–539.
- Paradis, J., Boureau, P., Moyon, T., Nicklaus, S., Parnet, P., and Paillé, V. (2017). Perinatal western diet consumption leads to profound plasticity and GABAergic phenotype changes within hypothalamus and reward pathway from birth to sexual maturity in rat. *Frontiers in Endocrinology* 8.
- Portella, A.K., Kajantie, E., Hovi, P., Desai, M., Ross, M.G., Goldani, M.Z., Roseboom, T.J., and Silveira, P.P. (2012). Effects of in utero conditions on adult feeding preferences. *Journal of Developmental Origins of Health Diseases* 3, 140–152.
- Ravelli, A.C., van der Meulen, J.H., Osmond, C., Barker, D.J., and Bleker, O.P. (1999). Obesity at the age of 50 y in men and women exposed to famine prenatally. *American Journal of Clinical Nutrition* 70, 811–816.
- Remmers, F., Verhagen, L.A.W., Adan, R.A.H., and Delemarre-van de Waal, H.A. (2008). Hypothalamic neuropeptide expression of juvenile and middle-aged rats after early postnatal food restriction. *Endocrinology* 149, 3617–3625.
- Romani-Pérez, M., Lépinay, A.L., Alonso, L., Rincel, M., Xia, L., Fanet, H., Caillé, S., Cador, M., Layé, S., Vancassel, S. and Darnaudéry, M. (2017). Impact of perinatal exposure to high-fat diet and stress on response to nutritional challenges, food-motivated behaviour and mesolimbic dopamine function. *International Journal of Obesity* 41, 502-209.
- Salgado, S., and Kaplitt, M.G. (2015). The nucleus accumbens: A comprehensive review. *Stereotactic and Functional Neurosurgery* 93, 75–93.

- da Silva, A.A.M., Oliveira, M.M., Cavalcante, T.C.F., do Amaral Almeida, L.C., de Souza, J.A., da Silva, M.C., and de Souza, S.L. (2016). Low protein diet during gestation and lactation increases food reward seeking but does not modify sucrose taste reactivity in adult female rats. *International Journal of Developmental Neurosciences* *49*, 50–59.
- Silveira, P.P., Agranonik, M., Faras, H., Portella, A.K., Meaney, M.J., and Levitan, R.D. (2012). Preliminary evidence for an impulsivity-based thrifty eating phenotype. *Pediatric Research* *71*, 293–298.
- Spear, L.P. (2000). The adolescent brain and age-related behavioral manifestations. *Neuroscience and Biobehavioral Reviews* *24*, 417–463.
- Stein, A.D., Rundle, A., Wada, N., Goldbohm, R.A., and Lumey, L.H. (2009). Associations of gestational exposure to famine with energy balance and macronutrient density of the diet at age 58 years differ according to the reference population used. *Journal of Nutrition* *139*, 1555–1561.
- Stice, E., Spoor, S., Bohon, C., Veldhuizen, M.G., and Small, D.M. (2008). Relation of reward from food intake and anticipated food intake to obesity: A functional magnetic resonance imaging study. *Journal of Abnormal Psychology* *117*, 924–935.
- Trifilieff, P., Feng, B., Urizar, E., Winiger, V., Ward, R.D., Taylor, K.M., Martinez, D.M., Moore, H., Balsam, P.D., Simpson, E.H., and Javitch, J.A. (2013). Increasing dopamine D2 receptor expression in the adult nucleus accumbens enhances motivation. *Molecular Psychiatry* *18*, 1025–1033.
- Valtcheva, S., Paillé, V., Dembitskaya, Y., Perez, S., Gangarossa, G., Fino, E., and Venance, L. (2017). Developmental control of spike-timing-dependent plasticity by tonic GABAergic signaling in striatum. *Neuropharmacology* *121*, 261–277.
- Vendruscolo, L.F., Gueye, A.B., Darnaudéry, M., Ahmed, S.H., and Cador, M. (2010b). Sugar overconsumption during adolescence selectively alters motivation and reward function in adult rats. *PLoS ONE* *5*, e9296.
- Vucetic, Z., Totoki, K., Schoch, H., Whitaker, K.W., Hill-Smith, T., Lucki, I., and Reyes, T.M. (2010b). Early life protein restriction alters dopamine circuitry. *Neuroscience* *168*, 359–370.
- Wilson, C.J. (2016). The history of the basal ganglia: Cells and circuits. In *Handbook of Behavioral Neuroscience*, (Elsevier), pp. 45–62.
- Wright, T.M., Fone, K.C.F., Langley-Evans, S.C., and Voigt, J.-P.W. (2011). Exposure to maternal consumption of cafeteria diet during the lactation period programmes feeding behaviour in the rat. *International Journal of Developmental Neuroscience* *29*, 785–793.
- Zeltser, L.M. (2018). Feeding circuit development and early-life influences on future feeding behaviour. *Nature Review Neuroscience* *19*, 302–316.
- Zhang, Y., Li, N., and Yang, Z. (2010). Perinatal food restriction impaired spatial learning and memory behavior and decreased the density of nitric oxide synthase neurons in the hippocampus of adult male rat offspring. *Toxicology Letters* *193*, 167–172.
- Zhang, Y., Wei, J., and Yang, Z. (2013). Perinatal undernutrition attenuates field excitatory postsynaptic potentials and influences dendritic spine density and morphology in hippocampus of male rat offspring. *Neuroscience* *244*, 31–41.

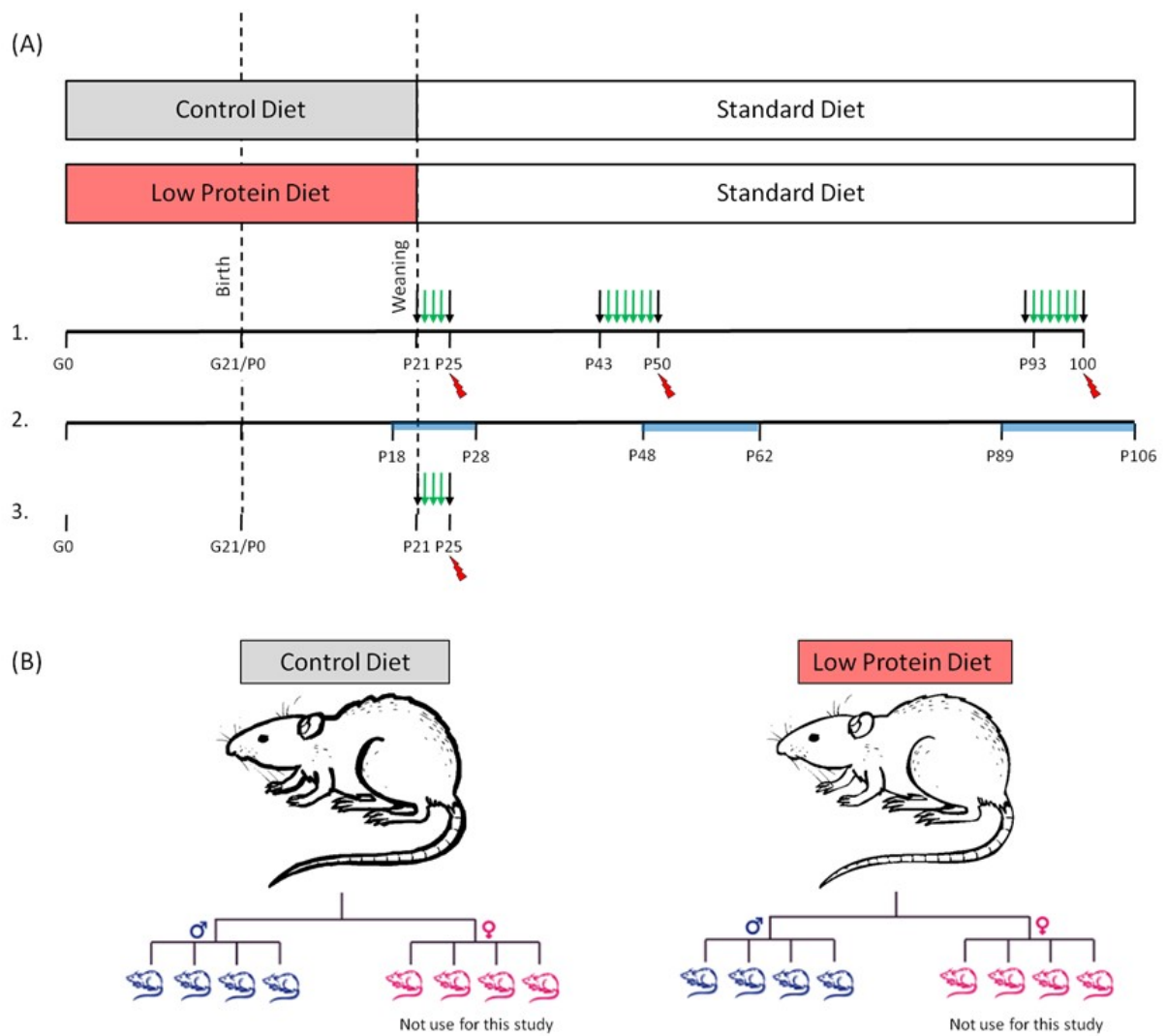


Figure 1: Experimental design with timeline of different experience (A) and maternal perinatal model (B).

Table 1: Diet composition.

Nutriments	Control Diet (Ctrl)	Low Protein Diet (LP)	Standard Diet (SD)	Western Diet (WD)
Cellulose	5	5	3.9	5
Fat	7	7	3.1	21.0
Sucrose	10	11.9	2.0	29.45
Casein	20	8	16.1	22.0
Dextrose	13.2	15.7	12.2	10.0
Starch	39.7	47.3	45.8	5.0
Total energy, kcal/100g	352.7	352.2	301.4	466.3



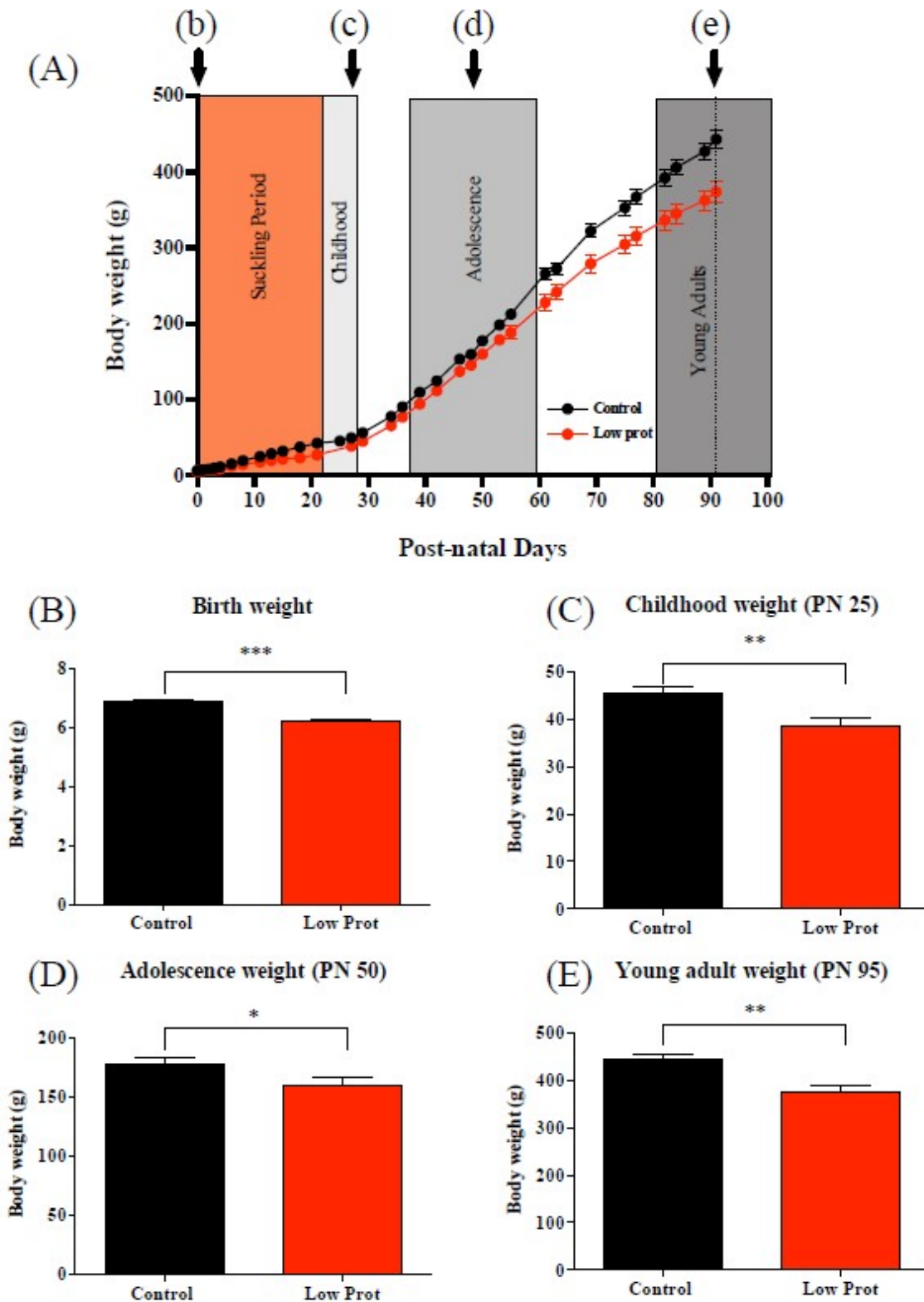


Figure 2: Body Weight. (A): Body weight with the 3 post weaning periods ; (B) : Birth weight (Mann and Whitney test  $p < 0.0001$ ; Control  $n = 40$ , IUGR  $n = 44$ ); (C) : Childhood weight (P25) (Mann and Whitney test  $p = 0.0017$ ; Control  $n = 30$ , IUGR  $n = 25$ ); (D) : Adolescence weight (P50) (Mann and Whitney test  $p = 0.0405$ ; Control  $n = 30$ , IUGR  $n = 25$ ); (E) : Young adult weight (P 95) (Mann and Whitney test  $p = 0.0014$ ; Control  $n = 18$ , IUGR  $n = 12$ ). Data are expressed as mean  $\pm$  SEM.

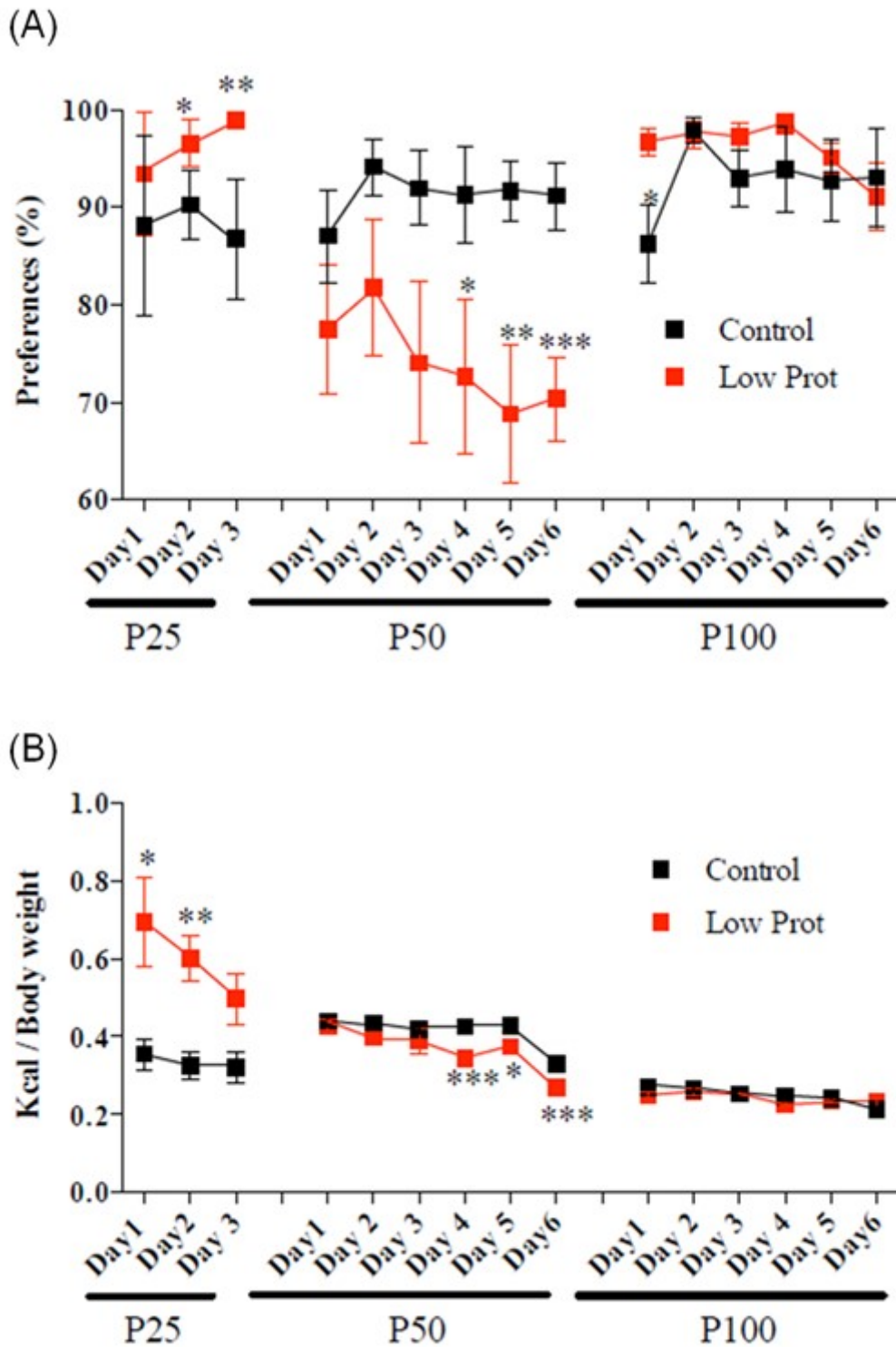
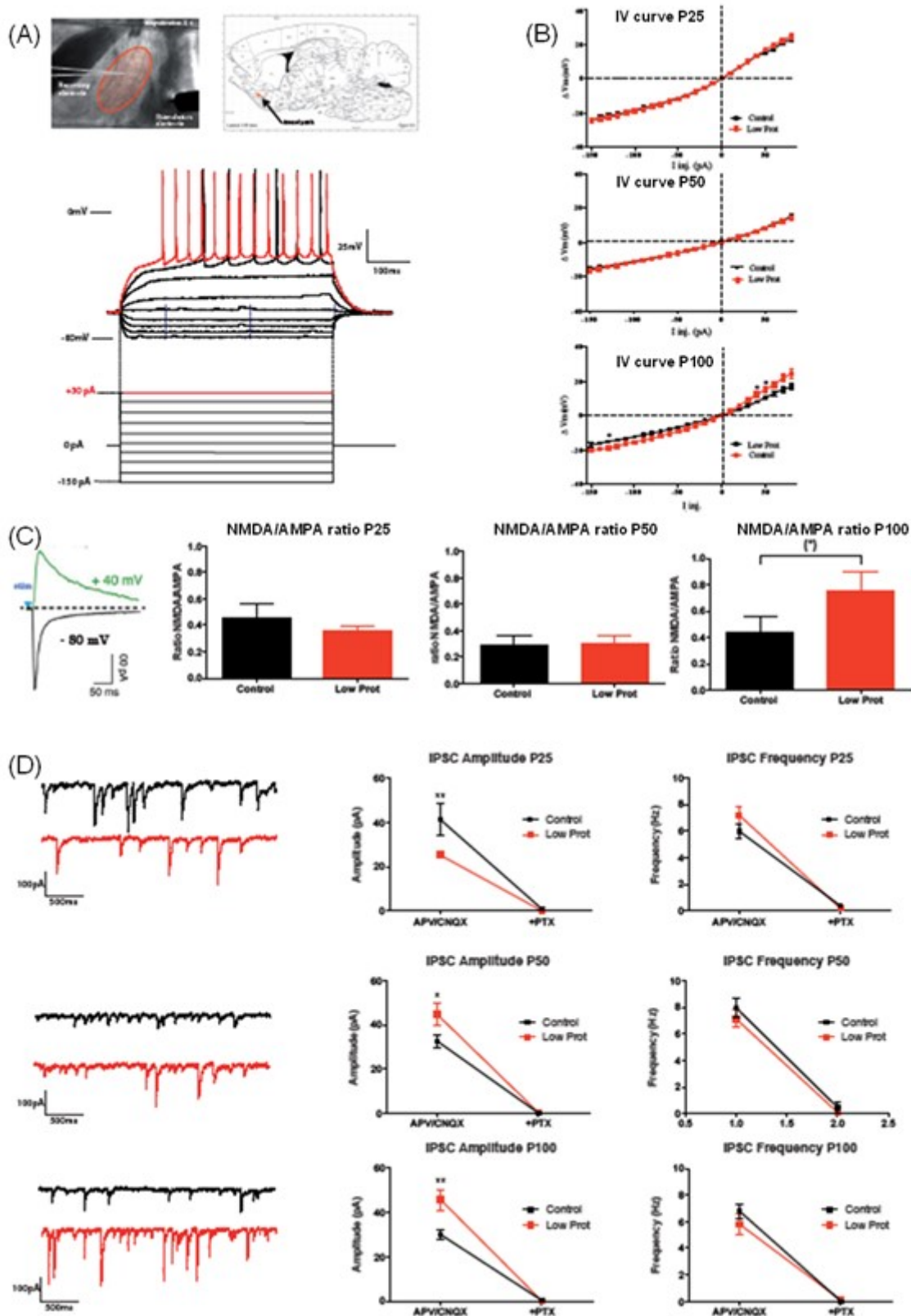


Figure 3: Free choice of albitum food: Western Diet (WD) versus Standard Diet (SD). (A): Consecutive days of fat taste preference on the same set of animals at P25, P50 and P100 (B): Calory intake during consecutive days of fat taste preference at P25, P50 and P100.

Data are expressed as mean  $\pm$  SEM. Different sets of animals were used at each age (n=6 for each experimental group). Mann and Whitney test  $p < 0.05$  \*,  $p < 0.01$  \*\*,  $p < 0.001$  \*\*\*.



**Figure 4 : Electrophysiological properties.** (A) Patch area and characteristic recording of MSN (in red rheobasis + 30 pA); (B) IV curve for MSN at P25 (Ctrl n=30, LP n=26), P50 (Ctrl n=16, LP n=20) and P100 (Ctrl n=12, LP n=17), (C) EPCS : NMDA/AMPA ratio recordings at P25 (Ctrl n=15, LP n=13), P50 (Ctrl n=11, LP n=12) and P100 (Ctrl n=9, LP n=13); (D) IPSCs : Miniatures GABAergic current recordings (frequency and amplitude) at P25 (Ctrl n=11, LP n=14), P50 (Ctrl n=16, LP n=11) and P100 (Ctrl n=10, LP n=9). Data are expressed as mean  $\pm$  SEM. Mann and Whitney test  $p < 0.05$  \*,  $p < 0.01$  \*\*,  $p < 0.001$  \*\*\*,  $p < 0.07$  (\*).

**Table 2: Electrophysiological properties: active and passive parameters analyzed in action potential recording at P25 (Ctrl n=30, LP n=26), P50 (Ctrl n=16, LP n=20) and P100 (Ctrl n=12, LP n=17). Active parameters of action potentials were analyzed for the 3<sup>rd</sup> evoked action potential at + 30 pA of rheobasis. Data are expressed as mean  $\pm$  SEM. Mann and Whitney test  $p < 0.05$  \*,  $p < 0.01$  \*\*,  $p < 0.001$  \*\*\*,  $p < 0.07$  (\*).**

	Childhood (PN18-PN28)		Adolescence (PN48-PN62)		Adulthood (PN89-PN106)	
	Control (n=30)	IUGR (n=26)	Control (n=16)	IUGR (n=20)	Control (n=12)	IUGR (n=17)
Cm (pF)	12.96 ( $\pm$ 0.130)	13,21 ( $\pm$ 0.18)	12.946 ( $\pm$ 0.24)	12.97 ( $\pm$ 0.23)	12.58 ( $\pm$ 0.23)	12.53 ( $\pm$ 0.62)
Tau CM ( $\mu$ s)	1.20 ( $\pm$ 0.04)	1.24 ( $\pm$ 0.05)	1.32 ( $\pm$ 0.07)	1.41 ( $\pm$ 0.07)	1.26 ( $\pm$ 0.08)	1.36 ( $\pm$ 0.10)
Input Resistance (mOhm)	185.9 ( $\pm$ 12.12)	192.3 ( $\pm$ 12.47)	112.6 ( $\pm$ 5.97)	123.6 ( $\pm$ 8.22)	163.9 ( $\pm$ 12.40)	138.2 ( $\pm$ 15.29)(*)
Resting Membrane Potential (mV)	-79.10 ( $\pm$ 1.16)	-78.56 ( $\pm$ 1.13)	-81.20 ( $\pm$ 1.15)	-79.10 ( $\pm$ 1.56)	-78.72 ( $\pm$ 1.15)	-78.87 ( $\pm$ 1.63)
Rheobase (pA)	91.33 ( $\pm$ 6.79)	109.23 ( $\pm$ 6.72)	172.50 ( $\pm$ 13.56)	151.00 ( $\pm$ 12.83)	100.83 ( $\pm$ 6.09)	141.18 ( $\pm$ 13.39)**
Spike threshold (mV)	-39.65 ( $\pm$ 0.53)	-37.05 ( $\pm$ 0.50)**	-38.34 ( $\pm$ 1.07)	-39.03 ( $\pm$ 0.92)	-39.31 ( $\pm$ 1.12)	-38.93 ( $\pm$ 0.47)
Delay for first spike (ms)	372.66 ( $\pm$ 13.12)	354.11 ( $\pm$ 16.35)	379.75 ( $\pm$ 19.10)	384.78 ( $\pm$ 19.41)	392.25 ( $\pm$ 30.94)	379.81 ( $\pm$ 12.43)
Spike amplitude (mV)	81.28 ( $\pm$ 0.91)	80.18 ( $\pm$ 0.91)	85.91 ( $\pm$ 1.28)	86.94 ( $\pm$ 1.11)	83.36 ( $\pm$ 1.90)	85.73 ( $\pm$ 1.05)
Spike duration (ms)	3.19 ( $\pm$ 0.14)	3.00 ( $\pm$ 0.10)	3.17 ( $\pm$ 0.18)	2.75 ( $\pm$ 0.10) (*)	3.31 ( $\pm$ 0.15)	2.88 ( $\pm$ 0.16)(*)
Spike rise time (ms)	0.73 ( $\pm$ 0.04)	0.73 ( $\pm$ 0.03)	0.73 ( $\pm$ 0.08)	0.67 ( $\pm$ 0.03)	0.86 ( $\pm$ 0.05)	0.68 ( $\pm$ 0.04)**
Spike decay time (ms)	2.45 ( $\pm$ 0.11)	2.27 ( $\pm$ 0.08)	2.44 ( $\pm$ 0.16)	2.08 ( $\pm$ 0.09) (*)	2.45 ( $\pm$ 0.12)	2.19 ( $\pm$ 0.13)
Ratio spike rise/decay time	0.30 ( $\pm$ 0.01)	0.33 ( $\pm$ 0.02)	0.33 ( $\pm$ 0.06)	0.33 ( $\pm$ 0.02) *	0.35 ( $\pm$ 0.02)	0.32 ( $\pm$ 0.02)
fAHP amplitude (mV)	10.24 ( $\pm$ 0.35)	10.07 ( $\pm$ 0.27)	9.62 ( $\pm$ 0.35)	10.15 ( $\pm$ 0.36)	10.53 ( $\pm$ 0.65)	10.07 ( $\pm$ 0.36)
fAHP duration (ms)	13.82 ( $\pm$ 1.19)	12.23 ( $\pm$ 1.28)	16.41 ( $\pm$ 1.98)	14.74 ( $\pm$ 1.86)	11.15 ( $\pm$ 2.74)	13.58 ( $\pm$ 1.97)
fAHP dV/dt (mV/ms)	1.11 ( $\pm$ 0.20)	1.43 ( $\pm$ 0.27)	0.94 ( $\pm$ 0.28)	2.05 ( $\pm$ 0.68)	2.31 ( $\pm$ 0.59)	1.85 ( $\pm$ 0.64)
sAHP duration (ms)	60.84 ( $\pm$ 4.64)	73.99 ( $\pm$ 5.28)*	66.62 ( $\pm$ 4.73)	68.75 ( $\pm$ 3.81)	80.64 ( $\pm$ 5.00)	67.32 ( $\pm$ 3.56) *
AP frequency (Hz) (rheobase +30 pA)	10.93 ( $\pm$ 0.55)	9.85 ( $\pm$ 0.50)	8.88 ( $\pm$ 0.58)	9.20 ( $\pm$ 0.44)	8.67 ( $\pm$ 0.45)	9.06 ( $\pm$ 0.60)

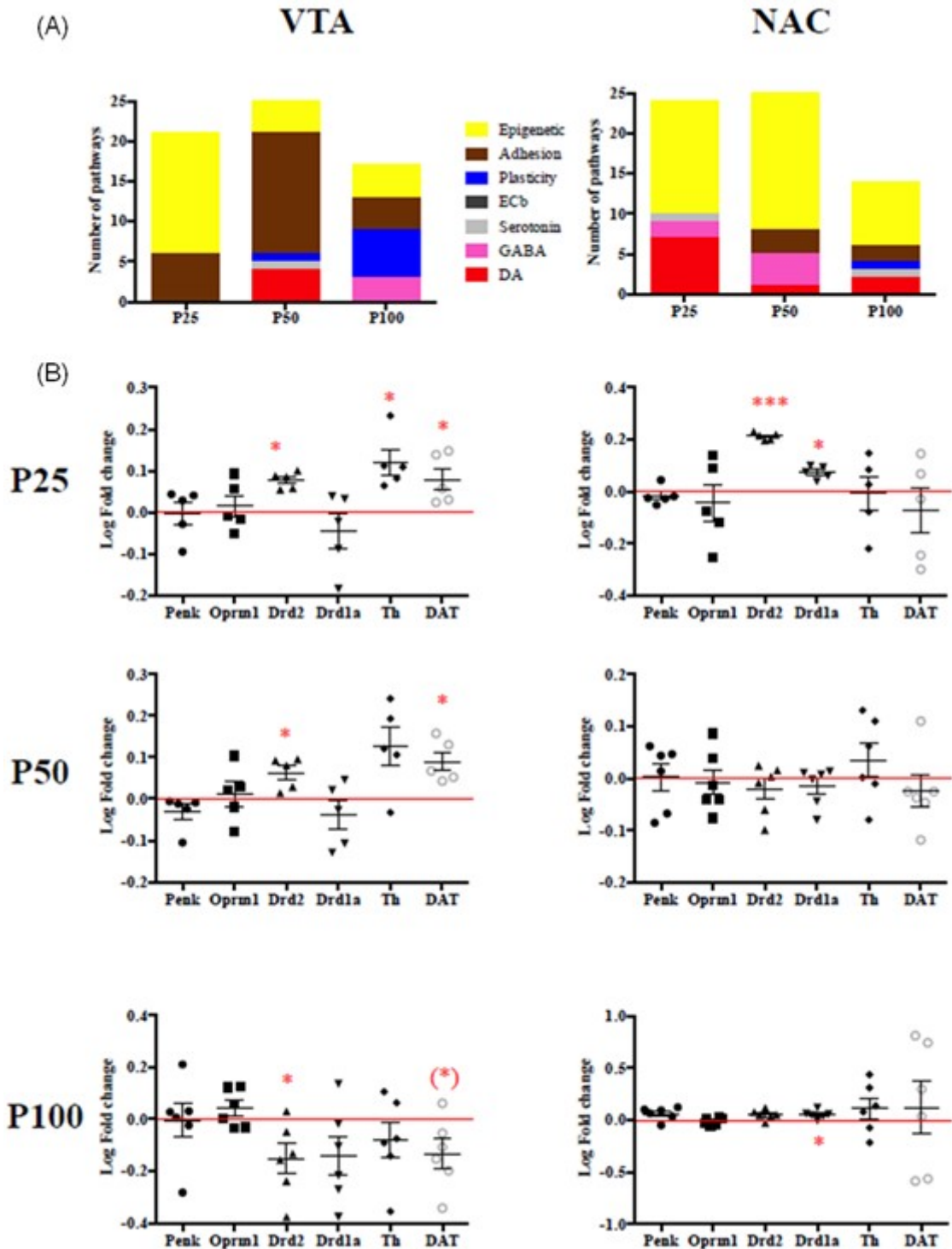


Figure 5 : Molecular Analysis. (A) Number of pathway enrichment for different gene family in the Ventral Tegmental Area (VTA) and in the Nucleus accumbens (Nac) at P25, P50 and P100 (gene family  $p < 0,01$ ). For each age : CD  $n = 6$ , LP  $n = 6$ . (B) qPCR (LP difference expression compared to CD group) for different dopaminergic markers in the VTA and Nac at P25, P50 and P100. Data are expressed as mean  $\pm$  SEM. Mann and Whitney test  $p < 0.05$  \*,  $p < 0.01$  \*\*,  $p < 0.001$  \*\*\*,  $p < 0.07$  (\*).

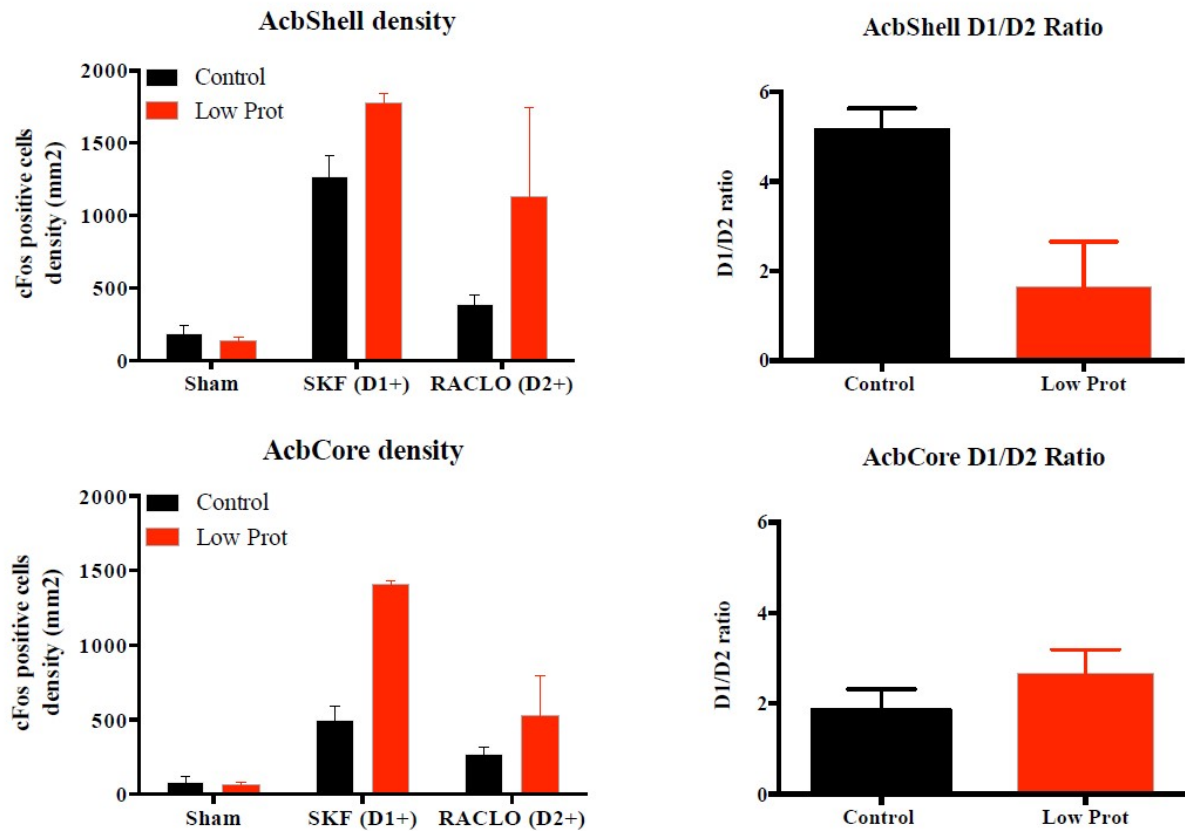


Figure 6: Quantification of dopaminergic D1 and D2 neurons (density and ratio) in the shell and core part of the NAc at P25 (n=2 for each group). Data are expressed as mean  $\pm$  SEM. Mann and Whitney test  $p < 0.05$  \*,  $p < 0.01$  \*\*,  $p < 0.001$  \*\*\*,  $p < 0.07$  (\*).

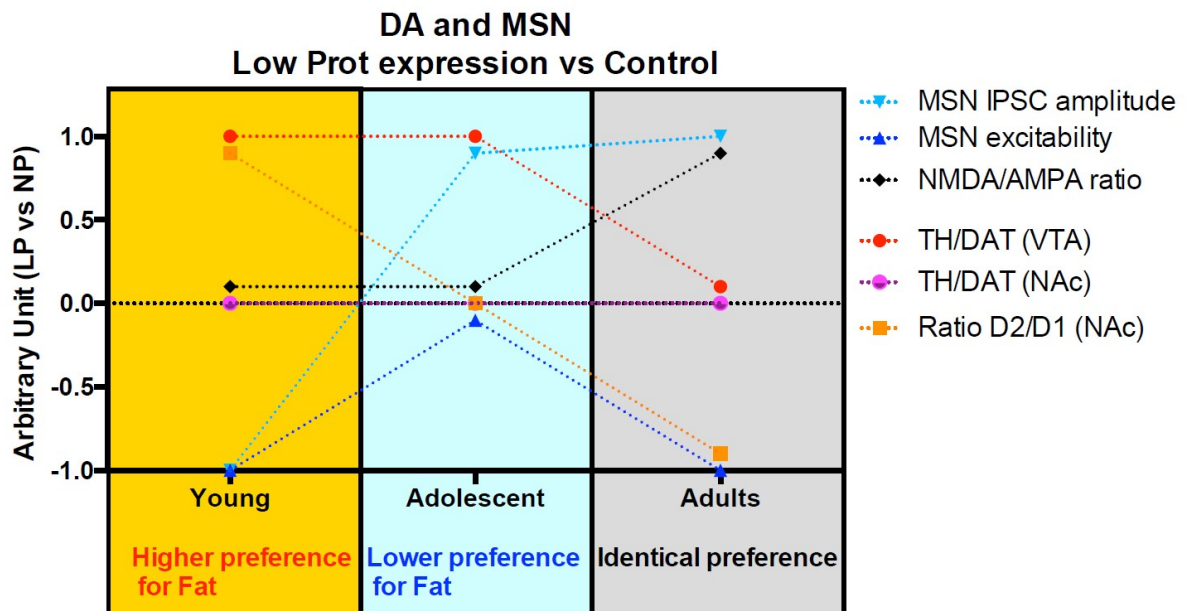


Figure 7: Synthesis of molecular and physiological parameters evolution of the reward pathways after perinatal protein restriction.







## DISCUSSION GENERALE

---

L'objectif de cette thèse était d'étudier les conséquences d'une alimentation périnatale maternelle déséquilibrée, que ce soit une suralimentation ou une dénutrition, sur le développement des circuits de la récompense. En effet, la programmation de ces circuits pourrait contribuer aux défauts de la régulation hédonique de la prise alimentaire observés chez les rats malnutris en période périnatale.

Nos résultats montrent chez le rat qu'une suralimentation en période périnatale ou une restriction protéique au cours de la gestation et de la lactation semble être à l'origine d'une programmation des préférences alimentaires chez la descendance. Ces préférences sont associées à une modification des propriétés du système dopaminergique et GABAergique des structures des circuits de la récompense. Nous avons effectivement montré que quelque soit l'alimentation périnatale déséquilibrée, celle-ci conduit à une altération du comportement alimentaire similaire chez nos deux modèles. En effet la descendance malnutrie issue de ces deux modèles présente une préférence accrue pour le goût gras juste après le sevrage. De plus, en comparaison avec des rats contrôles, une perte progressive de l'attrait pour le gras à l'adolescence et une normalisation des préférences à l'âge adulte ont pu être constatées chez ces deux modèles suite à l'administration d'un régime équilibré après le sevrage.

Nous observons que ces préférences alimentaires sont corrélées avec des changements dans l'expression génique, la neuroanatomie/neuroarchitecture et les propriétés électrophysiologiques des structures du réseau mésolimbique dopaminergique. Une certaine plasticité du système GABAergique a également pu être montrée chez ces deux modèles.

Dans notre modèle de suralimentation périnatale, la préférence accrue pour le gras est associée à une expression plus élevée des gènes clés du système dopaminergique. Le même phénomène est observable dans notre modèle de restriction protéique en période périnatale. A l'adolescence, cette diminution de préférence pour le gras est associée à une réduction de l'expression de gènes du système dopaminergique chez les animaux suralimentés en comparaison des animaux contrôles. Dans notre modèle de dénutrition périnatale, l'expression génique du système dopaminergique est normalisée : les gènes sur-exprimés pendant l'enfance retrouvent un niveau d'expression similaire à celui des animaux témoins. Cependant les propriétés électrophysiologiques des neurones MSN impliqués dans les processus de récompense sont modifiées chez ces animaux dénutris. Dans les deux modèles, la préférence

plus faible pour le gras suggère la mise en place de mécanismes de « protection » lorsque les animaux ont consommé depuis le sevrage un régime équilibré.

A l'âge adulte un phénotype alimentaire « normal » est observé pour le goût gras chez nos deux modèles malgré de profondes modifications dans les gènes clés du système GABAergique chez le modèle de suralimentation périnatale et des altérations des propriétés électrophysiologiques des neurones GABAergiques MSN (excitabilité, IPSC, plasticité) dans le modèle de dénutrition périnatale. Ces résultats suggèrent la mise en place de mécanismes de compensation dans les structures cérébrales de ces deux modèles.

Bien que nos deux modèles d'alimentation périnatale déséquilibrée soient induits par des apports nutritionnels opposés (sur alimentation *versus* dénutrition protéique), ils conduisent à des phénotypes semblables en ce qui concerne les préférences alimentaires. De plus des modifications similaires des structures des circuits de la récompense qui contrôlent l'aspect hédonique de la prise alimentaire sont observées.

## **A- Alimentation périnatale déséquilibrée et programmation du poids des individus**

Une alimentation périnatale déséquilibrée conduit à une altération du poids corporel chez la descendance. Cet effet est visible dès la naissance chez notre modèle de restriction protéique et s'accroît lors de la lactation. Au contraire, dans notre modèle de suralimentation périnatale, les rats naissent avec un poids « normal » à la naissance. C'est au cours de la période de lactation qu'une différence de poids corporel apparaît chez les rats issus de mères qui reçoivent un régime hypercalorique.

Ces observations sont en adéquation avec les différentes études utilisant des modèles d'alimentation périnatale déséquilibrée. Dans la grande majorité de ces études, une restriction alimentaire quelle soit calorique ou protéique pendant la gestation conduit à un retard de croissance intra-utérin et à un faible poids à la naissance (Breton et al., 2009; Chavatte-Palmer et al., 2016; Coupé et al., 2012; Da Silva et al., 2016; Hunter et al., 2016; Orozco-solis et al., 2009; Reynolds et al., 2017; Vuguin, 2007; Zhang et al., 2013). Lorsque cette restriction alimentaire des mères se poursuit lors de la lactation, un retard extra-utérin est observable chez les rats. Il se traduit par un gain de poids plus faible et par conséquent à un écart plus grand entre le poids des rats issus de mères dénutries et celui de rats témoins nés de mères sans restriction alimentaire (Coupé et al., 2012; Remmers et al., 2008; Zhang et al., 2013).

Concernant les modèles de suralimentation maternelle, différentes études antérieures fournissent des résultats contradictoires en ce qui concerne la modification du poids à la naissance : un poids corporel plus élevé (Kirk et al., 2009; Vucetic et al., 2010), un poids corporel plus faible (Bayol et al., 2007; Ong and Muhlhausler, 2011, 2014) ou pas de différence de poids corporel (Chen et al., 2009; Romani-Pérez et al., 2017) peuvent être observés chez ces modèles. Cependant nos observations sont conformes à une récente méta-analyse menée sur plus de 171 publications expérimentales qui conclue que l'exposition maternelle à un régime riche en gras n'affecte pas le poids de naissance de la progéniture, mais elle induit une augmentation du poids corporel à la fin de la période de lactation (Ribarrof et al., 2017).

La différence du gain de poids chez la descendance pendant la période de lactation en comparaison à des animaux sous régime équilibrée reflète probablement une différence dans la composition et/ou de la production de lait maternel. Différentes études ont montré une altération des constituants du lait maternel lors d'une suralimentation périnatale (Bautista et al., 2016; Rolls et al., 1986) ou d'une dénutrition périnatale (Grigor et al., 1987; Martin-Agnoux et al., 2015). Une étude du lipidome du lait des mères est en cours dans notre cohorte de rats suralimentés (Gouabau et al., *en préparation*)

## **B- Alimentation périnatale déséquilibrée et programmation des préférences alimentaires**

### **• Préférence alimentaire pendant l'enfance (après le sevrage) :**

Lors du sevrage, une préférence plus forte pour le gras ou pour un aliment palatable a pu être observée chez nos deux modèles. Cette préférence accrue pour des aliments hypercaloriques est également observable chez l'Homme pendant l'enfance chez des individus nés RCIU (Ayres et al., 2012; Crume et al., 2014; Migraine et al., 2013; Oliveira et al., 2015; Silveira et al., 2012) ou de mères obèses (Eck et al., 1992; Fischer and Rirch, 1995). Cependant, à notre connaissance, aucune information sur les préférences pour un aliment hypercalorique pendant l'enfance n'est disponible. En effet la plupart des études chez modèles animaux se sont intéressées aux préférences à des stades plus tardifs comme l'adolescence PN40 et le stade adulte chez ces modèles d'alimentation périnatale déséquilibrée (Alves et al., 2015; Melo-Martimiano et al., 2015; Naef et al., 2011; Ong and Muhlhausler, 2011, 2014; Romani-Pérez et al., 2017; Vucetic et al., 2010).

De plus dans le cadre de notre modèle de dénutrition périnatale, les rats dénutris présentent une consommation totale d'énergie plus importante après le sevrage avec un gain de poids plus élevé mais non suffisant pour rattraper un poids « normal ». Cette préférence accrue pour un aliment calorique au sevrage pourrait être une stratégie de rattrapage de croissance afin de contrebalancer le déficit nutritif subi lors de la période périnatale. Ce phénomène est bien connu en clinique humaine et il a été décrit chez les autres espèces animales lors de la période de lactation. Cependant, il est peu documenté juste après le sevrage. Plusieurs études utilisant des modèles de dénutrition maternelle ont déjà mis en évidence des phénomènes de « catch up » lors de la période de lactation lorsque des rats nés RCIU sont alimentés à la naissance par des mères sous régime équilibré (Chen et al., 2009; Coupé et al., 2010; Martin-Agnoux et al., 2015).

La préférence accrue pour le goût gras observée pendant l'enfance chez la descendance issue de mères suralimentées peut résulter d'une sensibilisation précoce aux arômes du régime gras pendant la gestation des mères. Des études ont en effet démontré que l'expérience périnatale aux arômes qui émanent de l'alimentation maternelle et transitent par le liquide amniotique et le lait maternel influence les préférences et l'acceptation alimentaire de la nourriture chez les enfants, en particulier chez les très jeunes (Mennella et al., 2000, 2005; Nicklaus et al., 2016; Uwazeoke, 2015). Ce même phénomène pourrait avoir lieu dans le cadre d'une alimentation périnatale enrichie en gras.

Cette préférence accrue peut également être expliquée par un niveau de stress plus élevé chez les animaux issus d'une alimentation périnatale déséquilibrée (surtout dans le cas d'une sous-alimentation périnatale). Un stress périnatal est associé à de l'anxiété, à une réponse plus forte au stress et à une préférence pour des « comfort food » chez le rat adulte (Machado et al., 2013). Des études animales ont examiné l'impact de la consommation post sevrage d'un régime riche en graisse et en sucre suite à un stress postnatal. Ces études ont montré que la consommation d'un régime riche en sucre et en gras inverse les comportements de type anxieux ou de dépression suite au stress induit par une séparation maternelle lors de la période postnatale (Maniam and Morris, 2010a, b). Une privation maternelle de 24h chez les rongeurs néonataux induit notamment une importante élévation plasmatique de corticostérone et une diminution plasmatique de glucose et de leptine (Schmidt et al., 2006). Des observations cohérentes chez les rongeurs montrent que le stress au début de la vie induit par la perturbation de la relation mère-enfant modifie plusieurs voies moléculaires qui régulent la réponse au stress (Ladd et al., 2000; Maniam and Morris, 2010a), la neurogenèse, la plasticité neuronale (Hulshof et al., 2011; Lajud et al., 2012) et le taux de sérotonine (Own et al., 2013).

Un stress précoce peut conduire à une modification des paramètres plasmatiques, du taux d'hormone de stress et de l'axe HPA et avoir des conséquences sur le neuro développement (Manian et al., 2014). Le stress peut-être défini comme toute condition (y compris un environnement défavorable, une expérience ou une menace perçue) qui altère l'homéostasie de l'organisme et qui va provoquer une réponse physiologique. Cette réponse implique simultanément les systèmes périphériques et centraux via la libération de glucocorticoïdes du cortex surrénalien par l'activation de l'axe HPA (Chrousos, 2009). La modification de l'apport énergétique lors de la période périnatale peut être considérée comme un facteur de stress. En effet, dans le cas d'une restriction protéique, les petits vont être en compétition les uns avec les autres pour obtenir un apport suffisant de nutriment. Une restriction calorique est associée à une modification de l'axe HPA (Leonhardt et al., 2002). Une dénutrition fœtale induit une surexpression des ARNm et des protéines CRH dans l'hypothalamus. Une augmentation de la CRH et de la corticostérone plasmatique en période postnatale est aussi observée dans un protocole rongeur de restriction protéique (Nunez et al., 2008). Un régime périnatal riche en graisse induit une activation précoce de la réponse endocrine au stress et des comportements anxieux chez les nouveau-nés (Abuaish et al., 2018).

Le stress pendant la gestation altère le taux d'hormones maternelles comme le niveau de glucocorticoïdes circulants. A des doses pharmacologiques, les glucocorticoïdes agissent comme de potentiels agents anti-inflammatoires mais d'importants taux de glucocorticoïdes circulants résultent à des dérégulations métaboliques qui incluent une augmentation de l'adiposité viscérale, des dyslipidémies, (augmentation niveau de TG), une augmentation des acides gras non esterifiés (NEFA) (Taskinen et al., 1983; Wajchenberg, 2000) et une altération de la tolérance au glucose et à l'insuline (Buren et al., 2002; Schäke et al., 2002). Ces modifications métaboliques sont retrouvées chez l'Homme comme chez les autres espèces animales suite à une alimentation périnatale déséquilibrée (Breton et al., 2009; Coupé et al, 2010, 2012; Kind et al., 2003; Manning and Vehaskari, 2001). Cependant, un taux physiologique de glucocorticoïdes pendant le développement est essentiel pour la croissance et la maturation des tissus. Un excès de glucocorticoïdes, de par des interventions pharmacologiques, a été montré comme affectant la maturation (Bian et al., 1992; Fowden, 1995), la croissance, la morphologie et les fonctions des tissus cérébraux et périphériques (Duthie and Reynolds, 2013). Un excès de glucocorticoïdes pendant la grossesse affecte également le métabolisme du glucose et de l'insuline (Cleasby et al., 2003; Lesage et al., 2004; Nyirenda et al., 1998).

De nombreux récepteurs aux hormones et peptides périphériques sont présents au niveau central dans les structures qui régulent la prise alimentaire (Fulton et al. 2006; Hommel et al., 2006; Volkow et al., 2017). Une modification périnatale précoce de l'alimentation pourrait avoir un impact sur le neuro développement de ces structures telles que celles des circuits de la récompense qui régulent la composante hédonique de la prise alimentaire.

- **Préférence alimentaire pendant l'adolescence :**

Lors de l'adolescence, un attrait similaire plus faible pour le gras est observé dans nos deux modèles d'alimentation périnatale déséquilibrée. Cette observation est en contradiction avec d'autres études animales qui montrent une préférence plus importante pour des aliments hypercaloriques chez de jeunes rats (PN42) suite à une suralimentation périnatale (Ong and Mulhlausler, 2011, 2014). Cependant, dans ces études, le paradigme expérimental est différent puisque les rats ont à la fois accès à une nourriture standard et à une nourriture hypercalorique du sevrage jusqu'au sacrifice (6 semaines).

Cette préférence plus faible pour le gras observée dans nos deux modèles peut être liée à un défaut de la perception hédonique chez ces animaux. Ce défaut de perception peut être dû à une altération de la perception sensorielle. Une altération des capacités olfactives ont été mises en évidence dans ces deux modèles (Carreon et al., 2012; Frias et al., 2009; Merle et al., 2019). Ce défaut de perception peut être lié à une altération des structures cérébrales qui participent au traitement des informations liées à l'hédonicité comme les circuits de la récompense. L'adolescence est une période critique du développement lors de laquelle une réorganisation neuronale et comportementale a lieu (Spears, 2000). Dans nos études, les rats avec une alimentation périnatale déséquilibrée montrent un désintérêt plus rapide pour des aliments palatables à l'opposé du comportement observé pendant l'enfance. L'utilisation d'un régime équilibré dès le sevrage semble les « protéger » contre une préférence exagérée pour des aliments hypercaloriques à l'adolescence. Au contraire, un régime hypercalorique après le sevrage conduit à une préférence accrue pour le sucre à l'adolescence chez la descendance de mères suralimentées (Ong and Mulhlausler 2014). Ces résultats suggèrent que 3 semaines de régime équilibré après le sevrage pourraient avoir reprogrammées les circuits cérébraux qui contrôlent l'aspect hédonique de la prise alimentaire et rendre la progéniture adolescente moins sensible à une exposition au gras.

- **Préférence alimentaire à l'âge adulte :**

A l'âge adulte les rats ne présentent plus de différences dans leur préférence pour l'aliment palatable en comparaison aux animaux contrôles dans nos deux modèles d'alimentation périnatale déséquilibrée. Ces résultats ont déjà été observés dans quelques études animales de suralimentation maternelle (Ong and Mulhlausler, 2014; Romani-Pérez et al., 2017). Cependant la majorité des études animales montrent une préférence plus forte pour un aliment palatable à l'âge adulte que ce soit dans le cas d'une suralimentation périnatale (Naef et al., 2011; Ong and Mulhlausler, 2011; Vucetic et al., 2010) ou d'une restriction alimentaire périnatale (Alves et al., 2015; Bellinger et al., 2004; Dalle Molle et al., 2015; Laureano et al., 2016; Melo-Martimiano et al., 2015). Ces variations de préférences à l'âge adulte suite à une programmation nutritionnelle lors de la période périnatale peuvent s'expliquer par les protocoles utilisés pour induire l'alimentation périnatale déséquilibrée. En effet, les régimes utilisés n'ont pas tous la même composition ni la même teneur calorique. De même, la période d'administration et l'espèce/souche animale varient d'une étude à l'autre. Ces différences peuvent alors conduire à des variations dans la programmation des préférences à l'âge adulte.

L'absence de différences comportementales observée à l'âge adulte peut également être expliquée par le choix du test de préférence alimentaire utilisé dans nos deux études. Les préférences alimentaires sont évaluées sur des périodes de 24h, elles ne permettent pas d'appréhender d'éventuelles différences dans les séquences de prises alimentaires ou des différences plus subtiles dans la motivation et la préférence pour un aliment palatable. De plus, seules les préférences pour le gras ont été testées. Des différences pour un aliment sucré pourrait être présentes comme observées dans certaines études (Alves et al., 2015; Vucetic et al., 2010). De même, une altération des séquences de satiété, de la taille des repas et de leur fréquence a déjà été observée chez des animaux avec une alimentation périnatale déséquilibrée (Breton et al., 2009; Coupé et al., 2012; Orozco-solis et al., 2009; Wright et al., 2011). L'utilisation de tests de conditionnement opérant ou l'utilisation du test de l'allée droite (Romani-Pérez et al., 2017) sont de très bons outils pour tester d'éventuelles différences de motivation (« wanting ») pour un aliment palatable. Ces tests mobilisent différemment les circuits cérébraux de la régulation hédonique de la motivation. Des différences de motivation entre ces deux tests ont été montrées dans un modèle de suralimentation périnatale (Romani-Pérez et al., 2017). Dans leur étude, Romani-Pérez et al. n'ont pas montré de différence de motivation pour une récompense sucrée lors de l'utilisation de chambres opérantes mais ils ont observé une préférence plus forte pour un aliment très

palatable lors de l'utilisation du test de l'allée droite (Romani-Pérez et al., 2017). Le test de l'allée droite est un test relativement simple dans lequel l'animal doit fournir un effort en traversant une longue allée droite (environ deux mètres pour le rat) pour accéder à une récompense située à l'autre extrémité du tunnel. Au contraire, les tests opérants mobilisent des facultés d'apprentissage plus importantes. Ce test de l'allée droite a été mis en place dans notre laboratoire lors de mes travaux de thèse et il sera utilisé dans de prochaines cohortes d'animaux. La préférence (« liking ») peut être appréhendée avec l'utilisation de lickomètres qui permettent de mesurer finement l'appétence pour une boisson palatable. La préférence peut également être appréhendée avec l'utilisation du test des mimiques faciales (Pecina, 2005). Ce test des mimiques faciales consiste à administrer des solutions plaisantes (solutions sucrées ou grasses) ou aversives (solutions amères ou acides) de différentes concentrations directement dans la bouche des individus. Les mimiques faciales associées à ses dégustations de solutions peuvent alors être enregistrées et quantifiées. Elles permettent d'évaluer le « liking » pour ces différentes solutions. Des expressions faciales similaires sont observables chez l'Homme comme chez les autres espèces de mammifères (Berridge, 2018, 2010; Grill and Norgern, 1978; Pecina, 2005; Rubio-Navarro et al., 2014). Une réponse hédonique plus longue lors de l'utilisation de ce test a pu être mise en évidence dans le cadre d'un modèle de restriction calorique maternelle (Laureano et al., 2016). Comme pour le test de l'allée droite, ce test a été développé lors de mes travaux de thèse et il sera utilisé dans de prochaines cohortes d'animaux.

Toutefois, nos deux études suggèrent que l'administration d'un régime équilibré pendant l'enfance et l'adolescence semble permettre la mise en place de potentiels mécanismes de compensation pour aboutir à des préférences alimentaires « normales » chez nos animaux expérimentaux. En effet, aussi bien chez l'Homme que dans les modèles animaux, les systèmes qui régulent la prise alimentaire et les préférences ne sont pas matures à la naissance. Ils continuent de se développer sur une longue période postnatale qui comprend l'enfance et l'adolescence et se poursuivre jusqu'à l'âge adulte (Bouret, 2009; Gugusheff et al., 2015; Kalbeek et al., 1988; Prakash and Wurst, 2006; Voorn et al., 1988). L'enfance et l'adolescence sont donc des fenêtres temporelles lors desquelles des interventions nutritionnelles pourraient contrebalancer une nutrition précoce (gestation et lactation) délétère. Des stratégies alimentaires dès l'enfance pourraient donc potentiellement inverser les effets délétères d'une malnutrition périnatale sur les préférences alimentaires altérées observées chez l'Homme (Barbieri et al., 2009; Brion et al., 2010; Crume et al., 2014; Fischer and Rirch, 1995; Lussana et al., 2008; Portella et al., 2012; Stein et al., 2009). Des études



épidémiologiques sur des cohortes humaines (cohortes françaises ELFE et EDEN) pourraient permettre, en partie, de répondre à cette question. Elles permettraient d'étudier l'effet des pratiques parentales sur des populations d'enfants à risque de développer une obésité.

### **C- Alimentation périnatale déséquilibrée et programmation des circuits de la récompense**

Les différences de préférences alimentaires observées tout au long de la vie dans nos deux modèles sont corrélées avec des modifications de l'expression génique des structures des circuits de la récompense mais aussi avec des modifications des propriétés électrophysiologiques de neurones qui composent ces structures.

- **Altération des préférences alimentaires et modification des propriétés du système de récompense pendant l'enfance chez les animaux nés de mères malnutries :**

Des modifications des circuits de la récompense, plus particulièrement du système dopaminergique, ont déjà été montrées dans des modèles animaux adultes suite à une alimentation périnatale déséquilibrée. Cependant, l'étude de phases plus précoces comme l'enfance n'avait pas été réalisée (Alves et al., 2015; Dalle Molle et al., 2015; Laureano et al., 2018; Melo-martimiano et al., 2015; Naef et al., 2011; Ong and Mulhlausler, 2011, 2014; Romani-Pérez et al., 2017; Vucetic et al., 2010a,b). Nos deux études ont montré une corrélation entre une préférence accrue pour le gras et une modification de l'expression génique de marqueurs dopaminergiques dans le NAc et la VTA, deux structures clés des circuits de la récompense. Un fait remarquable est l'augmentation de l'expression génique du récepteur de type 2 à la dopamine (D2R) dans le NAc dans nos deux modèles à PN25. Cette observation peut-être une possible explication de l'augmentation des préférences observées à cet âge. En effet une sur-expression post-synaptique du récepteur D2 dans le NAc a été montrée comme étant partiellement impliquée dans une motivation plus importante pour le gras (Trifillief et al., 2013).

Une modification de l'expression génique de marqueurs du système GABAergique a été constatée au niveau du NAc dans nos deux modèles. Afin de mieux comprendre l'impact de ces modifications d'expressions géniques dopaminergiques et GABAergiques sur le fonctionnement physiologique du NAc, une étude électrophysiologique (inédite dans les études de programmation périnatale) a été réalisée dans les neurones GABAergiques MSN (neurones majoritaires qui composent le NAc) dans notre modèle de dénutrition périnatale.

Cette étude a été réalisée dans la partie « shell » du NAc qui est impliquée plus dans les processus de motivation du comportement alimentaire comparativement au « core » qui est plus impliqué dans les processus cognitifs et associatifs (Salgado and Kaplitt, 2014). Nous avons montré que le seuil de déclenchement des potentiels d'action des neurones MSN est plus élevé. Une tendance pour une rhéobase plus élevée (courant injecté pour que les neurones émettent leur premier potentiel d'action (PA)) et une durée de l'hyperpolarisation induite par le PA plus élevée sont également observables chez les animaux dénutris. Ces résultats suggèrent que les neurones MSN des animaux dénutris sont moins excitables pendant l'enfance. De plus nous avons pu observer que cette excitabilité plus faible des neurones MSN est corrélée avec une amplitude plus faible des courants miniatures GABAergiques dans ces neurones.

La modification de l'excitabilité des neurones MSN et une augmentation du signal D2 peut être une explication de la préférence accrue pour un aliment palatable observé à cet âge.

- **Baisse de la préférence alimentaire et modification des propriétés du système de récompense à l'adolescence chez les animaux nés de mères malnutries :**

En comparaison avec l'enfance, une préférence alimentaire inverse a été observée dans nos deux modèles se traduisant par un désintérêt pour le gras. Comme lors de la période enfance, des modifications de l'expression génique de marqueurs dopaminergiques ont pu être montrées dans nos deux modèles. Au niveau de la VTA, une diminution de l'expression génique de la TH a été montrée dans le modèle de suralimentation. Cette diminution a été confirmée par les immunohistochimies qui montrent un nombre plus faible de neurones dopaminergiques. Dans le modèle de restriction protéique, une augmentation de l'expression génique du transporteur de la dopamine DAT a été montrée. Ces deux résultats suggèrent une réduction de l'activité du système dopaminergique dans la VTA, ce qui pourrait expliquer partiellement la baisse de préférence à cet âge. Au niveau du NAc, une augmentation de l'expression génique de DAT est observable chez les animaux suralimentés. Au contraire chez les animaux dénutris, aucune différence d'expression n'est observable dans les marqueurs dopaminergiques analysés en qPCR bien que l'analyse RNA-séq indique des modifications dans les voies dopaminergiques. A notre connaissance l'étude du système dopaminergique à l'adolescence est inédite dans le cas d'une dénutrition périnatale. Concernant la suralimentation périnatale, l'équipe de Ong et al. a montré des modifications de l'expression génique dopaminergique chez des rats adolescents (PN42). Cependant ces variations ne sont pas les mêmes que celles retrouvées dans notre modèle et elles sont corrélées à une

augmentation de la préférence pour le gras à cet âge (Ong and Mulhlausler, 2011, 2014). Ces différences entre les études de Ong and Mulhlausler et notre étude peuvent s'expliquer par le régime consommé après le sevrage. En effet, dans leur étude, les animaux ont un accès à un régime de type « cafétéria » depuis le sevrage contrairement à notre étude où les animaux sont sous régime équilibré.

Bien que moins marquée dans notre modèle de suralimentation, une modification de l'expression génique des marqueurs du système GABAergique a aussi été constatée au niveau du NAc (analyse RNA-seq et FGSEA des voies cérébrales). Des analyses électrophysiologiques dans notre modèle de dénutrition périnatale ont montré une augmentation de l'amplitude de courants miniatures GABAergiques dans les neurones MSN et donc une augmentation du courant phasique GABAergique. Ce résultat suggère une inhibition GABAergique des neurones MSN chez la descendance dénutrie. Cette inhibition neuronale pourrait expliquer la diminution des préférences alimentaires à cet âge.

Une évolution de l'expression génique et électrophysiologique des structures des circuits de la récompense est observable entre le sevrage et l'adolescence. Ces résultats suggèrent que l'administration d'un régime équilibré pendant l'enfance permettrait de reprogrammer les circuits de la récompense et de « protéger » la descendance contre une préférence exagérée pour le gras à l'adolescence.

- **Préférence alimentaire normale et modification des propriétés du système de récompense à l'âge adulte chez les animaux nés de mères malnutries :**

A l'âge adulte, nos animaux suralimentés en période périnatale ont les mêmes préférences pour le gras que les animaux témoins. Dans notre modèle de dénutrition périnatale, une préférence plus importante pour l'aliment palatable est uniquement constatée le premier jour du test. Cette préférence plus forte laisse place à une préférence « normale » les jours suivants chez ces rats. De plus les animaux issus de mère suralimentées ou dénutries consomment le même apport énergétique que les animaux contrôles. Ces résultats dans nos deux modèles suggèrent une régulation efficace de la prise alimentaire similaire à celles des animaux contrôles. Cependant, les propriétés moléculaires et électrophysiologiques ne sont pas pour autant restaurées. Dans la VTA, nous avons pu observer une diminution de l'expression génique de la TH chez les animaux suralimentés. Une diminution de l'expression génique du récepteur D2R et une tendance pour une expression génique de DAT diminuée sont observées chez les animaux restreints. Ces résultats suggèrent une activité dopaminergique plus faible dans cette structure. Dans le NAc, des modifications de l'expression génique dopaminergique

sont aussi observées comme une augmentation de l'expression génique de TH dans le modèle de suralimentation et une augmentation de l'expression génique des récepteurs D1R dans le modèle de restriction protéique. Les modifications dopaminergiques dans le NAc dans le modèle de restriction sont similaires à celles observées dans une étude précédente dans un modèle périnatal semblable (Melo-Martimiano et al., 2015). Cependant dans leur étude, ces modifications sont associées à une préférence plus importante pour un aliment palatable. Dans différentes études, des modifications de l'expression moléculaire du système dopaminergique ont déjà été montrées suite à une alimentation périnatale déséquilibrée (Alves et al., 2015; Dalle-Molle et al., 2015; Laureano et al., 2016, 2018; Naef et al., 2011; Ong and Mulhlausler, 2011, 2014; Vucetic et al., 2010a,b). Cependant, dans ces études, ces modifications ne sont pas similaires aux modifications retrouvées dans nos modèles, elles sont majoritairement associées à une préférence ou une motivation plus forte pour un aliment palatable. Ces différences peuvent être liées à un paradigme expérimental légèrement différents dans ces études comparativement à ceux utilisés dans nos études (période d'alimentation périnatale déséquilibrée, souche d'animaux, tests comportementaux utilisés, ...).

L'analyse TLDA dans notre modèle de suralimentation et l'analyse RNA seq dans notre modèle de restriction protéique montrent une importante modulation de l'expression des réseaux GABAergiques dans le NAc à l'âge adulte. Dans le modèle de restriction protéique, l'analyse électrophysiologique des neurones MSN du NAc n'a pas montré de différences dans le courant tonique GABAergique (comme observé aux âges plus précoces). Cependant, une amplitude plus forte des courants miniatures GABAergiques phasiques dans ces neurones a été observée. Ces résultats suggèrent que le courant GABAergique tonique ne serait pas affecté dans ces neurones suite à une alimentation périnatale restreinte en protéines contrairement au courant phasique. L'altération de ce dernier pourrait être liée à une modification des sous-unités des récepteurs GABA<sub>A</sub> comme observée dans le modèle de suralimentation périnatale.

Le phénotype normal de préférence alimentaire est observé à l'âge adulte malgré des modifications des voies dopaminergiques et GABAergiques des circuits de la récompense. Ces observations suggèrent l'éventuelle mise en place de mécanismes de compensation dans d'autres régions cérébrales ou systèmes de neurotransmetteurs qui contrôlent la prise alimentaire.

- **Implication de processus épigénétiques dans la modulation de l'expression génique du système de récompense chez les animaux nés de mères malnutries :**

L'analyse TLDA dans notre modèle de suralimentation et l'analyse RNA seq dans notre modèle de restriction protéique montrent une importante modulation de l'expression génique des régulateurs épigénétiques dans le NAc et la VTA mais aussi au niveau de l'hypothalamus. Dans notre modèle de suralimentation maternelle, une expression génique plus élevée des histones déacétylases et des histones acétyl transférase est particulièrement visible à l'âge adulte dans l'hypothalamus. Au contraire, une expression génique plus faible de ces facteurs est observée dans la VTA à l'âge adulte chez ce modèle. Dans notre modèle de restriction protéique maternelle, une forte modulation de l'expression des voies épigénétiques est également observée dans le NAc et la VTA aux trois âges étudiés. Une modulation de l'expression de facteurs épigénétiques peuvent impacter les modulations d'expression géniques observées dans les voies dopaminergiques et GABAergiques chez nos modèles d'alimentation périnatale déséquilibrée.

En effet, l'épigénétique peut être définie comme l'étude des facteurs réversibles qui vont réguler l'activité des gènes en facilitant ou en empêchant leur expression sans impliquer de modification de la séquence d'ADN. Ces facteurs comprennent notamment la méthylation de l'ADN, la modification biochimique (méthylation, acétylation, phosphorylation) des histones et les ARNs non codants (Bianco-Miotto et al., 2017; Cora et al., 2017). Les mécanismes épigénétiques sont décrits depuis longtemps comme de potentiels mécanismes impliqués dans la programmation du développement dans le contexte du DOHaD (Barker, 1990; Gluckman et al., 2008). Chez des modèles animaux de programmation, plusieurs études chez la descendance montrent que l'altération de l'environnement *in utero* ou néonatal entraîne des modifications épigénétiques des voies physiologiques dans différents organes tels que le foie, les reins, le cœur et le cerveau (Bogdarina et al., 2007; Joss-Moore and Lane, 2010; Lee et al., 2015; Li et al., 2010; Lillycrop et al., 2005; Pham et al., 2003; Plagemann et al., 2009; Ramamoorthy et al. 2018; Vucetic et al., 2010c).

Nos deux études montrent des modifications dans l'expression génique de facteurs épigénétiques dans l'hypothalamus, le NAc et la VTA. Elles viennent conforter les données de différentes études d'alimentation périnatale déséquilibrée qui ont déjà montré des modifications de l'expression de facteurs épigénétiques dans les structures régulant la prise alimentaire. Dans les études de Plagemann et al. et de Ramamoorthy et al., des modifications épigénétiques des régions promotrices (méthylation) du gène POMC dans l'hypothalamus ont été observées chez la descendance de rates suralimentées en période périnatale (Plagemann et

al., 2009; Ramamoorthy et al. 2018). De plus, au niveau des circuits de la récompense, Vucetic et al. ont montré une hypométhylation des gènes codant pour la dopamine dans le NAc, la VTA et le cortex préfrontal (Vucetic et al., 2010c).

Une alimentation périnatale déséquilibrée semble donc impacter l'expression de facteurs épigénétiques qui à leur tour pourraient moduler différemment l'expression génique des voies impliquées dans la régulation de la prise alimentaire chez la descendance.

## **D- Communication entre les circuits de la récompense et les autres structures impliquées dans le comportement alimentaire**

- **Communication avec les autres structures cérébrales**

Pour bien comprendre le contrôle cérébral de la prise alimentaire, il est important d'avoir une vision d'ensemble des propriétés et de la communication réciproque des différentes structures qui régulent cette prise alimentaire. Dans nos études, notamment celle avec une restriction protéique maternelle, nous nous sommes principalement focalisés sur le NAc. Le NAc est une structure clé des circuits de la récompense, il est une véritable interface entre les structures qui modulent les émotions, la motivation et les mouvements. En effet, il reçoit de nombreuses afférences issues de différentes structures (Reynolds, 2005; Sesack and Grace, 2009). Cependant, il serait intéressant d'étudier les autres structures cérébrales impliquées dans les processus de récompense comme le striatum dorsal (impliqué dans la prise de décision), l'hippocampe et l'amygdale (impliquées dans la mémoire et les émotions). En effet, dans notre modèle de restriction protéique périnatale, nous avons montré une altération des propriétés électrophysiologiques des neurones MSN du NAc. Cette altération des propriétés électrophysiologiques a aussi été observée dans d'autres structures cérébrales comme le gyrus denté (Austin et al., 1986; Bronzino et al., 1997). Une différence de l'activation (activité c-Fos) a également été observée dans l'amygdale (structure impliquée dans les processus émotionnels de la prise alimentaire) (Da Silva et al., 2016) et l'hippocampe (structure impliquée dans les processus mnésiques de la prise alimentaires) (Zhang and Yang, 2010) suite à une dénutrition périnatale.

La prise alimentaire n'est pas seulement régulée par les circuits de la récompense et le système dopaminergique. Le système homéostatique composé notamment de l'hypothalamus est aussi impliqué dans la régulation de la prise alimentaire (Schawtz et al., 2000). Dans notre modèle de suralimentation périnatale, des différences d'expression moléculaire ont été montrées dans les structures hypothalamiques. Ces observations sont également retrouvées

dans d'autres études d'alimentation périnatale déséquilibrée (Paradis et al., 2017; Remmers et al., 2008; Vucetic et al., 2010). Ces modifications moléculaires s'accompagnent probablement d'une altération de l'information codée par les neurones hypothalamiques. Ces observations suggèrent qu'une alimentation périnatale déséquilibrée impacte différentes structures cérébrales de la prise alimentaire. Ces modifications peuvent se compenser ou alors impacter le fonctionnement des autres structures.

En effet, les circuits homéostatiques et hédoniques sont interconnectés (Cassidy and Tong, 2019; Rossi and Stuber, 2019; Saper et al., 2002). La LHA et le ARC de l'hypothalamus sont interconnectés avec le NAc et la VTA (Cassidy and Tong, 2019; Morales and Margolis, 2017; Saper et al., 2002). Les nombreuses interactions réciproques entre le NAc et la LHA sont supposées impliquées dans régulation de la prise alimentaire (Phillipson and Griffiths, 1985; Saper et al., 2002; Startford and Kelley, 1999). Le « shell » du NAc, qui intègre des entrées motivationnelles et sensorielles, projette directement sur la LHA (Mogenson et al., 1983; Thompson and Swanson, 2010). De nombreuses études ont révélées l'importance de cette voie dans le contrôle de la prise alimentaire (Berthoud, 2004; Kelley et al., 2005). Par exemple, une inhibition pharmacologique du « shell » du NAc déclenche une forte prise alimentaire pour une nourriture palatable ou standard et conduit à une activation neuronale dans la LHA (détection c-Fos) chez le rat et la souris (Baldo et al., 2004; Faure et al., 2010; Maldonado Irizarry et al., 1995; Reynolds and Berridge, 2001; Stratford and Kelley, 1999; Zheng et al., 2003, 2007). O'Connor et al. ont mis en évidence que les neurones MSN avec D1R du « shell » constituent la principale source d'inhibition du NAc sur la LHA. Ils permettent un contrôle rapide de la prise alimentaire via les neurones GABA de la LHA. En effet, chez des souris qui se nourrissent librement, l'activité des neurones MSN D1R diminue pendant la prise alimentaire. Au contraire, leur inhibition par des techniques d'optogénétique prolonge la prise alimentaire et ce même en présence de stimuli gênants. A l'inverse, l'activation des terminaisons des neurones MSN D1R dans la LHA est suffisante pour arrêter brutalement la consommation d'aliments même chez des animaux affamés. Ces résultats peuvent être résumés par l'inhibition directe des neurones GABA de la LHA qui reçoivent les informations des neurones MSN D1 (O'Connor et al., 2015). En effet, l'augmentation de la prise alimentaire suite à la stimulation du « shell » peut être évitée par une injection simultanée d'un agoniste au récepteur GABA-A dans la LHA (Maldonado-Irizarry et al., 1995; Urstadt et al., 2013). Or dans notre modèle de dénutrition protéique maternelle, les propriétés électrophysiologiques d'un ensemble de neurones MSN du « shell » sont altérées au 3 âges étudiées. Cependant, pour des raisons techniques, nous n'avons pas pu distinguer les neurones

MSN D1 des neurones MSN D2 lors de nos études électrophysiologiques. L'utilisation de modèles transgéniques BAC dans nos modèles permettrait dans un premier temps de s'assurer que les neurones MSN de type D1 et D2 sont altérés physiologiquement de la même manière. Puis dans un second temps, des techniques de chémodogénétique permettraient d'étudier spécifiquement les voies de communication entre le NAc et la LHA. Par exemple, la technique de DREADD (Designer Receptors Exclusively Activated by Designer Drugs) est une technique de chémodogénétique qui permet de tracer et de bloquer une voie cérébrale spécifique *in vivo* chez l'animal (Boender et al., 2014). Cette technique est en cours de développement au sein du laboratoire suite à un stage de 3 mois aux Pays-Bas que j'ai réalisé pendant ma thèse pour acquérir les connaissances théoriques et pratiques de cette technique. Elle sera appliquée dans l'étude de prochaines cohortes d'alimentation périnatale déséquilibrée.

L'étude de la communication globale entre les différentes structures hédoniques et homéostatiques peuvent également être appréhendées par des techniques d'imagerie cérébrale comme l'IRMf ou le PET-Scan. Ces techniques permettent d'évaluer l'activation des zones cérébrales lors de la réalisation de tâches spécifiques (IRMf). Elles sont couramment utilisées en clinique ainsi que dans des modèles expérimentaux (Ding et al., 2014, Menneson et al., 2019; Mudd and Dilger, 2017; Stice et al., 2008; Wang et al., 2001; Zhong et al., 2016). Les études d'imagerie chez des personnes souffrant d'obésité (*versus* individus avec un IMC normal) montrent une plus grande réactivité des régions cérébrales impliquées dans les mécanismes de récompense (striatum, cortex orbitofrontal) et dans les régions impliquées dans l'attention (cortex cingulaire antérieur, précuneus) lors de la présentation d'indices prédisant des aliments (présentation d'images d'aliments riches en calories) (Demos et al., 2012; Dimitropoulos et al., 2012; Martin et al., 2010; Rothmund et al., 2007; Stoeckel et al., 2008). Des études d'imagerie chez des individus avec une alimentation périnatale déséquilibrée permettraient d'avoir une vision globale des structures potentiellement altérées lors de la réalisation de comportement de prise alimentaire.

Nos études ont également permis de mettre en évidence une modulation des systèmes dopaminergiques et GABAergiques chez les animaux avec une alimentation périnatale déséquilibrée. Cependant, d'autres neurotransmetteurs et leurs récepteurs autres que la dopamine et le GABA, et qui sont impliqués dans la prise alimentaire, peuvent aussi être altérés et participer aux modifications des préférences alimentaires dans les modèles d'alimentation périnatale déséquilibrée. Une modification de l'expression génique des récepteurs opioïdes MOR est observée dans le NAc à l'âge adulte dans notre modèle de



suralimentation périnatale ainsi que dans d'autres études (Laureano et al., 2016; Ong and Mulhlausler, 2011). En effet, la prise alimentaire peut être modulée par les opioïdes : une injection d'agoniste stimule la prise alimentaire tandis que l'injection d'antagoniste l'inhibe (Yeomans, 2002). Les réactions de « liking » sont principalement médiées par des signaux GABAergiques mais aussi par des signaux opioïdes et endocannabinoïdes (Berridge, 2013).

Pour finir, l'étude de l'influence d'autres dimensions comportementales sur le comportement alimentaire serait intéressante à prendre en compte. En effet la motricité, la cognition, la mémoire, l'apprentissage et les émotions sont également importants dans la régulation de la prise alimentaire (Berthoud, 2002, 2004, 2007). Une altération de ces dimensions comportementales peut moduler les préférences alimentaires et la consommation d'un aliment. Cependant, les tests comportementaux présentés dans nos deux études ne permettent pas de les appréhender. Or, différentes études chez des modèles animaux d'alimentation périnatale déséquilibrée ont montré des différences dans l'apprentissage et la mémoire (Clouard et al., 2016; Gieling et al., 2012; Reyes-Castro et al., 2012; Samuelson et al., 2008; Val-Laillet et al., 2017; Wang et al., 2008; Zhang et al., 2010).

- **Communication avec les autres structures périphériques**

Des récepteurs aux hormones périphériques métaboliques telles que la leptine, l'insuline ou la ghréline sont présentes dans les structures des circuits de récompense telles que la VTA et la substance noire (Abizaid et al., 2006; Coccorello and Maccarone, 2018; Figlewicz et al., 2003; Fulton et al., 2006; Hommel et al., 2006; Volkow et al., 2017; Wang et al., 2015). Ces hormones agissent sur le système mésolimbique (Lutter and Nestler, 2009; Palmiter, 2007). Dans leur étude, Abizaid et al. ont montré que la ghréline peut se lier aux neurones de la VTA et moduler l'activité dopaminergique des neurones et les comportements associés aux circuits de la récompense alimentaire chez l'animal. Ils ont aussi montré que l'activation des neurones dopaminergiques de la VTA par la ghréline induit une augmentation du renouvellement dopaminergique dans le NAc, effet dépendant du récepteur à la ghréline (Abizaid et al., 2006). Une étude récente a montré que l'application exogène d'insuline augmente le courant tonique dopaminergique dans approximativement la moitié des neurones de la VTA/substance noire (Könner et al., 2011). Une modification du niveau plasmatique, de la sensibilité (test de tolérance) et de la voie de signalisation cérébrale de la leptine et de l'insuline sont altérées dans différentes études de modèles animaux d'alimentation périnatale déséquilibrée (D'Asti et al., 2010; Breton et al., 2009; Coupé et al., 2012, 2009; Kind et al., 2003; Kirk et al., 2009; Plageman et al., 2000; Samuelson et al., 2007; Vickers et al., 2000; Walker et al., 2008). Chez

l'Homme, des altérations des paramètres métaboliques sont également observables chez les individus nés avec un RCIU (Green et al., 2010; Joss-Moore et al., 2010; Sharma et al., 2016b). Ces modifications peuvent donc avoir un effet sur les structures cérébrales et moduler les paramètres moléculaires et électrophysiologiques des neurones des structures de la régulation de la prise alimentaire. Le dosage de ces différentes hormones périphériques est en cours dans notre modèle de restriction protéique périnatale. Dans notre modèle de suralimentation, aucune modification de la glycémie, de l'insulinémie et de la leptinémie n'a été observée. Cependant, ces résultats négatifs ne sont pas contradictoires avec une modification de la sensibilité neuronale pour ces hormones dans nos modèles d'alimentation périnatale déséquilibrée. Une réduction de la sensibilité du nerf vague à la CCK a récemment été mise en évidence dans notre laboratoire suite à une alimentation périnatale restreinte en protéine (Ndjim et al., 2017). Une augmentation de l'expression des récepteurs CCKb est observée dans le NAc pendant l'adolescence et à l'âge adulte dans notre modèle de suralimentation périnatale. Ces observations suggèrent un rôle potentiel de la CCK (qui vient de la périphérie ou produite directement dans le cerveau) sur la réorganisation et la plasticité des circuits de la prise alimentaire (Crosby et al., 2015).

De façon plus générale, il est important de considérer les éventuelles altérations des organes périphériques tel que le foie, le pancréas, l'estomac, le tissu adipeux ou encore l'intestin suite à une alimentation périnatale déséquilibrée. En effet ces organes sont directement impliqués dans la production des hormones périphériques métaboliques et la régulation du taux de nutriment circulants (Cummings and Overduin, 2007). Des récepteurs à ces hormones sont présents en périphérie et au niveau cérébral. Des connexions nerveuses sont également présentes entre ces organes et les structures cérébrales (Badman, 2005; Havel, 2001). Une altération de leurs propriétés est observée dans certaines études avec des modèles d'alimentation périnatale déséquilibrée (Berends et al., 2013; Green et al., 2010; Joss-Moore and Lane, 2010; Li et al., 2015). Cette altération peut alors avoir des conséquences sur la régulation de la prise alimentaire.

De plus, le microbiote intestinal peut également être un acteur à envisager de par son implication dans les processus de digestion et de par sa capacité à produire des métabolites tels que des monoamines (indol, sérotonine, dopamine,...) qui sont connues pour avoir une action sur les circuits cérébraux de la prise alimentaire (Jameson and Hsiao, 2018; Yano et al., 2015).

Enfin, il est également important de prendre en compte l'implication des organes sensoriels périphériques dans la régulation de la prise alimentaire. Le goût et l'olfaction sont

deux composantes essentielles qui permettent la perception hédonique des aliments (Yeomans, 2006). Une altération des capacités olfactives a été mise en évidence chez la descendance née de mères avec une alimentation périnatale déséquilibrée (Carreon et al., 2012; Frias et al., 2009; Merle et al., 2019). Un défaut de cette perception peut être dû à une altération du traitement cérébral mais aussi à une altération des organes sensoriels comme la muqueuse olfactive ou les bourgeons du goût.

Une vision globale de l'impact d'une alimentation périnatale déséquilibrée est donc essentielle afin de pouvoir comprendre au mieux les altérations de préférences et de prise alimentaire observées chez la descendance.







## CONCLUSION

---

Au cours de cette réflexion, nous soulignons l'impact d'une alimentation périnatale déséquilibrée sur l'ontogénie des circuits de la récompense. Quelque soit la modification de l'alimentation périnatale (sur- ou sous-alimentation) celle-ci conduit à la mise en place du même phénotype de préférence alimentaire : une préférence plus forte pour un aliment gras pendant l'enfance, une baisse de préférence pour le gras pendant l'adolescence et un phénotype de préférence normal à l'âge adulte. Nous montrons pour la première fois la modification moléculaire des voies dopaminergiques et GABAergiques des structures des circuits de la récompense (NAc et VTA) à trois stades clés de la vie d'un individu (enfance, adolescence et jeune adulte) dans le cadre d'une sur- et d'une sous-alimentation périnatale. De fortes similitudes dans l'expression moléculaire sont observables dans nos deux modèles telles qu'une forte augmentation de l'expression génique des récepteurs D2 dans le NAc pendant l'enfance. Cette augmentation peut-être associée avec une préférence plus importante pour le gras observée à cet âge.

Cette thèse montre pour la première fois l'évolution temporelle des propriétés électrophysiologiques des neurones MSN du NAc, neurones clés dans le traitement des informations hédoniques. Une modification de leur excitabilité et des signaux GABAergiques que ces neurones reçoivent peuvent aussi être corrélés aux préférences alimentaires observées dans notre modèle de restriction protéique périnatale.

Les études menées dans cette thèse sur deux modèles d'alimentation périnatale déséquilibrée suggèrent que l'administration d'une alimentation équilibrée dès l'enfance permettrait de « protéger » les individus contre l'impact hédonique d'un aliment palatable à l'adolescence. Cette alimentation équilibrée lors de l'enfance et l'adolescence conduirait aussi à la mise en place d'un phénotype normal des préférences alimentaires à l'âge adulte grâce à un processus de compensation dans les structures cérébrales. Des stratégies alimentaires saines et équilibrées dès l'enfance pourraient potentiellement inverser les effets délétères d'une malnutrition périnatale sur les préférences alimentaires altérées observées chez l'Homme. Des études épidémiologiques sur des cohortes Humaines (cohortes françaises ELFE et EDEN) pourraient permettre, en partie, de répondre à cette question.

Ce travail de thèse permet une meilleure compréhension des conséquences d'une alimentation périnatale déséquilibrée sur l'ontogénie des préférences alimentaires et sur le remodelage et la communication au sein des circuits de la récompense.









## REFERENCES

---



Abizaid, A., Liu, Z.-W., Andrews, Z.B., Shanabrough, M., Borok, E., Elsworth, J.D., Roth, R.H., Sleeman, M.W., Picciotto, M.R., Tschöp, M.H., et al. (2006). Ghrelin modulates the activity and synaptic input organization of midbrain dopamine neurons while promoting appetite. *The Journal of Clinical Investigation* 116, 3229–3239.

Abuaish, S., Spinieli, R.L., and McGowan, P.O. (2018). Perinatal High fat diet induces early activation of endocrine stress responsivity and anxiety-like behavior in neonatal offspring. *Psychoneuroendocrinology* 98, 11–21.

Adriani, W., Granstrem, O., Macri, S., Izykenova, G., Dambinova, S., and Laviola, G. (2004). Behavioral and Neurochemical Vulnerability During Adolescence in Mice: Studies with Nicotine. *Neuropsychopharmacology* 29, 869–878.

Akabayashi, A., Zaia, C.T.B.V., Silva, I., Chae, H.J., and Leibowitz, S.F. (1993). Neuropeptide Y in the arcuate nucleus is modulated by alterations in glucose utilization. *Brain Research* 621, 343–348.

Albin, R.L., Young, A.B., and Penney, J.B. (1989). The functional anatomy of basal ganglia disorders. *Trends in Neurosciences* 12, 366–375.

Albu, A.R., Anca, A.F., Horhoiaru, V.V., and Davila, C. (2014). Predictive factors for intrauterine growth restriction. *Journal of Medicine and life* 7, 165–171.

Alexander, G.E., DeLong, M.R., and Strick, P.L. (1986). Parallel organization of functionally segregated circuits linking basal ganglia and cortex. *Annual Review of Neurosciences* 9, 357–381.

Alhadeff, A.L., Rupprecht, L.E., and Hayes, M.R. (2012). GLP-1 neurons in the nucleus of the solitary tract project directly to the ventral area and nucleus accumbens to control food intake. *Endocrinology* 153, 647–658.

Allison, D.B., Mentore, J.L., Heo, M., Chandler, L.P., Cappelleri, J.C., Infante, M.C., and Weiden, P.J. (1999). Antipsychotic-induced weight gain: A comprehensive research synthesis. *American Journal of Psychiatry* 156, 1686–1696.

Al-Qashar, F., Sobaih, B., Shajira, E., Al Saif, S., Ahmed, I., Al-Shehri, H., Jabari, M., Al-Faris, A., Al-Sayed, M., Loaysobaih, et al. (2018). Impact of intrauterine growth restriction and birth weight on infant's early childhood neurodevelopment outcome. *Journal of Clinical Neonatology* 7, 1–6.

Alsjö, J., Olszewski, P.K., Norbäck, A.H., Gunnarsson, Z.E.A., Levine, A.S., Pickering, C., and Schiöth, H.B. (2010). Dopamine D1 receptor gene expression decreases in the nucleus accumbens upon long-term exposure to palatable food and differs depending on diet-induced obesity phenotype in rats. *Neuroscience* 171, 779–787.

Altam, J., and Bayer, S.A. (1986). The development of the rat hypothalamus. *Advances in ANatomy, Embryology and Cell Biology* 100, 1–178.

Alves, M.B., Dalle Molle, R., Desai, M., Ross, M.G., and Silveira, P.P. (2015). Increased palatable food intake and response to food cues in intrauterine growth-restricted rats are related to tyrosine hydroxylase content in the orbitofrontal cortex and nucleus accumbens. *Behavioral Brain Research* 287, 73–81.

Ambroggi, F., Ghazizadeh, A., Nicola, S. M., Fields H. L. (2011). Roles of nucleus accumbens core and shell in incentive-cue responding and behavioral inhibition. *Journal of Neuroscience* 31, 6820–6830.

Anand, K.J.S., and Scalzo, F.M. (2000). Can adverse neonatal experiences alter brain development and subsequent behavior? *Neonatology* 77, 69–82.

Ananth, C., Demissie, K., Smulian, J.C., and Vintzileos, A.M. (2001). Relationship among placenta previa, fetal growth restriction, and preterm delivery: a population-based study. *American College of Obstetricians and Gynecologists* 98, 299–306.

Ananth, C.V., and Vintzileos, A.M. (2009). Distinguishing pathological from constitutional small for gestational age births in population-based studies. *Early Human Development* 85, 653–658.

Andersen, M.D., Alstrup, A.K.O., Duvald, C.S., Mikkelsen, E.F.R., Vendelbo, M.H., Ovesen, P.G., and Pedersen, M. (2018). Animal models of fetal medicine and obstetrics. *Experimental Animal Models of Human Diseases - An Effective Therapeutic Strategy*, I. Bartholomew, ed. (InTech), chapter 16, 343-373.

Andersen, S.L., Thompson, A.T., Rutstein, M., Hostetter, J.C., and Teicher, M.H. (2000). Dopamine receptor pruning in prefrontal cortex during the periadolescent period in rats. *Synapse* 37, 167–169.

Antonopoulos, J., Dori, I., Dinopoulos, A., Chiotelli, M., and Parnavelas, J.G. (2002). Postnatal development of the dopaminergic system of the striatum in the rat. *Neuroscience* 110, 245–256.

Arias-Carrión, O., Stamelou, M., Murillo-Rodríguez, E., Menéndez-González, M., and Pöppel, E. (2010). Dopaminergic reward system: a short integrative review. *International Archives of Medicine* 3, 24.

Arora, S., and Anubhuti (2006). Role of neuropeptides in appetite regulation and obesity – A review. *Neuropeptides* 40, 375–401.

Attig, L., Djiane, J., Gertler, A., Rampin, O., Larsher, T., Bouktir, S., Anton, P.M., Madee, J.Y., Gourdou, I., and Abdennebi-Najar, L. (2008). Study of hypothalamic leptin receptor expression in low-birth-weight piglets and effects of leptin supplementation on neonatal growth and development. *American Journal of Physiology, Endocrinology & Metabolism* 295, e1117-e1125.

Aubert, G., Burnier, M., Dulloo, A., Perregaux, C., Mazzolai, L., Pralong, F., and Zanchi, A. (2010). Neuroendocrine characterization and anorexigenic effects of telmisartan in diet- and glitazone-induced weight gain. *Metabolism* 59, 25–32.

Austin, K.B., Bronzino, J., and Morgane, P.J. (1986). Prenatal protein malnutrition affects synaptic potentiation in the dentate gyrus of rats in adulthood. *Developmental Brain Research* 29, 267–273.

Ayano, G. (2016). Dopamine: receptors, functions, synthesis, pathways, locations and mental disorders: Review of literatures. *Journal of Mental Disorders and Treatment* 2, 2.

Ayres, C., Agranonik, M., Portella, A.K., Filion, F., Johnston, C.C., and Silveira, P.P. (2012). Intrauterine growth restriction and the fetal programming of the hedonic response to sweet taste in newborn infants. *International Journal of Pediatrics* 2012, 1–5.

## ~B~

Babikian, T., Prins, M.L., Cai, Y., Barkhoudarian, G., Hartonian, I., Hovda, D.A., and Giza, C.C. (2010). Molecular and physiological responses to juvenile traumatic brain injury: Focus on growth and metabolism. *Developmental Neurosciences* 32, 431–441.

Babson, S.G., and Benda, G.I. (1976). Growth graphs for the clinical assessment of infants of varying gestational age. *The Journal of pediatrics* 89, 814-820.

Badman, M.K., and Flier, J.S. (2005). The gut and energy balance: Visceral allies in the obesity wars. *Science* 307, 1909–1914.

Baik, J.-H. (2013). Dopamine signaling in food addiction: role of dopamine D2 receptors. *Biochemistry and Molecular Biology Report* 46, 519–526.

Baldo, B.A., Gual-Bonilla, L., Sijapati, K., Daniel, R.A., Landry, C.F., and Kelley, A.E. (2004). Activation of a subpopulation of orexin/hypocretin-containing hypothalamic neurons by GABAA receptor-mediated inhibition of the nucleus accumbens shell, but not by exposure to a novel environment: Accumbens inhibition activates hypocretin cells. *European Journal of Neuroscience* 19, 376–386.

Ballesteros, M.C., Hansen, P.E., and Soila, K. (1993). MR imaging of developing human brain: Part 2 Postnatal Development. *Radiographics*, 13,611-622.

- Bamfo, J.E.A.K., and Odibo, A.O. (2011). Diagnosis and management of fetal growth restriction. *Journal of Pregnancy* 2011, 1–15.
- Barbieri, M.A., Portella, A.K., Silveira, P.P., Bettioli, H., Agranonik, M., Silva, A.A., and Goldani, M.Z. (2009). Severe intrauterine growth restriction is associated with higher spontaneous carbohydrate intake in young women. *Pediatric Research* 65, 215–220.
- Bariohay, B., A. Roux, J., S. Bonnet, M., Dallaporta, M., and Troadec, J.-D. (2011). An update in the management of obesity: The weight of CNS targets. *Recent Patents on CNS Drug Discovery* 6, 164–180.
- Bariselli, S., Glangetas, C., Tzanoulinou, S., and Bellone, C. (2016). Ventral tegmental area subcircuits process rewarding and aversive experiences. *Journal of Neurochemistry* 139, 1071–1080.
- Barker, D.J. (1990). The fetal and infant origins of adult disease. *British Medical Journal* 301, 1111–1111.
- Barker, D.J., Osmond, C., Golding, J., Kuh, D., and Wadsworth, M.E. (1989a). Growth in utero, blood pressure in childhood and adult life, and mortality from cardiovascular disease. *British Medical Journal* 298, 564–567.
- Barker, D.J., Winter, P.D., Osmond, C., Margetts, B., and Simmonds, S.J. (1989b). Weight in infancy and death from ischaemic heart disease. *Lancet* 2, 577–580.
- Barker, D.J.P., Osmond, C., Kajantie, E., and Eriksson, J.G. (2009). Growth and chronic disease: findings in the Helsinki Birth Cohort. *Annals of Human Biology* 36, 445–458.
- Barry, V.C., and Klawans, H.L. (1976). On the role of dopamine in the pathophysiology of anorexia nervosa. *Journal of Neural Transmission* 38, 107–122.
- Baschat, A.A., and Hecher, K. (2004). Fetal growth restriction due to placental disease. *Seminars in Perinatology* 28, 67–80.
- Bateson, P. (1979). How do sensitive periods arise and what are they for? *Animal Behavior* 27, 470–486.
- Bautista, C.J., Montano, S., Ramirez, V., Morales, A., Nathanielz, P.W., Bodadilla, N.A., and Zambrano, E. (2016). Changes in milk composition in obese rats consuming a high-fat diet. *British Journal of Nutrition* 115, 538–546.
- Bayer, S.A. (1984). Neurogenesis in the rat neostriatum. *International Journal of Developmental Neuroscience* 2, 163–175.
- Bayer, V.E., and Pickel, V.M. (1991). GABA-labeled terminals form proportionally more synapses with dopaminergic neurons containing low densities of tyrosine hydroxylase-immunoreactivity in rat ventral tegmental area. *Brain Research* 559, 44–55.
- Bayer, Shirley A., Wills, Katherine V., Triarhou, Lazaros C., and Ghetti, B. (1995). Time of neuron origin and gradients of neurogenesis in midbrain dopaminergic neurons in the mouse. *Experimental Brain Research* 105, 191–199.
- Bayol, S.A., Farrington, S.J., and Stickland, N.C. (2007). A maternal ‘junk food’ diet in pregnancy and lactation promotes an exacerbated taste for ‘junk food’ and a greater propensity for obesity in rat offspring. *British Journal of Nutrition* 98, 843–851.
- Bayol, S.A., Simbi, B.H., Bertrand, J.A., and Stickland, N.C. (2008). Offspring from mothers fed a ‘junk food’ diet in pregnancy and lactation exhibit exacerbated adiposity that is more pronounced in females. *Journal of Physiology* 586, 3219–3230.
- Beaulieu, J.-M., and Gainetdinov, R.R. (2011). The Physiology, signaling, and pharmacology of dopamine receptors. *Pharmacological Reviews* 63, 182–217.

- Beier, K.T., Steinberg, E.E., DeLoach, K.E., Xie, S., Miyamichi, K., Schwarz, L., Gao, X.J., Kremer, E.J., Malenka, R.C., and Luo, L. (2015). Circuit architecture of VTA dopamine neurons revealed by systematic input-output mapping. *Cell* *162*, 622–634.
- Bellinger, L.L., and Bernardis, L.L. (2002). The dorsomedial hypothalamic nucleus and its role in ingestive behavior and body weight regulation: Lessons learned from lesioning studies. *Physiology & Behavior* *76*, 431–442.
- Bellinger, L., Lilley, C., and Langley-Evans, S.C. (2004). Prenatal exposure to a maternal low-protein diet programmes a preference for high-fat foods in the young adult rat. *British Journal of Nutrition* *92*, 513–520.
- Bellinger, L., Sculley, D.V., and Langley-Evans, S.C. (2006). Exposure to undernutrition in fetal life determines fat distribution, locomotor activity and food intake in ageing rats. *International Journal of Obesity* *30*, 729–738.
- Ben-Ari, Y., Khalilov, I., Kahle, K.T., and Cherubini, E. (2012). The GABA excitatory/inhibitory shift in brain maturation and neurological disorders. *The Neuroscientist* *18*, 467–486.
- Benes, F.M., Taylor, J.B, and Cunningham M.C. (2000). Convergence and plasticity of monoaminergic systems in the medial prefrontal cortex during the postnatal period: Implications for the development of psychopathology. *Cerebral Cortex* *10*, 1014–1027.
- Bengtson, M.-B., Ronning, T., Vatn, M.H., and Harris, J.R. (2006). Irritable bowel syndrome in twins: genes and environment. *Gut* *55*, 1754–1759.
- Benyshek, D.C. (2007). The developmental origins of obesity and related health disorders – Prenatal and perinatal factors. *Collegium Antropologicum* *31*, 11–17.
- Berland, C. Trygliceride-sensing in the mesocorticolimbic system and reward-driven behaviour control. (Université Paris Diderot, Paris, France, 2018).
- Bernstein, J.G. (2006). Induction of obesity by psychotropic drugs. *Annals of New York Academy of Sciences* *499*, 203–215.
- Berridge, K. (2000). Measuring hedonic impact in animals and infants: microstructure of affective taste reactivity patterns. *Neuroscience and Biobehavioral Reviews* *24*, 173–198.
- Berridge, K.C. (1996). Food reward: Brain substrates of wanting and liking. *Neuroscience and Biobehavioral Reviews* *20*, 1–25.
- Berridge, K.C. (2003). Pleasures of the brain. *Brain and Cognition* *52*, 106–128.
- Berridge, K.C. (2007). The debate over dopamine's role in reward: the case for incentive salience. *Psychopharmacology* *191*, 391–431.
- Berridge, K.C. (2009). 'Liking' and 'wanting' food rewards: Brain substrates and roles in eating disorders. *Physiology and Behavior* *97*, 537–550.
- Berridge, K.C., Ho, C.Y., Richard, J.M. and DiFeliceantonio, A.G. (2010). The tempted brain eats : Pleasure and desire circuits in obesity and eating disorders. *Brain research* *1350*, 43-64.
- Berridge, K.C. (2018). Evolving concepts of emotion and motivation. *Frontiers in Psychology* *9*.
- Berridge, K.C., and Kringelbach, M.L. (2013). Neuroscience of affect: brain mechanisms of pleasure and displeasure. *Current Opinion in Neurobiology* *23*, 294–303.
- Berthoud, H. (2004). Mind versus metabolism in the control of food intake and energy balance. *Physiology & Behavior* *81*, 781–793.
- Berthoud, H.-R. (2002). Multiple neural systems controlling food intake and body weight. *Neurosciences and Biobehavioral Reviews* *26*, 393–428.



- Berthoud, H.-R. (2007). Interactions between the “cognitive” and “metabolic” brain in the control of food intake. *Physiology and Behavior* *91*, 486–498.
- Betley, J.N., Cao, Z.F.H., Ritola, K.D., and Sternson, S.M. (2013). Parallel, Redundant Circuit Organization for Homeostatic Control of Feeding Behavior. *Cell* *155*, 1337–1350.
- Bhide, P.G. (1996). Cell cycle kinetics in the embryonic mouse corpus striatum. *Journal of Comparative Neurology* *374*, 506–522.
- Bian, X.P., Seidler, F.J., and Slotkin, T.A. (1991). Promotional role for glucocorticoids in the development of intracellular signaling: enhanced cardiac and renal adenylate cyclase reactivity to beta-adrenergic and non-adrenergic stimuli after low-dose fetal dexamethasone exposure. *Journal of Developmental Physiology* *16*, 331–339.
- Bianco-Miotto, T., Craig, J.M., Gasser, Y.P., van Dijk, S.J., and Ozanne, S.E. (2017). Epigenetics and DOHaD : from basics to birth and beyond. *Journal of Developmental Origins of Health and Disease*, 1-7.
- Bishop, G.A., Chang, H.T., and Kitai, S.T. (1982). Morphological and physiological properties of neostriatal neurons: An intracellular horseradish peroxidase study in the rat. *Neuroscience* *7*, 179–191.
- Bispham, J., Gardner, D.S., Gnanalingham, M.G., Stephenson, T., Symonds, M.E., and Budge, H. (2005). Maternal nutritional programming of fetal adipose tissue development: differential effects on messenger ribonucleic acid abundance for uncoupling proteins and peroxisome proliferator-activated and prolactin receptors. *Endocrinology* *146*, 3943–3949.
- Björklund, A., and Dunnett, S.B. (2007). Dopamine neuron systems in the brain: an update. *Trends in Neurosciences* *30*, 194–202.
- Blackmore, H.L., Niu, Y., Fernandez-Twinn, D.S., Tarry-Adkins, J.L., Giussani, D.A., and Ozanne, S.E. (2014). Maternal diet-induced obesity programs cardiovascular dysfunction in adult male mouse offspring independent of current body weight. *Endocrinology* *155*, 3970–3980.
- Bleich, S.N., Cutler, D., Murray, C., and Adams, A. (2008). Why is the developed world obese? *Annual Review of Public Health* *29*, 273–295.
- Blevins, J.E., Schwartz, M.W., and Baskin, D.G. (2004). Evidence that paraventricular nucleus oxytocin neurons link hypothalamic leptin action to caudal brain stem nuclei controlling meal size. *American Journal of Physiology-Regulatory Integrative and Comparative Physiology* *287*, R87–R96.
- Blum, K., Werner, T., Carnes, S., Carnes, P., Bowirrat, A., Giordano, J., Marlene-Oscar-Berman, and Gold, M. (2012). Sex, drugs, and rock ‘n’ roll: Hypothesizing common mesolimbic activation as a function of reward gene polymorphisms. *Journal of Psychoactive Drugs* *44*, 38–55.
- Bo, S., Cavallo-Perin, P., Scaglione, L., Ciccone, G., and Pagano, G. (2000). Low birthweight and metabolic abnormalities in twins with increased susceptibility to Type 2 diabetes mellitus. *Diabetic Medicine* *17*, 365–370.
- Boender, A.J., de Long, J.W., Boekhout, L., Luijendijk, M.C.M., van der Plasse, G., Adan, R.A.H. (2014). Combined use of the canine adenovirus-2 and DREADD-technology to activate specific neural pathways in vivo. *Plos One* *9*, e95392.
- Bogdarina, I., Welham, S., King, P.J., Burns, S.P., and Clark, A.J.L. (2007). Epigenetic modification of the rennin-angiotensin system in the fetal programming of hypertension. *Circulation Research* *100*, 520–526.
- Boney, C.M. (2005). Metabolic syndrome in childhood: Association with birth weight, maternal obesity, and gestational diabetes mellitus. *Pediatrics* *115*, e290–e296.
- Boulet, S.L., Alexander, G.R., Salihu, H.M., and Pass, M. (2003). Macrosomic births in the united states: Determinants, outcomes, and proposed grades of risk. *American Journal of Obstetric Gynecology* *188*, 1372–1378.

- Bouret, S.G. (2004). Formation of projection pathways from the arcuate nucleus of the hypothalamus to hypothalamic regions implicated in the neural control of feeding behavior in mice. *Journal of Neuroscience* 24, 2797–2805.
- Bouret, S.G. (2009). Development of hypothalamic neural networks controlling appetite. In *Forum of Nutrition*, W. Langhans, and N. Geary, eds. (Basel: KARGER), pp. 84–93.
- Brana, C., Charron, G., Aubert, I., Carles, D., Martin-Negrier, M.L., Trouette, H., Fournier, M.C., Vital, C., and Bloch, B. (1995). Ontogeny of the striatal neurons expressing neuropeptide genes in the human fetus and neonate. *Journal of Comparative Neurology* 360, 488–505.
- Brana, C., Aubert, I., Charron, G., Pellevoisin, C., and Bloch, B. (1997). Ontogeny of the striatal neurons expressing the D2 dopamine receptor in humans: an in situ hybridization and receptor-binding study. *Molecular Brain Research* 48, 389–400.
- Branchi, I., Curley, J.P., D’Andrea, I., Cirulli, F., Champagne, F.A., and Alleva, E. (2013). Early interactions with mother and peers independently build adult social skills and shape BDNF and oxytocin receptor brain levels. *Psychoneuroendocrinology* 38, 522–532.
- Brenhouse, H.C., Sonntag, K.C., and Andersen, S.L. (2008). Transient D1 dopamine receptor expression on prefrontal cortex projection neurons: Relationship to enhanced motivational salience of drug cues in adolescence. *Journal of Neuroscience* 28, 2375–2382.
- Breton, C., Lukaszewski, M.-A., Risold, P.-Y., Enache, M., Guillemot, J., Rivière, G., Delahaye, F., Lesage, J., Dutriez-Casteloot, I., Laborie, C., et al. (2009). Maternal prenatal undernutrition alters the response of POMC neurons to energy status variation in adult male rat offspring. *American Journal of Physiology-Endocrinology and Metabolism*. 296, E462–E472.
- Brimblecombe, K.R., and Cragg, S.J. (2017). The striosome and matrix compartments of the striatum: A path through the labyrinth from neurochemistry toward function. *ACS Chemical Neuroscience* 8, 235–242.
- Brion, M.-J.A., Ness, A.R., Rogers, I., Emmett, P., Cribb, V., Davey Smith, G., and Lawlor, D.A. (2010). Maternal macronutrient and energy intakes in pregnancy and offspring intake at 10 y: exploring parental comparisons and prenatal effects. *American Journal of Clinical Nutrition* 91, 748–756.
- Brischoux, F., Fellmann, D., and Risold, P.Y. (2001). Ontogenetic development of the diencephalic MCH neurons: a hypothalamic ‘MCH area’ hypothesis: MCH ontogenetic development. *European Journal of Neuroscience* 13, 1733–1744.
- Bronzino, J.D., Austin-LaFrance, R.J., Mokler, D., and Morgane, P.J. (1997). Effects of prenatal protein malnutrition on hippocampal long-term potentiation in freely moving rats. *Experimental Neurology* 148, 317–323.
- Bruning, J.C., Gautam, D., Burks, D.J., Gillette, J., Schubert, M., Orban, P.C., Klein, R., et al. (2000). Role of brain insulin receptor in control of body weight and reproduction. *Science* 289, 2122–2125.
- Buot, A., and Yelnik, J. (2012). Functional anatomy of the basal ganglia: Limbic aspects. *Revue Neurologique (Paris)* 168, 569–575.
- Burdakov, D., Gerasimenko, O., and Verkhratsky, A. (2005). Physiological changes in glucose differentially modulate the excitability of hypothalamic melanin-concentrating hormone and orexin neurons in situ. *Journal of Neuroscience* 25, 2429–2433.
- Burén, J., Liu, H.X., Jensen, J., and Erickson, J.W. (2002). Dexamethasone impairs insulin signaling and glucose transport by depletion of insulin receptor substrate-1, phosphatidylinositol 3-kinase and protein kinase B in primary cultured rat adipocytes. *European Journal of Endocrinology* 146, 419–429.
- Burggren, W.W., and Mueller, C.A. (2015). Developmental critical windows and sensitive periods as three-dimensional constructs in time and space. *Physiological and Biochemical Zoology* 88, 91–102.

Burke, R.E. (2006). Postnatal developmental programmed cell death in dopamine neurons. *Annual New York Academy Science* 991, 69–79.

Bystron, I., Blakemore, C., and Rakic, P. (2008). Development of the human cerebral cortex: Boulder Committee revisited. *Nature* 8.



Cailhol, J., Jourdain, G., Coeur, S.L., Traisathit, P., Boonrod, K., Prommas, S., Putiyanun, C., Kanjanasing, A., and Lallemand, M. (2009). Association of low CD4 cell count and intrauterine growth retardation in Thailand. *Journal of Acquired Immune Deficiency Syndromes* 50, 409–413.

Caine, S.B., Negus, S.S., Mello, N.K., Patel, S., Bristow, L., Kulagowski, J., Vallone, D., Saiardi, A., and Borrelli, E. (2002). Role of dopamine D2-like receptors in cocaine self-administration: Studies with D2 receptor mutant mice and novel D2 receptor antagonists. *Journal of Neuroscience* 22, 2977–2988.

Campbell, E.J., and Marchant, N.J. (2018). The use of chemogenetics in behavioural neuroscience: receptor variants, targeting approaches and caveats: Chemogenetics: uses and caveats. *British Journal of Pharmacology* 175, 994–1003.

Capra, L., Tezza, G., Mazzei, F., and Boner, A.L. (2013). The origins of health and disease: the influence of maternal diseases and lifestyle during gestation. *Italian Journal of Pediatrics* 39, 7.

Caro, J.F., Sinha, M.K., Kolaczynski, J.W., Li Zhang, P., and Considine, R.V. (1996). Leptin: The tale of an obesity gene. *Diabetes* 45, 1455–1462.

Carr, D.B., and Sesack, S.R. (2000). GABA-containing neurons in the rat ventral tegmental area project to the prefrontal cortex. *Synapse* 38, 114–123.

Carreon, M.G., Torrero, C., Regalado, M., Rubio, L., and Salas M. (2012). Olfactory discrimination in adult male rats undernourished during pre- and neonatal period. *Journal of Behavioral and Brain Science* 2, 283-290.

Cassidy, R.M., and Tong, Q. (2017). Hunger and satiety gauge reward sensitivity. *Frontiers in Endocrinology* 8.

Cepeda, C., André, V.M., Yamazaki, I., Wu, N., Kleiman-Weiner, M., and Levine, M.S. (2008). Differential electrophysiological properties of dopamine D1 and D2 receptor-containing striatal medium-sized spiny neurons. *European Journal of Neuroscience* 27, 671–682.

Chang, G.-Q., Gaysinskaya, V., Karatayev, O., and Leibowitz, S.F. (2008). Maternal high-fat diet and fetal programming: Increased proliferation of hypothalamic peptide-producing neurons that increase risk for overeating and obesity. *Journal of Neuroscience* 28, 12107–12119.

Chavatte-Palmer, P., Tarrade, A., and Rousseau-Ralliard, D. (2016). Diet before and during pregnancy and offspring health: The importance of animal models and what can be learned from them. *International Journal of Environmental Research and Public Health* 13, 586.

Chen, H., Simar, D., Lambert, K., Mercier, J., and Morris, M.J. (2008). Maternal and postnatal overnutrition differentially impact appetite regulators and fuel metabolism. *Endocrinology* 149, 5348–5356.

Chen, J., Chen, P., Bo, T., and Luo, K. (2016). Cognitive and behavioral outcomes of intrauterine growth restriction school-age children. *Pediatrics* 137, e20153868–e20153868.

Chen, S.-J., Vohr, B.R., and Oh, W. (1993). Effects of birth order, gender, and intrauterine growth retardation on the outcome of very low birth weight in twins. *Journal of Pediatrics* 123, 132–136.

Chronister, R.B., Farnell, K.E., Marco, L.A., and White, L.E. (1976). The rodent neostriatum: A golgi analysis. *Brain Research* 108, 37–46.

Chrousos, G.P. (2009). Stress and disorders of the stress system. *Nature Review Endocrinology* 5, 374-381.

- Cirulli, F., Francia, N., Berry, A., Aloe, L., Alleva, E., and Suomi, S.J. (2009). Early life stress as a risk factor for mental health: Role of neurotrophins from rodents to non-human primates. *Neuroscience and Biobehavioral Reviews* 33, 573–585.
- Clancy, B., Finlay, B.L., Darlington, R.B., and Anand, K.J.S. (2007). Extrapolating brain development from experimental species to humans. *NeuroToxicology* 28, 931–937.
- Cleasby, M.E., Livingstone, D.E.W., Nyrienda, M.J., Secki, J.R., and Walker, B.R. (2003). Is programming of glucocorticoid receptor expression by prenatal dexamethasone in the rat secondary to metabolic derangement in adulthood? *European Journal of Endocrinology* 148, 129–138.
- Clouard, C., Gerrits, W.J.J, Kemp, B., Val-Laillet, D., and Bolhuis, J.E. (2016). Perinatal exposure to a diet high in saturated fat, refined sugar and cholesterol affects behavior, growth, and feed intake in weaned piglets. *PLoS ONE* 11, e0154698.
- Coccorello, R., and Maccarrone, M. (2018). Hedonic eating and the “delicious circle”: From lipid-derived mediators to brain dopamine and back. *Frontiers in Neuroscience* 12.
- Coffin, B., Lémann, M., and Jian, R. (1994). Sensibilité viscérale digestive. *Médecine/Sciences* 10, 1107–1115.
- Cohen, J.Y., Haesler, S., Vong, L., Lowell, B.B., and Uchida, N. (2012). Neuron-type-specific signals for reward and punishment in the ventral tegmental area. *Nature* 482, 85–88.
- Contreras-Rodriguez, O., Burrows, T., Pursey, K.M., Stanwell, P., Parkes, L., Soriano-Mas, C., and Verdejo-Garcia, A. (2019). Food addiction linked to changes in ventral striatum functional connectivity between fasting and satiety. *Appetite* 133, 18–23.
- Cora, D., Re, A., Caselle, M., and Bussolino, F. (2017). MicroRNA-mediated regulatory circuits : outlook and perspectives. *Physical Biology* 14, 045001.
- Cordain, L., Eaton, S.B., Sebastian, A., Mann, N., Lindeberg, S., Watkins, B.A., O’Keefe, J.H., and Brand-Miller, J. (2005). Origins and evolution of the Western diet: health implications for the 21st century. *American Journal of Clinical Nutrition* 81, 341–354.
- Cosgrove, K.P., and Carroll, M.E. (2003). Effects of a non-drug reinforcer, saccharin, on oral self-administration of phencyclidine in male and female rhesus monkeys. *Psychopharmacology* 170, 9–16.
- Cota, D., Barrera, J.G., and Seeley, R.J. (2006a). Leptin in energy balance and reward: Two faces of the same coin? *Neuron* 51, 678–680.
- Cota, D., Tschöp, M.H., Horvath, T.L., and Levine, A.S. (2006b). Cannabinoids, opioids and eating behavior: The molecular face of hedonism? *Brain Research Review* 51, 85–107.
- Counotte, D.S., Schiefer, C., Shaham, Y., and O’Donnell, P. (2014). Time-dependent decreases in nucleus accumbens AMPA/NMDA ratio and incubation of sucrose craving in adolescent and adult rats. *Psychopharmacology* 231, 1675–1684.
- Coupé, B., Grit, I., Darmaun, D., and Parnet, P. (2009). The timing of “catch-up growth” affects metabolism and appetite regulation in male rats born with intrauterine growth restriction. *American Journal of Physiology-Regulatory and Integrative Comparative Physiology* 297, R813–R824.
- Coupé, B., Amarger, V., Grit, I., Benani, A., and Parnet, P. (2010). Nutritional programming affects hypothalamic organization and early response to leptin. *Endocrinology* 151, 702–713.
- Coupé, B., Grit, I., Hulin, P., Randuineau, G., and Parnet, P. (2012). Postnatal growth after intrauterine growth restriction alters central leptin signal and energy homeostasis. *PLoS ONE* 7, e30616.
- Crain, B., Cotman, C., Taylor, D., and Lynch, G. (1973). A quantitative electron microscopic study of synaptogenesis in the dentate gyrus of the rat. *Brain Research* 63, 195–204.

Crosby, K.M., Baimoukhametova, D.V., Bains, J.S., and Pittman, Q.J. (2015). Postsynaptic depolarization enhances GABA drive to dorsomedial hypothalamic neurons through somatodendritic cholecystokinin release. *Journal of Neuroscience* 35, 13160-13170.

Crume, T.L., Scherzinger, A., Stamm, E., McDuffie, R., Bischoff, K.J., Hamman, R.F., and Dabelea, D. (2014). The Long-term impact of intrauterine growth restriction in a diverse US cohort of children: The EPOCH study: The Long-Term Impact of Intrauterine Growth Restriction. *Obesity* 22, 608–615.

Cummings, D., and Overduin, J. (2007). Gastrointestinal regulation of food intake. *Journal of Clinical Investigation* 117, 13-23.

Cutfield, W.S., Hofman, P.L., Vickers, M., Breier, B., Blum, W.F., and Robinson, E.M. (2002). IGFs and binding proteins in short children with intrauterine growth retardation. *The Journal of Clinical Endocrinology & Metabolism* 87, 235–239.

## ~D~

Dahlström A, and Fuxe, K. (1964). Localization of monoamines in the lower brain stem. *Brèves Communications VII*.

Daikoku, S., Okamura, Y., Kawano, H., Tsuruo, Y., Maegawa, M., and Shibasaki, T. (1984). Immunohistochemical study on the development of CRF-containing neurons in the hypothalamus of the rat. *Cell Tissue Research* 238.

Dalle Molle, R., Laureano, D.P., Alves, M.B., Reis, T.M., Desai, M., Ross, M.G., and Silveira, P.P. (2015). Intrauterine growth restriction increases the preference for palatable foods and affects sensitivity to food rewards in male and female adult rats. *Brain Research* 1618, 41–49.

Dancis, J., O'Connell, J.R., and Holt, L.E., Jr. (1948). A grid for recording the weight of premature infants. *The Journal of pediatrics* 33, 570-572

D'Asti, E., Long, H., Tremblay-Mercier, J., Grajzer, M., Cunnane, S.C., Di Marzo, V., and Walker, C.-D. (2010). Maternal dietary fat determines metabolic profile and the magnitude of endocannabinoid inhibition of the stress response in neonatal rat offspring. *Endocrinology* 151, 1685–1694.

Dautan, D., Huerta-Ocampo, I., Witten, I.B., Deisseroth, K., Bolam, J.P., Gerdjikov, T., and Mena-Segovia, J. (2014). A major external source of cholinergic innervation of the striatum and nucleus accumbens originates in the brainstem. *Journal of Neuroscience* 34, 4509–4518.

Davis, C., Strachan, S., and Berkson, M. (2004). Sensitivity to reward : Implications for overeating and overweight. *Appetite* 42, 131-138.

Davis, J.F., Tracy, A.L., Schurdak, J.D., Tschöp, M.H., Lipton, J.W., Clegg, D.J., and Benoit, S.C. (2008). Exposure to elevated levels of dietary fat attenuates psychostimulant reward and mesolimbic dopamine turnover in the rat. *Behavioral Neuroscience* 122, 1257–1263.

De Cosmi, V., Scaglioni, S., and Agostoni, C. (2017). Early taste experiences and later food choices. *Nutrients* 9, 107.

De Felipe, J., Marco, P., Fairén, A., and Jones, E.G. (1997). Inhibitory synaptogenesis in mouse somatosensory cortex. *Cerebral Cortex* 7, 619–634.

DeLong, M.R. (1990). Primate models of movement disorders of basal ganglia origin. *Trends in Neurosciences* 13, 281–285.

Demos, K.E., Heatherton, T.F., and Kelley, W.M. (2012). Individual differences in nucleus accumbens activity to food and sexual images predict weight gain and sexual behavior. *Journal of Neuroscience* 32, 5549–5552.

- Denbow, M.L., Cox, P., Taylor, M., Hammal, D.M., and Fisk, N.M. (2000). Placental angioarchitecture in monochorionic twin pregnancies: Relationship to fetal growth, fetofetal transfusion syndrome, and pregnancy outcome. *American Journal of Obstetric Gynecology* 182, 417–426.
- Denis, R.G.P., Joly-Amado, A., Webber, E., Langlet, F., Schaeffer, M., Padilla, S.L., Cansell, C., Dehouck, B., Castel, J., Delbès, A.-S., et al. (2015). Palatability can drive feeding independent of AgRP neurons. *Cell Metabolism* 22, 646–657.
- Derrick, M., Luo, N.L., Bregman, J.C., Jilling, T., et al. (2004). Preterm fetal hypoxia-ischemia causes hypertonia and motor deficits in the neonatal rabbit: a model for human cerebral palsy? *Journal of Neuroscience* 24, 24–34.
- Desai, M., Babu, J., and Ross, M.G. (2007). Programmed metabolic syndrome: prenatal undernutrition and postweaning overnutrition. *American Journal of Physiology-Regulatory Integrative Comparative Physiology* 293, R2306–R2314.
- Désir-Vigné, A., Haure-Mirande, V., de Coppet, P., Darmaun, D., Le Dréan, G., and Segain, J.-P. (2018). Perinatal supplementation of 4-phenylbutyrate and glutamine attenuates endoplasmic reticulum stress and improves colonic epithelial barrier function in rats born with intrauterine growth restriction. *Journal of Nutritional Biochemistry* 55, 104–112.
- Di Chiara, G. (2002). Nucleus accumbens shell and core dopamine: differential role in behavior and addiction. *Behavioral Brain Research* 137, 75–114.
- Di Chiara, G., and Imperato, A. (1988). Drugs abused by humans preferentially increase synaptic dopamine concentrations in the mesolimbic system of freely moving rats. *Proceedings of the National Academy of Sciences* 85, 5274–5278.
- Diamond, A. (1990). Rate of maturation of the hippocampus and the developmental progression of children's performance on the delayed non-matching to sample and visual paired comparison tasks. *Annals of New York Academy Sciences* 608, 394–433.
- DiFiglia, M., Pasik, P., and Pasik, T. (1976). A Golgi study of neuronal types in the neostriatum of monkeys. *Brain Research* 114, 245–256.
- Dimitropoulos, A., Tkach, J., Ho, A., and Kennedy, J. (2012). Greater corticolimbic activation to high-calorie food cues after eating in obese vs. normal-weight adults. *Appetite* 58, 303–312.
- Ding, G.L., Chopp, M., Zhang, L., Zhang, Z., Li, Q.J., and Jiang, Q. (2014). Magnetic resonance imaging of stroke in the rat. *Chinese Journal of Magnetic Resonance* 31, 116–132.
- Djelantik, A., Kunst, A., van der Wal, M., Smit, H., and Vrijkkotte, T. (2012). Contribution of overweight and obesity to the occurrence of adverse pregnancy outcomes in a multi-ethnic cohort: population attributive fractions for Amsterdam: Overweight and the PAF of adverse pregnancy outcomes. *International Journal of Obstetrics & Gynecology* 119, 283–290.
- Dobi, A., Margolis, E.B., Wang, H.-L., Harvey, B.K., and Morales, M. (2010). Glutamatergic and nonglutamatergic neurons of the ventral tegmental area establish local synaptic contacts with dopaminergic and nondopaminergic neurons. *Journal of Neuroscience* 30, 218–229.
- Doig, N.M., Moss, J., and Bolam, J.P. (2010). Cortical and thalamic innervation of direct and indirect pathway Medium-Sized Spiny neurons in mouse striatum. *Journal of Neuroscience* 30, 14610–14618.
- Donoghue, J.P., and Herkenham, M. (1986). Neostriatal projections from individual cortical fields conform to histochemically distinct striatal compartments in the rat. *Brain Research* 365, 397–403.
- Duthie, L., and Reynolds, R.M. (2013). Changes in the maternal hypothalamic-pituitary-adrenal axis in pregnancy and postpartum: influences on maternal and fetal outcomes. *Neuroendocrinology* 98, 106–115.
- Dyer, J., and Rosenfeld, C. (2011). Metabolic imprinting by prenatal, perinatal, and postnatal overnutrition: A Review. *Seminars in Reproductive Medicine* 29, 266–276.

## ~E~

Eck, L.H., Klesges, R.C., and Slawson, D. (1992). Children at familial risk for obesity: an examination of dietary intake, physical activity and weight status. *International Journal of Obesity and related Metabolic Disorders* 16, 71-78.

Eixarch, E., Hernandez-Andrade, E., Crispi, F., Illa, M., Torre, I., Figueras, F., and Gratacos, E. (2011). Impact on fetal mortality and cardiovascular Doppler of selective ligation of uteroplacental vessels compared with undernutrition in a rabbit model of intrauterine growth restriction. *Placenta* 32, 304–309.

Elmqvist, J.K., Björk, C., Ahima, R.S., Flier, J.S., and Saper, C.B. (1998). Distributions of leptin receptor mRNA isoforms in the rat brain. *Journal of Comparative Neurology* 395, 535–547.

Eriksson, J.G. (2006). Early growth, and coronary heart disease and type 2 diabetes: experiences from the Helsinki Birth Cohort Studies. *International Journal of Obesity* 30, S18-22.

Eriksson, J.G. (2011). Early growth and coronary heart disease and type 2 diabetes: findings from the Helsinki Birth Cohort Study (HBCS). *American Journal of Clinical Nutrition* 94, 1799s-1802s.

Erlanson-Albertsson, C. (2005). How palatable food disrupts appetite regulation. *Basic & Clinical Pharmacology & Toxicology* 97, 61–73.

## ~F~

Falkén, Y., Hellström, P.M., Sanger, G.J., Dewit, O., Dukes, G., Grybäck, P., Holst, J.J., and Näslund, E. (2010). Actions of prolonged ghrelin infusion on gastrointestinal transit and glucose homeostasis in humans: Ghrelin and gut transit. *Neurogastroenterology Motility* 22, e192–e200.

Fall, C.H.D., Osmond, C., Barker, D.J.P., Clark, P.M.S., Hales, C.N., Stirling, Y. and Meade, T.W. (1995). Fetal and infant growth and cardiovascular risk factors in women. *British Medical Journal* 310, 428-432.

Farooqi, I.S., Bullmore, E., Keogh, J., Gillard, J., O’Rahilly, S., and Fletcher, P.C. (2007). Leptin regulates striatal regions and human eating behavior. *Science* 317, 1355–1355.

Faure, A., Richard, J.M., and Berridge, K.C. (2010). Desire and dread from the nucleus accumbens: Cortical glutamate and subcortical GABA differentially generate motivation and hedonic impact in the rat. *PLoS ONE* 5, e11223.

Fawcett, T.W., and Frankenhuis, W.E. (2015). Adaptive explanations for sensitive windows in development. *Frontiers in Zoology* 12, S3.

Fazl, A., and Fleisher, J. (2018). Anatomy, physiology, and clinical syndromes of the basal ganglia: A brief review. *Seminars in Pediatric Neurology* 25, 2–9.

Fechine, M.F., Borba, T.K., Cabral-Filho, J.E., Bolaños-Jiménez, F., Lopes-de-Souza, S., and Manhães-de-Castro, R. (2016). Can early protein restriction induce the development of binge eating? *Behavioural Processes* 125, 19–25.

Fenko, L., Yizhar, O., and Deisseroth, K. (2011). The development and application of optogenetics. *Annual Review of Neuroscience* 34, 389–412.

Fernandes, M.F., Sharma, S., Hryhorczuk, C., Auguste, S., and Fulton, S. (2013). Nutritional controls of food reward. *Canadian Journal of Diabetes* 37, 260–268.

Fernandez-Twinn, D.S., Blackmore, H.L., Siggins, L., Giussani, D.A., Cross, C.M., Foo, R., and Ozanne, S.E. (2012). The programming of cardiac hypertrophy in the offspring by maternal obesity is associated with hyperinsulinemia, AKT, ERK, and mTOR activation. *Endocrinology* 153, 5961–5971.

Figlewicz, D.P., Evans, S.B., Murphy, J., Hoen, M., and Baskin, D.G. (2003). Expression of receptors for insulin and leptin in the ventral tegmental area/substantia nigra (VTA/SN) of the rat. *Brain Research* 964, 107–115.

- Figlewicz, D.P., Bennett, J.L., Aliakbari, S., Zavosh, A., and Sipols, A.J. (2008). Insulin acts at different CNS sites to decrease acute sucrose intake and sucrose self-administration in rats. *American Journal of Physiology-Regulatory, Integrative and Comparative Physiology* 295, R388–R394.
- Filion, M., Tremblay, L., and Bédard, P.J. (1988). Abnormal influences of passive limb movement on the activity of globus pallidus neurons in parkinsonian monkeys. *Brain Research* 444, 165–176.
- Finlayson, G., and Dalton, M. (2012). Hedonics of food consumption: Are food ‘liking’ and ‘wanting’ viable targets for appetite control in the obese? *Current Obesity Reports* 1, 42–49.
- Fischer, J.O., and Rirch, L.L. (1995). Fat preferences and fat consumption of 3- to 5- year- old children are related to parental obesity. *Journal of the American Diabetic Association* 95, 759-764.
- Flamant, C., Branger, B., Savagner, C., Berlie, I., and Roze, J.-C. (2011). Parent-completed developmental screening in premature children: A Valid Tool for Follow-Up Programs. *PLoS ONE* 6, 6.
- Florent, V., Baroncini, M., and Prevot, V. (2016). Tanycytes hypothalamiques, barrière hématoencéphalique et rôle dans la régulation de l’homéostasie énergétique. *Cahiers de Nutrition et de Diététique* 52, 26-32.
- Floresco, S.B., West, A.R., Ash, B., Moore, H., and Grace, A.A. (2003). Afferent modulation of dopamine neuron firing differentially regulates tonic and phasic dopamine transmission. *Nature Neuroscience* 6, 968–973.
- Ford, S.P., Zhang, L., Zhu, M., Miller, M.M., Smith, D.T., Hess, B.W., Moss, D.E., Nathanielz, P.W., and Nijland, M.J. (2009). Maternal obesity accelerates fetal pancreatic  $\beta$ -cell but no  $\alpha$ -cell development in sheep: prenatal consequences. *American Journal of Physiology and Regulatory, integrative and comparative Physiology* 297, R835-R843.
- Fowden, A.L. (1995). Endocrine regulation of fetal growth. *Reproduction, Fertility, and Development* 7, 351-363.
- Frank, G.K., Bailer, U.F., Henry, S.E., Drevets, W., Meltzer, C.C., Price, J.C., Mathis, C.A., Wagner, A., Hoge, J., Ziolk, S., et al. (2005). Increased dopamine D2/D3 receptor binding after recovery from anorexia nervosa measured by positron emission tomography and [<sup>11</sup>C]raclopride. *Biological Psychiatry* 58, 908–912.
- Franks, P.W., and McCarthy, M.I. (2016) exposing the exposures responsible for type 2 diabetes and obesity. *Science* 354, 69-73.
- Freund, T.F., Bolam, J.P., Bj, A., Stenevi, U., Dunnett, S.B., and Powell, J.F. (1985). Efferent synaptic connections of grafted dopaminergic neurons reinnervating the host neostriatum: A tyrosine hydroxylase immunocytochemical study. *Journal of Neurosciences* 5, 603–616.
- Frias, C., Torrero, C., Regalado, M., and Salas, M. (2009). Development of mitral cells and olfactory bulb layers in neonatally undernourished rats. *Nutritional Neuroscience* 12, 96-104.
- Froen, J.F., Gardosi, J.O., Thurmann, A., Francis, A., and Stray-Pedersen, B. (2004). Restricted fetal growth in sudden intrauterine unexplained death. *Acta Obstetrica et Gynecologica Scandinavica* 83, 801–807.
- FronDas-Chauty, A., Simon, L., Branger, B., Gascoin, G., Flamant, C., Ancel, P.Y., Darmaun, D., and Rozé, J.C. (2014). Early growth and neurodevelopmental outcome in very preterm infants: impact of gender. *Archives of Disease in Childhood - Fetal Neonatal Ed.* 99, F366–F372.
- FronDas-Chauty, A., Simon, L., Flamant, C., Hanf, M., Darmaun, D., and Rozé, J.-C. (2018). Deficit of fat free mass in very preterm infants at discharge is associated with neurological impairment at age 2 years. *Journal of Pediatrics*. 196, 301–304.
- Fujiyama, F., Sohn, J., Nakano, T., Furuta, T., Nakamura, K.C., Matsuda, W., and Kaneko, T. (2011). Exclusive and common targets of neostriatofugal projections of rat striosome neurons: a single neuron-tracing study using a viral vector: Single-labeling of striosome neurons. *European Journal of Neuroscience* 33, 668–677.



Fulton, S., Pissios, P., Manchon, R.P., Stiles, L., Frank, L., Pothos, E.N., Maratos-Flier, E., and Flier, J.S. (2006). Leptin regulation of the mesoaccumbens dopamine pathway. *Neuron* 51, 811–822.



Gabbe, S.G.N.J.R., Simpson, J.L., et al. (1996) Intrauterine growth restriction. *Obstetrics: normal and problem pregnancies*. 3rd edn. New York: Churchill Livingstone 23 863-886.

Gaccioli, F., and Lager, S. (2016). Placental nutrient transport and intrauterine growth restriction. *Frontiers in Physiology* 7.

Gangarossa, G., Espallergues, J., de Kerchove d'Exaerde, A., El Mestikawy, S., Gerfen, C.R., Hervé, D., Girault, J.-A., and Valjent, E. (2013). Distribution and compartmental organization of GABAergic medium-sized spiny neurons in the mouse nucleus accumbens. *Frontiers in Neural Circuits* 7.

García-García, I., Narberhaus, A., Marqués-Iturria, I., Garolera, M., Rádoi, A., Segura, B., Pueyo, R., Ariza, M., and Jurado, M.A. (2013). Neural responses to visual food cues: Insights from functional magnetic resonance imaging: Brain and sight of food. *European Eating Disorders Review* 21, 89–98.

Gates, M.A., Coupe, V.M., Torres, E.M., Fricker-Gates, R.A., and Dunnett, S.B. (2004). Spatially and temporally restricted chemoattractive and chemorepulsive cues direct the formation of the nigro-striatal circuit: Localizing nigro-striatal axon guidance cues. *European Journal of Neuroscience* 19, 831–844.

Gautier, J.F., Chen, K., Salbe, A.D., Bandy, D., Pratley, R.E., Heiman, M., Ravussin, E., Reiman, E.M., and Tataranni, P.A. (2000). Differential brain responses to satiation in obese and lean men. *Diabetes* 49, 838–846.

Geiger, B.M., Haburcak, M., Avena, N.M., Moyer, M.C., Hoebel, B.G., and Pothos, E.N. (2009). Deficits of mesolimbic dopamine neurotransmission in rat dietary obesity. *Neuroscience* 159, 1193–1199.

George, G., Draycott, S.A.V., Muir, R., Clifford, B., Elmes, M.J., and Langley-Evans, S.C. (2019). Exposure to maternal obesity during suckling outweighs in utero exposure in programming for post-weaning adiposity and insulin resistance in rats. *Scientific Reports* 9.

George, S.R., Kern, A., Smith, R.G., and Franco, R. (2014). Dopamine receptor heteromeric complexes and their emerging functions. In *Progress in Brain Research*, (Elsevier), pp. 183–200.

Gerfen, C.R., and Scott Young, W. (1988). Distribution of striatonigral and striatopallidal peptidergic neurons in both patch and matrix compartments: an in situ hybridization histochemistry and fluorescent retrograde tracing study. *Brain Research* 460, 161–167.

Gerfen, C.R., and Surmeier, D.J. (2011). Modulation of striatal projection systems by dopamine. *Annual Review of Neuroscience* 34, 441–466.

Gerfen, C.R., and Wilson, C.J. (1996). Chapter II The basal ganglia. In *Handbook of Chemical Neuroanatomy*, (Elsevier), pp. 371–468.

Gerfen, C., Engber, T., Mahan, L., Susel, Z., Chase, T., Monsma, F., and Sibley, D. (1990). D1 and D2 dopamine receptor-regulated gene expression of striatonigral and striatopallidal neurons. *Science* 250, 1429–1432.

Gerfen, C.R., Baimbridge, K.G., and Miller, J.J. (1985). The neostriatal mosaic: Compartmental distribution of calcium-binding protein and parvalbumin in the basal ganglia of the rat and monkey. *Proceedings of the National Academy of Sciences U.S.A.* 82, 8780–8784.

Gertler, T.S., Chan, C.S., and Surmeier, D.J. (2008). Dichotomous anatomical properties of adult striatal medium spiny neurons. *Journal of Neuroscience* 28, 10814–10824.

Gielsing, E.T., Park, S.Y., Nordquist, R.E., and van der Staay, F.J. (2012). Cognitive performance of low- and normal-birth-weight piglets in a spatial hole-board discrimination task. *Pediatric Research* 71, 71–76.

- Gluckman, P.D., Hanson, M.A., Cooper, C., and Thornburg, K.L. (2008). Effect of in utero and early-life conditions on adult health and disease. *New England Journal of Medicine* 359, 61-73.
- Gong, S., Doughty, M., Harbaugh, C.R., Cummins, A., Hatten, M.E., Heintz, N., and Gerfen, C.R. (2007). Targeting Cre recombinase to specific neuron populations with bacterial artificial chromosome constructs. *Journal of Neuroscience* 27, 9817–9823.
- Gorski, J.N., Dunn-Meynell, A.A., Hartman, T.G., and Levin, B.E. (2006). Postnatal environment overrides genetic and prenatal factors influencing offspring obesity and insulin resistance. *American Journal of Physiology-Regulatory, Integrative and Comparative Physiology* 291, R768–R778.
- Gosnell, B.A. (2000). Sucrose intake predicts rate of acquisition of cocaine self-administration. *Psychopharmacology* 149, 286–292.
- Gosnell, B.A., Krahn, D.D., Yracheta, J.M., and Harasha, B.J. (1998). The relationship between intravenous cocaine self-administration and avidity for saccharin. *Pharmacology Biochemistry and Behavior* 60, 229–236.
- Goto, Y., Otani, S., and Grace, A. (2007). The Yin and Yang of dopamine release: a new perspective. *Neuropharmacology* 53, 583–587.
- Grace, A.A. (1991). Phasic versus tonic dopamine release and the modulation of dopamine system responsivity: A hypothesis for the etiology of schizophrenia. *Neuroscience* 41, 1–24.
- Grace, A.A. (2016). Dysregulation of the dopamine system in the pathophysiology of schizophrenia and depression. *Nature Reviews Neuroscience* 17, 524–532.
- Graybiel, A.M. (1990). Neurotransmitters and neuromodulators in the basal ganglia. *Trends in Neuroscience* 13, 244–254.
- Graybiel, A.M. (2005). The basal ganglia: learning new tricks and loving it. *Current Opinion in Neurobiology* 15, 638–644.
- Graybiel, A.M., and Ragsdale, C. W. (1978). Histochemically distinct compartments in the striatum of human, monkey, and cat demonstrated by acetylthiocholinesterase staining. *Proceedings of National Academy of Sciences USA* 75, 5723-5726.
- Graybiel, A.M., Ragsdale, C.W., Yoneka, E.S. and Elde, R.P. (1981). An immunohistochemical study of enkephalins and other neuropeptides in the striatum of the cat with evidence that the opiate peptides are arranged to form mosaic patterns in register with the striosomal compartments visible by acetylcholinesterase staining. *Neuroscience* 6, 377-397.
- Green, A.S., Rozance, P.J., and Limesand, S.W. (2010). Consequences of a compromised intrauterine environment on islet function. *Journal of Endocrinology* 205, 211–224.
- Green, E., Jacobson, A., Haase, L., and Murphy, C. (2011). Reduced nucleus accumbens and caudate nucleus activation to a pleasant taste is associated with obesity in older adults. *Brain Research* 1386, 109–117.
- Grigor, M.R., Allan, J.E., Carrington, J.M., Carne, A., Geursen, A., Young, D., Thompson, M.P., Haynes, E.B., and Coleman, R.A. (1987). Effect of dietary protein and food restriction on milk production and composition, maternal tissue and enzymes in lactating rats. *American Institute of Nutrition* 1247-1258.
- Grigsby, P. (2016). Animal Models to Study Placental Development and Function throughout Normal and Dysfunctional Human Pregnancy. *Seminars in Reproductive Medicine* 34, 011–016.
- Grill, H.J., and Norgren, R. (1978). The taste reactivity test. I. Mimetic responses to gustatory stimuli in neurologically normal rats. *Brain Research* 143, 263–279.
- Groenewegen, H.J., Berendse, H.W., and Haber, S.N. (1993). Organization of the output of the ventral striatopallidal system in the rat: Ventral pallidal efferents. *Neuroscience* 57, 113–142.

Gross, T.L.S.R.J., Wolf, H.M. (1989). Increased risk to the growth retarded fetus. Intrauterine growth retardation: a practical approach. Chicago: Year Book Medical Publishers 24,111-124

Grove, K.L., and Smith, M.S. (2003). Ontogeny of the hypothalamic neuropeptide Y system. *Physiology & Behavior* 79, 47–63.

Guellec, I., Lapillonne, A., Renolleau, S., Charlaluk, M.-L., Roze, J.-C., Marret, S., Vieux, R., Monique, K., Ancel, P.-Y., and the EPIPAGE Study Group (2011). Neurologic Outcomes at School Age in Very Preterm Infants Born With Severe or Mild Growth Restriction. *PEDIATRICS* 127, e883–e891.

Gugusheff, J.R., Vithayathil, M., Ong, Z.Y., and Muhlhausler, B.S. (2013). The effects of prenatal exposure to a ‘junk food’ diet on offspring food preferences and fat deposition can be mitigated by improved nutrition during lactation. *Journal of Developmental Origins of Health and Disease* 4, 348–357.

Gugusheff, J.R., Ong, Z.Y., and Muhlhausler, B.S. (2015). The early origins of food preferences: targeting the critical windows of development. *FASEB Journal* 29, 365–373.

## ~H~

Haber, S.N. (2014). The place of dopamine in the cortico-basal ganglia circuit. *Neuroscience* 282, 248–257.

Hajnal, A., Smith, G.P., and Norgren, R. (2004). Oral sucrose stimulation increases accumbens dopamine in the rat. *Am. J. Physiol.-Regul. Integr. Comp. Physiol.* 286, R31–R37.

Halaas, J.L., Gajiwala, K.S., Maffei, M., Cohen, S.L., Chait, B.T., Rabinowitz, D., Lallonz, R.L., Burley, S.K. and Friedman, J.M. (1995). Weight-reducing effects of the plasma protein encoded by the obese gene. *Science* 259, 543-546.

Hales, C.N., and Barker, D.J.P. (2001). The thrifty phenotype hypothesis. *British Medical Bulletin* 60, 5–20.

Hales, C.N., and Barker, D.J. (1992). Type 2 (non-insulin-dependent) diabetes mellitus: the thrifty phenotype hypothesis. *Diabetologia* 35, 595-601

Hales, C.N., Barker, D.J., Clark, P.M., Cox, L.J., Fall, C., Osmond, C., and Winter, P.D. (1991). Fetal and infant growth and impaired glucose tolerance at age 64. *British Medical Journal* 303, 1019-1022.

Haltia, L.T., Rinne, J.O., Merisaari, H., Maguire, R.P., Savontaus, E., Helin, S., Någren, K., and Kaasinen, V. (2007). Effects of intravenous glucose on dopaminergic function in the human brain in vivo. *Synapse* 61, 748–756.

Han, W., Tellez, L.A., Perkins, H., et al. (2018). A neural circuit for gut-induced reward. *Cell* 175, 1-14.

Harrold, J.A., Dovey, T.M., Blundell, J.E., and Halford, J.C.G. (2012). CNS regulation of appetite. *Neuropharmacology* 63, 3–17.

Havel, P.J. (2001). Peripheral signals conveying metabolic information to the brain : short-term and long-term regulation of food intake and energy homeostasis. *Experimental Biology and Medicine* 226, 963-977.

Hayakawa, M., Mimura, S., Sasaki, J., and Watanabe, K. (1999). Neuropathological changes in the cerebrum of IUGR rat induced by synthetic thromboxane A2. *Early Human Development* 55, 125–136.

Hayakawa, M., Takemoto, K., Nakayama, A., Saito, A., Sato, Y., Hasegawa, M., Ieda, K., and Mimura, S. (2006) An animal model of intrauterine growth retardation induced by synthetic thromboxane A2. *Journal of Society of Gynecology Investigation* 13, 566-572.

Hedner, Th., and Lundborg, P. (1985). Development of dopamine autoreceptors in the postnatal rat brain. *Journal of Neural Transmission* 62, 53–63.

- Hedley, P.A., Ogden, C.L., Johnson, C.L., Carroll, M.D., Curtin, L.R., and Flegal, K.M. (2004). Prevalence of overweight and obesity among US children, adolescents, and adults, 1999-2002. *Journal of the American Medical Association* *291*, 2847-2850.
- Hegarty, S.V., Sullivan, A.M., and O’Keeffe, G.W. (2013). Midbrain dopaminergic neurons: A review of the molecular circuitry that regulates their development. *Developmental Biology* *379*, 123–138.
- Hendrix, N., and Berghella, V. (2008). Non-placental causes of intrauterine growth restriction. *Seminars in Perinatology* *32*, 161–165.
- Hensen, K., Braem, C., Declercq, J., Van Dyck, F., Dewerchin, M., Fiette, L., Deneff, C., and Van de Ven, W.J.M. (2004). Targeted disruption of the murine *Plag1* proto-oncogene causes growth retardation and reduced fertility. *Development, Growth & Differentiation* *46*, 459–470.
- Herlenius, E., and Lagercrantz, H. (2001). Neurotransmitters and neuromodulators during early human development. *Early Human Development* *65*, 21–37.
- Hernandez, L., and Hoebel, B.G. (1988). Food reward and cocaine increase extracellular dopamine in the nucleus accumbens as measured by microdialysis. *Life Sciences* *42*, 1705–1712.
- Hernández-Andrade, E., Cortés-Camberos, A.J., Díaz, N.F., Flores-Herrera, H., García-López, G., González-Jiménez, M., Santamaría, A., and Molina-Hernández, A. (2015). Altered levels of brain neurotransmitter from new born rabbits with intrauterine restriction. *Neurosci. Letters* *584*, 60–65.
- Hernández-Montiel, H.L., Tamariz, E., Sandoval-Minero, M.T., and Varela-Echavarría, A. (2008). Semaphorins 3A, 3C, and 3F in mesencephalic dopaminergic axon pathfinding. *Journal of Comparative Neurology* *506*, 387–397.
- Herschokowitz, N., Kagan, J. and Zilles, K. (1997). Neurobiological bases of behavioral development in the first year. *Neuropediatrics* *28*, 296-306.
- Heslehurst, N., Vieira, R., Akhter, Z., Bailey, H., Slack, E., Ngongalah, L., Pemu, A., and Rankin, J. (2019). The association between maternal body mass index and child obesity: A systematic review and meta-analysis. *PLOS Med.* *16*, e1002817.
- Hikida, T., Kimura, K., Wada, N., Funabiki, K., and Nakanishi, S. (2010). Distinct roles of synaptic transmission in direct and indirect striatal pathways to reward and aversive behavior. *Neuron* *66*, 896–907.
- Hikida, T., Yawata, S., Yamaguchi, T., Danjo, T., Sasaoka, T., Wang, Y., and Nakanishi, S. (2013). Pathway-specific modulation of nucleus accumbens in reward and aversive behavior via selective transmitter receptors. *Proceedings of the National Academy of Sciences* *110*, 342–347.
- Hnasko, T.S., Hjelmstad, G.O., Fields, H.L., and Edwards, R.H. (2012). Ventral tegmental area glutamate neurons: Electrophysiological properties and projections. *Journal of Neuroscience* *32*, 15076–15085.
- Hofman, P.L., Cutfield, W.S., Robinson, E.M., Bergman, R.N., Menon, R.K., Sperling, M.A., and Gluckman, P.D. (1997). Insulin resistance in short children with intrauterine growth retardation. *Journal of Clinical Endocrinology and Metabolism* *82*, 5.
- Hommel, J.D., Trinko, R., Sears, R.M., Georgescu, D., Liu, Z.-W., Gao, X.-B., Thurmon, J.J., Marinelli, M., and DiLeone, R.J. (2006). Leptin receptor signaling in midbrain dopamine neurons regulates feeding. *Neuron* *51*, 801–810.
- Hopkins, S.A., and Cutfield, W.S. (2011). Exercise in pregnancy: Weighing up the long-term impact on the next generation. *Exercise and Sport Sciences Reviews* *39*, 120–127.
- Howie, G.J., Sloboda, D.M., Kamal, T., and Vickers, M.H. (2009). Maternal nutritional history predicts obesity in adult offspring independent of postnatal diet: Maternal high fat nutrition and obesity in offspring. *Journal of Physiology* *587*, 905–915.

Hu, Z., Cooper, M., Crockett, D.P., and Zhou, R. (2004). Differentiation of the midbrain dopaminergic pathways during mouse development. *Journal of Comparative Neurology* 476, 301–311.

Huang, X.-F., Zavitsanou, K., Huang, X., Yu, Y., Wang, H., Chen, F., Lawrence, A.J., and Deng, C. (2006). Dopamine transporter and D2 receptor binding densities in mice prone or resistant to chronic high fat diet-induced obesity. *Behav. Brain Research* 175, 415–419.

Hunter, D.S., Hazel, S.J., Kind, K.L., Owens, J.A., Pitcher, J.B., and Gatford, K.L. (2016). Programming the brain: Common outcomes and gaps in knowledge from animal studies of IUGR. *Physiology & Behavior* 164, 233–248.

Hulshof, H.J., Novati, A., Sgoifo, A., Luiten, P.G.M., den Boer, J.A., and Meerlo, P. (2011). Maternal separation decreases adult hippocampal cell proliferation and impairs cognitive performance but has little effects on stress sensitivity and anxiety in adult Wistar rats. *Behavioral Brain Research* 216, 552–560.

### ~I~

Ikemoto, S., Yang, C., and Tan, A. (2015). Basal ganglia circuit loops, dopamine and motivation: A review and enquiry. *Behavioral Brain Research* 290, 17–31.

Immelmann, K. (1972). Sexual and other long-term aspects of imprinting in birds and other species. In *Advances in the Study of Behavior*, (Elsevier), pp. 147–174.

Ishii, Y., and Bouret, S.G. (2012). Embryonic birthdate of hypothalamic leptin-activated neurons in mice. *Endocrinology* 153, 3657–3667.

Izzo, P.N., Graybiel, A.M., and Bolam, J.P. (1987). Characterization of substance P- and (Met)Enkephalin - immunoreactive neurons in the caudate nucleus of cat and ferret by Single Section Golgi Procedure. *Neuroscience* 20, 577–587.

### ~J~

Jackson-Lewis, V., Vila, M., Djaldetti, R., Guegan, C., Liberatore, G., Liu, J., O'Malley, K.L., Burke, R.E., and Przedborski, S. (2000). Developmental cell death in dopaminergic neurons of the substantia nigra of mice. *Journal of Comparative Neurology* 424, 476–488.

Jameson, K.G., and Hsiao, E.Y. (2018). Linking the gut microbiota to a brain neurotransmitter. *Trends in Neurosciences* 41, 413–414.

Janot, M., Cortes-Dubly, M.-L., Rodriguez, S., and Huynh-Do, U. (2014). Bilateral uterine vessel ligation as a model of intrauterine growth restriction in mice. *Reproductive Biology and Endocrinology* 12, 62.

Jerlhag, E., Eggecioglu, E., Dickson, S.L., Douhan, A., Svensson, L., and Engel, J.A. (2007). Ghrelin administration into tegmental areas stimulates locomotor activity and increases extracellular concentration of dopamine in the nucleus accumbens. *Addiction Biology* 12, 6–16.

Johnson, P.M., and Kenny, P.J. (2010). Dopamine D2 receptors in addiction-like reward dysfunction and compulsive eating in obese rats. *Nature Neurosciences* 13, 635–641.

Joss-Moore, L.A., and Lane, R.H. (2010). The developmental origins of adult disease. *Current Opinion in Pediatrics* 21, 230–234.

Jousse, C., Muranishi, Y., Parry, L., Montaurier, C. et al. (2014). Perinatal protein malnutrition affects mitochondrial function in adult and results in a resistance to high fat diet induced obesity. *Plos One* 9, e104896.

Juárez Olguín, H., Calderón Guzmán, D., Hernández García, E., and Barragán Mejía, G. (2016). The role of dopamine and its dysfunction as a consequence of oxidative stress. *Oxidative Medicine and Cellular Longevity* 2016, 1–13.

- Kalsbeek, A., Voorn, P., Buijs, R.M., Pool, C.W., and Uylings, H.B.M. (1988). Development of the dopaminergic innervation in the prefrontal cortex of the rat. *Journal of Comparative Neurology* 269, 58–72.
- Kaseva, N., Wehkalampi, K., Hemiö, K., Hovi, P., Järvenpää, A.-L., Andersson, S., Eriksson, J.G., Lindström, J., and Kajantie, E. (2013). Diet and nutrient intake in young adults born preterm at very low birth weight. *J. Pediatr.* 163, 43–48.
- Kawaguchi, Y., Wilson, C.J., and Emson, P.C. (1989). Intracellular recording of identified neostriatal patch and matrix spiny cells in a slice preparation preserving cortical inputs. *Journal of Neurophysiology* 62, 1052–1068.
- Kawaguchi, Y., Wilson, C., and Emson, P. (1990). Projection subtypes of rat neostriatal matrix cells revealed by intracellular injection of biocytin. *Journal of Neuroscience* 10, 3421–3438.
- Kawaguchi, Y., Wilson, C.J., Augood, S.J., and Emson, P.C. (1995). Striatal interneurons: chemical, physiological and morphological characterization. *Trends in Neurosciences* 18, 527–535.
- Kawano, H., Ohyama, K., Kawamura, K., and Nagatsu, I. (1995). Migration of dopaminergic neurons in the embryonic mesencephalon of mice. *Developmental Brain Research* 86, 101–113.
- Keeler, J.F., Pretsell, D.O., and Robbins, T.W. (2014). Functional implications of dopamine D1 vs. D2 receptors: A ‘prepare and select’ model of the striatal direct vs. indirect pathways. *Neuroscience* 282, 156–175.
- Kelley, A., Baldo, B., Pratt, W., and Will, M. (2005). Corticostriatal-hypothalamic circuitry and food motivation: Integration of energy, action and reward. *Physiol. Behav.* 86, 773–795.
- Kenny, P.J. (2011). Common cellular and molecular mechanisms in obesity and drug addiction. *Nature Reviews Neuroscience* 12, 638–651.
- Kemp, J.M., and Powell, T.P.S. (1971). The structure of the caudate nucleus of the cat: light and electron microscopy. *Philosophical Transactions of the royal Society London* 262, 383–401
- Khoury, J., David, J., and McCarthy, J. (1988). Congenital Malformations and Intrauterine Growth Retardation : A Population Study. *Pediatrics* 82, 83–90.
- Kilens, S., et al. (2018). Parallel derivation of isogenic human primed and naïve induced pluripotent stem cells. *Nature Communications* 9, 360.
- Kind, K.L., Clifton, P.M., Grant, P.A., Owens, P.C., Sohlstrom, A., Roberts, C.T., Robinson, J.S., and Owens, J.A. (2003). Effect of maternal feed restriction during pregnancy on glucose tolerance in the adult guinea pig. *American Journal of Physiology-Regulatory, Integrative and Comparative Physiology* 284, R140–R152.
- King, B.M. (2006). The rise, fall, and resurrection of the ventromedial hypothalamus in the regulation of feeding behavior and body weight. *Physiology & Behavior* 87, 221–244.
- King, S.J., Isaacs, A.M., O’Farrell, E., and Abizaid, A. (2011). Motivation to obtain preferred foods is enhanced by ghrelin in the ventral tegmental area. *Hormones and Behavior* 60, 572–580.
- Kirk, S.L., Samuelsson, A.-M., Argenton, M., Dhonye, H., Kalamatianos, T., Poston, L., Taylor, P.D., and Coen, C.W. (2009). Maternal obesity induced by diet in rats permanently influences central processes regulating food intake in offspring. *PLoS ONE* 4, e5870.
- Kita, H., and Kitai, S.T. (1988). Glutamate decarboxylase immunoreactive neurons in rat neostriatum: their morphological types and populations. *Brain Research* 447, 346–352.
- Kita, H., and Kitai, S.T. (1990). Amygdaloid projections to the frontal cortex and the striatum in the rat. *Journal of Comparative Neurology* 298, 40–49.

Klarić, A.Š., Galić, S., Kolundžić, Z., and Bošnjak, V.M. (2013). Neuropsychological development in preschool children born with asymmetrical intrauterine growth restriction and impact of postnatal head growth. *Journal of Child Neurology* 28, 867–873.

Knudsen, V.K., Orozova-Bekkevold, I.M., Mikkelsen, T.B., Wolff, S., and Olsen, S.F. (2008). Major dietary patterns in pregnancy and fetal growth. *European Journal of Clinical Nutrition* 62, 463–470.

Kolk, S.M., Gunput, R.-A.F., Tran, T.S., van den Heuvel, D.M.A., Prasad, A.A., Hellemons, A.J.C.G.M., Adolfs, Y., Ginty, D.D., Kolodkin, A.L., Burbach, J.P.H., et al. (2009). Semaphorin 3F Is a Bifunctional Guidance Cue for Dopaminergic Axons and Controls Their Fasciculation, Channeling, Rostral Growth, and Intracortical Targeting. *Journal of Neuroscience* 29, 12542–12557.

Könner, A.C., Hess, S., Tovar, S., Mesaros, A., Sánchez-Lasheras, C., Evers, N., Verhagen, L.A.W., Brönneke, H.S., Kleinridders, A., Hampel, B., et al. (2011). Role for insulin signaling in catecholaminergic neurons in control of energy homeostasis. *Cell Metabolism* 13, 720–728.

van der Kooy, D., and Fishell, G. (1987). Neuronal birthdate underlies the development of striatal compartments. *Brain Research* 401, 155–161.

Kopelman, P.G. (2000). Obesity as a medical problem. *Nature* 404, 635–643.

Krashes, M.J., Koda, S., Ye, C., Rogan, S.C., Adams, A.C., Cusher, D.S., Maratos-Flier, E., Roth, B.L., and Lowell, B.B. (2011). Rapid, reversible activation of AgRP neurons drives feeding behavior in mice. *Journal of Clinical Investigation* 121, 1424–1428.

Kravitz, A.V., and Kreitzer, A.C. (2012). Striatal mechanisms underlying movement, reinforcement, and punishment. *Physiology* 27, 167–177.

Kreitzer, A.C., and Malenka, R.C. (2007). Endocannabinoid-mediated rescue of striatal LTD and motor deficits in Parkinson's disease models. *Nature* 445, 643–647.

Kringelbach, M.L., and Berridge, K.C. (2009). Towards a functional neuroanatomy of pleasure and happiness. *Trends in Cognitive Sciences* 13, 479–487.

Krügel, U., Schraft, T., Kittner, H., Kiess, W., and Illes, P. (2003). Basal and feeding-evoked dopamine release in the rat nucleus accumbens is depressed by leptin. *European Journal of Pharmacology* 482, 185–187.

Kurniawan, I.T. (2011). Dopamine and effort-based decision making. *Frontiers in Neuroscience* 5.

Kutschera, J., Urlesberger, B., Maurer, U., and Müller, W. (2002). Small for Gestational Age - Körperliche, neurologische und kognitive Entwicklung bis ins Erwachsenenalter. *Z. Für Geburtshilfe Neonatology* 206, 65–71.

## ~L~

Ladd, C.O., Huot, R.L., Thirivikraman, K.V., Nemeroff, C.B., Meaney, M.J., and Plotsky, P.M. (2000). Long-term behavioral and neuroendocrine adaptations to adverse early experience. *Progress in Brain Research* 22, 81–103.

Lager, S., and Powell, T.L. (2012). Regulation of nutrient transport across the placenta. *Journal of Pregnancy* 2012, 1–14.

Lai, C., Hu, Y., He, D., Liang, L., Xiong, F., Liu, G., Gong, C., Luo, F., Chen, S., Wang, C., et al. (2019). U-shaped relationship between birth weight and childhood blood pressure in China. *BMC Pediatrics* 19.

Lajud, N., Roque, A., Cajero, M., Gutiérrez-Ospina, G., and Torner, L. (2012). Periodic maternal separation decreases hippocampal neurogenesis without affecting basal corticosterone during the stress hyporesponsive period, but alters HPA axis and coping behavior in adulthood. *Psychoneuroendocrinology* 37, 410–420.

- Lake, J.K., Power, C., and Cole, T.J. (1997). Child to adult body mass index in the 1958 British birth cohort: associations with parental obesity. *Archives of Disease in Childhood* 77, 376–380.
- Lambert, J.S., Watts, D.H., Mofenson, L., Stiehm, E.R., Harris, D.R., Bethel, J., Whitehouse, J., Jimenez, E., Gandia, J., Scott, G., et al. (2000). Risk factors for preterm birth, low birth weight, and intrauterine growth retardation in infants born to HIV-infected pregnant women receiving zidovudine: *AIDS* 14, 1389–1399.
- Laureano, D.P., Dalle Molle, R., Alves, M.B., Luft, C., Desai, M., Ross, M.G., and Silveira, P.P. (2016). Intrauterine growth restriction modifies the hedonic response to sweet taste in newborn pups-role of the accumbal  $\mu$ -opioid receptors. *Neuroscience* 322, 500–508.
- Laureano, D.P., Alves, M.B., Miguel, P.M., Machado, T.D., Reis, A.R., Mucellini, A.B., Cunha, F.S., Lampert, C., Salvador, A.P.A., Dalle Molle, R., et al. (2019). Intrauterine growth restriction modifies the accumbal dopaminergic response to palatable food intake. *Neuroscience* 400, 184–195.
- Lausman, A., Kingdom, J., Gagnon, R., Basso, M., Bos, H., Crane, J., Davies, G., Delisle, M.-F., Hudon, L., Menticoglou, S., et al. (2013). Intrauterine growth restriction: Screening, diagnosis, and management. *Journal of Obstetrics and Gynaecology Canada* 35, 741–748.
- Laviola, G., Ognibene, E., Romano, E., Adriani, W., and Keller, F. (2009). Gene–environment interaction during early development in the heterozygous reeler mouse: Clues for modelling of major neurobehavioral syndromes. *Neuroscience & Biobehavioral Reviews* 33, 560–572.
- Lee, H.-S. (2015). Impact of maternal diet on the epigenome during *in utero* life and the developmental programming of diseases in childhood and adulthood. *Nutrients* 7, 9492–9507.
- Le Merrer, J., Becker, J.A.J., Befort, K., and Kieffer, B.L. (2009). Reward processing by the opioid system in the brain. *Physiological Reviews* 89, 1379–1412.
- Le Moine, C., and Bloch, B. (1995). D1 and D2 dopamine receptor gene expression in the rat striatum: Sensitive cRNA probes demonstrate prominent segregation of D1 and D2 mRNAs in distinct neuronal populations of the dorsal and ventral striatum. *Journal of Comparative Neurology* 355, 418–426.
- Ledonne, A., and Mercuri, N.B. (2017). Current Concepts on the Physiopathological Relevance of Dopaminergic Receptors. *Frontiers in Cellular Neuroscience* 11.
- Lee, R.-S., Steffensen, S.C., and Henriksen, S.J. (2001). Discharge profiles of ventral tegmental area GABA neurons during movement, anesthesia, and the sleep–wake cycle. *Journal of Neuroscience* 21, 1757–1766.
- Lee, S.P., So, C.H., Rashid, A.J., Varghese, G., Cheng, R., Lança, A.J., O’Dowd, B.F., and George, S.R. (2004). Dopamine D1 and D2 Receptor Co-activation Generates a Novel Phospholipase C-mediated Calcium Signal. *Journal of Biol. Chemistry* 279, 35671–35678.
- Leibowitz, S.F. (1991). Brain neuropeptide Y: An integrator of endocrine, metabolic and behavioral processes. *Brain Research Bulletin* 27, 333–337.
- Leininger, G.M., Jo, Y.-H., Leshan, R.L., Louis, G.W., Yang, H., Barrera, J.G., Wilson, H., Opland, D.M., Faouzi, M.A., Gong, Y., et al. (2009). Leptin acts via leptin receptor-expressing lateral hypothalamic neurons to modulate the mesolimbic dopamine system and suppress feeding. *Cell Metabolism* 10, 89–98.
- Lenroot, R.K., and Giedd, J.N. (2006). Brain development in children and adolescents: Insights from anatomical magnetic resonance imaging. *Neuroscience & Biobehavior Reviews* 30, 718–729.
- Léonhardt, M., Lesage, J., Dufourny, L., Dickès-Coopman, A., Montel, V., and Dupouy, J.-P. (2002). Perinatal maternal food restriction induces alterations in hypothalamo-pituitary-adrenal axis activity and in plasma corticosterone-binding globulin capacity of weaning rat pups. *Neuroendocrinology* 75, 45–64.
- Leranth, C., Sladek Jr., J.R., Roth, R.H., and Redmond Jr., D.E. (1998). Efferent synaptic connections of dopaminergic neurons grafted into the caudate nucleus of experimentally induced parkinsonian monkeys are different from those of control animals. *Experimental Brain Research* 123, 323–333.



- Lesage, J., Del-Favero, F., Leonhardt, M., Louvart, H., Maccari, S., Vieau, D., and Darnaudey, M. (2004). Prenatal stress induces intrauterine growth restriction and programmes glucose intolerance and feeding behaviour disturbances in the aged rat. *Journal of Endocrinology* *181*, 291–296.
- Leslie, C.A., Robertson, M.W., Cutler, A.J., and Bennett, J.P. (1991). Postnatal development of D1 dopamine receptors in the medial prefrontal cortex, striatum and nucleus accumbens of normal and neonatal 6-hydroxydopamine treated rats: a quantitative autoradiographic analysis. *Developmental Brain Research* *62*, 109–114.
- Li, C.C.Y., Moloney, C.A., Cropley, J.E., and Suter, C.M. (2010). Epigenetic programming by maternal nutrition : shaping future generations. *Epigenomics* *2*, 539-549.
- Li, M., Reynolds, C.M., Segovia, S.A., Gray, C., and Vickers, M.H. (2015). Developmental programming of nonalcoholic fatty liver disease : the effect of early life nutrition on susceptibility and disease severity in later life. *BioMed Research International*.
- Lillicrop, K.A., Phillips, E.S., Jackson, A.A., Hanson, M.A., and Burdge, G.C. (2005). Dietary protein restriction of pregnant rats induces and folic acid supplementation prevents epigenetic modification of hepatic gene expression in the offspring. *Journal of Nutrition* *135*, 1382-1386.
- Liu, C., and Grigson, P.S. (2005). Brief access to sweets protect against relapse to cocaine-seeking. *Brain Research* *1049*, 128–131.
- Lobo, M.K., Covington, H.E., Chaudhury, D., Friedman, A.K., Sun, H., Damez-Werno, D., Dietz, D.M., Zaman, S., Koo, J.W., Kennedy, P.J., et al. (2010). Cell Type-Specific Loss of BDNF Signaling Mimics Optogenetic Control of Cocaine Reward. *Science* *330*, 385–390.
- Løhaugen, G.C.C., Østgård, H.F., Andreassen, S., Jacobsen, G.W., Vik, T., Brubakk, A.-M., Skranes, J., and Martinussen, M. (2013). Small for Gestational Age and Intrauterine Growth Restriction Decreases Cognitive Function in Young Adults. *Journal of Pediatrics* *163*, 447-453.
- Long, N.M., George, L.A., Uthlaut, A.B., Smith, D.T., Nijland, M.J., Nathanielzs, P.W., and, S.P. (2010). Maternal obesity and increased nutrient intake before and during gestation in the ewe results in altered growth, adiposity, and glucose tolerance in adult offspring. *American Society of Animal Science* *88*, 3546-3553.
- Long, N.M., Rule, D.C., Tuersunjiang, N., Nathanielzs, P.W., and Ford, S.P. (2015) Maternal obesity in sheep increases fatty acid synthesis, upregulates nutrient transporters, and increases adiposity in adult male offspring after a feeding challenge. *Plos One* *10*, e0122153.
- Longo, S., Bollani, L., Decembrino, L., Di Comite, A., Angelini, M., and Stronati, M. (2013). Short-term and long-term sequelae in intrauterine growth retardation (IUGR). *Journal of Maternal-Fetal Neonatal Medicine* *26*, 222–225.
- Lorenz K. (1935). *Journal Fur Ornithologie*.
- Loxton, N., and Dawe, S. (2006). Reward and punishment sensitivity in dysfunctional eating and hazardous drinking women : association with family risk. *Appetite* *47*, 361-371.
- Lumey, L., Stein, A.D., Kahn, H.S., van der Pal-de Bruin, K.M., Blauw, G., Zybert, P.A., and Susser, E.S. (2007). Cohort Profile: The Dutch Hunger Winter Families Study. *International Journal of Epidemiology* *36*, 1196–1204.
- Lumey, L.H., Ravelli, A.C.J., Wiessing, L.G., Koppe, J.G., Treffers, P.E., and Stein, Z.A. (1993). The Dutch famine birth cohort study: design, validation of exposure, and selected characteristics of subjects after 43 years follow-up. *Paediatric and Perinatal Epidemiology* *7*, 354–367.
- Luo, Z., Volkow, N.D., Heintz, N., Pan, Y., and Du, C. (2011). Acute cocaine induces fast activation of D1 receptor and progressive deactivation of D2 receptor striatal neurons: In vivo Optical Microprobe [Ca<sup>2+</sup>]<sub>i</sub> Imaging. *Journal of Neuroscience* *31*, 13180–13190.
- Luquet, S. (2008). Régulation de la prise alimentaire. *Nutrition Clinique et Métabolisme* *22*, 52–58.

Luquet, S., and Cruciani-Guglielmacci, C. (2009). Le contrôle central de la balance énergétique. *Cahier de nutrition et de diététique* 44, 17-25.

Lussana, F., Painter, R.C., Ocke, M.C., Buller, H.R., Bossuyt, P.M., and Roseboom, T.J. (2008). Prenatal exposure to the Dutch famine is associated with a preference for fatty foods and a more atherogenic lipid profile. *American Journal of Clinical Nutrition* 88, 1648–1652.

Lutter, M., and Nestler, E.J. (2009). Homeostatic and hedonic signals interact in the regulation of food intake. *Journal of Nutrition* 139, 629–632.

## ~M~

de Macedo, I.C., de Freitas, J.S., and da Silva Torres, I.L. (2016). The influence of palatable diets in reward system activation: A Mini Review. *Advances in Pharmacological Sciences* 2016, 1–7.

Machado, T.D., Dalle Molle, R., Laureano, D.P., Portella, A.K., Werlang, I.C.R., da Silva Benetti, C., Noschang, C., and Silveira, P.P. (2013). Early life stress is associated with anxiety, increased stress and preference do “comfort foods” in adult female rats. *International Journal on the Biology of Stress* 16, 549-556.

Mahon, S. (2000). Role of a striatal slowly inactivating potassium current in short-term facilitation of corticostriatal inputs: A computer simulation study. *Learning and Memory* 7, 357–362.

Maldonado-Irizarry, C., Swanson, C., and Kelley, A. (1995). Glutamate receptors in the nucleus accumbens shell control feeding behavior via the lateral hypothalamus. *Journal of Neuroscience* 15, 6779–6788.

Malik, S., Cleves, M.A., Zhao, W., Correa, A., Hobbs, C.A., and the National Birth Defects Prevention Study (2007). Association between congenital heart defects and small for gestational age. *Pediatrics* 119, e976–e982.

Malik, S., McGlone, F., Bedrossian, D., and Dagher, A. (2008). Ghrelin modulates brain activity in areas that control appetitive behavior. *Cell Metabolism* 7, 400–409.

Mandrizzato, G., Antsaklis, A., Botet, F., Chervenak, F.A., Figueras, F., Grunebaum, A., Puerto, B., Skupski, D., and Stanojevic, M. (2008). Intrauterine restriction (IUGR). *Journal of Perinatal Medicine* 36, 277–281.

Maniam, J., Antoniadis, C., and Morris, M.J. (2014). Early-life stress, HPA-axis adaptation, and mechanisms contributing to later health outcomes. *Frontiers in Endocrinology* 5, 73.

Maniam J., and Morris, M.J. (2010a). Palatable cafeteria diet ameliorates anxiety and depression-like symptoms following an adverse early environment. *Psychoneuroendocrinology* 35, 717-728.

Maniam J., and Morris, M.J. (2010a). Voluntary exercise and palatable high-fat diet both improve behavioral profile and stress responses in male rats exposed to early life stress: role of hippocampus. *Psychoneuroendocrinology* 35, 1553-1564.

Manning, J., and Vehaskari, V.M. (2001). Low birth weight-associated adult hypertension in the rat. *Pediatric Nephrology* 16, 417–422.

Manuel-Apolinar, L., Rocha, L., Damasio, L., Tesoro-Cruz, E., and Zarate, A. (2014). Role of prenatal undernutrition in the expression of serotonin, dopamine and leptin receptors in adult mice: Implications of food intake. *Molecular Medicine Reports* 9, 407-412.

Marco, E.M., Macri, S., and Laviola, G. (2011). Critical age windows for neurodevelopmental psychiatric disorders: Evidence from animal models. *Neurotoxicity Research* 19, 286–307.

Marinelli, F., Hu, X.-, Marinelli, M., and Rudick, C. (2006). Excitability of dopamine neurons: Modulation and physiological consequences. *CNS & Neurological Disorders - Drug Targets* 5, 79–97.

- Martin, C.L., Siega-Riz, A.M., Sotres-Alvarez, D., Robinson, W.R., Daniels, J.L., Perrin, E.M., and Stuebe, A.M. (2016). Maternal dietary patterns during pregnancy are associated with child growth in the first 3 years of life. *Journal of Nutrition* *146*, 2281–2288.
- Martin, L.E., Holsen, L.M., Chambers, R.J., Bruce, A.S., Brooks, W.M., Zarcone, J.R., Butler, M.G., and Savage, C.R. (2010). Neural mechanisms associated with food motivation in obese and healthy weight adults. *Obesity* *18*, 254–260.
- Martin Agnoux, A., Alexandre-Gouabau, M.-C., Le Dréan, G., Antignac, J.-P., and Parnet, P. (2014). Relative contribution of foetal and post-natal nutritional periods on feeding regulation in adult rats. *Acta Physiologica* *210*, 188–201.
- Martin Agnoux, A., Antignac, J.-P., Boquien, C.-Y., David, A., Desnots, E., Ferchaud-Roucher, V., Darmaun, D., Parnet, P., and Alexandre-Gouabau, M.-C. (2015). Perinatal protein restriction affects milk free amino acid and fatty acid profile in lactating rats: potential role on pup growth and metabolic status. *Journal of Nutritional Biochemistry* *26*, 784–795.
- Martin-Gronert, M.S., and Ozanne, S.E. (2006). Maternal nutrition during pregnancy and health of the offspring. *Biochemical Society Transactions* *34*, 779–782.
- Martin-Gronert, M.S., Fernandez-Twinn, D.S., Poston, L., and Ozanne, S.E. (2010). Altered hepatic insulin signalling in male offspring of obese mice. *Journal of Developmental Origins of Health Disease* *1*, 184–191.
- Martins, L., Fernández-Mallo, D., Novelle, M.G., Vázquez, M.J., Tena-Sempere, M., Nogueiras, R., López, M., and Diéguez, C. (2012). Hypothalamic mTOR signaling mediates the orexigenic action of ghrelin. *PLoS ONE* *7*, e46923.
- Maurice, N., Tkatch, T., Meisler, M., Sprunger, L.K., and Surmeier, D.J. (2001). D<sub>1</sub>/D<sub>5</sub> dopamine receptor activation differentially modulates rapidly inactivating and persistent sodium currents in prefrontal cortex pyramidal neurons. *Journal of Neuroscience* *21*, 2268–2277.
- McCance, D.R., Pettitt, D.J., Hanson, R.L., Jacobsson, L.T.H., Knowler, W.C., and Bennett, P.H. (1994). Birth weight and non-insulin dependent diabetes: thrifty genotype, thrifty phenotype, or surviving small baby genotype? *British Medical Journal* *308*, 942–945.
- McClellan, K., Parker, K., and Tobet, S. (2006). Development of the ventromedial nucleus of the hypothalamus. *Frontiers in Neuroendocrinology* *27*, 193–209.
- McCurdy, C.E., Bishop, J.M., Williams, S.M., Grayson, B.E., Smith, M.S., Friedman, J.E., and Grove, K.L. (2009). Maternal high-fat diet triggers lipotoxicity in fetal livers of nonhuman primates. *Journal of Clinical Investigation* *119*, 323–335.
- McDonald, J.W., and Johnston, M.V. Physiological and pathophysiological roles of excitatory amino acids during central nervous system development. *Brain Research Reviews* *15*, 41–70.
- Mebel, D.M., Wong, J.C.Y., Dong, Y.J., and Borgland, S.L. (2012). Insulin in the ventral tegmental area reduces hedonic feeding and suppresses dopamine concentration via increased reuptake: Insulin attenuates somatodendritic dopamine. *European Journal of Neurosciences* *36*, 2336–2346.
- Meguid, M.M., Fetissov, S.O., Varma, M., Sato, T., Zhang, L., Laviano, A., and Rossi-Fanelli, F. (2000). Hypothalamic dopamine and serotonin in the regulation of food intake. *Nutrition* *16*, 843–857.
- de Melo Martimiano, P.H., da Silva, G.R., Coimbra, V.F. da S.A., Matos, R.J.B., de Souza, B.F.P., da Silva, A.A.M., de Melo, D.D.C.B., de Souza, S.L., and de Freitas, M.F.L. (2015). Perinatal malnutrition stimulates motivation through reward and enhances drd1a receptor expression in the ventral striatum of adult mice. *Pharmacology Biochemistry Behavior* *134*, 106–114.
- Meltzer, L.T., Christoffersen, C.L., and Serpa, K.A. (1997). Modulation of dopamine neuronal activity by glutamate receptor subtypes. *Neuroscience & Biobehavioral Reviews* *21*, 511–518.

- Mennella, J.A., Jagnow, C.P., and Beauchamp, G.K. (2001). Prenatal and postnatal flavor learning by Human infants. *Pediatrics* *107*, e88–e88.
- Mennella, J.A., Turnbull, B., Ziegler, P.J., and Martinez, H. (2005). Infant feeding practices and early flavor experiences in mexican infants: An intra-cultural study. *Journal of the American Dietetic Association* *105*, 908–915.
- Menneson, S., Ménicot, S., Ferret-Bernard, S., Guérin, S., Romé, V., Le Normand, L., Randuineau, G., Gambarota, G., Noirot, V., Etienne, P., Coquery, N., and Val-Laillet, D. (2019). Validation of a psychological chronic stress model in the pig using a multidisciplinary approach at the gut-brain and behavior levels. *Frontiers in Behavioral Neuroscience* *13*, 161.
- Meredith, G.E. (1999). The synaptic framework for chemical signaling in nucleus accumbens. *Annals of the New York Academy of Sciences* *877*, 140–156.
- Merle, L., Person, O., Bonnet, P., Grégoire, S., Soubeyre, V., Grosmaître, X., and Jarriault, D. (2019). Maternal high fat sugar diet disrupt olfactory behavior but not mucosa sensitivity in the offspring. *Psychoneuroendocrinology* *104*, 249–258.
- Mermelstein, P.G., Song, W.-J., Tkatch, T., Yan, Z., and Surmeier, D.J. (1998). Inwardly rectifying potassium (IRK) currents are correlated with IRK subunit expression in rat nucleus accumbens medium spiny neurons. *Journal of Neuroscience* *18*, 6650–6661.
- Micheva, K.D., and Beaulieu, C. (1996). Quantitative aspects of synaptogenesis in the rat barrel field cortex with special reference to GABA circuitry. *Journal of Comparative Neurology* *373*, 340–354.
- Migraine, A., Nicklaus, S., Parnet, P., Lange, C., Monnery-Patris, S., Des Robert, C., Darmaun, D., Flamant, C., Amarger, V., and Rozé, J.-C. (2013). Effect of preterm birth and birth weight on eating behavior at 2 y of age. *American Journal of Clinical Nutrition* *97*, 1270–1277.
- Mills, J.L. (1984). Maternal Alcohol Consumption and Birth Weight. How much drinking during pregnancy is safe? *Journal of American Medecine Association* *252*, 1875–1879.
- Mogenson, G.J., Swanson, L.W., and Wu, M. (1983). From nucleus accumbens to globus innominata, and lateral preoptic- area: an anatomical and investigation in the rat. *Journal of Neuroscience* *14*.
- Moore, L. (2003). Reduced placental perfusion causes an increase in maternal serum leptin. *Placenta* *24*, 877–881.
- Morales, M., and Margolis, E.B. (2017). Ventral tegmental area: Cellular heterogeneity, connectivity and behaviour. *Nature Review of Neurosciences* *18*, 73–85.
- Morales, M., and Root, D.H. (2014). Glutamate neurons within the midbrain dopamine regions. *Neuroscience* *282*, 60–68.
- Mori, H., Inoki, K., Münzberg, H., Opland, D., Faouzi, M., Villanueva, E.C., Ikenoue, T., Kwiatkowski, D., MacDougald, O.A., Myers, M.G., et al. (2009). Critical role for hypothalamic mTOR activity in energy balance. *Cell Metabolism* *9*, 362–374.
- Morsing, E., Asard, M., Ley, D., Stjernqvist, K., and Marsál, K. (2011). Cognitive function after intrauterine growth restriction and very preterm birth. *Pediatrics*. *127*, 874–82.
- Mudd, A.T., and Dilger, R.N. (2017). Early-Life Nutrition and Neurodevelopment: Use of the piglet as a translational model. *Advances in Nutrition International Review J.* *8*, 92–104.
- Münzberg, H., Qualls-Creekmore, E., Yu, S., Morrison, C.D., and Berthoud, H.-R. (2016). Hedonics act in unison with the homeostatic system to unconsciously control body weight. *Frontiers in Nutrition*. *3*.
- Murrin, C., and Kelleher, C.C. (2013). Maternal macronutrient intake during pregnancy and 5 years postpartum and associations with child weight status aged five. *European Journal of Clinical Nutrition* *67*, 670–679.

Musacchio, J.M. (1975). Enzymes involved in the biosynthesis and degradation of catecholamines. In *Biochemistry of Biogenic Amines*, L.L. Iversen, S.D. Iversen, and S.H. Snyder, eds. (Boston, MA: Springer US), pp. 1–35.

~N~

Naef, L., Srivastava, L., Gratton, A., Hendrickson, H., Owens, S.M., and Walker, C.-D. (2008). Maternal high fat diet during the perinatal period alters mesocorticolimbic dopamine in the adult rat offspring: reduction in the behavioral responses to repeated amphetamine administration. *Psychopharmacology (Berl.)* 197, 83–94.

Naef, L., Moquin, L., Dal Bo, G., Giros, B., Gratton, A., and Walker, C.-D. (2011). Maternal High-Fat Intake Alters Presynaptic Regulation of Dopamine in the Nucleus Accumbens and Increases Motivation for Fat Rewards in the Pffspring. *Neuroscience* 176, 225–236.

Naeye, R.L., Blanc, W., Leblanc, W., and Khatamee, M.A. (1973). Fetal complications of maternal heroin addiction: Abnormal growth, infections, and episodes of stress. *Journal of Pediatrics* 83, 1055–1061.

Nagai, T., Yoshimoto, J., Kannon, T., Kuroda, K., and Kaibuchi, K. (2016). Phosphorylation signals in striatal medium spiny neurons. *Trends in Pharmacological Sciences* 37, 858–871.

Nakamura, S., Ito, Y., Shirasaki, R., and Murakami, F. (2000). Local directional cues control growth polarity of dopaminergic axons along the rostrocaudal axis. *Journal of Neuroscience* 20, 4112–4119.

Nakazato, M., Murakami, N., Date, Y., Kojima, M., Matsuo, H., Kangawa, K., and Matsukura, S. (2001). A role for ghrelin in the central regulation of feeding. *Nature* 409, 194–198.

Naleid, A.M., Grace, M.K., Cummings, D.E., and Levine, A.S. (2005). Ghrelin Induces Feeding in the Mesolimbic Reward Pathway Between the Ventral Tegmental Area and the Nucleus Accumbens. *Peptides* 26, 2274–2279.

Nambu, A. (2008). Seven problems on the basal ganglia. *Current Opinion in Neurobiology* 18, 595–604.

Naneix, F., Darlot, F., De Smedt-Peyrusse, V., Pape, J.-R., Coutureau, E., and Cador, M. (2018). Protracted motivational dopamine-related deficits following adolescence sugar overconsumption. *Neuropharmacology* 129, 16–25.

Nasser, J. (2001). Taste, food intake and obesity. *Obesity Reviews* 2, 213–218.

Nathanielsz, P.W. (2006). Animal models that elucidate basic principles of the developmental origins of adult diseases. *ILAR Journal* 47, 73–82.

Ndjim, M., Poinson, C., Parnet, P., and Le Dréan, G. (2017). Loss of vagal sensitivity to cholecystokinin in rats born with intrauterine growth retardation and consequence on food intake. *Frontiers in Endocrinology* 8.

Neerhof, M.G. (1995). Causes of intrauterine growth restriction. *Clinics in Perinatology* 22,375-385.

Nestler, E.J. (2001). Molecular basis of long-term plasticity underlying addiction. *Nature Review of Neurosciences* 2, 119–128.

Ng, M., Fleming, T., Robinson, M., Thomson, B., Graetz, N., Margono, C., Mullany, E.C., Biryukov, S., Abbafati, C., Abera, S.F., et al. (2014). Global, regional, and national prevalence of overweight and obesity in children and adults during 1980–2013: a systematic analysis for the Global Burden of Disease Study 2013. *The Lancet* 384, 766–781.

Ng, S.-K., Olog, A., Spinks, A.B., Cameron, C.M., Searle, J., and McClure, R.J. (2010). Risk factors and obstetric complications of large for gestational age births with adjustments for community effects: results from a new cohort study. *BMC Public Health* 10.

Nicklaus, S. (2016). Relationships between early flavor exposure, and food acceptability and neophobia. In *Flavor*, (Elsevier), pp. 293–311.

Nisenbaum, E.S., Wilson, C.J., Foehring, R.C., and Surmeier, D.J. (1996). Isolation and characterization of a persistent potassium current in neostriatal neurons. *Journal of Neurophysiology* 76, 1180–1194.

Nivoit, P., Morens, C., Van Assche, F.A., Jansen, E., Poston, L., Remacle, C., and Reusens, B. (2009). Established diet-induced obesity in female rats leads to offspring hyperphagia, adiposity and insulin resistance. *Diabetologia* 52, 1133–1142.

Nordquist, R.E. (2017). Animal models for the study of Human diseases Chapter 39 - Pigs as Model Species to Investigate Effects of Early Life Events on Later Behavioral and Neurological Functions. pp 1003–1024.

Nunez, H., Ruiz, S., Soto-Moyano, R., Navarrete, M., Valladares, L., White, A., and Pérez, H. (2008). Fetal undernutrition induces overexpression of CRH mRNA and CRH protein in hypothalamus and increases CRH and corticosterone in plasma during postnatal life in the rat. *Neuroscience Letters* 448, 115–119.

Nuzzaci, D., Laderrière, A., Lemoine, A., Nédélec, E., Pénicaud, L., Rigault, C., and Benani, A. (2015). Plasticity of the melanocortin system: determinants and possible consequences on food intake. *Frontiers in Endocrinology* 6.

Nyrienda, M.J., Lindsay, R.S., Kenyon, C.J., Burchell, A., and Secki, J.R. (1998). Glucocorticoids exposure in late gestation permanently programs rat hepatic phosphoenolpyruvate carboxykinase and glucocorticoid receptor expression and causes glucose intolerance in adult offspring. *Journal of Clinical Investigation* 101, 2174–2181



Obici, S., and Rossetti, L. (2003). Minireview: nutrient sensing and the regulation of insulin action and energy balance. *Endocrinology* 144, 5172–5178.

Obici, S., Feng, Z., Karkanias, G., Baskin, D.G., and Rossetti, L. (2002). Decreasing hypothalamic insulin receptors causes hyperphagia and insulin resistance in rats. *Nature Neurosciences* 5, 566–572.

O'Connor, E.C., Kremer, Y., Lefort, S., Harada, M., Pascoli, V., Rohner, C., and Lüscher, C. (2015). Accumbal D1R neurons projecting to lateral hypothalamus authorize feeding. *Neuron* 88, 553–564.

O'Donnell, P. (2010). Gating of limbic input to the ventral striatum. In *Handbook of Behavioral Neuroscience*, (Elsevier), pp. 367–379.

Oginsky, M.F., Goforth, P.B., Nobile, C.W., Lopez-Santiago, L.F., and Ferrario, C.R. (2016). Eating 'Junk-Food' produces rapid and long-lasting increases in NAc CP-AMPA receptors: Implications for enhanced cue-induced motivation and food addiction. *Neuropsychopharmacology* 41, 2977–2986.

Oken, E. (2009). Maternal and Child Obesity: The causal link. *Obstetrics and Gynecology Clinics of North America* 36, 361–377.

Oken, E., and Gillman, M.W. (2003). Fetal origins of obesity. *Obesity Research* 11, 496–506.

Oken, E., Rifas-Shiman, S.L., Field, A.E., Frazier, A.L., and Gillman, M.W. (2008). Maternal gestational weight gain and offspring weight in adolescence. *Obstetrics and Gynecology* 112, 999–1006.

Okubo, H., Miyake, Y., Sasaki, S., Tanaka, K., Murakami, K., Hirota, Y., and Osaka Maternal and Child Health Study Group (2012). Maternal dietary patterns in pregnancy and fetal growth in Japan: the Osaka Maternal and Child Health Study. *British Journal of Nutrition* 107, 1526–1533.

Okun, N., Verma, A., Mitchell, B.F., and Flowerdew, G. (1997). Relative importance of maternal constitutional factors and glucose intolerance of pregnancy in the development of newborn macrosomia. *Journal of Maternal and Fetal Medicine* 6, 285–290.

Oliveira, A., de Lauzon-Guillain, B., Jones, L., Emmett, P., Moreira, P., Ramos, E., Charles, M.A., and Lopes, C. (2015). Birth weight and eating behaviors of young children. *Journal of Pediatrics* 166, 59–65.e3.

Ollmann, M.M., Wilson, B.D., Yang, Y.-K., Kerns, J.A., Chen, Y., Gantz, I., and Barsh, G.S. (1997). Antagonism of central melanocortin receptors in vitro and in vivo by agouti-related Pprotein. *Science* 278, 135–138.

Ong, Z.Y., and Muhlhausler, B.S. (2011). Maternal “junk-food” feeding of rat dams alters food choices and development of the mesolimbic reward pathway in the offspring. *FASEB Journal* 25, 2167–2179.

Ong, Z.Y., and Muhlhausler, B.S. (2014). Consuming a low-fat diet from weaning to adulthood reverses the programming of food preferences in male but not in female, offspring of ‘junk-food’-fed rat dams. *Acta Physiologica* 210, 127-141.

Ono, H. (2019). Molecular mechanisms of hypothalamic insulin resistance. *International Journal of Molecular Sciences* 20, 1317.

Oo, T.F., and Burke, R.E. (1997). The time course of developmental cell death in phenotypically defined dopaminergic neurons of the substantia nigra. *Developmental Brain Research* 98, 191–196.

Orozco-Sólis, R., Lopes de Souza, S., Barbosa Matos, R.J., Grit, I., Le Bloch, J., Nguyen, P., Manhães de Castro, R., and Bolaños-Jiménez, F. (2009). Perinatal undernutrition-induced obesity is independent of the developmental programming of feeding. *Physiology & Behaviour* 96, 481–492.

Own, L.S., Iqbal, R. and Patel, P.D. (2013). Maternal separation alters serotonergic and HPA axis gene expression independnat of separation duration in c57bl/6 mice; *Brain Research* 1515, 29-38.

## ~P~

Paillé, V., Henry, V., Lescaudron, L., Brachet, P., and Damier, P. (2007). Rat model of Parkinson’s disease with bilateral motor abnormalities, reversible with levodopa, and dyskinesias. *Movement Disorders* 22, 533–539.

Paille, V., Brachet, P., and Damier, P. (2003). Role of nigral lesion in the genesis of dyskinesias in a rat model of Parkinson’s disease. *NeuroReport* 15, 561–564.

Palmer, A.A., Brown, A.S., Keegan, D., Siska, L.D., Susser, E., Rotrosen, J., and Butler, P.D. (2008). Prenatal protein deprivation alters dopamine-mediated behaviors and dopaminergic and glutamatergic receptor binding. *Brain Research* 1237, 62–74.

Palmiter, R.D. (2007). Is dopamine a physiologically relevant mediator of feeding behavior? *Trends in Neurosciences* 30, 375–381.

Palouzier-Paulignan, B., Lacroix, M.-C., Aime, P., Baly, C., Caillol, M., Congar, P., Julliard, A.K., Tucker, K., and Fadool, D.A. (2012). Olfaction under metabolic influences. *Chemical Senses* 37, 769–797.

Paradis, J., Boureau, P., Moyon, T., Nicklaus, S., Parnet, P., and Paillé, V. (2017). Perinatal western diet consumption leads to profound plasticity and GABAergic phenotype changes within hypothalamus and reward pathway from birth to sexual maturity in rat. *Frontiers in Endocrinology* 8.

Parent (2017). *Handbook of Basal Ganglia Structure and Function*, Second Edition (Elsevier).

Parent, A., and Hazrati, L.-N. (1995). Functional anatomy of the basal ganglia. I. The cortico-basal ganglia-thalamo-cortical loop. *Brain Research Reviews* 20, 91–127.

Pariyadath, V., Gowin, J.L., and Stein, E.A. (2016). Resting state functional connectivity analysis for addiction medicine. In *Progress in Brain Research*, (Elsevier), pp. 155–173.

Park, J.H., Stoffers, D.A., Nicholls, R.D., and Simmons, R.A. (2008). Development of type 2 diabetes following intrauterine growth retardation in rats is associated with progressive epigenetic silencing of Pdx1. *Journal of Clinical Investigation* 118, 2316–2324.

- Parnet, P., Paillé, V., Bolaños Jimenez, F., Kaeffer, B., Schaal, B., Bouret, S.G., and Amarger, V. (2016). L'expérience sensorielle et nutritionnelle des parents et leur état métabolique orientent le comportement alimentaire de leur descendance. *médecine/sciences* 32, 85–92.
- Pascual, M., Boix, J., Felipo, V., and Guerri, C. (2009). Repeated alcohol administration during adolescence causes changes in the mesolimbic dopaminergic and glutamatergic systems and promotes alcohol intake in the adult rat. *Journal of Neurochemistry* 108, 920–931.
- Patey, G., Baume, S., Gros, C., and Schwartz, J.-C. (1980). Ontogenesis of enkephalinergic systems in rat brain : post-natal changes in enkephalin levels, receptors and degrading enzyme activities. *Life Science* 27, 245–252.
- Pecina, S. (2005a). Hedonic hot spot in nucleus accumbens shell: where do  $\mu$ -opioids cause increased hedonic impact of sweetness? *Journal of Neurosciences* 25, 11777–11786.
- Peciña, S. (2008). Opioid reward 'liking' and 'wanting' in the nucleus accumbens. *Physiology & Behavior* 94, 675–680.
- Pelchat, M.L. (2002). Of human bondage: Food craving, obsession, compulsion, and addiction. *Physiology & Behavior* 76, 347–352.
- Penfold, N.C., and Ozanne, S.E. (2015). Developmental programming by maternal obesity in 2015: Outcomes, mechanisms, and potential interventions. *Hormones and Behavior* 76, 143–152.
- Pénicaud, L., Meillon, S., and Brondel, L. (2012). Leptin and the central control of feeding behavior. *Biochimie* 94, 2069–2074.
- Penny, G.R., Wilson, C.J., and Kitai, S.T. (1988). Relationship of the axonal and dendritic geometry of spiny projection neurons to the compartmental organization of the neostriatum. *Journal of Comparative Neurology* 269, 275–289.
- Perälä, M.-M., Männistö, S., Kaartinen, N.E., Kajantie, E., Osmond, C., Barker, D.J.P., Valsta, L.M., and Eriksson, J.G. (2012). Body size at birth is associated with food and nutrient intake in adulthood. *PLoS ONE* 7, e46139.
- Perez-Costas, E., Melendez-Ferro, M., and Roberts, R.C. (2010). Basal ganglia pathology in schizophrenia: dopamine connections and anomalies. *Journal of Neurochemistry* 113, 287–302.
- Perreault, M.L., Hasbi, A., O'Dowd, B.F., and George, S.R. (2011). The dopamine D1–D2 receptor heteromer in striatal medium spiny neurons: evidence for a third distinct neuronal pathway in basal ganglia. *Frontiers in Neuroanatomy* 5.
- Perreault, M.L., Fan, T., Alijaniam, M., O'Dowd, B.F., and George, S.R. (2012). Dopamine D1–D2 receptor heteromer in dual phenotype GABA/Glutamate-coexpressing striatal medium spiny neurons: Regulation of BDNF, GAD67 and VGLUT1/2. *PLoS ONE* 7, e33348.
- Perry, J.L., Morgan, A.D., Anker, J.J., Dess, N.K., and Carroll, M.E. (2006). Escalation of i.v. cocaine self-administration and reinstatement of cocaine-seeking behavior in rats bred for high and low saccharin intake. *Psychopharmacology* 186, 235–245.
- Pessiglione, M. (2005). Thalamic neuronal activity in dopamine-depleted primates: Evidence for a loss of functional segregation within basal ganglia circuits. *Journal of Neuroscience* 25, 1523–1531.
- Pettitt, D.J., and Jovanovic, L. (2001). Birth weight as a predictor of type 2 diabetes mellitus: The U-shaped curve. *Current Diabetes Reports* 1, 78–81.
- Pham, T.D., MacLennan, N.K., Chiu, C.T., Laksana, G.S., Hsu, J.L., and Lane, R.H. (2003). Uteroplacental insufficiency increases apoptosis and alters p53 gene methylation in the full-term IUGR rat kidney. *American Journal of Physiology-Regulatory, Integrative and Comparative Physiology* 285, R962-R970.
- Phelps, P.E., Brady, D.R., and Vaughn, J.E. (1989). The generation and differentiation of cholinergic neurons in rat caudate—putamen. *Developmental Brain Research* 46, 47–60.



- Phillips, A.G., and Nikaido, R.S. (1975). Disruption of brain stillution-induced feeding by dopamine receptor blockade. *Nature* 258, 750-751.
- Phillips, D.I.W., Goulden, P., Syddall, H.E., Aihie Sayer, A., Dennison, E.M., Martin, H., Cooper, C., and the Hertfordshire Cohort Study Group (2005). Fetal and infant growth and glucose tolerance in the hertfordshire cohort study: A study of men and women born between 1931 and 1939. *Diabetes* 54, S145–S150.
- Phillipson, O.T. (1979). The cytoarchitecture of the interfascicular nucleus and ventral tegmental area of tsai in the rat. *Journal of Comparative Neurology* 187, 85–98.
- Phillipson, O.T., and Griffiths, A.C. (1985). The topographic order of inputs to nucleus accumbens in the rat. *Neuroscience* 16, 275–296.
- Pignatelli, M., and Bonci, A. (2018). Spiraling connectivity of NAc-VTA circuitry. *Neuron* 97, 261–262.
- Plagemann, A., Harder, T., Rake, A., Melchior, K., Rohde, W., and Dörner, G. (2000). Hypothalamic nuclei are malformed in weanling offspring of low protein malnourished rat dams. *Journal of Nutrition* 130, 2582–2589.
- Plagemann, A., Harder, T., Brunn, M., Harder, A., Roepke, K., Wottrich-Staar, M., Ziska, T., Schellong, K., Rodekamp, E., Melchior, K., and Dudenhausen, J.W. (2009). Hypothalamic proopiomelanocortin promoter methylation becomes altered by early overfeeding : an epigenetic model of obesity and the metabolic syndrome. *Journal of Physiology* 587, 4963-4976.
- Poirier, P., Giles, T.D., Bray, G.A., Hong, Y., Stern, J.S., Pi-Sunyer, F.X., and Eckel, R.H. (2006). Obesity and cardiovascular disease: Pathophysiology, evaluation, and effect of weight loss: An update of the 1997 American Heart Association Scientific Statement on Obesity and Heart Disease From the Obesity Committee of the Council on Nutrition, Physical Activity, and Metabolism. *Circulation* 113, 898–918.
- Ponnappa, B.C. (2000). Modeling alcohol's effects on organs in animal models. *Alcohol Research & Health* 24, 12.
- Popkin, B.M., Adair, L.S., and Ng, S.W. (2012). Global nutrition transition and the pandemic of obesity in developing countries. *Nutrition Reviews* 70, 3–21.
- Portella, A.K., Kajantie, E., Hovi, P., Desai, M., Ross, M.G., Goldani, M.Z., Roseboom, T.J., and Silveira, P.P. (2012). Effects of in utero conditions on adult feeding preferences. *Journal of Developmental Origins of Health Diseases* 3, 140–152.
- Porzio, U.D., Zuddas, A., Cosenza-Murphy, D.B., and Barker, J.L. (1990). Early appearance of tyrosine hydroxylase immunoreactive cells in the mesencephalon of mouse embryos. *International Journal of Developmental Neuroscience* 8, 523–532.
- Prakash, N., and Wurst, W. (2006). Development of dopaminergic neurons in the mammalian brain. *Cellular and Molecular Life Sciences* 63, 187–206.
- Prensa, L., Giménez-Amaya, J.M., and Parent, A. (1999). Chemical heterogeneity of the striosomal compartment in the human striatum. *Journal of Comparative Neurology* 413, 603–618.
- Prins, M.L., and Hovda, D.A. (2003). Developing experimental models to address traumatic brain injury in children. *Journal of Neurotrauma* 20, 123–137.
- Prior, L.J., Eikelis, N., Armitage, J.A., Davern, P.J., Burke, S.L., Montani, J.-P., Barzel, B., and Head, G.A. (2010). Exposure to a high-fat diet alters leptin sensitivity and elevates renal sympathetic nerve activity and arterial pressure in rabbits. *Hypertension* 55, 862–868.
- Puiman, P., and Stoll, B. (2008). Animal models to study neonatal nutrition in humans. *Current Opinion Clinical Nutrition & Metabolism Care* 11, 601–606.

Pursey, K.M., Stanwell, P., Callister, R.J., Brain, K., Collins, C.E., and Burrows, T.L. (2014). Neural responses to visual food cues according to weight status: A systematic review of functional magnetic resonance imaging studies. *Frontiers in Nutrition*. 1.

Purves, D., Augustine, G.J., Fitzpatrick, D., Hall, W.C., LaMantia, A.-S., and Williams, S.M. (2005). *Neurosciences* 3<sup>rd</sup> edition.

~R~

Rada, P., Avena, N.M., and Hoebel, B.G. (2005). Daily bingeing on sugar repeatedly releases dopamine in the accumbens shell. *Neuroscience* 134, 737–744.

Radlowski, E.C., Conrad, M.S., Lezmi, S., Diger, R.N., Sutton, B., Larsen, R., and Johnson, R.W. (2014). A neonatal piglet model for investigating brain and cognitive development in small for gestational age human infants. *Plos One* 9, e97951.

Rakic, P., and Nowakowski, R.S. (1981). The time of origin of neurons in the hippocampal region of the rhesus monkey. *Journal of Comparative Neurology* 196, 99–128.

Ramamoorthy, T.G., Allen, T.-J., Davies, A., Harno, E., Sefton, C., Murgatroyd, C., and White, A. (2018). Maternal overnutrition programs epigenetic changes in the regulatory regions of hypothalamic *Pomc* in the offspring of rats. *International Journal of Obesity* 42, 1431-1444.

Ravelli, G.-P., Stein, Z.A., and Susser, M.W. (1976). Obesity in young men after famine exposure in utero and early infancy. *New England Journal of Medicine* 295, 349-353.

Ravelli, A.C.J. (1998). Glucose tolerance in adults after prenatal exposure to famine. *THE LANCET* 351, 5.

Ravelli, A.C., van der Meulen, J.H., Osmond, C., Barker, D.J., and Bleker, O.P. (1999). Obesity at the age of 50 y in men and women exposed to famine prenatally. *American Journal of Clinical Nutrition* 70, 811–816.

Remmers, F., Verhagen, L.A.W., Adan, R.A.H., and Delemarre-van de Waal, H.A. (2008). Hypothalamic neuropeptide expression of juvenile and middle-aged rats after early postnatal food restriction. *Endocrinology* 149, 3617–3625.

Reyes-Castro, L.A., Rodriguez, J.S., Charco, R., Bautista, C.J., Larrea, F., Nathanielsz, P.W., and Zambrano, E. (2012). Maternal protein restriction in the rat during pregnancy and/or lactation alters cognitive and anxiety behaviors of female offspring. *International Journal of Developmental Neuroscience* 30, 39-45.

Reynolds, S.M. (2005). Specificity in the projections of prefrontal and insular cortex to ventral striatopallidum and the extended amygdala. *Journal of Neuroscience* 25, 11757–11767.

Reynolds, S.M., and Berridge, K.C. (2001). Fear and feeding in the nucleus accumbens shell: Rostrocaudal segregation of GABA-elicited defensive behavior versus eating behavior. *Journal of Neuroscience* 21, 3261–3270.

Reynolds, C.M., Segovia, S.A., and Vickers, M.H. (2017). Experimental models of maternal obesity and neuroendocrine programming of metabolic disorders in offspring. *Frontiers in Endocrinology* 8.

Rezaiee, M., Aghaei, M., Mohammadbeigi, A., Farhadifar, F., zadeh, Ns., and Mohammadsalehi, N. (2013). Fetal macrosomia: Risk factors, Maternal, and Perinatal outcome. *Annals of Medical and Health Science Research* 3, 546.

Ribaroff, G.A., Wastnedge, E., Drake, A.J., Sharpe, R.M., and Chambers, T.J.G. (2017). Animal models of maternal high fat diet exposure and effects on metabolism in offspring: a meta-regression analysis: Maternal HFD and offspring metabolism. *Obesity Review* 18, 673–686.

Rice, D., and Barone, S. (2000). Critical periods of vulnerability for the developing nervous system: evidence from humans and animal models. *Environmental Health Perspectives* 108, 23.

- Richardus, J.H., Graafmans, W.C., Verloove-Vanhorick, S.P., and Mackenbach, J.P. (2003). Differences in perinatal mortality and suboptimal care between 10 European regions: results of an international audit. *BJOG International Journal of Obstetrics Gynaecology* *110*, 97–105.
- Riddle, R., and Pollock, J.D. (2003). Making connections: the development of mesencephalic dopaminergic neurons. *Developmental Brain Research* *147*, 3–21.
- Rivera, H.M., Kievit, P., Kirigiti, M.A., Bauman, L.A., Baquero, K., Blundell, P., Dean, T.A., Valteau, J.C., Takahashi, D.L., Frazee, T., et al. (2015). Maternal high-fat diet and obesity impact palatable food intake and dopamine signaling in nonhuman primate offspring: Maternal Obesity, Diet, and Palatable Food. *Obesity* *23*, 2157–2164.
- Roelofs, S., van Bommel, I., Melis, S., van der Staay, F.J., and Nordquist, R.E. (2018). Low birth weight impairs acquisition of spatial memory task in pigs. *Frontiers in Veterinary Science* *5*, 142.
- Rogers, P.J., and Smit, H.J. (2000). Food Craving and Food “Addiction”: A Critical Review of the Evidence From a Biopsychosocial Perspective. *Pharmacology and Behavior* *66*, 3–14.
- Roitman, M.F. (2004). Dopamine operates as a subsecond modulator of food seeking. *Journal of Neuroscience* *24*, 1265–1271.
- Roitman, M.F., Wheeler, R.A., Wightman, R.M., and Carelli, R.M. (2008). Real-time chemical responses in the nucleus accumbens differentiate rewarding and aversive stimuli. *Nature Neurosciences* *11*, 1376–1377.
- Rolls, A.A., Gurr, M.I., van Duijenvoorde, P.M., Rolls, J., and Rowe, E.A. (1986). Lactation in lean and obese rats: effect of cafeteria feeding and of dietary obesity on milk composition.
- Rolls, B.J., Roe, L.S., and Meengs, J.S. (2006). Reductions in portion size and energy density of foods are additive and lead to sustained decreases in energy intake. *American Journal of Clinical Nutrition* *83*, 11–17.
- Root, D.H., Mejias-Aponte, C.A., Zhang, S., Wang, H.-L., Hoffman, A.F., Lupica, C.R., and Morales, M. (2014). Single rodent mesohabenular axons release glutamate and GABA. *Nature Neuroscience* *17*, 1543–1551.
- Romani-Pérez, M., Lépinay, A.L., Alonso, L., Rincel, M., Xia, L., Fanet, H., Caillé, S., Cador, M., Layé, S., Vancassel, S. and Darnaudéry, M. (2017). Impact of perinatal exposure to high-fat diet and stress on response to nutritional challenges, food-motivated behaviour and mesolimbic dopamine function. *International Journal of Obesity* *41*, 502-209.
- Roseboom, T.J., Barker, D.J.P., and Bleker, O.P. (2001). Effects of prenatal exposure to the Dutch famine on adult disease in later life: an overview. *Molecular and Cellular Endocrinology* *6*.
- Rosenberg, A. (2008). The IUGR newborn. *Seminars in Perinatology* *32*, 219–224.
- Rosenberg, D.R., and Lewis, D.A. (1994). Changes in the dopaminergic innervation of monkey prefrontal cortex during late postnatal development: A tyrosine hydroxylase immunohistochemical study. *Society of Biological Psychiatry* *6*.
- Rossi, M.A., and Stuber, G.D. (2018). Overlapping brain circuits for homeostatic and hedonic feeding. *Cell Metabolism* *27*, 42–56.
- Roth, B.L. (2016). DREADDs for neuroscientists. *Neuron* *89*, 683–694.
- Rothmund, Y., Preuschhof, C., Bohner, G., Bauknecht, H.-C., Klingebiel, R., Flor, H., and Klapp, B.F. (2007). Differential activation of the dorsal striatum by high-calorie visual food stimuli in obese individuals. *NeuroImage* *37*, 410–421.
- Rubio-Navarro, L., Torrero, C., Regalado, M., and Salas, M. (2014). Analysis of the sensory and hedonic impacts of sweet and bitter tastes in perinatally underfed rats. *Journal of Behavior and Brain Science* *04*, 423–431.

Rui, L. (2014). Brain regulation of energy balance and body weights. Review in *Endocrine and Metabolic Disorders 14*.

Ryckman, K.K., Borowski, K.S., Parikh, N.I., and Saftlas, A.F. (2013). Pregnancy complications and the risk of metabolic syndrome for the offspring. *Current Cardiovascular Risk Reports 7*, 217–223.

~S~

Sakata, I., Nakamura, K., Yamazaki, M., Matsubara, M., Hayashi, Y., Kangawa, K., and Sakai, T. (2002). Ghrelin-producing cells exist as two types of cells, closed- and opened-type cells, in the rat gastrointestinal tract. *Peptides 23*, 531–536.

Saleem, T., Sajjad, N., Fatima, S., Habib, N., Ali, S.R., and Qadir, M. (2011). Intrauterine growth retardation - small events, big consequences. *Italian Journal of Pediatrics 37*, 41.

Salgado, S., and Kaplitt, M.G. (2015). The nucleus accumbens: A comprehensive review. *Stereotactic and Functional Neurosurgery 93*, 75–93.

Samocha-Bonet, D., Chisholm, D.J., Tonks, K., Campbell, L.V., and Greenfield, J.R. (2012). Insulin-sensitive obesity in humans – a ‘favorable fat’ phenotype? *Trends in Endocrinology and Metabolism 23*, 116–124.

Sampey, B.P., Vanhoose, A.M., Winfield, H.M., Freerman, A.J., Muchlbauer, M.J., Fueger, P.T., Newgard, C.B., and Makowski, L. (2011). Cafeteria diet is a robust model human metabolic syndrome with liver and adipose inflammation: Comparison to high fat diet. *Obesity, 19*, 1109-1117.

Samuelsson, A.-M., Matthews, P.A., Argenton, M., Christie, M.R., McConnell, J.M., Jansen, E.H.J.M., Piersma, A.H., Ozanne, S.E., Twinn, D.F., Remacle, C., et al. (2008). Diet-induced obesity in female mice leads to offspring hyperphagia, adiposity, hypertension, and insulin resistance: A novel murine model of developmental programming. *Hypertension 51*, 383–392.

Sanderson, C., and Murphy, S. (1981). Glutamate binding in the rat cerebral cortex during ontogeny. *Developmental Brain Research 2*, 329–339.

Saper, C.B., Chou, T.C., and Elmquist, J.K. (2002). The need to feed: Homeostatic and hedonic control of eating. *Neuron 36*, 199-211.

Satoh, N., Ogawa, Y., Katsuura, G., Hayase, M., Tsuji, T., Imagawa, K., Yoshimasa, Y., Nishi, S., Hosoda, K., and Nakao, K. (1997). The arcuate nucleus as a primary site of satiety effect of leptin in rats. *Neurosciences Letters 224*, 149–152.

Schaefer-Graf, U.M., Heuer, R., Kilavuz, Ö., Pandura, A., Henrich, W., and Vetter, K. (2002). Maternal obesity not maternal glucose values correlates best with high rates of fetal macrosomia in pregnancies complicated by gestational diabetes. *Journal of Perinatal Medicine 30*.

Schäke, H., Döcke, W.D., and Asadullah, K. (2002). Mechanisms involved in the side effects of glucocorticoids. *Pharmacology & Therapeutics 96*, 23-43.

Schmelzle, T., and Hall, M.N. (2000). TOR, a central controller of cell growth. *Cell 103*, 253–262.

Schmidt, M.V., Levine, S., Harbush, D., Alam, S., Sterlemann, V., Ganea, K., Kloet, E.R., Holsboer, F. and Müller, M.B. (2006). Metabolic signals modulate Hypothalamic-Pituitary-adrenal axis activation during maternal separation of the neonatal mouse. *Journal of Neuroendocrinology 18*, 865-874.

Schonhaut, L., Armijo, I., Schonstedt, M., Alvarez, J., and Cordero, M. (2013). Validity of the Ages and Stages Questionnaires in term and preterm infants. *Pediatrics 131*, e1468–e1474.

Schultz, W., Dayan, P., and Montague, P.R. (1997). A neural substrate of prediction and reward. *Science 275*, 1593-1599.

Schultz, W. (1998). Predictive reward signal of dopamine neurons. *Journal of Neurophysiology 80*, 1–27.

- Schultz, W. (2000). Reward processing in primate orbitofrontal cortex and basal ganglia. *Cerebral Cortex* 10, 272–283.
- Schwartz, M.W., Woods, S.C., Porte, D., Seeley, R.J., and Baskin, D.G. (2000). Central nervous system control of food intake. *Nature* 404, 661–671.
- Seeman, P., Bzowej, N.H., Guan, H.-C., Bergeron, C., Becker, L.E., Reynolds, G.P., Bird, E.D., Riederer, P., Jellinger, K., Watanabe, S., et al. (1987). Human brain dopamine receptors in children and aging adults. *Synapse* 1, 399–404.
- Selemon, L.D. (2013). A role for synaptic plasticity in the adolescent development of executive function. *Translational Psychiatry* 3, e238–e238.
- Semple, B.D., Blomgren, K., Gimlin, K., Ferriero, D.M., and Noble-Haesslein, L.J. (2013). Brain development in rodents and humans: Identifying benchmarks of maturation and vulnerability to injury across species. *Progress in Neurobiology* 106–107, 1–16.
- Sesack, S.R., and Grace, A.A. (2010). Cortico-basal ganglia reward network: Microcircuitry. *Neuropsychopharmacology* 35, 27–47.
- Shankar, K., Harrell, A., Liu, X., Gilchrist, J.M., Ronis, M.J.J., and Badger, T.M. (2008). Maternal obesity at conception programs obesity in the offspring. *American Journal of Physiology-Regulatory, Integrative and Comparative Physiology* 294, R528–R538.
- Shankar, K., Kang, P., Harrell, A., Zhong, Y., Marecki, J.C., Ronis, M.J.J., and Badger, T.M. (2010). Maternal overweight programs insulin and adiponectin signaling in the offspring. *Endocrinology* 151, 2577–2589.
- Sharma, D., Shastri, S., Farahbakhsh, N., and Sharma, P. (2016a). Intrauterine growth restriction – part 1. *Journal of Maternal Fetal Neonatal Medicine* 29, 3977–3987.
- Sharma, D., Shastri, S., and Sharma, P. (2016b). Intrauterine Growth Restriction: Antenatal and Postnatal Aspects. *Clinical Medicine Insights Pediatrics* 10.
- Sharma, D., Farahbakhsh, N., Shastri, S., and Sharma, P. (2016c). Intrauterine growth restriction – part 2. *Journal of Maternal Fetal Neonatal Medicine* 29, 4037–4048.
- Shelley, P., Martin-Gronert, M.S., Rowleson, A., Poston, L., Heales, S.J.R., Hargreaves, I.P., McConnell, J.M., Ozanne, S.E., and Fernandez-Twinn, D.S. (2009). Altered skeletal muscle insulin signaling and mitochondrial complex II-III linked activity in adult offspring of obese mice. *American Journal of Physiology-Regulatory, Integrative and Comparative Physiology* 297, R675–R681.
- Sheth, A.N., and Bhide, P.G. (1997). Concurrent cellular output from two proliferative populations in the early embryonic mouse corpus striatum. *Journal of Comparative Neurology* 383, 220–230.
- Shu, X.O., Hatch, M.C., Mills, J., Clemens, J., and Susser, M. (1995). Maternal smoking, alcohol drinking, caffeine consumption, and fetal growth: results from a prospective study. *Epidemiology* 6, 115–120.
- Sills, T.L., and Crawley, J.N. (1996). Individual differences in sugar consumption predict amphetamine-induced dopamine overflow in nucleus accumbens. *European Journal of Pharmacology* 303, 177–181.
- da Silva, A.A.M., Oliveira, M.M., Cavalcante, T.C.F., do Amaral Almeida, L.C., de Souza, J.A., da Silva, M.C., and de Souza, S.L. (2016). Low protein diet during gestation and lactation increases food reward seeking but does not modify sucrose taste reactivity in adult female rats. *International Journal of Developmental Neurosciences* 49, 50–59.
- Silveira, P.P., Agranonik, M., Faras, H., Portella, A.K., Meaney, M.J., and Levitan, R.D. (2012). Preliminary evidence for an impulsivity-based thrifty eating phenotype. *Pediatric Research* 71, 293–298.
- Simmons, R.A., Templeton, L.J., and Gertz, S.J. (2001). Intrauterine growth retardation Leads to the development of type 2 diabetes in the rat. *Diabetes* 50, 2279–2286.

- Simpson, K.A., Martin, N.M., and R. Bloom, S. (2009). Hypothalamic regulation of food intake and clinical therapeutic applications. *Arquivos Brasileiros de Endocrinologia & Metabologia* 53, 120–128.
- Small, D.M., Jones-Gotman, M., and Dagher, A. (2003). Feeding-induced dopamine release in dorsal striatum correlates with meal pleasantness ratings in healthy human volunteers. *NeuroImage* 19, 1709–1715.
- Smidt, M.P., and Burbach, J.P.H. (2007). How to make a mesodiencephalic dopaminergic neuron. *Naure. Review Neurosciences* 8, 21–32.
- Smith, A.D., and Bolam, J.P. (1990a). The neural network of the basal ganglia as revealed by the study of synaptic connedions of identified neurones. *TINS* 13.
- Smith, P.M., and Ferguson, A.V. (2008). Neurophysiology of hunger and satiety. *Developmental Disabilities Research Reviews* 14, 96–104.
- Smith, Y., Bennett, B.D., Bolam, J.P., Parent, A., and Sadikot, A.F. (1994). Synaptic relationships between dopaminergic afferents and cortical or thalamic input in the sensorimotor territory of the striatum in monkey. *Journal of Comparative Neurology* 344, 1–19.
- Somogyi, P., Bolam, J.P., and Smith, A.D. (1981). Monosynaptic cortical input and local axon collaterals of identified striatonigral neurons. A light and electron microscopic study using the golgi-peroxidase transport-degeneration procedure. *Journal of Comparative Neurology* 195, 567–584.
- Song, Y., Yu, Y., Wang, D., Chai, S., Liu, D., Xiao, X., and Huang, Y. (2015). Maternal high-fat diet feeding during pregnancy and lactation augments lung inflammation and remodeling in the offspring. *Respiratory Physiology & Neurobiology* 207, 1–6.
- South, T., and Huang, X.-F. (2008). High-fat diet exposure increases dopamine D2 receptor and decreases dopamine transporter receptor binding density in the nucleus accumbens and caudate putamen of mice. *Neurochemistry Research* 33, 598–605.
- Spear, L.P. (2000). The adolescent brain and age-related behavioral manifestations. *Neuroscience and Biobehavioral Reviews* 24, 417–463.
- Specht, L.A., Pickel, V.M., Joh, T.H., and Reis, D.J. (1981). Light-microscopic immunocytochemical localization of tyrosine hydroxylase in prenatal rat brain. I. Early ontogeny. *Journal of Comparative Neurology* 199, 233–253.
- Stanley, B.G., and Leibowitz, S.F. (1985). Neuropeptide Y injected in the paraventricular hypothalamus: a powerful stimulant of feeding behavior. *Proceedings of the National Academy of Sciences* 82, 3940–3943.
- Steffensen, S.C., Svingos, A.L., Pickel, V.M., and Henriksen, S.J. (1998). Electrophysiological characterization of GABAergic neurons in the ventral tegmental area. *Journal of Neuroscience* 18, 8003–8015.
- Stein, A.D., Rundle, A., Wada, N., Goldbohm, R.A., and Lumey, L.H. (2009). Associations of gestational exposure to famine with energy balance and macronutrient density of the diet at age 58 years differ according to the reference population used. *Journal of Nutrition* 139, 1555–1561.
- Steinberg, E.E., Boivin, J.R., Saunders, B.T., Witten, I.B., Deisseroth, K., and Janak, P.H. (2014). Positive reinforcement mediated by midbrain dopamine neurons requires D1 and D2 receptor activation in the nucleus accumbens. *PLoS ONE* 9, e94771.
- Stice, E., Spoor, S., Bohon, C., Veldhuizen, M.G., and Small, D.M. (2008). Relation of reward from food intake and anticipated food intake to obesity: A functional magnetic resonance imaging study. *Journal of Abnormal Psychology* 117, 924–935.
- Stice, E., and Burger, K. (2019). Neural vulnerability factors for obesity. *Clinical Psychology Review* 68, 38–53.
- Stocker, C.J., and Cawthorne, M.A. (2008). The influence of leptin on early life programming of obesity. *Trends in Biotechnology* 26, 545–551.

Stoeckel, L.E., Weller, R.E., Cook, E.W., Twieg, D.B., Knowlton, R.C., and Cox, J.E. (2008). Widespread reward-system activation in obese women in response to pictures of high-calorie foods. *NeuroImage* *41*, 636–647.

Stratford, T.R., and Kelley, A.E. (1997). GABA in the nucleus accumbens shell participates in the central regulation of feeding behavior. *Journal of Neuroscience* *17*, 4434–4440.

Stratford, T.R., and Kelley, A.E. (1999). Evidence of a functional relationship between the nucleus accumbens shell and lateral hypothalamus subserving the control of feeding behavior. *Journal of Neuroscience* *19*, 11040–11048.

Stuber, G.D., Hnasko, T.S., Britt, J.P., Edwards, R.H., and Bonci, A. (2010). Dopaminergic terminals in the nucleus accumbens but not the dorsal striatum corelease glutamate. *Journal of Neuroscience* *30*, 8229–8233.

Sullivan, E.L., Smith, M.S., and Grove, K.L. (2011). Perinatal exposure to high-fat diet programs energy balance, metabolism and behavior in adulthood. *Neuroendocrinology* *93*, 1–8.

Sun, J.H., Gao, Q., Zhang, J., Bao, L.H., Dong, H.M., Liang, N., Li, G.B., Li, Z.H., and Gao, Y.M. (2010). Ephrin3 induces mesostriatal dopaminergic projection to the striatum. *Biochemical Biophysical Research Communications* *400*, 194–199.

Surmeier, D.J., Eberwine, J., Wilson, C.J., Cao, Y., Stefani, A., and Kitai, S.T. (1992). Dopamine receptor subtypes colocalize in rat striatonigral neurons. *Proceedings of National Academy of Sciences* *89*, 10178–10182.

Surmeier, D.J., Ding, J., Day, M., Wang, Z., and Shen, W. (2007). D1 and D2 dopamine-receptor modulation of striatal glutamatergic signaling in striatal medium spiny neurons. *Trends in Neurosciences* *30*, 228–235.

Surmeier, D.J., Day, M., Gertler, T., Chan, S., and Shen, W. (2010). D1 and D2 dopamine receptor modulation of glutamatergic signaling in striatal medium spiny neurons. In *Handbook of Behavioral Neuroscience*, (Elsevier), pp. 113–132.

Swanson, L.W. (1982). The projections of the ventral tegmental area and adjacent regions: A combined fluorescent retrograde tracer and immunofluorescence study in the rat. *Brain Research Bulletin* *9*, 321–353.

Swanson, A.M., and David, A.L. (2015). Animal models of fetal growth restriction: Considerations for translational medicine. *Placenta* *36*, 623–630.

Szczypka, M.S., Kwok, K., Brot, M.D., Marck, B.T., Matsumoto, A.M., Donahue, B.A., and Palmiter, R.D. (2001). Dopamine production in the caudate putamen restores feeding in dopamine-deficient mice. *Neuron* *30*, 819–828.

## ~T~

Tamemoto, H., Kadowaki, T., Tobe, K., Yagi, T, Sakura, H., Hayakawa, T, Terauchi, Y, Ueki, K, Kaburagi, Y, Satoh, S., et al. (1994). Insulin resistance and growth retardation in mice lacking insulin receptor substrate-1. *Letters to Nature* *372*.

Tarazi, F.I., and Baldessarini, R.J. (2000). Comparative postnatal development of dopamine D1, D2 and D4 receptors in rat forebrain. *Int. Journal of Developmental Neurosciences* *18*, 29–37.

Taskinen, M.-R., Nikkilä, E.A., Pelkonen, R. and Sane, T. (1983). Plasma lipoproteins, lipolytic enzymes, and very low density lipoprotein triglyceride turnover in Cushing's syndrome. *Journal of Clinical Endocrinology and Metabolism* *57*, 619-626.

Teegarden, S.L., and Bale, T.L. (2007). Decreases in dietary preference produce increased emotionality and risk for dietary relapse. *Biological Psychiatry* *61*, 1021–1029.

- Teicher, M.H., Barber, N.I., Gelbard, H.A., Gallitano, A.L., Campbell, A., Marsh, E., and Baldessarini, R.J. (1993). Developmental differences in acute nigrostriatal and mesocorticolimbic system response to haloperidol. *Neuropsychopharmacology* 9, 147–156.
- Teicher, M.H., Andersen, S.L., and Hostetter, J.C. (1995). Evidence for dopamine receptor pruning between adolescence and adulthood in striatum but not nucleus accumbens. *Developmental Brain Research* 89, 167–172.
- Tepper, J.M., and Trent, F. (1993). Chapter 3 In vivo studies of the postnatal development of rat neostriatal neurons. In *Progress in Brain Research*, (Elsevier), pp. 35–50.
- Tepper, J.M., Sharpe, N.A., Koós, T.Z., and Trent, F. (1998). Postnatal development of the rat neostriatum: Electrophysiological, light- and electron-microscopic studies. *Developmental Neuroscience* 20, 125–145.
- Ter Horst, G.J., Boer, P., Lutten, G.M., and van Willigen, J.D. (1989). Ascending projections from the solitary tract nucleus to the hypothalamus. A *phaseolus vulgaris* Mectin tracing study in the rat. *Neuroscience* 31, 785–797.
- Terry, P., and Katz, J.L. (1992). Differential antagonism of the effects of dopamine D<sub>x</sub>-receptor agonists on feeding behavior in the rat. *Psychopharmacology* 109, 403–409.
- Thanos, P.K., Michaelides, M., Piyis, Y.K., Wang, G.-J., and Volkow, N.D. (2008). Food restriction markedly increases dopamine D2 receptor (D2R) in a rat model of obesity as assessed with in-vivo  $\mu$ PET imaging ([<sup>11</sup>C] raclopride) and in-vitro ([<sup>3</sup>H] spiperone) autoradiography. *Synapse* 62, 50–61.
- Thompson, A.L., and Bentley, M.E. (2013). The critical period of infant feeding for the development of early disparities in obesity. *Social Science & Medicine* 97, 288–296.
- Thompson, R.H., and Swanson, L.W. (2010). Hypothesis-driven structural connectivity analysis supports network over hierarchical model of brain architecture. *Proceedings of National Academy of Sciences* 107, 15235–15239.
- Thureen, P.J., Trembler, K.A., Meschia, G., Makowski, E.L., and Wilkening, R.B. (1992). Placental glucose transport in heat-induced fetal growth retardation. *American Journal of Physiology-Regulatory, Integrative and Comparative Physiology* 263, R578–R585.
- Tobber, P.N., Fiorillo, C.D., and Schultz, W. (2005). Adaptive coding of reward value by dopamine neurons. *Science* 307, 1642–1645.
- Tonkiss, J., Shukitt-Hale, B., Formica, R.N., Rocco, F.J., and Galler, J.R. (1990). Prenatal protein malnutrition alters response to reward in adult rats. *Physiology & Behavior* 48, 675–680.
- Torrens, C., Ethirajan, P., Bruce, K.D., Cagampang, F.R.A., Siow, R.C.M., Hanson, M.A., Byrne, C.D., Mann, G.E., and Clough, G.F. (2012). Interaction between maternal and offspring diet to impair vascular function and oxidative balance in high fat fed male mice. *PLoS ONE* 7, e50671.
- Tran, N.-T., Amarger, V., Bourdon, A., Misbert, E., Grit, I., Winer, N., and Darmaun, D. (2017). Maternal citrulline supplementation enhances placental function and fetal growth in a rat model of IUGR: involvement of insulin-like growth factor 2 and angiogenic factors. *Journal of Maternal Fetal Neonatal Medicine* 30, 1906–1911.
- Tremblay, L., Filion, M., and Be'dard, P.J. (1989). Responses of pallidal neurons to striatal stimulation in monkeys with MPTP-induced parkinsonism. *Brain Research* 498, 17–33.
- Trifilieff, P., Feng, B., Urizar, E., Winiger, V., Ward, R.D., Taylor, K.M., Martinez, D.M., Moore, H., Balsam, P.D., Simpson, E.H., and Javitch, J.A. (2013). Increasing dopamine D2 receptor expression in the adult nucleus accumbens enhances motivation. *Molecular Psychiatry* 18, 1025–1033.
- Tritsch, N.X., and Sabatini, B.L. (2012). Dopaminergic modulation of synaptic transmission in cortex and striatum. *Neuron* 76, 33–50.



Tritsch, N.X., Oh, W.-J., Gu, C., and Sabatini, B.L. (2014). Midbrain dopamine neurons sustain inhibitory transmission using plasma membrane uptake of GABA, not synthesis. *ELife* 3.

Tschöp, M., Smiley, D.L., and Heiman, M.L. (2000). Ghrelin induces adiposity in rodents. *Nature* 407, 908–913.

Tseng, K.Y. (2004a). Dopamine-glutamate interactions controlling prefrontal cortical pyramidal cell excitability involve multiple signaling mechanisms. *Journal of Neuroscience* 24, 5131–5139.

Tseng, K.Y. (2004b). Post-pubertal emergence of prefrontal cortical up states induced by D1-NMDA co-activation. *Cerebral Cortex* 15, 49–57.

Tseng, K.Y., and O'Donnell, P. (2007). D2 dopamine receptors recruit a GABA component for their attenuation of excitatory synaptic transmission in the adult rat prefrontal cortex. *Synapse* 61, 843–850.

Tukey, D.S., Ferreira, J.M., Antoine, S.O., D'amour, J.A., Ninan, I., Cabeza de Vaca, S., Incontro, S., Wincott, C., Horwitz, J.K., Hartner, D.T., et al. (2013). Sucrose ingestion induces rapid AMPA receptor trafficking. *Journal of Neuroscience* 33, 6123–6132.

Turkmen, S., Johansson, S., and Dahmoun, M. (2018). Foetal macrosomia and foetal-maternal outcomes at birth. *Journal of Pregnancy* 2018, 1–9.

Tyzio, R., Holmes, G.L., Ben-Ari, Y., and Khazipov, R. (2007). Timing of the developmental switch in GABA<sub>A</sub> mediated signaling from excitation to inhibition in CA3 rat hippocampus using gramicidin perforated patch and extracellular recordings. *Epilepsia* 48, 96–105.

## ~U~

Ungerstedt, U. (1971). Adipsia and aphagia after 6-hydroxydopamine induced degeneration of the nigro-striatal dopamine system. *Acta Physiologica Scandinava* 82, 95–122.

UNICEF (2004). Low birthweight: country, regional and global estimates (Geneva : New York: WHO ; UNICEF).

Urstadt, K.R., Kally, P., Zaidi, S.F., and Stanley, B.G. (2013). Ipsilateral feeding-specific circuits between the nucleus accumbens shell and the lateral hypothalamus: Regulation by glutamate and GABA receptor subtypes. *Neuropharmacology* 67, 176–182.

Usuda, I., Tanaka, K., and Chiba, T. (1998). Efferent projections of the nucleus accumbens in the rat with special reference to subdivision of the nucleus: biotinylated dextran amine study. *Brain Research* 797, 73–93.

Uwaezuoke, S.N. (2015). Food Preference in Toddlers: Is it influenced by Prenatal Maternal Diet? *Journal of Pregnancy and Child Health* 02.

## ~V~

Valenza, M., Steardo, L., Cottone, P., and Sabino, V. (2015). Diet-induced obesity and diet-resistant rats: differences in the rewarding and anorectic effects of d-amphetamine. *Psychopharmacology (Berl.)* 232, 3215–3226.

Val-Laillet, D., Layec, S., Guérin, S., Meurice, P., and Malbert, C.-H. (2011). Changes in brain activity after a diet-induced obesity. *Obesity* 19, 749-756.

Val-Laillet, D., Besson, M., Guérin, S., Coquery, N., Randuineau, G., Kanzari, A., Quesnel, H., Bonhomme, N., Bolhuis, J.E., Kemp, B., et al. (2017). A maternal Western diet during gestation and lactation modifies offspring's microbiota activity, blood lipid levels, cognitive responses, and hippocampal neurogenesis in Yucatan pigs. *FASEB J.* 31, 2037–2049.

Van Bockstaele, E.J., and Pickel, V.M. (1995). GABA-containing neurons in the ventral tegmental area project to the nucleus accumbens in rat brain. *Brain Research* 682, 215–221.

- Vandenhoeve, D., and Pasterkamp, R. (2008). Getting connected in the dopamine system. *Prog. Neurobiology* 85, 75–93.
- Valtcheva, S., Paillé, V., Dembitskaya, Y., Perez, S., Gangarossa, G., Fino, E., Venance, L. (2017). Developmental control of spike-timing-dependent plasticity by tonic GABAergic signaling in striatum. *Neuropharmacology* 121, 261-277.
- Vendruscolo, L.F., Gueye, A.B., Vendruscolo, J.C.M., Clemens, K.J., Mormède, P., Darnaudéry, M., and Cador, M. (2010a). Reduced alcohol drinking in adult rats exposed to sucrose during adolescence. *Neuropharmacology* 59, 388–394.
- Vendruscolo, L.F., Gueye, A.B., Darnaudéry, M., Ahmed, S.H., and Cador, M. (2010b). Sugar overconsumption during adolescence selectively alters motivation and reward function in adult rats. *PLoS ONE* 5, e9296.
- Vibert, J.-F., Sébille, A., Lavallard-Rousseau, M.-C., Boureau, F., and Mazières, L. (2011). *Neurophysiologie : de la physiologie à l'exploration fonctionnelle*. Edition 2, révisée. Elsevier Masson.
- Vickers, M.H., Breier, B.H., Cutfield, W.S., Hofman, P.L., and Gluckman, P.D. (2000). Fetal origins of hyperphagia, obesity, and hypertension and postnatal amplification by hypercaloric nutrition. *American Journal of Physiology-Endocrinology & Metabolism* 279, E83–E87.
- Vidarsdottir, H., Geirsson, R.T., Hardardottir, H., Valdimarsdottir, U., and Dagbjartsson, A. (2011). Obstetric and neonatal risks among extremely macrosomic babies and their mothers. *American Journal of Obstetrics & Gynecology* 204, 423.e1-423.e6.
- Virji, S.K. (1991). The relationship between alcohol consumption during pregnancy and infant birthweight: An epidemiologic study. *Acta Obstetric and Gynecology Scandinava* 70, 303–308.
- Volkow, N.D., and Morales, M. (2015). The brain on drugs: From reward to addiction. *Cell* 162, 712–725.
- Volkow, N.D., and Wise, R.A. (2005). How can drug addiction help us understand obesity? *Nature Neuroscience* 8, 555–560.
- Volkow, N.D., Fowler, J.S., Wang, G.-J., Hitzemann, R., Logan, J., Schlyer, D.J., Dewey, S.L., and Wolf, A.P. (1993). Decreased dopamine D2 receptor availability is associated with reduced frontal metabolism in cocaine abusers. *Synapse* 14, 169–177.
- Volkow, N.D., Wang, G.-J., Fowler, J.S., Logan, J., Hitzemann, R., Ding, Y.-S., Pappas, N., Shea, C., and Piscani, K. (1996). Decreases in dopamine receptors but not in dopamine transporters in alcoholics. *Alcoholism : Clinical and Experimental Research* 20, 1594–1598.
- Volkow, N.D., Wang, G.-J., Fowler, J.S., and Telang, F. (2008). Overlapping neuronal circuits in addiction and obesity: evidence of systems pathology. *Philosophical Transactions of the Royal Society B Biological Sciences* 363, 3191–3200.
- Volkow, N.D., Wang, G.-J., and Baler, R.D. (2011). Reward, dopamine and the control of food intake: implications for obesity. *Trends in Cognitive Sciences* 15, 37–46.
- Volkow, N.D., Wise, R.A., and Baler, R. (2017). The dopamine motive system: implications for drug and food addiction. *Nature Review Neuroscience* 18, 741–752.
- Voorn, P., Kalsbeek, A., Jorritsma-Byham, B., and Groenewegen, H.J. (1988). The pre- and postnatal development of the dopaminergic cell groups in the ventral mesencephalon and the dopaminergic innervation of the striatum of the rat. *Neuroscience* 25, 857–887.
- Vucetic, Z., Kimmel, J., Totoki, K., Hollenbeck, E., and Reyes, T.M. (2010a). Maternal high-fat diet alters methylation and gene expression of dopamine and opioid-related genes. *Endocrinology* 151, 4756–4764.
- Vucetic, Z., Totoki, K., Schoch, H., Whitaker, K.W., Hill-Smith, T., Lucki, I., and Reyes, T.M. (2010b). Early life protein restriction alters dopamine circuitry. *Neuroscience* 168, 359–370.

Vucetic, Z., Kimmel, J., Totoki, K., Hollenbeck, E., and Reyes, T.M. (2010c). Maternal high-fat diet alters methylation and gene expression of dopamine and opioid-related genes. *Endocrinology* 151, 4756-4764.

Vuguin, P. Animal models for assessing the consequences of intrauterine growth restriction on subsequent glucose metabolism of the offspring: a review. *Journal of Maternal-Fetal and Neonatal Medicine* 11, 254-257.

Vuguin, P.M. (2007). Animal models for small for gestational age and fetal programming of adult disease. *Hormone Research in Paediatrics* 68, 113-123.

Vuguin, P. (2002). Animal models for assessing the consequences of intrauterine growth restriction on subsequent glucose metabolism of the offspring: a review. *Journal of Maternal-Fetal and Neonatal Medicine* 11, 254-257.

Vuguin, P., Raab, E., Liu, B., Barzilai, N., and Simmons, R. (2004). Hepatic insulin resistance precedes the development of diabetes in a model of intrauterine growth retardation. *Diabetes* 53, 2617-2622.

## ~W~

Wajchenberg, B.L. (2000). Subcutaneous and visceral adipose tissue: their relation to the metabolic syndrome. *Endocrine Reviews* 21, 697-738.

Walker, C.-D., Naef, L., d'Asti, E., Long, H., Xu, Z., Moreau, A., and Azeddine, B. (2008). Perinatal maternal fat intake affects metabolism and hippocampal function in the offspring. *Annals of the New York Academy of Sciences* 1144, 189-202.

Wang, C.F., Billington, C.J., Levine, A.S., and Kotz, C.M. (2000). Effect of CART in the hypothalamic paraventricular nucleus on feeding and uncoupling protein gene expression: *NeuroReport* 11, 3251-3255.

Wang, G.-J., Volkow, N.D., Logan, J., Pappas, N.R., Wong, C.T., Zhu, W., Netusil, N., and Fowler, J.S. (2001). Brain dopamine and obesity. *The Lancet* 357, 354-357.

Wang, G.J., Volkow, N.D., and Fowler, J.S. (2002). The role of dopamine in motivation for food in humans : Implications for obesity. *Expert Opinion on Therapeutic Targets* 6, 601-609.

Wang, Q.-P., Guan, J.-L., Pan, W., Kastin, A.J., and Shioda, S. (2008). A diffusion barrier between the area postrema and nucleus tractus solitarius. *Neurochemical Research* 33, 2035-2043.

Wang, H.-L., Qi, J., Zhang, S., Wang, H., and Morales, M. (2015a). Rewarding effects of optical stimulation of ventral tegmental area glutamatergic neurons. *Journal of Neuroscience* 35, 15948-15954.

Wang, Y., Fu, W., and Liu, J. (2016). Neurodevelopment in children with intrauterine growth restriction: adverse effects and interventions. *Journal of Maternal Fetal and Neonatal Medicine* 29, 660-668.

Wang, Z., Roberts, A.B., Buffa, J.A., Levison, B.S., Zhu, W., Org, E., Gu, X., Huang, Y., Zamanian-Daryoush, M., Culley, M.K., et al. (2015b). Non-lethal inhibition of gut microbial trimethylamine production for the treatment of atherosclerosis. *Cell* 163, 1585-1595.

Wardlaw, T. M. (2004). *Low birthweight: Country, regional and global estimates*. United Nations Children's Fund and World Health Organization (UNICEF).

Watabe-Uchida, M., Zhu, L., Ogawa, S.K., Vamanrao, A., and Uchida, N. (2012). Whole-brain mapping of direct inputs to midbrain dopamine neurons. *Neuron* 74, 858-873.

Watson, R.E., DeSesso, J.M., Hurtt, M.E., and Cappon, G.D. (2006). Postnatal growth and morphological development of the brain: a species comparison. *Birth Defects Research B. Developmental and Reproductive Toxicology* 77, 471-484.

Watterson, K.R., Bestow, D., Gallagher, J., Hamilton, D.L., Ashford, F.B., Meakin, P.J., and Ashford, M.L.J. (2013). Anorexigenic and orexigenic hormone modulation of mammalian target of rapamycin complex 1 activity and the regulation of hypothalamic agouti-related protein mRNA expression. *Neurosignals* 21, 28-41.

- Whitaker, R.C. (2004). Predicting preschooler obesity at birth: The role of maternal obesity in early pregnancy. *Pediatrics* *114*, e29–e36.
- Whitaker, R.C., and Dietz, W.H. (1998). Role of the prenatal environment in the development of obesity. *Journal of Pediatrics* *132*, 9.
- Whitaker, K.W., Totoki, K., and Reyes, T.M. (2012). Metabolic adaptations to early life protein restriction differ by offspring sex and post-weaning diet in the mouse. *Nutrition, Metabolism & Cardiovascular Diseases* *22*, 1067–1074.
- Wigglesworth, J.S. (1964). Experimental growth retardation in the foetal rat. *Journal of Pathology and Bacteriology* *88*, 1–13.
- Wilkins-Haug, L., Roberts, D.J., and Morton, C.C. (1995). Confined placental mosaicism and intrauterine growth retardation: A case-control analysis of placentas at delivery. *American Journal of Obstetric and Gynecology* *172*, 44–50.
- Williams, G., Bing, C., Cai, X.J., Harrold, J.A., King, P.J., and Liu, X.H. (2001). The hypothalamus and the control of energy homeostasis Different circuits, different purposes. *Physiology & Behavior* *74*, 683–701.
- Williams, L., Seki, Y., Vuguin, P.M., and Charron, M.J. (2014). Animal models of in utero exposure to a high fat diet: A review. *Biochim. Biophys. Acta BBA - Molecular Basis of Disease* *1842*, 507–519.
- Wilson, C.J. (2016). The history of the basal ganglia: Cells and circuits. In *Handbook of Behavioral Neuroscience*, (Elsevier), pp. 45–62.
- Wilson, G.T. (2010). Eating disorders, obesity and addiction. *European Eating Disorders Review* *18*, 341–351.
- Wilson, C.J., and Groves, P.M. (1980). Fine structure and synaptic connections of the common spiny neuron of the rat neostriatum: A study employing intracellular injection of horseradish peroxidase. *Journal of Comparative Neurology* *194*, 599–615.
- Wirth, M.M., Olszewski, P.K., Yu, C., Levine, A.S., and Giraud, S.Q. (2001). Paraventricular hypothalamic  $\alpha$ -melanocyte-stimulating hormone and MTHL reduce feeding without causing aversive effects. *Peptides* *22*, 129–134.
- Wise, R.A. (1998). Drug-activation of brain reward pathways. *Drug and Alcohol Dependence* *51*, 13–22.
- Wise, R.A. (2004). Dopamine, learning and motivation. *Nature Review Neuroscience* *5*, 483–494.
- Wise, R.A. (2005). Forebrain substrates of reward and motivation. *Journal of Comparative Neurology* *493*, 115–121.
- Wise, R.A. (2009). Roles for nigrostriatal—not just mesocorticolimbic—dopamine in reward and addiction. *Trends in Neuroscience* *32*, 517–524.
- Wollschlaeger, K., Nieder, J., Köppe, I., and Härtle, K. (1999). A study of fetal macrosomia. *Archives of Gynecology and Obstetrics* *263*, 51–55.
- Wolstenholme, J., Rooney, D.E., and Davison, E.V. (1994). Confined placental mosaicism, IUGR, and adverse pregnancy outcome: A controlled retrospective U.K. collaborative survey. *Prenatal Diagnosis* *14*, 345–361.
- Wright, T.M., Fone, K.C.F., Langley-Evans, S.C., and Voigt, J.-P.W. (2011). Exposure to maternal consumption of cafeteria diet during the lactation period programmes feeding behaviour in the rat. *International Journal of Developmental Neuroscience* *29*, 785–793.

~X~

Xu, C., and Fan, C.-M. (2008). Expression of Robo/Slit and Semaphorin/Plexin/Neuropilin family members in the developing hypothalamic paraventricular and supraoptic nuclei. *Gene Expression Patterns* 8, 502–507.

~Y~

Yang, J., Ye, M., Tian, C., Yang, M., Wang, Y., and Shu, Y. (2013). Dopaminergic modulation of axonal potassium channels and action potential waveform in pyramidal neurons of prefrontal cortex: Dopaminergic modulation of axonal K<sup>+</sup> channels. *Journal of Physiology* 591, 3233–3251.

Yang, S.-B., Tien, A.-C., Boddupalli, G., Xu, A.W., Jan, Y.N., and Jan, L.Y. (2012). Rapamycin ameliorates age-dependent obesity associated with increased mTOR signaling in hypothalamic POMC Neurons. *Neuron* 75, 425–436.

Yano, J.M., Yu, K., Donaldson, G.P., Shastri, G.G., Ann, P., Ma, L., Nagler, C.R., Ismagilov, R.F., Mazmanian, S.K., and Hsiao, E.Y. (2015). Indigenous bacteria from the gut microbiota regulate host serotonin biosynthesis. *Cell* 161, 264–276.

Yeomans, M.R. (2006). Olfactory influences on appetite and satiety in humans. *Physiology & Behavior* 89, 10–14.

Yeomans, M.R., and Gray, R.W. (2002). Opioid peptides and the control of human ingestive behaviour. *Neuroscience & Biobehavioral Reviews* 26, 713–728.

Younoszai, M.K., Peloso, J., and Haworth, J.C. (1969). Fetal growth retardation in rats exposed to cigarette smoke during pregnancy. *American Journal of Obstetrics and Gynecology* 104, 1207–1213.

Yung, K.K.L., Bolam, J.P., Smith, A.D., Hersch, S.M., Ciliax, B.J., and Levey, A.I. (1995). Immunocytochemical localization of D1 and D2 dopamine receptors in the basal ganglia of the rat: Light and electron microscopy. *Neuroscience* 65, 709–730.

~Z~

Zahm, D.S. (2000). An integrative neuroanatomical perspective on some subcortical substrates of adaptive responding with emphasis on the nucleus accumbens. *Neuroscience & Biobehavioral Reviews* 24, 85–105.

Zahm, D.S., and Brog, J.S. (1992). On the significance of subterritories in the “accumbens” part of the rat ventral striatum. *Neuroscience* 50, 751–767.

Zahm, D.S., and Heimer, L. (1990). Two transpallidal pathways originating in the rat nucleus accumbens. *Journal of Comparative Neurology* 302, 437–446.

Zeltser, L.M. (2018). Feeding circuit development and early-life influences on future feeding behaviour. *Nature Review Neuroscience* 19, 302–316.

Zhang, Y., Proence, R., Maffei, M., Barone, M., Leopold, L, and Friedman, M. (1994). Positional cloning of the mouse obese gene and its human homologue. *Nature* 372, 425–432.

Zhang, M., and Kelley, A. (2002). Intake of saccharin, salt, and ethanol solutions is increased by infusion of a mu opioid agonist into the nucleus accumbens. *Psychopharmacology (Berl.)* 159, 415–423.

Zhang, M., and Kelley, A.E. (2000). Enhanced intake of high-fat food following striatal mu-opioid stimulation: microinjection mapping and Fos expression. *Neuroscience* 99, 267–277.

Zhang, Y., Li, N., and Yang, Z. (2010). Perinatal food restriction impaired spatial learning and memory behavior and decreased the density of nitric oxide synthase neurons in the hippocampus of adult male rat offspring. *Toxicology Letters* 193, 167–172.

- Zhang, Y., Wei, J., and Yang, Z. (2013). Perinatal undernutrition attenuates field excitatory postsynaptic potentials and influences dendritic spine density and morphology in hippocampus of male rat offspring. *Neuroscience* 244, 31–41.
- Zhao, S., Maxwell, S., Jimenez-Beristain, A., Vives, J., Kuehner, E., Zhao, J., O'Brien, C., de Felipe, C., Semina, E., and Li, M. (2004). Generation of embryonic stem cells and transgenic mice expressing green fluorescence protein in midbrain dopaminergic neurons. *European Journal of Neuroscience* 19, 1133–1140.
- Zheng, H., and Berthoud, H.-R. (2008). Neural systems controlling the drive to eat: Mind versus metabolism. *Physiology* 23, 75–83.
- Zheng, H., Corkern, M., Stoyanova, I., Patterson, L.M., Tian, R., and Berthoud, H.-R. (2003). Appetite-inducing accumbens manipulation activates hypothalamic orexin neurons and inhibits POMC neurons. *American Journal of Physiology-Regulatory, Integrative and Comparative Physiology* 284, R1436–R1444.
- Zhong, J., Chen, D.Q., Walker, M., Waspe, A., Lool, T., Piorkowska, K., Drake, J.M., and Hodale, M. (2016). An in vivo multi-modal structural template for neonatal piglets using high angular resolution and population-based whole-brain tractography. *Frontiers in Neuroanatomy* 10, 92.
- Zhou, Q.-Y., Quaife, C.J., and Palmiter, R.D. (1995). Targeted disruption of the tyrosine hydroxylase gene reveals that catecholamines are required for mouse fetal development. *Letters to Nature* 374, 640-643.
- Zhou, W., and Olsen, J. (1997). Gestational weight gain as a predictor of birth and placenta weight according to pre-pregnancy body mass index. *Acta Obstetric and Gynecology Scandona* 76, 300–307.
- Zigman, J.M., Jones, J.E., Lee, C.E., Saper, C.B., and Elmquist, J.K. (2006). Expression of ghrelin receptor mRNA in the rat and the mouse brain. *Journal of Comparative Neurology* 494, 528–548.







## ANNEXE : STAGE INTERNATIONAL DE RECHERCHE AUX PAYS-BAS

---

Lors de ma première année de thèse, j'ai eu le plaisir d'intégrer sur candidature la 6<sup>ème</sup> promotion du parcours doctoral de l'Ecole Internationale de Recherche d'Agreenium (EIR-A).

L'EIR-A permet à des doctorants de toute la France et de domaines d'expertise variés de suivre deux séminaires de formation sur les grands enjeux actuels de la recherche, de créer un partenariat scientifique et un réseau de jeunes chercheurs ainsi que de découvrir le fonctionnement professionnel de la recherche en dehors de la France. Ce parcours est valorisé par l'obtention du label d'excellence EIR-A.

Dans le cadre de l'obtention de ce label, j'ai réalisé un stage international de recherche de 3 mois aux Pays-Bas lors de ma 2<sup>ème</sup> année de thèse (du 23 juillet 2018 au 23 octobre 2018). Ce stage s'est déroulé dans le laboratoire Dept. Translational Neuroscience, UMC situé dans la ville d'Utrecht aux Pays-Bas. Il a été encadré par le Pr. Roger ADAN.

- Projet scientifique :

L'un des objectifs de ce stage était l'acquisition des connaissances théoriques et pratiques d'une technique expérimentale non maîtrisée au sein de mon laboratoire (technique de DREADDs (Boender et al., 2014)) afin de l'utiliser sur le modèle animal de RCIU. Cette technique permet de tracer et de bloquer une voie cérébrale spécifique *in vivo* chez le rat et permettrait de mieux comprendre les interactions entre les circuits de la récompense (principalement composés de neurones dopaminergiques) et les circuits homéostatiques de notre modèle. Cette technique expérimentale est très bien maîtrisée et largement utilisée au sein du laboratoire néerlandais dans lequel j'ai effectué mon stage. De plus, le Pr ADAN est un spécialiste mondial des circuits de la récompense et de la prise alimentaire.

Lors de ce stage, j'ai donc pu acquérir les connaissances théoriques et pratiques afin d'utiliser cette technique au sein de mon laboratoire. En complément de l'apprentissage de cette technique (journées d'entraînement à la chirurgie), j'ai réalisé un mini projet de recherche au sein de ce laboratoire néerlandais. Ce projet porte sur l'anorexie mentale et la contribution du réseau dopaminergique dans la peur des aliments retrouvés chez des patients souffrant d'anorexie.

L'anorexie mentale est une pathologie psychiatrique appartenant à la catégorie des troubles du comportement alimentaire. Les critères diagnostiques du DSM V sont une restriction alimentaire conduisant à un poids significativement bas, une peur intense de prendre du poids et une altération de la perception du poids ou de la forme de son corps. Cette pathologie s'accompagne de signes cliniques comme une anorexie soit une restriction alimentaire volontaire, un tri des aliments, des stratégies pour perdre du poids (sport intensif, vomissements, utilisation de laxatifs et de diurétiques,...). Il s'agit d'un problème de santé publique, elle est retrouvée chez 1% des adolescents notamment chez les jeunes filles (9 cas sur 10) et elle est associée à un fort taux de mortalité de 15-20% dû au suicide ou à la défaillance d'organes dans les cas les plus sévères (American Psychiatric Association 2013; Kaye et al., 2009; Mitchell and Crow, 2006; Papadopoulos et al., 2009).

L'apport de connaissances sur les bases physiologiques de nombreux symptômes et signes cliniques de l'anorexie mentale suggère que l'activité de certains systèmes cérébraux catécholaminiques notamment dopaminergiques peut jouer un rôle dans la physiopathologie de l'anorexie (Barry and Klawans, 1975; Södersten et al., 2015). En effet, les patients anorexiques ont un jugement altéré de la valeur dans les tâches de prise de décision comportementale (O'Hara et al., 2015). De plus, en comparaison à des individus sains, les patients souffrant d'anorexie ou rétablis de cette pathologie ont une réduction de la concentration de l'acide homovanillique (HVA, un métabolite majeur de la voie dopaminergique) dans le liquide céphalorachidien (Kaye et al., 1984, 1999) suggérant une réduction de libération de dopamine dans le cerveau.

Ces observations ont ainsi mené à la problématique suivante : Comment le système dopaminergique mésolimbique contribue t'il à l'anxiété alimentaire comme celle retrouvée dans l'anorexie mentale ?

L'hypothèse principale de travail est que cette anxiété alimentaire est sensible à une modulation dopaminergique cérébrale, notamment qu'une activation du système dopaminergique permettrait de réduire cette peur pour un aliment.

Pour vérifier cette hypothèse et répondre à la problématique, une première étude pilote a été réalisée lors de laquelle la mise au point d'un test d'anxiété alimentaire a été effectuée chez la souris. Lors de cette étude pilote, deux protocoles ont été testés : dans le premier la

peur d'un aliment palatable était induite par un choc électrique et dans le deuxième la peur de l'aliment était induite par malaise gastrique suite à une injection de chlorure de lithium. Le protocole avec choc électrique est apparu plus robuste que celui avec l'utilisation de chlorure de lithium pour induire une peur de l'aliment palatable. Dans une deuxième étude, la sensibilité de la peur pour un aliment palatable induite par le protocole de chocs électriques a été étudiée lors d'une inhibition générale (injection d'antipsychotiques type halopéridol) ou d'une activation spécifique (utilisation de la technique DREADDs pour la voie dopaminergique VTA – NAc) du réseau dopaminergique. L'analyse de ces résultats est encore en cours mais les résultats préliminaires semblent montrer que l'activation de la voie dopaminergique VTA- NAc permettrait de lever cette peur pour l'aliment. Ces travaux feront l'objet d'une prochaine publication en collaboration avec le Pr ADAN.

- Acquisition au cours du stage :

Ce stage a donc permis d'initier une collaboration internationale avec un laboratoire néerlandais dynamique qui travaille sur des thématiques proches et complémentaires des miennes. Cette collaboration pourrait aussi permettre la mise en place de projets plus ambitieux entre les deux laboratoires. En dehors de l'acquisition de pratiques expérimentales, ce stage de recherche m'a également permis de me familiariser au côté plus administratif de la recherche avec notamment la recherche et la rédaction de demandes de financements pour mon séjour à l'étranger ainsi que l'aspect logistique que requiert un séjour professionnel de plusieurs mois.

Ce stage a été l'occasion pour moi d'avoir une première expérience professionnelle dans un laboratoire en dehors de la France et ainsi d'enrichir mon réseau professionnel et de me créer des opportunités pour un éventuel post-doctorat aux Pays-Bas. J'ai pu échanger avec des chercheurs, des doctorants et techniciens travaillant sur des thématiques proches de mes travaux de thèse et découvrir le mode de fonctionnement d'un laboratoire néerlandais. J'ai pu améliorer mes capacités de communication avec la pratique de la langue anglaise (présentation de mon projet de thèse, de mon projet de stage,... lors des réunions hebdomadaires réalisées dans mon laboratoire d'accueil, suivi hebdomadaire de l'avancée de mes travaux de stage avec le Pr ADAN,...). De plus, réaliser ce stage aux Pays-Bas m'a permis de découvrir la richesse culturelle de la Hollande et constitue une véritable expérience humaine par les rencontres enrichissantes que j'ai pu y faire.

## Références bibliographiques :

- American Psychiatric Association (2013). Diagnostic and statistical manual of mental disorders (DSM-5) Vlado Jukić, Goran Arbanas.
- Barry, V.C., and Klawans, H.L. (1976). On the role of dopamine in the pathophysiology of anorexia nervosa. *Journal of Neural Transmission* 38, 107-122.
- Boender, A.J., de Long, J.W., Boekhout, L., Lujendijk, M.C.M., van der Plasse, G., Adan, R.A.H. (2014). Combined use of the canine adenovirus-2 and DREADD-technology to activate specific neural pathways in vivo. *Plos One* 9, e95392.
- Mitchell, J.E., and Crow, S. (2006). Medical complications of anorexia nervosa and bulimia nervosa. *Current Opinion in Psychiatry* 19, 438-443.
- Papadopoulos, F.C., Ekblom, A., Brandt, L., and Ekselius, L. (2009). Excess mortality, causes of death and prognostic factors in anorexia nervosa. *The British Journal of Psychiatry* 194, 10-17.
- Kaye, W.H., Elbert, M.H., Raleigh, M., and Lake, R. (1984). Abnormalities in CNS monoamine metabolism in anorexia nervosa. *Archive of General Psychiatry* 41, 350-355.
- Kaye, W.H., Frank, G.K.W., and McConaha, C. (1999). Altered dopamine activity after recovery from restricting-type anorexia nervosa. *Neuropsychopharmacology* 21, 503-506.
- Kaye, W.H., Fudge, J.L., and Paulus, M. (2009). New insights into symptoms and neurocircuit function of anorexia nervosa. *Nature Reviews Neuroscience* 10, 573-584.
- O'Hara, C.B., Campbell, I.C., and Schmidt, U. (2015). A reward-centred model of anorexia nervosa: a focused narrative review of the neurological and psychological literature. *Neuroscience and Behavioral Reviews* 52, 131-152.
- Södersten, P., Bergh, C.M., and Zandian, L.M. (2015). Dopamine and anorexia nervosa. *Neuroscience and Biobehavioral Review* 60, 26-30.







**Titre :** Impact d'une alimentation périnatale déséquilibrée sur le développement des circuits de la récompense chez le rat

**Mots clés :** DOHaD, Nutrition périnatale, Circuits de la récompense, Préférence alimentaire

**Résumé :** La période périnatale est une fenêtre critique du développement durant laquelle différents stress (nutritionnels, inflammatoires, infectieux,...) peuvent conditionner la survenue de comportements alimentaires susceptibles de favoriser le risque de troubles métaboliques à l'âge adulte. Ainsi, la composante hédonique du comportement alimentaire régulée par les circuits de la récompense pourrait être altérée. Cependant, à ce jour, peu de choses sont connues sur l'ontogénie du fonctionnement et de l'organisation de ces circuits suite à une alimentation périnatale déséquilibrée.

L'objectif de cette thèse est de déterminer chez le rat l'impact d'une dénutrition et d'une suralimentation périnatale sur (i) les préférences pour le gras (ii) l'anatomie structurale des aires dopaminergiques (iii) la signature moléculaire des circuits de la récompense (iv) les propriétés fonctionnelles de neurones du noyau accumbens (NAc), structure clé de ces circuits.

Nous avons montré que quelque soit l'alimentation périnatale déséquilibrée, celle-ci conduit à une préférence accrue pour le gras pendant l'enfance PN25 (comportement altéré), une préférence plus faible à l'adolescence PN50 (mécanismes protecteurs?) et plus de différence de préférence à l'âge adulte PN95 (mécanismes de compensation?). Ces préférences sont corrélées avec un remodelage des transcrits dopaminergiques et GABAergiques, de la composition structurale dopaminergique et des propriétés électrophysiologiques des neurones du NAc.

Une alimentation périnatale déséquilibrée impacte l'ontogénie des préférences pour le gras avec un effet à long terme sur la communication au sein des circuits de la récompense.

**Title :** Impact of an unbalanced perinatal diet on the development of the reward circuits in rat.

**Keywords :** DOHaD, Perinatal nutrition, Reward system, Food preference

**Abstract :** The perinatal period is a critical developmental window in which different stresses (nutritional, inflammatory, infectious,...) could impact the occurrence of eating disorders like to promote metabolic disorders in adulthood. Therefore, the hedonic component of food behavior ensured by the reward circuits could be altered. However, the ontogeny of the functioning and structural organization of these circuits is still poorly understood following an unbalanced perinatal diet.

The aim of this study is to determine in rats the impact of perinatal protein restriction and perinatal overeating on (i) preferences for fat (ii) structural anatomy of dopaminergic brain areas (iii) molecular signature of reward circuits (iv) functional properties of nucleus accumbens (NAc), a key structure of these circuits.

Regardless of the unbalanced perinatal diet, we have shown an increased preference for fat during childhood PN25 (altered behavior), a lower preference for fat during adolescence PN50 (protective mechanisms?) and no more differences in preference for fat at adulthood PN95 (compensation mechanisms?). Moreover, food preference could be correlated to modifications of dopaminergic and GABAergic transcripts, dopaminergic structural composition, and electrophysiological properties of NAc neurons.

To conclude, an unbalanced perinatal diet impacts ontogeny of fat preference with long-term effects on communication in the brain reward circuits.