

UNIVERSITÉ DU QUÉBEC À MONTRÉAL

AU-DELÀ DE LA SAVEUR : DÉCRYPTAGE DU RÔLE DE L'INSULA DANS LES COMPORTEMENTS  
ALIMENTAIRES

THÈSE

PRÉSENTÉE

COMME EXIGENCE PARTIELLE

DOCTORAT EN PSYCHOLOGIE

PAR

BENJAMIN HÉBERT-SEROPIAN

JANVIER 2025

UNIVERSITÉ DU QUÉBEC À MONTRÉAL  
Service des bibliothèques

Avertissement

La diffusion de cette thèse se fait dans le respect des droits de son auteur, qui a signé le formulaire *Autorisation de reproduire et de diffuser un travail de recherche de cycles supérieurs* (SDU-522 – Rév.12-2023). Cette autorisation stipule que «conformément à l'article 11 du Règlement no 8 des études de cycles supérieurs, [l'auteur] concède à l'Université du Québec à Montréal une licence non exclusive d'utilisation et de publication de la totalité ou d'une partie importante de [son] travail de recherche pour des fins pédagogiques et non commerciales. Plus précisément, [l'auteur] autorise l'Université du Québec à Montréal à reproduire, diffuser, prêter, distribuer ou vendre des copies de [son] travail de recherche à des fins non commerciales sur quelque support que ce soit, y compris l'Internet. Cette licence et cette autorisation n'entraînent pas une renonciation de [la] part [de l'auteur] à [ses] droits moraux ni à [ses] droits de propriété intellectuelle. Sauf entente contraire, [l'auteur] conserve la liberté de diffuser et de commercialiser ou non ce travail dont [il] possède un exemplaire.»

## REMERCIEMENTS

Je tiens à remercier toutes les personnes qui ont su me guider, me soutenir, et m’inspirer tout au long de ce parcours.

À mes parents, pour votre soutien indéfectible et votre amour incommensurable, sans lesquels je n’aurais jamais eu la force de traverser les défis des études supérieures en psychologie.

À mes professeurs, qui ont élargi mes horizons et nourri ma passion pour la recherche, notamment Claude Lamontagne, dont l’enthousiasme contagieux a été une source constante de motivation.

Je remercie également Hélène Plamondon, Carole Sénéchal, et Franco Lepore, qui m’ont accueilli dans leurs équipes de recherche, m’ont guidé, conseillé et soutenu, souvent sans promesse de retour. Votre générosité et votre confiance ont été inestimables.

À mes superviseurs, François Richer, Dang K. Nguyen, ainsi qu’à Olivier Boucher, superviseur non-officiel, je vous dois une gratitude immense. Olivier, tes conseils avisés, tes relectures minutieuses et nos nombreuses sessions de brainstorming ont été essentiels à l’aboutissement de cette thèse. Dang, merci de m’avoir accueilli à bras ouverts et d’avoir cru en moi dès le début, offrant des opportunités et un soutien financier crucial pour mes recherches sur l’insula. François, merci pour ta vision, ton ambition, et ta flexibilité, qui ont permis à mon rêve de devenir psychologue de se concrétiser.

À mes amis et collègues de ma cohorte en neuropsychologie – Rebekah, Jes, Avril, et David – votre présence a rendu ce chemin non seulement plus supportable et moins solitaire, mais vous l’avez aussi rendu plaisant. Je suis persuadé que nos vies demeureront interreliées au fil des prochaines décennies.

Enfin, à ma conjointe Sarah, merci pour ton soutien inconditionnel, ton inébranlable patience, et surtout, ton amour, qui ont été essentiels pour me permettre de poursuivre et d’achever ce long parcours.

Merci à vous tous d’avoir été à mes côtés.

## TABLE DES MATIÈRES

REMERCIEMENTS.....	ii
LISTE DES FIGURES.....	vii
LISTE DES TABLEAUX.....	viii
LISTE DES ABRÉVIATIONS, DES SIGLES ET DES ACRONYMES.....	ix
RÉSUMÉ .....	x
ABSTRACT .....	xii
INTRODUCTION .....	1
CHAPITRE 1 CONTEXTE THÉORIQUE.....	4
1.1 Description du cortex insulaire .....	4
1.1.1 Neuroanatomie .....	4
1.1.2 Connectivité .....	6
1.1.3 Corrélats fonctionnels d'intérêts .....	7
1.1.3.1 Cerveau viscéral .....	7
1.1.3.1.1 L'intéroception, au cœur de l'hypothèse des marqueurs somatiques.....	8
1.1.3.1.2 Perceptions intéroceptives, ou prédictions intéroceptives ? .....	12
1.1.3.2 Cortex gustatif primaire .....	15
1.1.3.3 Centre d'intégration multimodale .....	17
1.2 L'insula, au cœur des comportements alimentaires.....	17
1.2.1 Acteurs principaux sous-tendant le contrôle de l'appétit .....	17
1.2.1.1 Le circuit homéostatique .....	17
1.2.1.2 Le circuit de récompense .....	20
1.2.1.2.1 L'influence du <i>plaisir</i> .....	21
1.2.1.2.2 L'influence du <i>désir</i> .....	22
1.2.2 Un système de récompense informé par les besoins énergétiques réels .....	23
1.2.2.1 L'insula à titre de régulateur homéostatique ?.....	24
1.2.2.1.1 L'alliesthésie positive .....	25
1.2.2.1.2 L'axe viscères-cerveau à l'avant-plan des comportements alimentaires.....	26
1.2.3 Corrélats cliniques.....	29
1.2.3.1 Les troubles alimentaires et l'obésité .....	29
1.2.3.2 La dépression et l'appétit .....	31
1.2.3.3 Les troubles d'abus de substance .....	31
1.2.4 Questions en suspens .....	33
1.3 Objectifs de la thèse.....	34
1.3.1 Objectifs généraux .....	34
1.3.2 Objectifs spécifiques et justification des études.....	34

1.3.2.1 Article 1 : « Uncommon case of complete loss of hunger following an isolated left insular stroke »	34
1.3.2.2 Article 2 : « Decreased self-reported appetite following insular cortex resection in patients with epilepsy »	35
1.3.2.3 Article 3 : « Separating subjective from objective food value in the human insula: an exploratory study using intracranial EEG »	35
 CHAPITRE 2 ARTICLE 1 : « UNCOMMON CASE OF COMPLETE LOSS OF HUNGER FOLLOWING AN ISOLATED LEFT INSULAR STROKE »	 36
2.1 Abstract	38
2.2 Résumé	39
2.3 Introduction	40
2.4 Method	41
2.4.1 Case presentation	41
2.4.2 Assessment tools	43
2.5 Results	44
2.6 Discussion	44
2.7 Declarations & acknowledgments	47
2.7.1 Disclosure statement	47
2.7.2 Funding	47
2.7.3 Ethics approval and consent to participate	47
2.7.4 Consent for publication	47
 CHAPITRE 3 ARTICLE 2 : « DECREASED SELF-REPORTED APPETITE FOLLOWING INSULAR CORTEX RESECTION IN PATIENTS WITH EPILEPSY »	 48
3.1 Abstract	49
3.2 Résumé	50
3.3 Introduction	51
3.4 Method	53
3.4.1 Participants and procedure	53
3.4.2 Self-administered questionnaires	54
3.4.3 Statistical analysis	55
3.5 Results	56
3.5.1 Sample characteristics	56
3.5.2 Self-reported questionnaire results	56
3.6 Discussion	57
3.7 Declarations & acknowledgments	62
3.7.1 Ethical statement	62
3.7.2 Author contributions	62
3.7.3 Funding sources	62
3.7.4 Declaration of competing interests	63

3.7.5 Acknowledgments.....	63
3.8 Tables .....	64
CHAPITRE 4 ARTICLE 3 : « SEPARATING SUBJECTIVE FROM OBJECTIVE FOOD VALUE IN THE HUMAN INSULA: AN EXPLORATORY STUDY USING INTRACRANIAL EEG ».....	67
4.1 Abstract .....	68
4.2 Résumé.....	69
4.3 Introduction .....	70
4.4 Methods .....	73
4.4.1 Participants .....	73
4.4.2 Insular response and subjective rating to visual food stimuli.....	73
4.4.3 iEEG recording and analyses .....	74
4.4.4 Statistical analysis .....	77
4.4.4.1 Group analyses.....	77
4.4.4.2 Exploratory correlation analyses .....	77
4.5 Results .....	78
4.5.1.1 Group analyses.....	78
4.5.1.2 Exploratory correlation analyses .....	79
4.6 Discussion.....	80
4.7 Declarations & acknowledgments .....	86
4.7.1 Ethical statement .....	86
4.7.2 Author contributions.....	86
4.7.3 Funding sources .....	86
4.7.4 Declaration of competing interests .....	86
4.7.5 Acknowledgments.....	86
4.8 Tables .....	87
CHAPITRE 5 DISCUSSION GÉNÉRALE .....	92
5.1 Retour sur la nature du travail de recherche .....	92
5.2 Synthèse des résultats et discussion.....	95
5.2.1 L’insula est-elle essentielle au bon fonctionnement d’un système de régulation de l’appétit, ou joue-t-elle possiblement un rôle secondaire ?.....	95
5.2.2 Comment les fonctions de l’insula dans les comportements alimentaires sont-elles anatomiquement ségréguées ?.....	99
5.2.3 Que révèle l’examen de l’activité neuronale insulaire sur son influence sur les circuits homéostatique et hédonique ?.....	103
5.2.4 Comment les comportements alimentaires sont-ils reliés aux systèmes olfacto-gustatif, intéroceptif, hédonique, et émotionnels ? .....	107
5.2.4.1 Le système gustatif-olfactif-somesthésique .....	107
5.2.4.2 Le système intéroceptif.....	110
5.2.4.3 Le circuit de la récompense .....	112
5.2.4.4 Le traitement émotionnel.....	115

5.3	Limites .....	116
5.3.1	Généralisabilité des résultats.....	116
5.3.2	Fiabilité des données .....	117
5.4	Perspectives et applications cliniques.....	119
5.4.1	Orienter la recherche fondamentale .....	119
5.4.1.1	Explorer la valence des stimuli intéroceptifs en dehors du système de la récompense.....	119
5.4.2	Orienter les recherches translationnelles pour les troubles de l'alimentation .....	120
5.4.2.1	L'entraînement intéroceptif.....	120
5.4.2.2	Interventions de neuromodulation .....	123
5.4.3	Sensibiliser les cliniciens et optimiser le bien-être des patients .....	125
CHAPITRE 6 CONCLUSION .....		125
ANNEXE A ÉTHIQUE ET CONSENTEMENT.....		127
ANNEXE B INSTRUMENTS DE MESURE.....		147
ANNEXE C TABLEAUX SUPPLÉMENTAIRES .....		163
RÉFÉRENCES .....		169

## LISTE DES FIGURES

- Figure 1.1 Illustration du cortex insulaire. GA, gyrus accessoire; AC, gyrus antérieur court; MC, gyrus moyen court; PC, gyrus postérieur court; AL, gyrus antérieur long; PL, gyrus postérieur long; SIC, sillon insulaire central. Les divisions anatomofonctionnelles estimées sont représentées par le rouge pour l'insula antérieure, le vert pour l'insula moyenne, et le bleu pour l'insula postérieure. La figure a été adaptée à partir d'une illustration généreusement offerte par la Dre Tram Nguyen.....5
- Figure 1.2 Représentation du modèle concentrique de granularité au sein de l'insula, et de la transmission des prédictions intéroceptives selon le modèle EPIC. La portion antéroventrale est agranulaire, et la portion postéro dorsale, granulaire. Ces deux zones sont interconnectées par une zone dysgranulaire. Les régions agranulaires (incluant le CC, le CPFvm, et le COF postérieur) sont idéalement constituées pour estimer l'équilibre entre les ressources autonomiques, métaboliques et immunologiques disponibles pour le corps, et les besoins prévus du corps, basés sur les expériences antérieures. Le cortex granulaire des régions intéroceptives (insula moyenne et postérieure) est architecturalement bien adapté pour calculer et transmettre les erreurs de prédiction et pour propager les signaux d'erreur de prédiction vers les régions granulaires afin de modifier les prédictions..... 13
- Figure 1.3 Vue sagittale d'un cerveau de rat montrant les systèmes cérébraux de *plaisir* et de *désir*. Le désir est généré par les systèmes dopaminergiques mésolimbiques qui prennent naissance dans le mésencéphale et projettent vers diverses structures limbiques (en vert) pour générer une saillance motivationnelle. Le plaisir est médié par des foyers hédoniques (en rouge) où les effets des opioïdes, de l'orexine, des endocannabinoïdes et de l'optogénétique augmentent les expressions orofaciales positives en réponse au goût du sucre. En comparaison, les mêmes manipulations au sein des foyers de suppression de la réponse hédonique (en bleu) neutralisent les réactions de plaisir envers le sucre. Figure et description adaptée de la Fig. 1 de Morales et Berridge (2020), reproduite avec l'autorisation des auteurs..... 22
- Figure 1.4 Les voies haute et basse de la récompense alimentaire. Les signaux de récompense subliminaux (voie bleue) sont générés lors du métabolisme des nutriments dans l'intestin et sont transmis au rhombencéphale, au mésencéphale et au striatum. Le goût, la somesthésie et l'olfaction rétronasale (voies rouges) voyagent à travers les nerfs crâniens 5, 7, 9 et 10 jusqu'au cortex sensoriel et sont intégrés comme percepts de saveur dans l'insula. Les informations sensorielles de la voie haute et les signaux de récompense de la voie basse convergent dans l'insula, et les zones corticales de haut niveau (zones violettes) exercent des influences supplémentaires pour régir le choix alimentaire. Figure et description adaptée de la Fig. 9 de l'article de De Araujo et al. (2020), reproduite avec l'autorisation des auteurs..... 27
- Figure 2.1 (a) Diffusion-weighted MRI illustrating the isolated left posterior insular stroke on the day of admission of the patient (axial view). (b) T2-weighted MRI illustrating the isolated left posterior insular stroke 18 months post-injury..... 42
- Figure 3.1 Overlap of resections conducted within the insular group. The colour bar indicates the number of overlapping cases at each voxel. Maximal lesion overlap is found in the right insular cortex. .... 54
- Figure 4.1 Grand averages of epochs comparing (a) food against non-food stimuli in the hungry condition, and (b) hungry against satiated conditions in response to food images..... 76



## LISTE DES TABLEAUX

Tableau 3.1 Demographic and surgery-related characteristics of the final study sample (N = 39) .....	65
Tableau 3.2 Fisher’s exact test examining between-group differences on categorical questions (yes/no) of the CEHEQ (N = 39) .....	65
Tableau 3.3 T-tests comparing the scores from insular patients who reported appetite changes against those who did not on mental health, weight, exercise, taste, smell, and visceral functions (N = 17) .....	66
Tableau 4.1 Descriptive characteristics of the study participants (N = 8) .....	87
Tableau 4.2 Results of the paired sample T-tests comparing mean amplitudes of insular response to food and non-food stimuli (N = 60) .....	88
Tableau 4.3 Results of the paired sample T-tests comparing the magnitude of insular response according to prandial state (N = 60) .....	88
Tableau 4.4 Comparison of amplitudes (M, SD) across anatomical locations and according to experimental conditions (N = 60) .....	89
Tableau 4.5 Crosstabulations examining the association between study variables and the occurrence of significant correlations relating brain activity to subjective ratings (hunger and palatability ratings on 5-point bipolar Likert scales) .....	90
Tableau 4.6 Crosstabulations examining the association between several study variables and the occurrence of significant correlations relating brain activity to nutritional value (fat/100g, carbs/100g, fat total, carb total, calorie total) .....	91

## LISTE DES ABRÉVIATIONS, DES SIGLES ET DES ACRONYMES

ATV	Aire tegmentale ventrale
AVC	Accident vasculaire cérébral
CC	Cortex cingulaire
CCK	Cholecystokinine
COF	Cortex orbitofrontal
CPF	Cortex préfrontal
CPFdm	Cortex préfrontal dorsomédian
CPFvm	Cortex préfrontal ventromédian
EEGi	Électroencéphalographie intracrânienne
EPIC	<i>Embodied Predictive Interoception Coding</i>
GLP-1	<i>Glucagon-like peptide-1</i>
IRMf	Imagerie par résonance magnétique fonctionnelle
NAc	Noyau accumbens
NPB	Noyau parabrachial
NTS	Noyau du tractus solitaire
PV	Pallidum ventral
PYY	Peptide tyrosine-tyrosine
STMr	Stimulation magnétique transcrânienne répétitive
STMp	Stimulation magnétique transcrânienne profonde

## RÉSUMÉ

Par l'entremise d'études de lésions et des enregistrements électriques directs au sein du cortex insulaire, cette thèse vise à approfondir la compréhension du rôle de l'insula dans la régulation des comportements alimentaires. Ce travail de recherche s'est articulé autour de trois études principales.

La première examine un cas unique de perte totale d'appétit suivant un AVC affectant spécifiquement l'insula moyenne et postérieure gauche, un phénomène rarement documenté auparavant. Cette observation a permis de mettre en lumière les processus par lesquels l'insula régule la consommation alimentaire en intégrant sensations gustatives, perception interne et plaisir des aliments pour influencer l'appétit. La deuxième étude s'est concentrée sur l'analyse des changements dans l'appétit et les comportements alimentaires chez des patients épileptiques ayant subi une cortectomie operculoinsulaire ( $n = 17$ ) réalisée pour traiter leur épilepsie pharmacorésistante. Des questionnaires rétrospectifs autorapportés ont été utilisés pour recueillir des données sur l'expérience alimentaire avant et après la chirurgie, tout en comparant les patients insulaires à un groupe témoin dont la chirurgie de l'épilepsie impliquait le lobe temporal ( $n = 22$ ). Ces données ont révélé des modifications significatives de l'appétit chez la majorité des patients insulaires, et dans une proportion significativement plus grande qu'au sein du groupe témoin, offrant une nouvelle perspective sur le rôle de l'insula dans les mécanismes de régulation alimentaire. La troisième étude a employé l'électroencéphalographie intracrânienne (EEGi) pour examiner en détail l'activité de l'insula sous forme de potentiels évoqués, en réponse à des stimuli alimentaires. Cette étude a été réalisée auprès de patients épileptiques ( $N = 8$ ) dont l'insula était implantée dans le cadre d'une évaluation préchirurgicale de leur épilepsie pharmacorésistante. Cette approche a fourni des observations directes de l'activité neuronale en réponse à des images de nourriture, différenciant les réponses liées aux caractéristiques nutritionnelles objectives des aliments et celles associées à des évaluations subjectives. Cette étude a également permis de distinguer les réponses des différentes sous-régions de l'insula, et de mettre de l'avant l'influence de l'état de faim sur l'activité de l'insula, soulignant l'importance de l'homéostasie dans la modulation des réponses neuronales.

Globalement, les résultats de ces études enrichissent significativement notre compréhension de l'intégration par l'insula des signaux intéroceptifs. Ils démontrent que même des lésions unilatérales peuvent provoquer des changements substantiels dans l'appétit et les comportements alimentaires, appuyant la notion d'un rôle central pour cette région cérébrale dans la régulation de l'équilibre énergétique et alimentaire. En outre, les observations directes des dynamiques neuronales de l'insula contribuent à une meilleure compréhension des mécanismes préingestifs et du rôle de l'insula dans la réponse homéostatique.

En conclusion, cette recherche met en évidence le rôle crucial de l'insula dans les comportements alimentaires. Les implications pour la recherche future sont importantes, ouvrant des perspectives pour le traitement des troubles alimentaires et l'obésité, et enrichissant notre compréhension des mécanismes neuronaux sous-jacents aux comportements alimentaires.

**Mots-clés :** Insula, comportements alimentaires, lésions cérébrales, électroencéphalographie intracrânienne, faim, satiété, régulation homéostatique, neurosciences comportementales.

## ABSTRACT

This thesis aims to deepen our understanding of the insula's role in regulating eating behaviours by exploring the impacts of insular lesions on appetite and food responses, as well as the insula's specific neural responses to food stimuli, through lesion studies and direct electrical recordings.

Our research was structured around three main studies. The first examined a unique case of total appetite loss following a stroke affecting specifically the left middle and posterior insula, a phenomenon rarely documented before. This observation allowed us to highlight the processes by which the insula regulates food consumption by integrating taste sensations, internal perception, and food pleasure to influence appetite. The second study focused on analyzing changes in appetite and eating behaviours in epileptic patients who underwent operculoinsular cortectomy ( $n = 17$ ) to treat their drug-resistant epilepsy. Retrospective self-reported questionnaires were used to collect data on food experience before and after surgery, while comparing insular patients to a control group whose epilepsy surgery involved the temporal lobe ( $n = 22$ ). These data revealed significant changes in appetite among most insular patients, and in a significantly larger proportion than in the control group, providing new insights into the role of the insula in food regulation mechanisms. The third study employed intracranial electroencephalography (iEEG) to examine in detail the insula's activity in the form of evoked potentials, in response to food stimuli. This study was carried out in epileptic patients whose insula was implanted as part of a pre-surgical evaluation of their drug-resistant epilepsy. This approach provided direct observations of neuronal activity in response to food images, differentiating responses related to the objective nutritional characteristics of foods and those associated with subjective evaluations. This study also distinguished the responses of different subregions of the insula and highlighted the influence of hunger state on insula activity, underscoring the importance of homeostasis in modulating neuronal responses.

Overall, the results of these studies significantly enrich our understanding of the insula's integration of interoceptive signals. They demonstrate that even unilateral lesions can cause substantial changes in appetite and eating behaviours, confirming the central role of

this brain region in regulating energy and food balance. Moreover, direct observations of the insula's neuronal dynamics contribute to a better understanding of pre-ingestive mechanisms and the role of the insula in homeostatic response.

In conclusion, this research highlights the crucial role of the insula in eating behaviours. The implications for future research are significant, opening perspectives for the treatment of eating disorders and obesity, and enriching our understanding of the neural mechanisms underlying eating behaviours.

**Keywords:** Insula, eating behaviours, brain lesions, intracranial electroencephalography, hunger, satiety, homeostatic regulation, behavioural neuroscience.

## INTRODUCTION

L'insula est une région du cortex cérébral dissimulée au creux de la fissure Sylvienne, et cet accès restreint a contribué à en faire l'une des régions les moins comprises du cerveau (Flynn, 1999). Toutefois, de récentes avancées en neuroimagerie ont permis la découverte d'un rôle central de l'insula dans le traitement d'informations cognitives, émotionnelles, gustatives et en provenance du corps (Kurth, Zilles, et al., 2010).

Si la recherche a démontré avec conviction que l'insula est impliquée dans le traitement d'informations liées à la consommation de nourriture, notre compréhension des mécanismes sous-jacents demeure embryonnaire (S. Frank et al., 2013). Plusieurs pistes de recherche suggèrent que l'information intéroceptive — ces signaux en provenance du corps — influence notre comportement par le biais d'un système qui vise à prédire un gain ou une perte potentielle (Bechara & Damasio, 2005; Damasio, 1994). Cette intégration des sensations intéroceptives informerait divers processus de haut niveau sous-tendant les comportements motivés, dont ceux liés à la consommation de nourriture. Chez le rat et le primate, cette hypothèse est appuyée par d'intéressants travaux de recherche où sont employées des techniques d'investigation approfondies, dont l'enregistrement neuronal intracrânien, l'optogénétique, et l'imagerie par microscopie à deux photons, des méthodes qui ne sont pas applicables ou sont rarement utilisées chez l'humain en raison de leur caractère invasif et des risques qu'elles comportent. Conséquemment, la très grande majorité des études s'intéressant au rôle de l'insula dans les comportements alimentaires — terme désignant les habitudes et les pratiques concernant la manière dont les individus choisissent, consomment et utilisent les aliments — emploient l'imagerie par résonance magnétique fonctionnelle (IRMf), qui, malgré les avancées technologiques, demeure une technique limitée sur le plan de la résolution spatiotemporelle.

Bien que de nombreuses conclusions issues des études employant un modèle animal permettent d'élucider le fonctionnement du cerveau humain par analogie, il demeure que l'insula est une région du néocortex qui présente des différences étonnantes entre les espèces, présumément en raison de son évolution relativement récente (Small, 2010). Par exemple, si la localisation précise du cortex gustatif primaire est solidement établie depuis les années 90' chez le primate, un débat persiste pour déterminer sa localisation analogue chez l'humain, malgré plus de 25 ans de recherche à ce sujet. En outre, vu l'étendue des fonctions associées au cortex insulaire, et compte tenu de son rôle intégratif, il ne s'agit pas

d'une exagération que de statuer qu'une zone donnée au sein de l'insula peut être associée au traitement gustatif, somatosensoriel, attentionnel, viscéral et émotionnel (Avery, Gotts, et al., 2017; Avery et al., 2020; Quabs et al., 2022; Uddin et al., 2017). Conséquemment, tout comme chez l'animal, pour pousser notre compréhension du rôle de l'insula humaine au sein des comportements alimentaires, des techniques à plus haute résolution temporelle et spatiale sont requises que celle offerte par l'IRMf.

Au courant de la dernière décennie, notre équipe de recherche a démontré que l'insula constitue le foyer épileptique chez un nombre non négligeable de patients aux prises avec une épilepsie pharmacorésistante qui, grâce à de récentes avancées médicales, peut aujourd'hui être traitée chirurgicalement avec un haut taux de succès (Bouthillier et al., 2019a, 2019b; Nguyen, Nguyen, Malak, & Bouthillier, 2009; Nguyen, Nguyen, Malak, Leroux, et al., 2009). L'accès à une population de patients ayant subi une telle chirurgie, ainsi qu'à ceux dont l'insula a été implantée dans le cadre de leur évaluation préopératoire, offre une opportunité exceptionnelle d'étudier les impacts fonctionnels des lésions insulaires et les réponses neuronales de cette région en réponse à des stimuli alimentaires. Cela permet ainsi d'approfondir notre compréhension des multiples fonctions de l'insula.

Ce projet doctoral présente trois études distinctes pour approfondir notre compréhension du rôle de l'insula dans la régulation des comportements alimentaires. La première étude se penche sur un cas unique d'anorexie totale à la suite d'un accident vasculaire cérébral (AVC) affectant spécifiquement l'insula moyenne et postérieure gauche. Une telle perte totale d'appétit consécutivement à un AVC insulaire était un phénomène jusqu'alors non documenté. Cette découverte a pavé la voie à une enquête plus large, employant elle aussi un modèle d'étude lésionnelle. Celle-ci a été réalisée auprès de patients épileptiques ayant subi une résection de l'insula, et a permis d'investiguer de façon détaillée l'impact de telles lésions sur l'appétit et sur d'autres dimensions des comportements alimentaires, incluant les perceptions intéroceptives, gustatives, tout en considérant l'influence de variables confondantes telles que le fonctionnement émotionnel et le mode de vie. La troisième étude se distingue par son utilisation de potentiels évoqués dérivés d'enregistrements d'EEGi pour examiner les réactions du cortex insulaire à des stimuli alimentaires chez des candidats à la chirurgie de l'épilepsie, implantés d'électrodes intracérébrales dans le cadre de leur bilan préopératoire. Cette approche unique offre une occasion précieuse d'observer directement l'activité neuronale dans des régions profondes comme l'insula, contribuant ainsi à une meilleure compréhension des mécanismes préingestifs et du rôle de l'insula dans la régulation des comportements alimentaires sur la base de l'état homéostatique. En exploitant des paradigmes de



recherche rarement accessibles chez l'humain, globalement, ces trois études viennent enrichir significativement notre savoir sur le rôle de l'insula dans la régulation des comportements alimentaires.

Cette thèse par articles se structure en cinq chapitres clés. Le premier pose les bases en détaillant le contexte théorique qui sous-tend les trois études. Il offre un aperçu exhaustif de la littérature existante sur l'insula, son importance dans la régulation des comportements alimentaires, et identifie les lacunes spécifiques que ce travail de recherche vise à combler, en précisant les objectifs concrets de chaque étude réalisée. Les chapitres deux, trois, et quatre présentent les trois études empiriques précédemment abordées. Ces articles sont présentés en anglais, tels qu'ils ont été publiés ou soumis pour publication auprès des différents journaux scientifiques. Chacun de ces trois chapitres inclut un contexte théorique spécifique, la description approfondie des méthodologies employées, des résultats obtenus, et leur interprétation. Enfin, au cinquième chapitre, la conclusion synthétise les principales découvertes de la thèse, reflétant sur l'importance des résultats obtenus pour la compréhension du rôle de l'insula dans la régulation des comportements alimentaires. Après avoir reconnu les forces et les limites des études menées, une discussion finale aborde les applications cliniques potentielles, ainsi que les perspectives futures.

# CHAPITRE 1

## CONTEXTE THÉORIQUE

Dans ce chapitre, le rôle et les caractéristiques du cortex insulaire sont présentés, en débutant par une exploration concise de sa neuroanatomie macro- et microscopique, suivi d'un aperçu de l'étendue de sa connectivité avec diverses régions cérébrales. L'examen des corrélats fonctionnels de l'insula met ensuite en évidence son importance cruciale au sein du cerveau viscéral et en tant que cortex gustatif primaire, des éléments clés pour déchiffrer les mécanismes sous-tendant son influence sur les comportements alimentaires. Avant d'approfondir le sujet de l'appétit, son statut de centre d'intégration multimodale est également abordé, soulignant sa fonction première comme plateforme intégrative et associative. La discussion évolue ensuite vers une revue des principaux acteurs impliqués dans la modulation de l'appétit, suivie par une analyse détaillée de l'impact de l'insula sur les comportements alimentaires, incluant son interaction avec le système de contrôle homéostatique, le phénomène d'alliesthésie positive, et son rôle dans l'évaluation de la valeur nutritive des aliments. Ensuite, l'exploration du rôle de l'insula dans les comportements alimentaires à travers le prisme de son fonctionnement altéré permet d'approfondir notre compréhension des processus impliqués. En conclusion, les objectifs généraux de la thèse ainsi que les objectifs spécifiques de chacun des trois articles scientifiques sont développés, offrant ainsi un aperçu structuré du raisonnement sous-tendant les recherches entreprises.

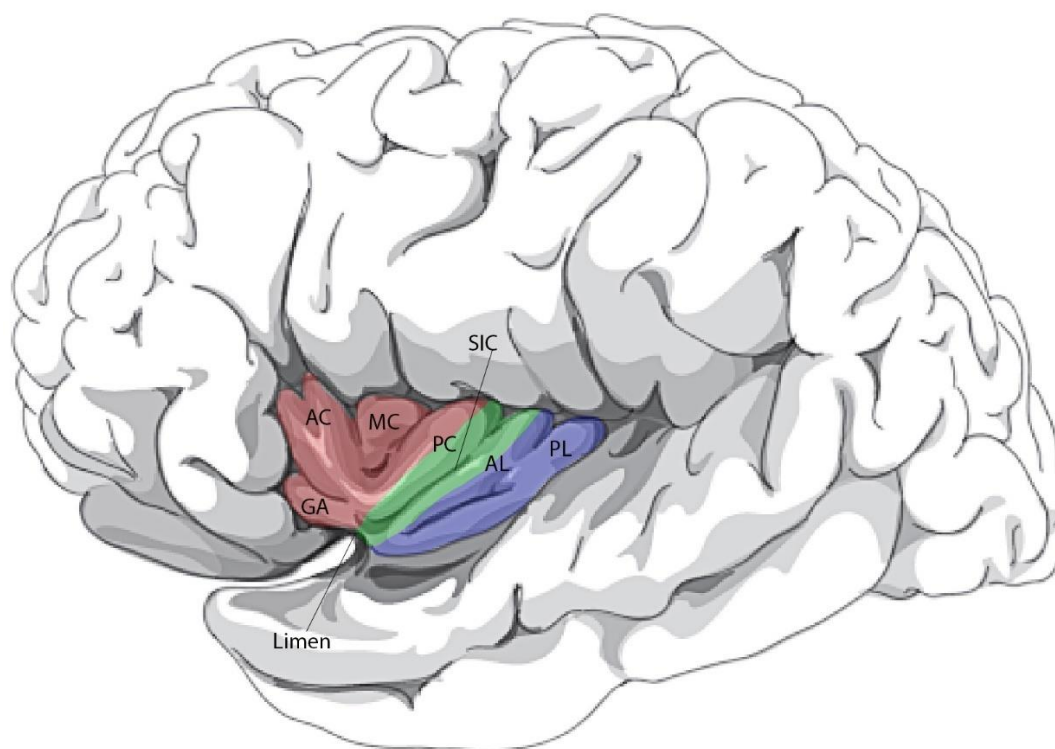
### 1.1 Description du cortex insulaire

#### 1.1.1 Neuroanatomie

L'insula, dérivant du latin pour « île », porte bien son nom compte tenu de son emplacement, dissimulé dans les profondeurs de la fissure Sylvienne, à l'intersection des opercules frontal, temporal, et pariétal. Plus médialement, l'insula est bordée par l'épais tractus de fibres blanches de la capsule extrême, ajoutant à son caractère insulaire. Ainsi enveloppée par ces structures corticales avoisinantes, l'insula reste invisible du point de vue externe, ce qui en a fait une région peu explorée, voire une *terra incognita* aux yeux des anatomistes (Penfield & Rasmussen, 1950). Johann Christian Reil, un anatomiste et psychiatre du 18<sup>e</sup> siècle, fut le premier à en fournir une description exhaustive, lui valant parfois le surnom d'« île de Reil » (Binder et al., 2007). L'insula, traditionnellement considérée comme une structure paralimbique (Augustine, 1996), est également qualifiée de cinquième lobe du cerveau en raison de son importance fonctionnelle et de son rôle distinct par rapport aux quatre lobes principaux.

Le cortex insulaire est structuré autour du sillon central, le divisant en deux sous-régions distinctes. La région antérieure est généralement constituée de trois gyri courts, tandis que la région postérieure se compose de deux gyri longs. Certains individus possèdent également un gyrus accessoire, situé à l'extrémité antérodorsale. En raison des propriétés structurelles, fonctionnelles et de connectivité distinctes de cette région, plusieurs chercheurs distinguent aussi un aspect additionnel de l'insula, soit l'insula moyenne (*mid-insula*), qui fait vaguement référence à la région étroite jouxtant chaque côté du sillon insulaire central, couvrant la moitié du gyrus insulaire court postérieur et la moitié du long gyrus insulaire antérieur, sur le plan vertical (Avery et al., 2020; Avery, Powell, et al., 2017; Cerliani et al., 2012; Cloutman et al., 2012; Paulus & Khalsa, 2021; Tan et al., 2018). Ces circonvolutions, disposées radialement, convergent vers un apex dans la portion antéroventrale, fréquemment désigné sous le nom de limen insulae (Flynn, 1999).

Figure 1.1 Illustration du cortex insulaire. GA, gyrus accessoire; AC, gyrus antérieur court; MC, gyrus moyen court; PC, gyrus postérieur court; AL, gyrus antérieur long; PL, gyrus postérieur long; SIC, sillon insulaire central. Les divisions anatomofonctionnelles estimées sont représentées par le rouge pour l'insula antérieure, le vert pour l'insula moyenne, et le bleu pour l'insula postérieure. La figure a été adaptée à partir d'une illustration généreusement offerte par la Dre Tram Nguyen.



Sur le plan microscopique, l'insula est une composante du néocortex, caractérisée par jusqu'à six couches de cellules organisées en strates. Les premiers travaux histologiques sur l'insula, réalisés chez le singe rhésus, ont révélé une distinction nette entre une région antérieure agranulaire et une région postérieure riche en cellules granulaires (Mesulam & Mufson, 1985). Des études postmortem ont confirmé l'existence de ce principe cytoarchitectonique superordonné chez l'humain, et ont permis le développement d'un nouveau modèle concentrique (voir Figure 1.2, p. 13). En effet, nous savons désormais que la zone antéroventrale est exclusivement agranulaire tandis que la zone postérodorsale est densément granulaire, et que ces deux aires sont interconnectées par une zone de transition dysgranulaire (Kurth, Eickhoff, et al., 2010; Quabs et al., 2022; Shura et al., 2014). La différenciation entre les couches cellulaires est moins prononcée dans la région antéroventrale et atteint son apogée dans la région postérodorsale. Cette organisation se reflète également dans la distribution des fibres myélinisées, avec une concentration maximale observée dans la région postérieure (Flynn, 1999). Fait intéressant, l'insula antérieure de l'humain abrite des neurones de von Economo – souvent associés à des processus cognitifs complexes nécessitant une communication rapide (Hodge et al., 2020) –, qui se font remarquer par leur absence chez le macaque (Allman et al., 2011).

### 1.1.2 Connectivité

L'insula est une région cérébrale hautement interconnectée, la majorité de ses fibres étant réciproques (Flynn, 1999). De récents travaux réalisés au sein de notre groupe de recherche ont employé des techniques avancées de tractographie auprès de 47 participants en santé, révélant une connectivité prononcée de l'insula avec de multiples régions sous-corticales, notamment le thalamus, le putamen, l'hippocampe, le globus pallidus, le noyau caudé, l'amygdale, le noyau accumbens (NAc) et le cortex cingulaire (CC) antérieur (Ghaziri et al., 2018). Sur le plan cortico-cortical, l'insula établit des liens avec le lobe frontal, dont l'aire de Broca, le cortex orbitofrontal (COF), les aires motrices primaire et supplémentaire, et l'operculum frontal. Le lobe temporal est lui aussi fortement connecté à l'insula, dont au niveau du cortex auditif, de l'aire de Wernicke, du gyrus fusiforme, et de l'operculum temporal. En ce qui a trait au lobe pariétal, on observe des connexions avec les gyri supramarginal et angulaire, le précuneus, le cortex somatosensoriel, ainsi que l'operculum pariétal. Finalement, au niveau occipital, on note des connexions entre autres avec le cuneus et le gyrus lingual (Ghaziri et al., 2017).

Bien qu'une analyse détaillée des patrons de connectivité selon les sous-régions anatomiques de l'insula dépasse le cadre de cette introduction, il convient de souligner certaines distinctions importantes : l'insula

antérieure est préférentiellement connectée au COF, au cortex frontal inférieur et au cortex temporal antérieur, tandis que l'insula postérieure présente de fortes connexions avec les régions motrices, somatosensorielles et auditives (Cloutman et al., 2012; Flynn, 1999). Des différences interhémisphériques ont aussi été rapportées sur le plan de la connectivité, mais davantage de recherches sont requises pour statuer de façon claire sur celles-ci (Jakab et al., 2012). Au sein même de l'insula, un biais de connexion antérieur-vers-postérieur a été démontré chez le singe (Mesulam & Mufson, 1982), une tendance absente chez l'humain, où toutes les régions apparaissent connectées de façon plutôt réciproque (Almashaikhi, Rheims, Ostrowsky-Coste, et al., 2014).

### 1.1.3 Corrélats fonctionnels d'intérêts

#### 1.1.3.1 Cerveau viscéral

Dans la littérature médicale du milieu du XXe siècle, les travaux de Bonin & Bailey (1947) soulignaient déjà l'énigmatique nature de l'insula, dont les fonctions et connexions demeuraient largement méconnues. Ce constat peut être attribué à la localisation profonde de l'insula dans le cerveau, ce qui la rend moins susceptible d'être affectée par des traumatismes crâniens de façon isolée (Ibañez et al., 2010). De manière similaire, étant donné que l'insula est vascularisée par l'artère cérébrale moyenne, les accidents vasculaires cérébraux ciblant exclusivement cette région sont exceptionnels (Cereda et al., 2002), limitant ainsi les opportunités d'étudier les effets post-lésionnels sur ses fonctions.

Une percée significative dans la compréhension de l'insula a été réalisée par le neurochirurgien Wilder Penfield de l'Institut Neurologique de Montréal, grâce à ses interventions de stimulation corticale durant des opérations liées à l'épilepsie. La stimulation de la partie inférieure du cortex insulaire avait alors provoqué des réactions viscérales telles que des douleurs abdominales, des sensations de nausée et des perceptions de mouvement gastro-intestinal, ainsi que des sensations somesthésiques (Penfield & Faulk, 1955). Ces résultats ont contribué à la conception d'un rôle déterminant de l'insula au sein du « cerveau viscéral ». Des études plus récentes de stimulation corticale ont d'ailleurs confirmé les observations de Penfield (Almashaikhi, Rheims, Jung, et al., 2014; Isnard et al., 2004; Stephani et al., 2011), en plus d'identifier d'autres types de réponses, et de spécifier les régions associées au traitement viscéral. En effet, la stimulation des régions les plus caudales de l'insula (gyrus postérieur long) est associée à des symptômes somesthésiques ainsi que thermo- et nociceptifs, tandis que des sensations viscérosensorielles sont élicitées lors de la stimulation du gyrus antérieur long avoisinant.

Le concept selon lequel les humains perçoivent les informations relatives à leur milieu interne est ancien, mais c'est Sherrington qui a introduit le terme d'intéroception en 1906, désignant l'ensemble des sens permettant de transformer ces signaux corporels en une représentation intégrée de l'état somatique (Levine, 2007). Les approches modernes de l'intéroception la décrivent comme un processus complexe d'interprétation et d'intégration des stimuli internes et externes, englobant la perception de la douleur, de la température, des sensations liées aux viscères, muscles et articulations, de l'activité vasomotrice, de la gustation, ainsi que de la faim et de la soif (Carvalho & Damasio, 2021). La recherche a établi une distinction claire entre plusieurs dimensions de l'intéroception : la *précision* intéroceptive, mesurée par des paradigmes objectifs évaluant la capacité à détecter des sensations intérieures (souvent à travers des tâches de perception des battements cardiaques), et la *sensibilité* intéroceptive, plus fréquemment étudiée pour des raisons pratiques, qui se réfère à la perception subjective qu'un individu a de ses expériences intéroceptives, évaluée via des questionnaires. La *conscience* intéroceptive, quant à elle, désigne le degré de cohérence entre ces deux dimensions (Garfinkel et al., 2015).

Les signaux intéroceptifs sont véhiculés par une vaste gamme de récepteurs, y compris les chimio-, osmo-, gluco-, mécano- et barorécepteurs. Ceux-ci voyagent ensuite via un réseau étendu de fibres ascendantes, notamment le nerf vague, atteignant des régions cérébrales dédiées au traitement de ces informations. Le noyau du tractus solitaire (NTS), situé dans le tronc cérébral, sert de première étape majeure pour ces signaux, qui sont ensuite transmis via le thalamus à d'autres aires cérébrales clés, y compris l'hypothalamus, l'hippocampe, l'amygdale et les cortex somatosensoriel, cingulaire et orbitofrontal, avec une importance particulière accordée à l'insula (Berntson & Khalsa, 2021; Suksasilp & Garfinkel, 2022), qui reçoit la quasi-totalité des signaux corporels (Flynn, 1999; Stephani et al., 2011).

#### 1.1.3.1.1 L'intéroception, au cœur de l'hypothèse des marqueurs somatiques

Selon l'hypothèse influente des marqueurs somatiques formulée par Damasio en 1994, les sentiments (*feelings*), qui constituent le socle des émotions, sont le résultat d'une interprétation constante – largement inconsciente – du paysage somatique, et de la perturbation de ce dernier. Damasio postule que la modification de l'état physiologique par un objet au potentiel émotionnel (p. ex., un stimulus gustatif, une lésion de l'enveloppe corporelle, un contact chaleureux, etc.) est détectée par le système intéroceptif, engageant une cascade de réponses, dont celles du système nerveux autonome. Ces signaux sont transmis au cortex, où plusieurs régions spécialisées – notamment l'insula et le CC antérieur – les intègrent pour former une carte de l'état somatique global. Ces informations sont ensuite combinées avec celles

provenant des régions corticales extéroceptives. L'hypothèse des marqueurs somatiques postule que l'évènement émotionnel déclencheur devient étroitement associé au paysage somatique et est enregistré comme un indicateur de conséquences futures. Pour aboutir à une décision comportementale face au stimulus perturbateur, l'état somatique, en constante évolution, est intégré aux informations issues de régions corticales spécialisées dans le traitement émotionnel, telles que l'amygdale et l'hypothalamus, et dans l'évaluation des buts et récompenses, dont le COF et le cortex préfrontal ventromédian (CPFvm). Finalement, un comportement résultant est relayé aux zones effectrices via le tronc et l'hypothalamus.

Cette théorie a été développée pour comprendre les déficits marqués en matière de prise de décision et de jugement observés chez des individus atteints de lésions au CPFvm, et ce, sans autres altérations cognitives significatives (Bechara & Damasio, 2005). Bien que ces patients présentaient une cognition intacte lors des tests neuropsychologiques standards, ils avaient cependant une capacité compromise à exprimer des émotions et à les ressentir. Sur le plan expérimental, la plupart des preuves soutenant l'hypothèse des marqueurs somatiques proviennent d'études employant la *Iowa Gambling Task* (Dunn et al., 2006), qui met les participants au défi de sélectionner des cartes parmi quatre jeux, chacun ayant ses propres schémas de gains et de pertes inconnus à l'avance. Les individus avec des lésions au CPFvm rencontrent des difficultés notables à adopter une stratégie gagnante, incapables de se détourner des jeux désavantageux, et ce, malgré les pertes répétées. Contrairement aux participants sains, qui développent des réponses de conductance cutanée anticipatoires signalant une activité somatique préalable à la prise de décision face à un risque implicite, les sujets lésés ne manifestent pas cette réactivité intéroceptive. Cette absence de réponse anticipatoire suggère une défaillance dans la capacité à utiliser les signaux corporels comme des guides pour des décisions plus avantageuses, soulignant ainsi l'importance cruciale des marqueurs somatiques dans l'élaboration de stratégies efficaces dans des situations ambiguës (Bechara et al., 1997).

Anatomiquement parlant, l'importance de l'insula au sein de ce processus est corroborée par la façon dont cette zone constitue le centre de traitement de l'information intéroceptive, tout en étant connectée de façon bidirectionnelle à presque tous les centres majeurs du traitement des émotions et de la haute cognition (Carvalho & Damasio, 2021). Sur la base des propriétés anatomofonctionnelles et cytoarchitectoniques de l'insula, l'anatomiste Craig (2002) a proposé que l'insula postérieure traite d'abord les signaux intéroceptifs, avant de les relayer vers des zones plus rostrales pour une intégration émotionnelle et cognitive. S'appuyant sur la théorie des marqueurs somatiques, Craig (2002) a suggéré

que la diversité des fonctions de l'insula — sensorielles, affectives, cognitives, et motivationnelles — découle de son rôle central sur le plan intéroceptif. Pour parvenir à réguler de façon précise l'homéostasie de l'organisme, explique-t-il, le corps nécessite un accès continu et fréquemment mis à jour de son état physiologique.

Sur la base d'études anatomiques chez le macaque, Craig a formulé l'hypothèse que la perception intéroceptive se développe en représentations de complexité croissante le long de l'axe caudo-rostral de l'insula, de la forme la plus concrète dans l'insula postérieure à la plus abstraite dans l'insula antérieure. Les recherches ont effectivement montré que l'insula postérieure traite principalement les informations intéroceptives, recevant des projections du cortex somatosensoriel et des données via la voie spinothalamocorticale, incluant température, douleur et toucher (Berntson & Khalsa, 2021; Craig, 2002). L'insula moyenne, servant de terminus aux voies vagale et glossopharyngienne, combine les données intéroceptives avec d'autres sources d'informations, grâce à ses connexions avec des structures impliquées dans le traitement émotionnel et hédonique, comme le COF, l'amygdale, et le striatum, ainsi que des régulateurs homéostatiques tels que l'hypothalamus et le NTS (Ghaziri et al., 2018; Ghaziri et al., 2017; Mesulam & Mufson, 1982; Ongür & Price, 2000). Cette intégration confère une valence affective et motivationnelle aux signaux sensoriels, qui, selon Craig, sont transmis au cortex insulaire antérieur, où l'intégration est complétée avec des informations en provenance des lobes frontaux, influençant la cognition sociale et la prise de décision. Une fois l'intégration réalisée, cette forme métareprésentative de l'état corporel deviendrait accessible à la conscience, conférant un caractère subjectif et émotionnel à l'expérience (Craig, 2009). Par ailleurs, les preuves de l'implication de l'insula au sein des réseaux émotionnels sont robustes : les paradigmes d'IRMf exposant les sujets à des stimuli émotionnellement chargés — images dégoûtantes, effrayantes, joyeuses, tristes ou érotiques — ont systématiquement exhibé une activation de l'insula, surtout au niveau de l'insula antérieure (Kurth, Zilles, et al., 2010).

La théorie de l'intégration caudo-rostrale de l'information intéroceptive tire son inspiration d'une étude de tomographie par émission de positrons qui a démontré une corrélation directe entre l'activité de l'insula postérieure et l'intensité des stimuli froids appliqués sur la peau des participants. En revanche, l'activité de l'insula moyenne correspondait à l'intensité perçue par les sujets, une association qui s'amplifiait dans l'insula antérieure (Craig et al., 2000). Cette hypothèse a été explorée dans plusieurs recherches d'IRMf, notamment dans l'étude de Lovero et al. (2009). Ceux-ci ont employé un paradigme de toucher sensuel précédé par un stimulus anticipatoire, révélant que l'activation de l'insula postérieure



correspondait directement aux stimuli, en accord avec les prédictions de Craig. De manière intéressante, ils ont également souligné le rôle anticipatoire de l'insula antérieure : son activation était directement liée à l'anticipation des stimuli, et l'intensité de cette activité anticipatoire était proportionnelle à celle observée lors de la perception réelle du stimulus, cela étant représenté dans les régions moyenne et postérieure de l'insula. Les chercheurs ont conclu que l'insula antérieure génère un signal anticipatoire en réponse au stimulus attendu, préparant l'organisme à intégrer l'information sensorielle et affective. Ils ont également suggéré que cette préparation pouvait intensifier la saillance du stimulus, potentiellement via le phénomène d'alliesthésie positive, dont nous discuterons plus tard, à la section 1.2.2.

Par ailleurs, Craig a postulé que l'insula antérieure, de concert avec le CC antérieur, est cruciale pour l'émergence de l'expérience consciente (Craig, 2009). Cette hypothèse est étayée par plusieurs études d'IRMf qui montrent un lien direct entre l'activité de ces régions et l'expérience subjective des sensations intéroceptives, des émotions, la conscience des mouvements corporels, la reconnaissance de soi, l'attention aux stimuli, le monitoring de performance, et l'anticipation des stimuli à venir. Craig fait valoir qu'aucune autre structure cérébrale n'est impliquée dans tous ces processus, et que le dénominateur commun de ceux-ci est l'expérience subjective. Dans une étude récente, Huang et al. (2021) ont apporté des preuves soutenant cette hypothèse, en montrant que la modulation de la conscience à travers l'administration graduelle d'un anesthésique entraîne un arrêt de l'activité liée à l'imagerie mentale dans le cortex insulaire antérieur. Cette anesthésie correspond également à une interruption des processus d'alternance entre le réseau du « mode par défaut » et le réseau d'attention dirigée, essentiels pour l'expérience consciente. En outre, dans une seconde expérience, ils ont découvert que l'activité pré-stimulus de l'insula antérieure pouvait prédire l'accès à la conscience d'informations sensorielles. Les chercheurs ont conclu que l'insula antérieure, stratégiquement située à la jonction des zones corticales unimodales et transmodales dans la hiérarchie fonctionnelle du cerveau, agit comme un portail de la conscience des informations sensorielles. Ils proposent également que les neurones von Economo, spécifiques à l'insula antérieure et absents chez le macaque, facilitent la communication neuronale sur de longues distances, créant ainsi un environnement propice à l'émergence de la conscience. Ainsi, l'insula est vue comme primordiale non seulement pour la représentation des émotions basées sur des informations corporelles (Damasio et al., 2013), mais aussi pour le développement de la conscience elle-même, grâce à son implication dans toutes les facettes de l'expérience subjective. Cette perspective met en lumière l'insula comme un carrefour vital, orchestrant les interactions complexes entre les perceptions

corporelles et les états émotionnels et cognitifs, essentiels à notre compréhension de soi et du monde qui nous entoure.

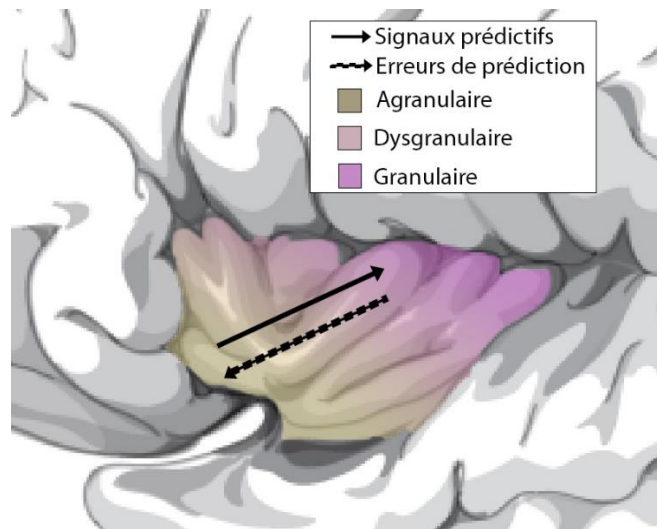
#### 1.1.3.1.2 Perceptions intéroceptives, ou prédictions intéroceptives ?

Dans le cadre de son hypothèse des marqueurs somatiques, Damasio suggère qu'en réponse à un stimulus émotionnel, réel ou imaginé, le cortex intéroceptif peut activer une représentation antérieure de l'état corporel, indépendamment de toute modification objective du corps, créant ainsi une sorte de mémoire intéroceptive virtuelle (« as-if body loop »). Cette représentation aurait pour objectif principal d'anticiper l'état corporel à venir, et ainsi d'informer les processus décisionnels qui en découlent. Plusieurs théories ont été proposées pour expliquer le fonctionnement d'un tel mécanisme, mais le plus influent est sans doute le modèle du *Embodied Predictive Interoception Coding* (EPIC) (Barrett & Simmons, 2015). Celui-ci repose sur le principe d'inférence active (Friston, 2010) et de codage prédictif (Millidge et al., 2021), et postule que le cerveau, loin d'être passivement en attente de stimulation externe, est en réalité constamment engagé dans la simulation de futurs états. S'appuyant sur une forme d'inférence bayésienne, le modèle EPIC propose que les entrées sensorielles externes sont modulées par des prédictions internes générées par le cerveau dans le but d'optimiser la perception. Ces prédictions en amont, confrontées aux données sensorielles ascendantes, génèrent des écarts nommés *erreurs de prédiction*, ce qui équivaut essentiellement à un effet de surprise. Une erreur significative entre prédiction et réalité sensorielle incite le cortex à réviser ses modèles prédictifs pour affiner les anticipations futures. Ainsi, les prédictions fonctionnent comme des hypothèses testées contre les signaux sensoriels réels, avec pour objectif de minimiser ces erreurs de prédiction (Clark, 2013). La plupart des preuves empiriques soutenant cette théorie de l'inférence active proviennent de la recherche sur la perception, comme l'illustre l'élégante étude de Kok & Lange (2014). Cette expérience révèle comment la perception de formes sans stimulus visuel direct – à travers une illusion d'optique – active davantage les zones cérébrales au sein de l'aire visuelle primaire (V1) associée à l'interprétation des formes attendues (mais non observées), tout en diminuant l'activité dans les zones de la V1 qui reçoivent des informations visuelles conformes aux prédictions. Cela démontre que le cerveau ajuste l'activité neuronale pour concilier les prédictions avec les entrées sensorielles, soulignant la sophistication de notre traitement perceptuel et décisionnel.

Le modèle EPIC enrichit les concepts d'inférence active et de codage prédictif en s'appuyant sur le modèle structural des connexions corticocorticales défini par Barbas & Rempel-Clower (1997). Ce cadre propose que l'organisation laminaire des couches corticales dicte la direction des connexions entre différentes

zones du cortex. En effet, en utilisant des traceurs antérogrades et rétrogrades chez des singes Rhésus, ces auteurs ont observé que les projections émanant de régions corticales moins différenciées (cortex agrulaire) partent majoritairement des couches profondes et atteignent les couches superficielles des zones où l'organisation laminaire est plus complexe (cortex granulaire). À l'inverse, les projections issues du cortex granulaire prennent leur origine dans les couches superficielles et se dirigent vers les couches profondes des zones agrulaires. Leur modèle structurel résultant a réussi à prédire le flux d'informations dans les cortex frontal, temporal, pariétal et occipital lors d'expériences chez les macaques (Medalla & Barbas, 2014; Rempel-Clower & Barbas, 2000), et surpasse d'autres modèles de connexions corticocorticales en termes de pouvoir prédictif (Goulas et al., 2014).

Figure 1.2 Représentation du modèle concentrique de granularité au sein de l'insula, et de la transmission des prédictions intéroceptives selon le modèle EPIC. La portion antéroventrale est agrulaire, et la portion postéro dorsale, granulaire. Ces deux zones sont interconnectées par une zone dysgranulaire. Les régions agrulaires (incluant le CC, le CPFvm, et le COF postérieur) sont idéalement constituées pour estimer l'équilibre entre les ressources autonomiques, métaboliques et immunologiques disponibles pour le corps, et les besoins prévus du corps, basés sur les expériences antérieures. Le cortex granulaire des régions intéroceptives (insula moyenne et postérieure) est architecturalement bien adapté pour calculer et transmettre les erreurs de prédiction et pour propager les signaux d'erreur de prédiction vers les régions granulaires afin de modifier les prédictions.



S'inspirant du cadre structurel établi par Barbas, Barrett & Simmons intègrent dans leur modèle EPIC l'idée que le cortex viscérosensoriel agrulaire (qui inclut des régions telles que le CC moyen, le CPFvm postérieur, le COF postérieur et le cortex insulaire antérieur) ne dispose pas d'une architecture favorisant directement le calcul et la transmission d'erreurs de prédiction. Ce défaut est dû à un manque relatif de neurones de projection dans ses couches supérieures, qui sont relativement indifférenciées, et à l'absence

d'une couche IV pleinement développée. En revanche, ces régions agrulaires contiennent une abondance de neurones de projection dans les couches profondes, les rendant aptes à émettre des prédictions. À l'opposé, le cortex granulaire, localisé dans les zones intéroceptives primaires de l'insula moyenne et postérieure, est structurellement bien équipé pour le calcul et la transmission des erreurs de prédiction. Grâce à une couche IV distincte, il peut amplifier l'information sensorielle reçue du thalamus et la redistribuer efficacement dans la colonne corticale. De plus, la présence de nombreux neurones de projection dans les couches II et III lui permet de confronter les prédictions aux données sensorielles thalamiques afin de calculer et transmettre l'erreur de prédiction. Barrett & Simmons suggèrent que, lorsque des erreurs de prédiction surviennent, elles peuvent être redirigées vers le cortex agrulaire (par exemple, l'insula antérieure) pour ajuster la prédiction initiale ou vers le système moteur pour déclencher un changement comportemental, influençant ainsi l'entrée sensorielle. Une autre possibilité est la modification du biais attentionnel, qui peut affecter l'entrée sensorielle en augmentant l'excitabilité des neurones représentant différentes propriétés sensorielles, modifiant par le fait même leur saillance.

Les concepteurs du modèle EPIC avancent que l'objectif principal de l'inférence intéroceptive active est de faciliter la régulation allostatique et homéostatique, s'appuyant sur des attentes formées par des expériences passées pour prédire les besoins autonomiques, métaboliques et immunologiques à venir du corps. Ce cadre théorique suggère que les prédictions intéroceptives au sein des cortex agrulaires sont relativement stables comparées à l'environnement interne en perpétuel changement du corps, et que ces prédictions sont ajustées plus lentement que l'accumulation des signaux sensoriels ascendants dans le cortex viscérosensoriel primaire. Cette hypothèse est étayée par une étude d'IRMf, où les auteurs ont rapporté une modulation de l'activité de l'insula moyenne dorsale (majoritairement granulaire) en réponse aux images de nourriture, et ce, en fonction du niveau de glucose circulant, alors que l'insula antérieure (agranulaire) n'était pas influencée par ces changements homéostatiques (Simmons et al., 2013). De plus, des études tant chez le rat (Livneh et al., 2020) que chez l'humain (Holtz et al., 2012; Lovero et al., 2009) ont révélé une activité anticipatoire de l'insula antérieure suggérant une préparation à un état intéroceptif futur.

Selon le modèle EPIC, la perception intéroceptive est donc en grande partie une construction basée sur des croyances préexistantes, constamment réajustée par la comparaison entre les prédictions et les informations sensorielles réelles. Bien que l'application des principes d'inférence active et de codage prédictif à la neurophysiologie de l'erreur de prédiction (et de sa minimisation) reste complexe et pose

encore de nombreux défis pour l'expérimentation, comme souligné par Kogo & Trengove (2015), les résultats d'une récente revue de la littérature indiquent que ces théories demeurent prometteuses et soutenues par un corpus croissant de preuves empiriques (Hodson et al., 2024).

#### 1.1.3.2 Cortex gustatif primaire

Encore une fois, ce sont les travaux pionniers de Penfield et Faulk en 1955 qui ont marqué une étape cruciale dans notre compréhension de l'insula, cette fois-ci en lien à la gustation : dans leur fameuse étude réalisée auprès de patients épileptiques, la stimulation des zones ventrales de l'insula chez l'humain avait alors induit des expériences sensorielles singulières, décrites comme des « sensations indéfinissables de goût ou d'odeur ». Vers la fin du XXe siècle, les recherches menées sur les primates non humains ont renforcé l'hypothèse que l'insula antérieure, en synergie avec l'opercule frontal, forment le cortex gustatif primaire (Small et al., 1999). À ce jour, la communauté scientifique n'a pas atteint de consensus quant à la localisation analogue chez l'humain. À l'avènement de technologies modernes d'IRMf, plusieurs investigations employant des stimuli gustatifs suggèrent que l'insula moyenne fait office de cortex gustatif primaire (Avery et al., 2015; Avery et al., 2020; Simmons et al., 2013; Veldhuizen et al., 2007). Ces résultats d'imagerie sont corroborés par des études récentes de stimulation intracrânienne chez des patients épileptiques, durant lesquelles des hallucinations gustatives ont été produites en stimulant cette région spécifique (Mazzola et al., 2017; Nguyen, Nguyen, Malak, Leroux, et al., 2009; Pugnaghi et al., 2011).

L'insula répond aux cinq qualités gustatives connues : le goût sucré, salé, amer, acide et umami (Bender et al., 2009; Chikazoe et al., 2019; Rolls, 2016; Small, 2010). Chez le singe, la majorité des neurones gustatifs peuvent répondre à plus d'une qualité gustative (Smith-Swintosky et al., 1991). En plus de représenter la qualité du signal gustatif, le cortex gustatif primaire répond également à l'intensité du goût. En effet, chez le primate, il a été clairement démontré que les patrons de réponses des neurones gustatifs sont conformes aux pentes rapportées dans les expériences psychophysiques humaines de l'intensité perçue (Scott et al., 1991). Dans la même veine, le degré d'activation de l'insula humaine augmente en fonction de la concentration du stimulus gustatif (Small, Gregory, et al., 2003).

La capacité de détecter les informations concernant les nutriments et la toxicité des aliments est si cruciale qu'elle devrait être largement répandue chez les mammifères. Néanmoins, des différences significatives entre les espèces sont observées lorsqu'on examine le rôle de l'insula dans le cortex. À titre d'exemple, considérons le chemin de transmission des informations gustatives : chez le rat, l'information est transmise

de la bouche au NTS via les nerfs crâniens 7, 9 et 10. Les signaux gustatifs sont ensuite relayés au noyau parabrachial (NPB), d'où deux voies efférentes distinctes se développent : la voie dorsale, sensorielle, passant par le thalamus jusqu'à l'insula, et la voie ventrale, affective, se dirigeant vers l'hypothalamus, le striatum, le noyau du lit de la stria terminalis et l'amygdale. Chez le primate, les informations gustatives atteignent également le NTS, mais sans faire de synapse au NPB. Les signaux sont directement acheminés au noyau ventral posteromedian du thalamus, puis se divisent en deux voies, la dominante atteignant la région extrême de l'insula antérieure et l'opercule frontal, tandis que l'autre, moins étendue, se projette vers la région moyenne et postérieure de l'insula (pour une revue des voies neuronales impliquées dans le goût, voir Small et al., 2010). Chez l'humain, les études d'IRMf et de stimulation intracrânienne suggèrent qu'une région plus étendue que celle observée chez les primates réagit aux stimuli gustatifs, cette région étant située plus caudalement par rapport à son cousin ancestral (Avery, Gotts, et al., 2017; Avery et al., 2015; Mazzola et al., 2017; Roberts et al., 2020; Small, 2010; Small et al., 1999; Stevenson et al., 2013). En raison de l'évolution récente et spécifique de l'insula humaine antérieure (Craig, 2009), Small (2010) a suggéré l'hypothèse suivante : le cortex gustatif primaire de l'humain apparaît avoir migré vers une position plus caudale, alors qu'en réalité, ceci est probablement dû au fait qu'il s'agit d'une région plus ancienne sur le plan évolutif, l'extrémité antérieure de l'insula humaine étant maintenant constituée d'une région relativement récente du cortex.

En plus des neurones gustatifs qui participent à l'encodage des informations gustatives à proprement parler, le cortex gustatif primaire abrite un nombre égal de neurones somesthésiques spécifiques (Small, 2010). Ceux-ci permettent de représenter des expériences sensorielles orales diverses, telles que la texture, la température et la capsaïcine (Rolls, 2016; Small, 2010). Qui plus est, chez le singe, une proportion non négligeable des neurones au sein du cortex gustatif primaire répondent de façon bimodale, c'est-à-dire qu'ils réagissent autant aux stimuli somesthésiques que gustatifs (Kadohisa et al., 2004; Plata-Salamán et al., 1996; Smith-Swintosky et al., 1991). Concordamment à un modèle où un seul neurone gustatif peut encoder plus d'une qualité, et où l'information de plusieurs modalités converge, les dernières recherches suggèrent que l'information est codée à l'échelle neuronale populationnelle, plutôt que de façon topographique (Avery et al., 2020). Cela signifie que les patrons d'activité de groupes de neurones (plutôt que de neurones individuels) sont responsables de représenter l'information.

### 1.1.3.3 Centre d'intégration multimodale

L'avènement de l'imagerie cérébrale a clairement révélé la réactivité du cortex insulaire face à une diversité impressionnante de stimuli et de paradigmes. Une méta-analyse exhaustive comprenant 1768 études de neuroimagerie fonctionnelle a permis la création d'un modèle – simplifié, certes – de la division anatomofonctionnelle au sein de l'insula (Kurth, Zilles, et al., 2010). Selon ce recensement, la région postérieure de l'insula s'occupe des aspects sensorimoteurs, tels que l'intéroception, le contrôle autonome et la perception somesthésique. La région moyenne est spécialisée dans le décodage des perceptions olfacto-gustatives. La zone antérieure ventrale de l'insula, elle, est dédiée au traitement des informations socioémotionnelles, englobant l'expérience subjective des émotions, l'empathie et la cognition sociale. Finalement, la partie dorsale de l'insula antérieure joue un rôle crucial dans les processus cognitifs, incluant la prise de décision, l'attention et la détection de la saillance. Bien qu'une exploration exhaustive des multiples fonctions de l'insula dépasse le cadre de cette thèse (pour une revue complète, voir Uddin et al., 2017), il est essentiel de souligner le rôle d'intégration de l'insula, qui permettrait de fusionner perceptions, émotions, pensées et plans d'action en une conception subjective unifiée de « notre monde » (Kurth, Zilles, et al., 2010).

En considérant ce modèle intégratif multimodal, dans le cadre spécifique du traitement gustatif, l'insula se trouve idéalement positionnée pour unifier les différents éléments constitutifs de l'expérience gustative. En effet, la sensation complexe de la saveur pourrait être mieux décrite comme le résultat d'une perception multimodale intégrale, émergeant de l'amalgamation de signaux gustatifs, olfactifs rétronasaux et somatosensoriels (de Araujo et al., 2012). Cette expérience est également influencée par des processus en amont, tels que l'aspect visuel de la nourriture, l'état émotionnel et métabolique de l'individu, les expériences antérieures et des facteurs cognitifs de haut niveau comme le coût de la nourriture, les croyances personnelles et les attentes spécifiques (de Araujo et al., 2020).

## 1.2 L'insula, au cœur des comportements alimentaires

### 1.2.1 Acteurs principaux sous-tendant le contrôle de l'appétit

#### 1.2.1.1 Le circuit homéostatique

Au cours des dernières décennies, l'intérêt des chercheurs pour la régulation de l'appétit s'est largement porté sur le rôle des signaux endocriniens liés au niveau énergétique, et leur action sur l'hypothalamus. Les trois hormones les plus souvent citées sont sans doute la leptine, la ghréline, et l'insuline (Austin &

Marks, 2009). La leptine et la ghréline travaillent de concert et en opposition l'un à l'autre pour contrôler l'appétit (Schwartz et al., 2000). Ces hormones circulent à travers le système sanguin, de la périphérie au cerveau, où elles se lient à des récepteurs spécifiques situés dans l'hypothalamus. Produite par les tissus adipeux, la leptine, souvent appelée l'hormone de la satiété, signale à l'hypothalamus que les réserves d'énergie sont à un niveau adéquat. Elle agit en favorisant la synthèse de neuropeptides qui réduisent l'appétit (anorexigènes) et en inhibant la production de ceux qui stimulent la sensation de faim (orexigènes). Par conséquent, cette action coordonnée diminue l'appétit et stimule la dépense énergétique. À l'opposé, la ghréline, connue comme l'hormone de la faim et principalement sécrétée par l'estomac lors d'un jeûne, induit un effet inverse sur la production de neuropeptides, favorisant ainsi l'émergence de la sensation de faim. Leur interaction fine et synchronisée joue un rôle crucial dans le maintien de l'équilibre énergétique, influençant le poids et la composition corporelle de manière significative (Klok et al., 2007). L'insuline, quant à elle, est produite par le pancréas et joue un rôle clé dans la régulation des niveaux de glucose sanguin. En effet, cette hormone exerce une influence inhibitrice sur l'appétit par le biais de son action sur les neurones régulateurs de la faim (Porte et al., 2005; Schneider et al., 2022). Conjointement avec la leptine, l'insuline agit aussi en tant que signal d'adiposité, communiquant de façon continue avec le cerveau pour refléter la quantité totale de graisse corporelle. Ainsi, toute modification du poids corporel entraîne un ajustement correspondant des niveaux de ces hormones dans le sang, se traduisant ultimement par la transmission d'un signal d'adiposité modifié au cerveau. Cette dynamique aboutit à une altération de la sensibilité cérébrale aux signaux de satiété, modulant ainsi les mécanismes de contrôle de l'appétit (Woods et al., 2006). L'effet net est un changement de la sensibilité du cerveau aux signaux de satiété.

En plus des hormones clés mentionnées précédemment, diverses hormones intestinales, y compris le *glucagon-like peptide-1* (GLP-1), le peptide tyrosine-tyrosine (PYY) et la cholecystokinine (CCK), jouent un rôle prépondérant dans la modulation de l'appétit en induisant une sensation de satiété. Le GLP-1, sensible à la présence ou à l'anticipation de l'ingestion de nutriments (Dailey & Moran, 2013), orchestre les activités motrices du système gastro-intestinal via des actions à la fois périphériques et centrales. Il stimule en outre la libération d'insuline tout en inhibant celle du glucagon, favorisant ainsi la stabilité de la glycémie après les repas (Holst, 2007). Au niveau central, notamment dans le NTS, le GLP-1 exerce une influence cruciale sur l'induction de l'anorexie par différents stimuli et interagit avec la CCK pour réguler cette fonction. D'ailleurs, la nouvelle gamme de médicaments antidiabétiques, dont le Semaglutide (Ozempic), parviennent à moduler le signal de satiété en agissant à titre d'agonistes des récepteurs du GLP-1 (Nauck



et al., 2021). La CCK, libérée dans le tractus gastro-intestinal suite à l'ingestion alimentaire, augmente la sensation de satiété principalement en régulant la motilité gastro-intestinale et en favorisant la contraction de la vésicule biliaire (Little et al., 2005). Ensemble, le GLP-1, le PYY et la CCK prolongent le temps de transit intestinal, diminuant l'appétit en permettant aux mécanorécepteurs intestinaux de signaler au cerveau la présence continue de nourriture en cours de digestion (De Silva & Bloom, 2012).

Jusqu'à tout récemment, le consensus scientifique voulait que seules les hormones paracrines à action lente, telles que la CCK et la sérotonine, aient la capacité de transmettre des signaux via les cellules épithéliales, également connues sous le nom de cellules entéroendocrines (Raybould, 2010). La compréhension traditionnelle postulait effectivement que ces cellules véhiculaient des informations de l'intestin vers d'autres systèmes de l'organisme en sécrétant des hormones dans la circulation sanguine. Bien que ce mode de communication ait été confirmé pour certaines hormones, des recherches récentes ont révélé que des hormones gastro-intestinales comme la CCK, le GLP-1, et le PYY sont capables de stimuler directement les neurones sensoriels du nerf vague via des récepteurs spécifiques situés sur leurs terminaisons nerveuses (Dockray, 2013). Par ailleurs, une avancée significative a été réalisée avec la découverte par Bohórquez et al. (2015) de la cellule neuropode, un type de cellule entéroendocrinienne créant une connexion neuronale directe entre le lumen intestinal et le NTS via une synapse unique sur le nerf vague. Ces cellules, spécialisées dans la détection rapide des sucres au niveau viscéral, soulignent l'importance de la transmission neuronale rapide dans le système digestif. Fait intéressant, la communication entre les cellules du tractus gastro-intestinal et le système nerveux est bidirectionnelle : les cellules entéroendocrines sont capables de réagir aux signaux neuronaux entériques (Ye & Liddle, 2017). Ainsi, les hormones intestinales détectées par les fibres vagues sont transmises au NTS, qui relaye l'information à l'hypothalamus, suggérant un rôle central de ces hormones dans la régulation de l'appétit via leur interaction avec le système nerveux central (De Silva & Bloom, 2012; Timper & Brüning, 2017). Malgré l'enrichissement continu de notre compréhension de la régulation endocrinienne de l'appétit, les mécanismes précis par lesquels ces hormones gastro-intestinales influencent l'appétit font encore à ce jour l'objet de débats (Chaudhri et al., 2006; Zanchi et al., 2017).

Les signaux intéroceptifs, tels que la distension de l'estomac et des viscères, ainsi que les signaux hormonaux générés par la consommation alimentaire, sont majoritairement transmis au complexe dorsal vagal du tronc cérébral. Ce complexe, incluant le NTS, l'« area postrema », et le noyau moteur dorsal du nerf vague, sert de principal canal de communication entre les signaux alimentaires et le cerveau, dont

l'hypothalamus et l'insula (Bailey, 2008; Berntson & Khalsa, 2021). Au milieu du 20e siècle, des études sur des modèles animaux ont révélé l'importance cruciale de l'hypothalamus dans la régulation de l'appétit : la suppression du noyau ventromédian entraînait une hyperphagie menant à l'obésité (Brobeck, 1946), tandis que l'ablation de l'hypothalamus latéral provoquait une inanition, résultant d'une carence alimentaire extrême (Anand & Brobeck, 1951). De nos jours, un intérêt particulier est accordé au noyau arqué de l'hypothalamus médiobasal, capable d'intercepter les signaux hormonaux et de nutriments périphériques grâce à sa proximité avec l'éminence médiane. Cette zone du cerveau est truffée de passages permettant aux molécules messagères de franchir la barrière hématoencéphalique (Rodríguez et al., 2010). Ce secteur spécifique de l'hypothalamus abrite des neurones orexigéniques et anorexigéniques qui établissent des connexions directes avec d'autres régions hypothalamiques clés, telles que le noyau paraventriculaire, l'hypothalamus latéral, et le noyau ventromédian. Ces interactions favorisent l'élaboration d'une réponse coordonnée, optimisant la gestion de l'énergie corporelle, que ce soit par l'augmentation de l'apport ou la régulation de la dépense énergétique (Timper & Brüning, 2017).

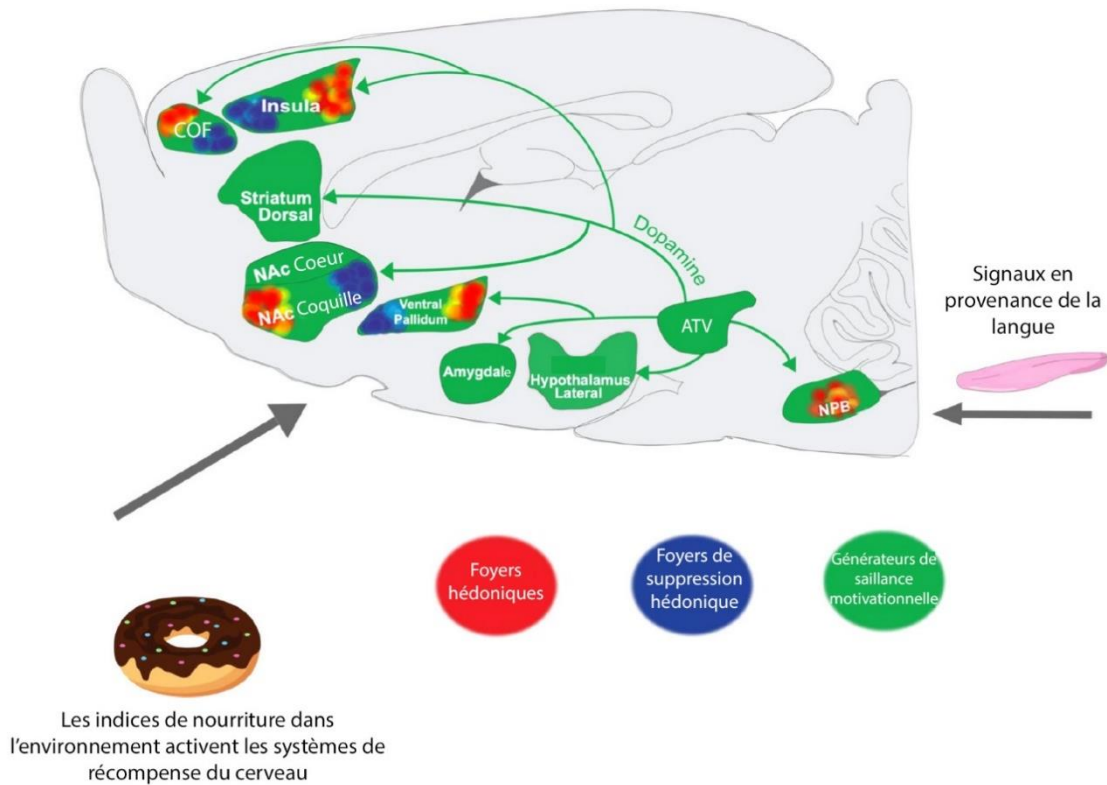
#### 1.2.1.2 Le circuit de récompense

L'interaction des hormones régulatrices de l'appétit avec les indices de disponibilité en nutriments, ainsi que l'intégration des signaux liés à l'alimentation au sein de l'hypothalamus, constituent des éléments clés du système homéostatique régissant les comportements alimentaires. La prévalence croissante de l'obésité au niveau mondial (James et al., 2001) illustre clairement que la gestion des habitudes alimentaires ne peut reposer uniquement sur une régulation ajustée aux besoins physiologiques du corps. En réalité, les comportements alimentaires sont également fortement influencés par des mécanismes de récompense, impliquant à la fois des aspects hédoniques (la consommation alimentaire motivée par le plaisir sensoriel) et motivationnels (les comportements orientés par une anticipation de gratification). Pour approfondir notre compréhension de l'impact du système de récompense sur ces comportements, il est pertinent de se référer au modèle influent proposé par Morales et Berridge (2020), qui établit une distinction conceptuelle essentielle entre deux dynamiques majeures qui stimulent la volonté de se nourrir, soit les concepts de plaisir (*liking*), liée à la satisfaction hédonique, et de désir (*wanting*), lié à l'anticipation d'une récompense. Cette distinction repose sur la théorie de la sensibilisation aux incitations (*incentive sensitization*), conçue pour résoudre le paradoxe d'une augmentation de la consommation de substances addictives malgré une réduction du plaisir procuré (Berridge et al., 2009).

#### 1.2.1.2.1 L'influence du *plaisir*

Le modèle traditionnel visant à expliquer la surconsommation de calories émet l'argument que les propriétés sensorielles de la nourriture appétitive sont en mesure de contourner les systèmes physiologiques de rétroaction négative qui visent à restreindre la consommation au-delà des besoins (de Araujo et al., 2020). Ceci correspond à la notion de *liking* du modèle de Morales et Berridge (2020), et impliquerait un réseau cérébral de centres hédoniques spécialisés dans l'amplification des sensations plaisantes en réponse aux stimuli renforçateurs (Berridge & Kringelbach, 2015). L'évaluation de l'appréciation des stimuli repose sur des indicateurs comportementaux spécifiques, tels que les expressions faciales manifestant le plaisir ou le dégoût, et est souvent complétée par des évaluations subjectives chez l'humain. Les recherches sur les rats ont identifié plusieurs foyers hédoniques clés, généralement localisés dans des sous-régions délimitées des aires limbiques. Par exemple, dans le NAc, c'est la portion rostr dorsale de la coquille qui intensifie la réponse hédonique au glucose (Peciña & Berridge, 2005). D'autres sites hédoniques chez le rat incluent la partie caudolatérale du pallidum ventral (PV), la zone rostromédiane du COF, la région postérieure du cortex insulaire, ainsi que le NPB, pour ne citer qu'eux (pour une synthèse, voir Berridge & Kringelbach, 2015). Le PV, recevant d'importantes connexions du NAc, joue un rôle primordial dans l'émergence des sensations plaisantes (Cromwell & Berridge, 1993; Ho & Berridge, 2014), tandis que l'insula postérieure contribue à leur intensification (Castro & Berridge, 2017; Morales & Berridge, 2018). L'activation de ces zones peut induire l'excitation d'autres régions liées au plaisir, formant un réseau hédonique intégré qui renforce les associations entre stimuli et réactions émotionnelles. Curieusement, au sein des mêmes structures cérébrales orchestrant la sensation de plaisir, des zones dédiées au traitement du dégoût sont souvent situées à proximité, supprimant les réponses agréables face à des stimuli perçus comme dangereux par l'organisme (Morales & Berridge, 2020). Bien que ces découvertes proviennent principalement d'expériences sur les rats, celles-ci sont également appuyées par des études d'IRMf sur des sujets humains, utilisant des paradigmes de stimulation gustative et d'évaluation de leur appréciation subjective (de Araujo, Rolls, et al., 2003; Kringelbach et al., 2003; Small, Jones-Gotman, et al., 2003).

Figure 1.3 Vue sagittale d'un cerveau de rat montrant les systèmes cérébraux de *plaisir* et de *désir*. Le désir est généré par les systèmes dopaminergiques mésolimbiques qui prennent naissance dans le mésencéphale et projettent vers diverses structures limbiques (en vert) pour générer une saillance motivationnelle. Le plaisir est médié par des foyers hédoniques (en rouge) où les effets des opioïdes, de l'orexine, des endocannabinoïdes et de l'optogénétique augmentent les expressions orofaciales positives en réponse au goût du sucre. En comparaison, les mêmes manipulations au sein des foyers de suppression de la réponse hédonique (en bleu) neutralisent les réactions de plaisir envers le sucre. Figure et description adaptée de la Fig. 1 de Morales et Berridge (2020), reproduite avec l'autorisation des auteurs.



### 1.2.1.2.2 L'influence du *désir*

Les centres hédoniques du cerveau, responsables de la génération du plaisir, s'intègrent dans un réseau mésolimbique plus vaste qui orchestre la saillance incitative du désir. Morales et Berridge (2020) détaillent comment le système de détection hédonique collabore étroitement avec le réseau mésolimbique, qui se charge de l'encodage de la saillance motivationnelle (*wanting*), pour encourager la motivation à manger. Ce mécanisme accentue l'attractivité des aliments désirables et des signaux annonçant leur disponibilité, augmentant ainsi l'intérêt pour ces stimuli et la probabilité qu'ils éveillent des envies. La saillance motivationnelle peut déclencher des comportements élaborés pour obtenir des récompenses anticipées, indépendamment des aspects hédoniques (Berthoud et al., 2021; de Araujo et al., 2020; Tellez et al., 2016). Parmi les régions cérébrales clés, l'aire tegmentale ventrale (ATV) joue un rôle central dans la régulation de la saillance motivationnelle des stimuli, notamment via la libération de dopamine dans le NAc (Ikemoto,

2007; Swanson, 1982). La coquille du NAc est particulièrement significative pour la création d'une saillance motivationnelle intense, alors que le cœur du NAc réagit davantage aux signaux environnementaux annonçant des récompenses futures (Zhang & Kelley, 2000). Le NAc est également essentiel pour mobiliser d'autres composantes du système de récompense grâce à ses nombreuses connexions. Par exemple, sous l'influence du NAc, l'hippocampe cartographie les dimensions temporelles et spatiales liées aux sources de récompense, une capacité cruciale pour localiser la nourriture dans un contexte naturel (Trouche et al., 2019). Le NAc interagit aussi avec l'amygdale, qui entretient des liens étroits avec des zones de l'hypothalamus impliquées dans la régulation de l'agressivité, du stress et de l'appétit (Krettek & Price, 1978). En outre, une voie dopaminergique reliant le noyau basolatéral et le noyau central de l'amygdale joue un rôle prépondérant dans le renforcement des comportements motivés par la recherche alimentaire et leur inhibition (Kim et al., 2017). Cette connectivité et les résultats de plusieurs études plus récentes suggèrent que l'amygdale ajuste la sélection des comportements face aux signaux environnementaux de récompense, en fonction de l'état émotionnel (Azevedo et al., 2022; Janak & Tye, 2015).

### 1.2.2 Un système de récompense informé par les besoins énergétiques réels

Chez les humains, pour des raisons pragmatiques, l'utilisation de paradigmes d'IRMf basés sur la présentation d'images de nourriture est répandue. En outre, sur le plan théorique, l'appréciation visuelle de la nourriture constitue une étape importante permettant d'orienter les comportements alimentaires. La maxime du gourmet romain du 1er siècle, « l'homme mange d'abord avec les yeux » (Apicius, 1977), trouve un écho dans nos découvertes contemporaines, suggérant effectivement qu'un réseau cérébral complexe, responsable de la régulation de l'appétit, utilise des informations visuelles pour anticiper la valeur nutritive et le plaisir associé à un aliment (pour une revue, consulter Dagher, 2012). Les études d'IRMf s'intéressant à la réactivité du cerveau aux images de nourriture ont identifié plusieurs régions presque toujours activées, que l'on reconnaît de par leur implication dans le système de récompense précédemment décrit : l'amygdale, le striatum, le COF, ainsi que l'insula moyenne (van der Laan et al., 2011). De façon intrigante, ces structures sont aussi impliquées dans la réactivité aux indices environnementaux de drogues (Tang et al., 2012), et l'activation de ces régions est modulée par le niveau de faim (Führer et al., 2008; Goldstone et al., 2009; Stice et al., 2013a). En outre, les patrons d'activation de ces régions peuvent prédire la tendance à manger en l'absence de faim (Kemps et al., 2016; Mehta et al., 2012; Sun et al., 2015), le gain de poids (Stice & Yokum, 2016), ainsi que les résultats d'essais cliniques visant la perte de poids (Murdaugh et al., 2012).

Une théorie clé sur l'interaction entre les différents acteurs du système de régulation des comportements alimentaires suggère que les circuits de récompense et de régulation homéostatique sont en constante communication, afin d'ajuster la réponse en fonction des besoins énergétiques réels, ce qui expliquerait pourquoi les régions activées par les images de nourriture fluctuent en activation en réponse aux indices homéostatiques. Depuis plusieurs décennies, le consensus scientifique est que l'hypothalamus se situe au centre de ce processus d'ajustement constant. Ainsi, l'activité de l'hypothalamus permettrait à l'état de faim d'intensifier ou de diminuer les comportements liés à l'appétit à travers le système de récompense, selon les besoins (Bonnavion et al., 2016; Geerling et al., 2010; Morales & Berridge, 2020; Timper & Brüning, 2017).

#### 1.2.2.1 L'insula à titre de régulateur homéostatique ?

En élargissant la perspective sur le rôle classiquement attribué à l'hypothalamus comme régulateur de l'équilibre interne, des découvertes récentes mettent de l'avant le cortex insulaire comme acteur indispensable de ce mécanisme élaboré. Soutenus par une base croissante de données empiriques, plusieurs chercheurs soutiennent effectivement que l'insula se positionne au cœur d'un système de détection du niveau d'énergie disponible, en fusionnant les informations viscérales aux signaux gustatifs (Barrett & Simmons, 2015; de Araujo et al., 2012; Simmons & DeVile, 2017). Cette théorie trouve son fondement anatomofonctionnel dans le traitement par l'insula des signaux issus du dialogue viscère-cerveau, principalement transmis par le nerf vague, ainsi que des indices gustatifs véhiculés par les nerfs crâniens. Cette double source d'information converge vers les zones moyenne et postérieure de l'insula (Berntson & Khalsa, 2021; de Araujo et al., 2012; Stephani et al., 2011). Effectivement, les études électrophysiologiques révèlent que chez la souris, l'insula moyenne accueille des zones de projection où se superposent les réponses aux stimulations gustatives et viscérales (Hanamori et al., 1998), un phénomène également observé chez l'humain où la partie dorsale de l'insula moyenne réagit distinctement tant aux stimuli gustatifs qu'intéroceptifs – une spécialisation unique parmi les régions corticales (Avery et al., 2015). De plus, la réactivité de cette région aux images alimentaires est influencée par le taux de glucose dans le sang (Simmons et al., 2013), illustrant l'influence de l'état homéostatique sur le traitement des signaux relatifs à l'alimentation. De récentes études soulignent également le rôle autonome de l'insula vis-à-vis des influences hypothalamiques, comme celle de Livneh et al. (2020). Dans cette étude, l'activation de neurones hypothalamiques régulant la faim (neurones AgRP) ou la soif (neurones SFOGLUT) chez des souris rassasiées induisait une reprise des comportements de recherche alimentaire sans pour autant modifier les schémas d'activité de l'insula, qui continuaient à refléter un état

de satiété physiologique. Cela suggère que l'insula peut construire et maintenir une représentation autonome de l'état physiologique indépendamment des signaux hypothalamiques directs.

#### 1.2.2.1.1 L'alliesthésie positive

Un des mécanismes proposés pour expliquer comment le système intéroceptif parviendrait à moduler l'homéostasie de l'organisme repose sur le principe d'alliesthésie, qui fait référence à la façon par laquelle la perception d'un stimulus peut être influencée par l'état interne de l'organisme. À titre d'exemple, la sensation de boire de l'eau lorsque déshydraté peut être extrêmement satisfaisante, un plaisir qui s'atténue lorsque la soif est assouvie, illustrant la fluctuation de l'attrait d'un stimulus en fonction des besoins physiologiques (Hubbard et al., 1984). Pour mieux saisir comment l'alliesthésie pourrait intervenir auprès des comportements alimentaires, prenons l'exemple d'une personne qui jeûne depuis une douzaine d'heures. Pour rétablir l'équilibre homéostatique, plusieurs étapes sont nécessaires. Tout d'abord le déséquilibre se doit d'être détecté, nécessitant une évaluation précise de l'état global du corps, y compris les signaux émanant de la contraction de l'estomac et des viscères, relayés jusqu'à l'insula via le nerf vague, la diminution du taux de glucose détectée par les glucorécepteurs, intégrée au niveau du NTS avant de converger vers l'insula, ainsi que la perception des signaux hormonaux (p. ex., ghréline, cortisol), interprétés au niveau de l'hypothalamus pour ensuite être relayés au cortex insulaire, entre autres (Simmons & DeVill, 2017). Un mécanisme clé pour compenser cette perte d'énergie consisterait à augmenter la saillance motivationnelle des stimuli alimentaires, un phénomène souvent désigné sous le terme d'« alliesthésie positive » (Avery, Burrows, et al., 2017). Selon Morales et Berridge (2020), l'orexine produite par l'hypothalamus serait une candidate idéale pour médier le processus d'alliesthésie, ce qui est appuyé par études chez le rat, où des micro-injections directes d'orexine-A dans des zones hédoniques clés comme le PV, le NAc, le COF et l'insula amplifient les réactions d'appréciation au sucre (Castro & Berridge, 2017; Castro et al., 2016; Ho & Berridge, 2013). En effet, l'orexine produite dans l'hypothalamus latéral est directement liée à la motivation associée aux récompenses (Harris & Aston-Jones, 2006; Urstadt & Berridge, 2020).

Dans le modèle EPIC (Barrett & Simmons, 2015), l'alliesthésie positive est envisagée comme un processus qui se déclenche lorsque le cerveau détecte une erreur de prédiction, marquée par un écart entre la représentation interne de l'état homéostatique du corps et sa condition réelle, notamment en situation de déficit énergétique. Cette détection conduirait à une modification du biais attentionnel qui augmente l'excitabilité des neurones dans l'insula, région cérébrale où sont traitées les propriétés sensorielles liées

à l'intéroception et à la gustation. Cette modification neuronale pourrait expliquer pourquoi les études d'IRMf révèlent une intensification de l'activité de l'insula face à des images de nourriture chez les individus affamés, une activité qui diminue une fois qu'ils sont rassasiés (Small et al., 2001; van der Laan et al., 2011). De plus, cette alliesthésie positive vis-à-vis des stimuli alimentaires augmenterait spécifiquement l'attrait des aliments riches en calories (Goldstone et al., 2009), surtout lorsqu'une perte énergétique est détectée, comme l'ont élégamment démontré Page et al. (2011) avec une méthode d'induction hypoglycémique progressive. Ce phénomène est aussi appuyé par des études de stimulation gustative en IRMf, qui ont observé une modulation de l'activité insulaire en fonction de l'état de satiété, avec une activité renforcée chez les sujets à jeun (Haase et al., 2009).

#### 1.2.2.1.2 L'axe viscères-cerveau à l'avant-plan des comportements alimentaires

Dans leur article phare « *Rethinking Food Reward* », De Araujo et al. (2020) s'opposent à l'idée selon laquelle le renforcement des comportements alimentaires s'effectue de façon consciente, en association aux expériences hédoniques et sensorielles (p. ex., via un goût sucré prononcé et plaisant), en avançant plutôt l'idée que la majorité des signaux physiologiques influençant la prise de décision dans les comportements alimentaires opèrent inconsciemment, activant des capteurs de nutriments en périphérie, notamment dans les viscères. Cette proposition s'appuie sur des recherches utilisant un modèle de conditionnement saveur-nutriment, où Holman (1969) a été le premier à établir un lien conditionné entre les nutriments et la saveur chez le rat. Dans ce modèle, les animaux sont initialement testés sur leur préférence entre deux saveurs neutres sur le plan nutritif. Lors du conditionnement, une saveur est couplée à l'administration intragastrique de glucose et l'autre à une solution neutre. Les préférences manifestées post-conditionnement pour une saveur donnée sont dites « préférences conditionnées saveur-nutriment ». Ce paradigme de conditionnement saveur-nutriment a aussi été employé chez l'humain. Par exemple, Yeomans et al. (2008) ont démontré que l'ajoute de maltodextrine – une substance inodore et insipide – à un sorbet pouvait conditionner une augmentation des quantités ingérées, tandis que l'ajout de sucralose, doté d'un goût sucré et agréable, mais sans apport énergétique, n'avait aucun effet sur l'ingestion. Bien que l'appréciation subjective de la saveur associée à l'apport calorique n'avait augmenté que modestement, l'imagerie cérébrale, elle, révélait des activations distinctes dans les régions liées à la récompense, comme le striatum et l'hypothalamus, en réponse aux saveurs suggérant une valeur nutritive. Qui plus est, cette légère augmentation de l'appréciation pour la saveur associée aux calories était corrélée au changement d'activation au sein de l'insula, soulevant la possibilité que les signaux post-

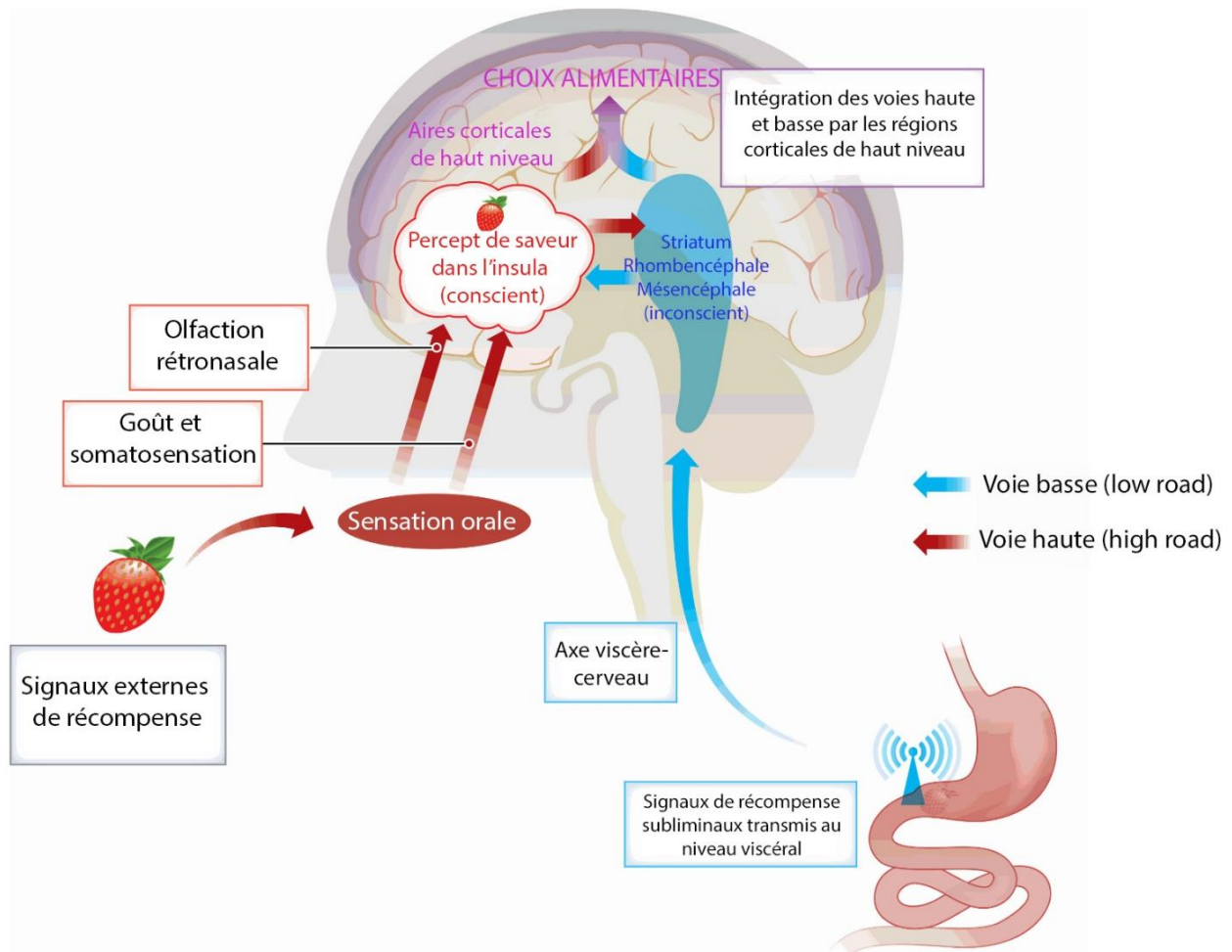


oraux agissent sur les circuits de l'insula pour modifier la qualité, et par extension, l'appréciation des saveurs, ce qui concorde avec la notion d'une alliesthésie positive encodée au niveau insulaire.

L'hypothèse selon laquelle un signal produit par l'intestin favorise la récompense alimentaire en accentuant les préférences gustatives pourrait expliquer l'échec de nombreuses recherches à établir un lien direct entre le plaisir subjectif et la consommation réelle d'aliments (de Castro et al., 2000; Finlayson et al., 2008; Hall et al., 2019), qui apparaît plutôt influencée par le contenu calorique des aliments (Tang et al., 2014). Bien qu'il ait été prouvé que le plaisir procuré par un aliment peut initialement influencer les choix alimentaires, cet effet tend à s'atténuer rapidement, autant dans les modèles animaux (Glendinning et al., 2010; Ren et al., 2010), que chez les humains (Zandstra et al., 2000). De manière similaire, chez les personnes obèses, l'hypothèse selon laquelle une réponse hédonique accrue serait à l'origine des comportements alimentaires n'est pas corroborée par les données actuelles (pour une revue du sujet, voir de Araujo et al., 2020). Bien que les études sur la réactivité cérébrale aux indices alimentaires aient montré que l'activité dans l'amygdale, le COF, le striatum, l'insula et le CC postérieur peut prédire l'augmentation de poids et la tendance à manger sans faim, ces signaux opèrent cependant de façon indépendante par rapport au plaisir alimentaire rapporté, qui reste comparable à celui d'individus de poids santé (Tang et al., 2014). Cette observation suggère que les mécanismes régulant l'appétit et la consommation alimentaire sont complexes et ne se limitent pas à la simple recherche de plaisir. De Araujo et al. (2020) proposent que la perte de contrôle caractéristique de l'obésité résulte du fait que les propriétés renforçatrices des aliments ne sont que partiellement accessibles aux systèmes cognitifs perceptuels, menant les individus à manger plus qu'ils ne le réalisent ou ne le choisiraient consciemment, en réponse à des signaux de récompense et de satiété qui échappent à l'expérience consciente.

Figure 1.4 Les voies haute et basse de la récompense alimentaire. Les signaux de récompense subliminaux (voie bleue) sont générés lors du métabolisme des nutriments dans l'intestin et sont transmis au rhombencéphale, au mésencéphale et au striatum. Le goût, la somesthésie et l'olfaction rétronasale (voies rouges) voyagent à travers les nerfs crâniens 5, 7, 9 et 10 jusqu'au cortex sensoriel et sont intégrés comme percepts de saveur dans l'insula. Les informations sensorielles de la voie haute et les signaux de récompense de la voie basse convergent dans l'insula, et les zones corticales de haut niveau (zones

violettes) exercent des influences supplémentaires pour régir le choix alimentaire. Figure et description adaptée de la Fig. 9 de l'article de De Araujo et al. (2020), reproduite avec l'autorisation des auteurs.



Traditionnellement, l'implication des neurones périphériques, y compris ceux du nerf vague, était interprétée comme un élément d'un système de rétroaction négative visant à inhiber le circuit de récompense et, par conséquent, à diminuer l'appétit (de Araujo et al., 2020). Une percée notable a été réalisée dans l'étude de Han et al. (2018), qui ont utilisé des techniques avancées permettant de stimuler précisément les fibres afférentes du nerf vague dans l'intestin de rats. Ce processus a conduit à des préférences conditionnées pour certains saveurs et stimuli généraux (p. ex., le lieu où les rongeurs préféraient manger), ainsi qu'à la libération de dopamine de la substance noire vers le striatum, un mécanisme clé pour l'acquisition et l'expression des comportements liés à la récompense. D'ailleurs, une étude remarquable de Buchanan et al. (2022) a mis en lumière que, guidées par les signaux sensoriels transmis par les cellules neuropodes intestinales, les souris étaient capables de différencier le sucre naturel de ses substituts artificiels ; en cas de suppression de l'activité des cellules neuropodes, les rongeurs

perdaient cette capacité discriminatoire. Qui plus est, ils ont découvert que les deux types de stimuli activaient des voies neuronales distinctes : tandis que l'édulcorant stimulait la neurotransmission purinergique, le sucre activait la neurotransmission glutamatergique. Globalement, ces avancées scientifiques ont mis en évidence une population neuronale spécifique au sein des neurones sensoriels du nerf vague, capable de générer des signaux incitatifs au niveau viscéral, et de détecter des nutriments spécifiques. Elles remettent en question la croyance établie voulant que les neurones sensoriels du nerf vague servent principalement à réprimer les circuits de récompense et appuient la notion que les neurones sensitifs viscéraux constituent la fondation neuronale des préférences alimentaires.

Selon le modèle de De Araujo et al. (2020), l'insula est idéalement positionnée pour jouer un rôle crucial dans l'intégration des signaux en provenant de l'axe viscères-cerveau (*low road*), qui échappent à la conscience, à ceux de l'axe gustation-olfaction-somesthésie (*high road*), permettant ainsi d'orchestrer les mécanismes par lesquels les signaux de récompense viscérale sont attribués à des stimuli gustatifs consciemment perçus. Cette proposition est en accord avec l'idée que le cortex insulaire joue un rôle prépondérant dans la traduction des informations liées à l'intéroception en perceptions conscientes (Barrett & Simmons, 2015; Critchley et al., 2004), et elle suggère que la voie de l'axe intestin-cerveau peut être conceptualisée de manière plus large comme une forme de système de récompense intéroceptive (de Araujo et al., 2020).

### 1.2.3 Corrélatés cliniques

#### 1.2.3.1 Les troubles alimentaires et l'obésité

En comparant des personnes en bonne santé avec des individus souffrant de troubles alimentaires et d'obésité, de nombreuses études ont révélé des altérations structurelles et de connectivité cérébrale, particulièrement au niveau de l'insula (Avery, Powell, et al., 2017; Brodrick et al., 2021; G. K. Frank et al., 2013; Lavagnino et al., 2018; Walton et al., 2022; Wijngaarden et al., 2015). Les recherches cliniques indiquent qu'en réponse à des images de nourriture riche en calories, les personnes atteintes de boulimie ou d'anorexie mentale montrent une activation insulaire significativement plus marquée (Nunn et al., 2011; Schienle et al., 2009) que les individus de poids santé, un phénomène également observé chez les individus souffrant d'obésité, où cette activation persiste même après un repas (Cornier et al., 2013). À l'opposé, chez les participants sains, la réactivité plus prononcée de l'insula en état de faim est significativement réduite une fois repus. Ces découvertes suggèrent que les dysfonctionnements dans cette région cérébrale

pourraient être au cœur des mécanismes pathologiques des troubles alimentaires, et plusieurs ont suggéré qu'un dysfonctionnement intéroceptif soit à l'origine de ces difficultés.

Pour évaluer directement l'hypothèse d'un système intéroceptif défaillant, une méta-analyse a colligé les résultats de plus de 104 études, regroupant 30 000 participants atteints de troubles alimentaires (Martin et al., 2019). Des déficits en intéroception ont été observés à travers tous les types de troubles alimentaires et différentes modalités intéroceptives. Toutefois, une limite de ces recherches réside dans le fait que l'intéroception a souvent été mesurée par l'entremise de questionnaires autorapportés, ne capturant qu'un aspect de l'intéroception (Garfinkel et al., 2015). Néanmoins, d'autres études évaluant la capacité à détecter les sensations intéroceptives via les battements du cœur ont également trouvé une compétence réduite chez les patients souffrant d'anorexie mentale (Fischer et al., 2016; Pollatos et al., 2008), en plus d'une tendance chez les patients anorexiques à surévaluer l'intensité des sensations corporelles (Khalsa et al., 2015). Globalement, les patrons d'activation cérébrale observés dans ces études suggèrent un traitement altéré des signaux relatifs à la valeur nutritionnelle et hédonique des aliments, ainsi qu'une mauvaise interprétation des états internes. Dans le cas de l'obésité, il a été suggéré qu'une hypersensibilité aux signaux de faim ou une hyposensibilité aux signaux de satiété pourrait être en jeu, ceci étant soutenu par un processus intéroceptif altéré (Simmons & DeVille, 2017). En ce qui concerne les individus souffrant de troubles alimentaires, une hypervigilance aux sensations corporelles, combinée à une aversion pour les changements d'état interne, pourrait mener à des comportements extrêmes de restriction ou d'exagération alimentaire (G. K. Frank et al., 2013; Jacquemot & Park, 2020).

Par ailleurs, certains chercheurs suggèrent que des difficultés de régulation émotionnelle contribuent significativement à l'apparition de troubles alimentaires et de l'obésité. À cet effet, plusieurs méta-analyses ont démontré un lien étroit entre la symptomatologie des troubles alimentaires et la dérégulation émotionnelle (Dingemans et al., 2017; Leppanen et al., 2022; Oldershaw et al., 2015; Puttevils et al., 2021). Cela dit, compte tenu du lien proposé entre l'intéroception et la perception émotionnelle (Craig, 2002; Damasio, 1994), la théorie d'une régulation émotionnelle déficiente n'écarte pas la possibilité que cela soit dû à un dysfonctionnement intéroceptif. De plus, il se pourrait que l'insula joue un rôle central dans ce processus. En effet, plusieurs études ont établi une corrélation entre la dysfonction émotionnelle et des altérations de l'activation (Stein et al., 2007; Steward et al., 2016) ainsi que de l'intégrité du cortex insulaire (Borg et al., 2013; Terasawa et al., 2015)

### 1.2.3.2 La dépression et l'appétit

La dépression se manifeste souvent par des perturbations dans l'alimentation, telles que la diminution ou, à l'inverse, l'augmentation de l'appétit. Près de la moitié des individus atteints du trouble dépressif caractérisé subissent une réduction de l'appétit, tandis qu'un tiers connaît une augmentation (Maxwell & Cole, 2009). Cette divergence suggère l'existence de deux mécanismes distincts influençant le comportement alimentaire, une question qui intrigue la communauté scientifique depuis quelques années. Par exemple, une récente étude d'IRMf a révélé que les individus dépressifs présentant un appétit augmenté manifestaient une hyperactivité dans les zones du cerveau liées au système de récompense mésolimbique lorsqu'ils étaient exposés à des stimuli alimentaires, contrairement à ceux rapportant une baisse d'appétit, qui montraient une activité diminuée dans l'insula moyenne et postérieure. (Simmons et al., 2016). Des travaux ultérieurs du même laboratoire de recherche ont intégré des analyses de marqueurs endocriniens, métaboliques et immunitaires, révélant que la baisse d'appétit était liée à des niveaux élevés de cortisol, en corrélation négative avec l'activité du striatum ventral face aux stimuli de nourriture. Inversement, une augmentation de l'appétit était associée à une dérégulation immunométabolique et une résistance à l'insuline accrue, qui corrélait positivement avec le degré d'activation du cortex insulaire (Simmons et al., 2020). Ces découvertes ont conduit les auteurs à suggérer que des anomalies au niveau de l'axe hypothalamo -hypophyso-surrénalien pourraient perturber le système de récompense. Cette perturbation modifierait la valeur perçue et l'attrait de la nourriture, entraînant une diminution de l'appétit. Par ailleurs, l'inflammation chronique et les variations de sensibilité à la leptine pourraient favoriser une résistance à l'insuline, altérant ainsi la signalisation énergétique vers le cerveau. Cette information, interceptée par l'insula, pourrait ultimement conduire à une augmentation de l'appétit.

### 1.2.3.3 Les troubles d'abus de substance

Une méta-analyse explorant la réponse cérébrale aux signaux liés à la nourriture et aux drogues a mis en évidence une superposition significative des réponses dans des régions telles que le COF, l'amygdale, le striatum et l'insula, révélant l'existence probable d'un réseau cérébral commun pour le traitement des stimuli appétitifs (Tang et al., 2012). Cette notion que la nourriture peut être considérée comme une drogue naturelle est renforcée par plusieurs études d'IRMf qui ont montré un lien entre la sensation subjective de désir pour des stimuli attractifs, qu'ils soient des drogues ou des aliments riches en calories, et l'activation de ces zones cérébrales (Adinoff, 2004; Garavan, 2010; Naqvi et al., 2014; Pelchat et al., 2004). Par conséquent, il est plausible que les mécanismes impliqués dans la dépendance aux drogues jouent aussi un rôle dans les comportements alimentaires problématiques.

La perturbation des projections dopaminergiques reliant l'ATV au NAc serait déterminante dans l'apparition et le maintien des dépendances (Adinoff, 2004; Volkow et al., 2009). Au-delà de la libération de dopamine, les récompenses liées aux drogues activent également d'autres systèmes, en particulier les systèmes opioïde et cannabinoïde endogènes (Volkow et al., 2019). De plus, il a été prouvé que d'autres neurotransmetteurs, notamment le glutamate, renforcent l'effet gratifiant immédiat des drogues (D'Souza, 2015). Ainsi, l'effet gratifiant peut être vu comme une intensification de la transmission neurochimique dans le système mésolimbique par les substances addictives. Cependant, le modèle focalisé sur la récompense ne suffit pas à expliquer pourquoi l'attrait pour les drogues s'intensifie alors que le plaisir associé diminue, sans parler des désagréments physiologiques marqués liés au manque et au sevrage.

Naqvi et Bechara (2010) ont utilisé le modèle dichotomique de *liking vs wanting* (Berridge & Robinson, 2016) pour proposer un mécanisme sous-tendant l'abus de substances, en se concentrant sur l'expérience consciente du désir intense de consommer, qu'ils considèrent comme ancré dans l'expérience intéroceptive activée par l'anticipation du rituel de consommation. Ils suggèrent que l'insula joue un rôle central dans ce processus, enregistrant les effets intéroceptifs des substances et les utilisant comme des prédictions pour l'avenir. Ils proposent que les mécanismes de prise de décision évaluent les sensations intéroceptives plaisantes par rapport aux effets néfastes potentiels de la consommation. Cette dynamique serait optimisée grâce aux liaisons de l'insula avec le système « impulsif », comprenant l'amygdale et le NAc, qui est principalement influencé par la quête de gratifications immédiates. Ce circuit serait régulé par un système « réflexif », basant ses jugements sur l'appréciation des conséquences à long terme, et intégrant l'hippocampe, le CC antérieur et le CPFvm (Bechara, 2005). L'hypothèse de la participation de l'insula au sein de la genèse des envies est soutenue par plusieurs études sur des lésions cérébrales chez le rat, où des dommages au cortex insulaire suppriment les préférences conditionnées pour des environnements associés à l'administration de nicotine (Scott & Hiroi, 2011) ou d'amphétamines (Contreras et al., 2007). Chez l'humain, les dommages à l'insula causés par un AVC dans cette région ont été liés à l'arrêt du tabagisme chez des fumeurs invétérés (Naqvi et al., 2007; Suñer-Soler et al., 2012). En outre, des données IRMf ont rapporté une altération structurelle du cortex insulaire chez des individus qui consomment de la drogue de façon abusive (Gardini & Venneri, 2012; Lopez-Larson et al., 2011). Ces observations suggèrent que le traitement cérébral des récompenses, qu'elles soient induites par des substances psychoactives ou par des aliments, comporte des bases neurobiologiques communes, et que l'insula a un rôle important dans la régulation des comportements motivés.

#### 1.2.4 Questions en suspens

L'analyse de la littérature jusqu'à ce point met en évidence le rôle prépondérant de l'insula dans la régulation des comportements alimentaires, tout en soulignant plusieurs zones d'ombre. D'une part, il est impératif de statuer avec clarté sur la nécessité de l'insula pour assurer le bon fonctionnement des comportements alimentaires, dont l'appétit, et d'approfondir notre compréhension de la spécificité fonctionnelle des différentes zones de l'insula dans le contexte de l'alimentation. D'autre part, bien que l'importance de l'insula dans le traitement des stimuli alimentaires soit reconnue, les modalités précises de son influence sur la perception de la faim, la satiété et le plaisir lié à l'alimentation restent à préciser. De même, les interactions entre les états émotionnels, les perceptions intéroceptives et gustatives dans le contexte des comportements alimentaires, ainsi que le rôle de l'insula dans ces interactions, ont été peu explorés.

Pour des raisons pragmatiques et éthiques, la vaste majorité des études sur les rôles de l'insula chez l'humain ont utilisé l'IRMf pour avancer nos connaissances. Les études basées sur l'IRMf, tout en offrant des aperçus précieux sur le rôle de l'insula dans les comportements alimentaires, ont certaines limites. Premièrement, l'IRMf a une résolution temporelle limitée, ce qui peut rendre difficile l'enregistrement des processus neuronaux rapides. De plus, elle offre une résolution spatiale qui, bien que précise, peut ne pas être suffisante pour distinguer les activités de sous-régions très rapprochées de l'insula. En outre, techniquement, ces études ne peuvent qu'établir un lien de cooccurrence entre l'activité cérébrale, et la tâche réalisée, sans expliquer la nature de cette activité cérébrale.

En contraste, les études sur les effets de lésions cérébrales peuvent fournir des éléments de preuves nous informant davantage sur la causalité en examinant comment les dommages spécifiques à l'insula affectent les comportements alimentaires. Par ailleurs, l'EEG intracrânien, avec sa haute résolution temporelle, peut combler certaines des lacunes de l'IRMf en permettant une observation plus précise et en temps réel de l'activité neuronale de l'insula pendant les comportements alimentaires, offrant ainsi une compréhension plus fine de son rôle. Bien que plus invasive, cette méthode peut offrir des insights uniques sur les dynamiques neuronales impliquées.

### 1.3 Objectifs de la thèse

#### 1.3.1 Objectifs généraux

Cette thèse se propose d'étudier le rôle potentiel de l'insula dans l'intégration des signaux intéroceptifs et gustatifs, en vue de mieux comprendre leur influence sur la régulation homéostatique des comportements alimentaires. Notre recherche s'articule autour de deux axes fondamentaux. Le premier concerne l'analyse des conséquences des lésions insulaires sur les comportements et expériences alimentaires, incluant les variations des sensations intéroceptives, gustatives, des états émotionnels, et des aspects hédoniques du fonctionnement. Le second axe se concentre sur une investigation de l'activité neuronale insulaire en réaction aux stimuli alimentaires, visant à délimiter les aires spécifiques de l'insula engagées dans ce processus préingestif, selon l'état homéostatique (à jeun vs satiété), et en distinguant entre les composantes conscientes (expérience subjective) et inconscientes (valeur nutritionnelle) des réponses aux images d'aliments. Au-delà de ces objectifs primordiaux, notre étude aspire également à rehausser le bien-être et la qualité de vie des patients épileptiques envisageant une chirurgie pour une épilepsie insulaire réfractaire aux médicaments, en enrichissant notre compréhension des impacts de cette procédure sur des dimensions du fonctionnement habituellement omises dans les évaluations postopératoires conventionnelles. Finalement, cette recherche vise à déchiffrer certains des mécanismes sous-jacents aux comportements alimentaires inadaptés, susceptibles de mener à des troubles alimentaires ou à l'obésité, et à esquisser des pistes pour le développement de traitements novateurs intégrant ces nouvelles connaissances.

#### 1.3.2 Objectifs spécifiques et justification des études

##### 1.3.2.1 Article 1 : « Uncommon case of complete loss of hunger following an isolated left insular stroke »

Malgré des preuves croissantes soulignant l'implication de l'insula dans le traitement gustatif et intéroceptif, et leur importance dans l'alimentation, aucune étude n'avait exploré les conséquences d'une lésion insulaire isolée sur l'appétit avant celle-ci. En présentant le rare cas d'une patiente de 28 ans ayant subi un AVC ischémique de l'insula moyenne et postérieure gauche entraînant une anorexie totale, cette étude visait à éclairer les mécanismes par lesquels l'insula régule l'ingestion alimentaire. Nous cherchions également à comprendre comment l'interaction entre les sensations gustatives, l'intéroception et la valeur hédonique des aliments est modulée par l'insula pour influencer le comportement alimentaire. Enfin, en exposant ce cas rare d'anorexie complète, nous voulions sensibiliser les praticiens à la possibilité que les



AVC insulaires provoquent des changements significatifs de l'appétit, impactant le fonctionnement et la qualité de vie des survivants.

#### 1.3.2.2 Article 2 : « Decreased self-reported appetite following insular cortex resection in patients with epilepsy »

Au cours des vingt dernières années, l'évolution des techniques de microchirurgie a établi la cortectomie operculoinsulaire comme traitement privilégié pour les épilepsies réfractaires provenant de cette zone (Bouthillier et al., 2019a, 2019b; Nguyen, Nguyen, Malak, Leroux, et al., 2009). Si la majorité de ces interventions parviennent à maîtriser les crises épileptiques avec des effets secondaires limités, les répercussions subtiles sur les comportements alimentaires et les perceptions gustatives restent sous-explorées. Inspirés par notre étude de cas d'anorexie totale post-AVC, et par les récents travaux de recherches soulignant la connexion entre l'insula et la régulation alimentaire, notre équipe s'est attachée à investiguer l'hypothèse selon laquelle la résection de l'insula, dans le cadre du traitement de l'épilepsie résistante aux médicaments, pourrait induire des modifications des expériences alimentaires. Pour y répondre, nous avons administré un questionnaire maison autorapporté à 17 patients ayant subi une résection insulaire, visant à recueillir des données sur divers aspects de l'expérience alimentaire avant et après l'opération, ainsi que divers facteurs confondants, dont l'activité physique ainsi que le bien-être émotionnel. Afin de déterminer si ces changements étaient spécifiques à la résection de l'insula, nous avons comparé les résultats avec ceux d'un groupe témoin composé de 22 patients ayant eu une résection du lobe temporal pour le traitement de leur épilepsie. L'objectif était de vérifier si les résections insulaires unilatérales partielles ou totales influent sur l'appétit et les comportements alimentaires, de décrire précisément ces changements, et d'offrir aux praticiens des données pour optimiser la prise en charge des patients. En outre, cette étude visait à élucider les mécanismes par lesquels certaines zones de l'insula contribuent à ces changements, explorant ainsi un champ jusqu'ici jamais étudié de manière systématique.

#### 1.3.2.3 Article 3 : « Separating subjective from objective food value in the human insula: an exploratory study using intracranial EEG »

Comme précédemment évoqué, les recherches utilisant l'IRMf ont fermement établi le rôle central de l'insula dans le traitement des stimuli alimentaires. Cependant, la résolution spatiotemporelle limitée de l'IRMf restreint notre compréhension des subtilités de l'activité neuronale de l'insula face aux stimuli alimentaires, leur corrélation avec les caractéristiques des stimuli, et l'effet de l'état homéostatique sur cette activité. L'électroencéphalographie intracrânienne (EEGi), souvent utilisée pour localiser les foyers

épileptiques dans le cortex insulaire, offre une opportunité unique d'étudier en détail le fonctionnement neuronal de l'insula en réaction aux stimuli alimentaires.

Cette recherche exploratoire visait à décrypter le rôle de l'insula dans le traitement des signaux alimentaires préoraux, via l'analyse des potentiels évoqués par EEGi chez huit patients épileptiques implantés au niveau du cortex insulaire. En s'appuyant sur les données obtenues dans les études mentionnées précédemment et sur la littérature existante, qui met de l'avant le rôle clé de l'insula dans la modulation des comportements alimentaires, notre objectif principal était d'examiner les réponses de l'insula aux images de nourriture pour affiner notre compréhension des mécanismes impliqués. Face au débat persistant sur la différenciation anatomofonctionnelle de l'insula dans les réponses liées à l'alimentation, notre étude ambitionnait d'approfondir les distinctions entre les régions antérieures, moyennes, et postérieures de l'insula, un aspect encore peu étudié. De plus, considérant la dissociation observée entre les expériences alimentaires subjectives et la consommation réelle des individus, qui pourrait être influencée par la détection des qualités nutritionnelles au niveau viscéral, nous avons examiné la différence entre les réponses insulaires aux caractéristiques nutritionnelles objectives des aliments et celles liées à des évaluations subjectives. Enfin, pour mieux cerner le rôle de l'insula dans la régulation homéostatique des comportements alimentaires, nous avons exploré l'influence de l'état de satiété à l'aide d'un paradigme de mesure répétée, en conditions de jeûne puis de satiété.

## CHAPITRE 2

### ARTICLE 1 : « UNCOMMON CASE OF COMPLETE LOSS OF HUNGER FOLLOWING AN ISOLATED LEFT INSULAR STROKE »

Dans ce chapitre, nous présentons le premier des trois articles inclus dans la présente thèse. Il s'agit d'une étude publiée dans la revue *Neurocase* en août 2021, présentant un rare cas d'anorexie totale consécutivement à un AVC de l'insula moyenne et postérieure gauche. Dans cet article, la zone affectée est caractérisée comme étant dans le « *posterior insula* », puisque l'utilisation du terme « *mid-insula* » n'était pas encore très répandue dans la recherche, et cette précision anatomique – largement utilisée en raison des propriétés fonctionnelles distinctes de cette région – n'est pas employée par les radiologues. En revanche, un examen sommaire de la Figure 2.1 démontre clairement une lésion débutant dans l'insula moyenne et terminant dans l'insula postérieure. Contribution personnelle : Analyse et interprétation, rédaction de l'article. Olivier Boucher : Conception de l'étude, entrevues auprès de la patiente,

administration des tests, révision. Didier Jutras-Aswad : Révision. Dang K. Nguyen : Conception de l'étude, révision de l'article.

Benjamin Hébert-Seropian <sup>ab</sup>, Olivier Boucher <sup>bcd</sup>, Didier Jutras-Aswad <sup>bdf</sup>, Dang Khoa Nguyen <sup>bde</sup>

<sup>a</sup> *Département de psychologie, Université du Québec à Montréal, Montréal, QC, Canada*

<sup>b</sup> *Centre de Recherche du Centre Hospitalier de l'Université de Montréal (CRCHUM), Montréal, QC, Canada*

<sup>c</sup> *Département de psychologie, Université de Montréal, Montréal, QC, Canada*

<sup>d</sup> *Centre Hospitalier de l'Université de Montréal (CHUM), Montréal, QC, Canada*

<sup>e</sup> *Département de neurosciences, Université de Montréal, Montréal, QC, Canada*

<sup>f</sup> *Département de psychiatrie et addictologie, Université de Montréal, Montréal, QC, Canada*

## 2.1 Abstract

The insula has long been among the least understood regions of the human brain, in part due to its restricted accessibility. Mounting evidence suggests that the insula is a prominent player in gustatory, interoceptive, and emotional processing, and likely integrates these different functions to contribute to the homeostatic control of food intake. Here we report the case of a young adult patient who lost the subjective experience of hunger following an ischemic stroke localized in the posterior left insula. The loss of hunger was not attributable to medication, substance use, or a clinical disorder, and lasted for a period of 15 months. In line with the role attributed to the insula in gustation and interoception, we suggest that the insula integrates information about taste, interoception, and the hedonic value of food in the service of homeostatic regulation.

Keywords: hunger, appetite, insula, stroke, case report

## 2.2 Résumé

L'insula a longtemps été considérée l'une des régions les moins comprises du cerveau humain, en partie en raison de son accessibilité limitée. Les preuves s'accumulent pour suggérer que l'insula joue un rôle de premier plan dans le traitement gustatif, intéroceptif et émotionnel, et intègre probablement ces différentes fonctions pour contribuer au contrôle homéostatique des comportements alimentaires. Nous rapportons ici le cas d'une jeune adulte qui a perdu l'expérience subjective de la faim à la suite d'un accident vasculaire cérébral ischémique localisé dans l'insula postérieure gauche. La perte de la faim n'était attribuable ni à un médicament, ni à l'usage de substances, ni à un trouble clinique, et a duré pendant une période de 15 mois. En accord avec le rôle attribué à l'insula, nous suggérons que l'insula intègre des informations sur le goût, l'intéroception et la valeur hédonique de la nourriture au service de la régulation homéostatique.

Mots-clés : faim, appétit, insula, accident vasculaire cérébral, rapport de cas

### 2.3 Introduction

The insular cortex is located in the depth of the Sylvian fissure, hidden under the frontal, temporal, and parietal opercula. Anatomically, the insula is divided in two portions on either side of the central insular sulcus, referred to as the anterior and posterior portions. This highly connected multimodal structure is involved in a variety of sensory, cognitive, autonomic and affective processes, and is poised to be the main integration centre for the perception of internal sensations, a function known as interoception (for a review, see Uddin et al., 2017). In addition, mounting evidence indicates that the insula is implicated in the regulation of food-related behaviours and experiences, including appetite.

The influence of the insula on eating behaviour and experiences is thought to be linked in part to its predominant role in the processing of gustatory signals. Indeed, in addition to its anterior and posterior portions, diffusion studies have uncovered an area often referred to as the “mid-insula” (Cerliani et al., 2012; Cloutman et al., 2012), now viewed by some researchers as the brain’s primary gustatory cortex alongside the caudal orbitofrontal cortex (OFC) and the adjacent frontal operculum (Rolls, 2006, 2016; Small et al., 1999). Evidence from fMRI studies has shown that the anterior insula responds to the intensity, quality, and affective value of various flavours (Small, 2010), and the regions encompassing the anterior and mid insula are activated when experiencing the texture, viscosity and fat content of foods (de Araujo & Rolls, 2004; S. Frank et al., 2013; Wistehube et al., 2018).

Beyond the processing of gustatory signals, the insula is an important player in a vast neural network controlling appetite and energy balance via pre- and post-ingestive factors (S. Frank et al., 2013). The bidirectional connections between the anterior insula and the OFC suggests a top-down cognitive control of energy balance through the visual and olfactive evaluation of nutritional and hedonic value (Berthoud, 2011; de Araujo et al., 2012; S. Frank et al., 2013). In fMRI paradigms, cravings for certain foods generate activity in the insula, striatum, caudate nucleus, anterior cingulate cortex, and OFC, which supports the hypothesis of a coordinated effort between the gustatory cortex and reward networks (Pelchat et al., 2004; Wang et al., 2004; Zhou et al., 2019). In healthy participants, the insula’s response to photos of food decreases with satiety, and then increases following intravenous infusion of an orexigenic gut hormone (Malik et al., 2008). However, in patients with frontotemporal dementia, atrophy of the right ventral insula, striatum, and the orbitofrontal cortex is linked to compulsive binge-eating despite reporting appropriate satiety (Woolley et al., 2007). These results suggest that, together with the reward networks, the insula is an important player in the post-ingestive homeostatic control of the organism.

The role played by the insula in appetite regulation is likely influenced by bottom-up factors as well, notably via its predominant role in the perception of visceral sensations. Indeed, the insula is the brain's central hub for the processing of interoceptive signals, with its posterior section receiving parasympathetic visceral afferent projections from the vagus nerve through dedicated thalamocortical relays (Craig, 2002). In addition, the insula is considered a core element of the central autonomic network (Oppenheimer & Cechetto, 2016), which is intimately linked to energy balance (Messina et al., 2013 for review). Interestingly, a growing body of research points to a certain degree of asymmetry in the way that the insula modulates the autonomic nervous system (ANS), where the left and right human insula are responsible for parasympathetic and sympathetic activity, respectively (S. M. Oppenheimer & Cechetto, 2016 for review).

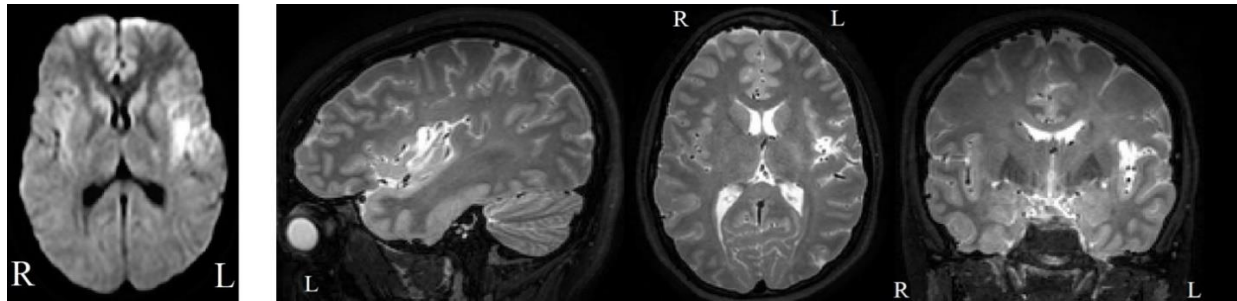
Despite the critical role of the insula in interoception and in regulating feeding behaviour, to our knowledge, no previous study has reported changes in appetite and eating behaviours following damage restricted to the insula. We sought to inform clinicians and researchers of this possibility by presenting the case of a rare patient who suffered an isolated ischemic stroke of the left insula, resulting in a complete loss of appetite.

## 2.4 Method

### 2.4.1 Case presentation

The patient is a right-handed adult female with a university degree. At the age of 28 years, while two months pregnant, she was admitted to the hospital for a sudden episode of right hemiparesis and expressive aphasia. The MRI at admission disclosed an acute ischemic stroke of the left insular area, in the territory of a posterior M2 branch of the middle cerebral artery (Fig. 2.1 a). A second MRI with better resolution was done at 18 months post-stroke (Fig. 2.1b). Main symptoms during hospitalization included aphasia, hemiparesis, tactile hypoesthesia, decreased fine motor abilities, hyperacusis, impulsivity, and irritability. The patient also reported changes in taste perception which lasted for one or two months, as she had the impression that every food had an aftertaste of iron. The patient was discharged from the hospital after 11 days of hospitalization and came back for voluntary pregnancy interruption three days later following medical advice. Since her hospital discharge, the patient has been taking acetylsalicylic acid daily as the only medication.

Figure 2.1 (a) Diffusion-weighted MRI illustrating the isolated left posterior insular stroke on the day of admission of the patient (axial view). (b) T2-weighted MRI illustrating the isolated left posterior insular stroke 18 months post-injury.



The patient had no major health problems prior to her stroke, apart from migraines since the age of 10 years. She had given birth to twins six months before the incident, without any complication. She was a smoker since the age of 14 but refrained from smoking during her pregnancies. The patient has no history of psychiatric disorders, including mood and eating behaviour disorders. Apart from the patient's father having suffered a stroke at 50 years old, there is no family history of medical or psychiatric disorders.

The patient benefited from rehabilitation in the months following the stroke. However, the patient noticed that she was often feeling weak, and then realized that she could no longer feel the physiological sensations associated with hunger, leading to decreased appetite and food ingestion (and thereby increased fatigue and weakness). The patient reported that she could no longer feel her sensations of hunger at her 6-month post-stroke follow-up with her neurologist; she had initially attributed this symptom to fatigue but realized that the loss of hunger persisted even after other symptoms had improved. While the exact onset is unclear, the patient indicated that it most likely started immediately after the stroke. 7 months post-stroke, the patient came to our laboratory for neuropsychological research, and this is where she provided a more complete description of her loss of hunger sensations. We questioned her thoroughly but did not conduct formal testing as this was not part of the research protocol in which she was involved at that point in time. The patient explained that because of this symptom, she often inadvertently skipped meals. Despite the important caloric deficit, she could not detect gut sensations reminding her that she was hungry, such as borborygmus. She started a routine with a fixed eating schedule to avoid skipping or delaying meals. Although her appreciation of food was not perturbed qualitatively (the texture, smell and taste were reported as being preserved), she was not experiencing pleasure while eating her favourite foods (e.g., chocolate) since she was not feeling hunger. The patient reported being able to eat about half the quantity of food she used to eat before. To further investigate



the loss of hunger, we invited her to participate in a future study, which took place 16 months post-stroke. At that point in time, she informed us that her symptoms had resorbed in the last month or two. In total, the loss of hunger lasted for one year, after which point it resorbed progressively and returned to normal around 15 months after the stroke. The loss of hunger sensations was not attributable to anxiety or mood disturbances, and the patient did not suffer from anhedonia. Despite experiencing several impairments such as fatigue, mild difficulty concentrating, and a weakness of the right upper limb, she kept a good mood during this period.

The patient's height is 1.70 m and her normal weight before her pregnancy was around 71–73 kg. Her weight had been relatively stable since early adulthood, ranging between 68 and 77 kg. When she gave birth to her twins, seven months before her stroke, she weighed 90 kg, and dropped to 72.72 kg by the time of the stroke. When we met her for testing at 16 months post-stroke, her weight was 60 kg, by far the lightest she had even been since the onset of adulthood. The patient did not follow any special diet. She reported no change in physical activity level (she had no formal exercise habits) since her stroke. No other medical condition (e.g., hyperthyroidism) was found that could explain the weight loss.

The patient accepted to participate in a case study which was approved by our institutional ethics committee.

#### 2.4.2 Assessment tools

Cognitive screening was performed four days after the stroke using the Montreal Cognitive Assessment (Nasreddine et al., 2005). Standard neuropsychological assessment was conducted five months later.

Substance use screening was performed 16 months post-stroke using the Screening for substance use [Structured Clinical Interview for DSM Disorders (SCID), the Drug History Questionnaire (Sobell et al., 1995)], as well as the Fagerström Test for Nicotine Dependence (Heatherton et al., 1991). On the same day, symptoms and attitudes associated with eating disorders were assessed using the French translation of the Eating Disorder Inventory-II (EDI-2; Garner, 1991; Archinard et al., 2002), a self-administered questionnaire composed of 91 questions answered on a 6-point Likert scale ranging from “always” to “never”, and divided into 11 subscales: Drive for thinness, Bulimia, Body Dissatisfaction, Ineffectiveness, Perfectionism, Interpersonal Distrust, Interoceptive Awareness, Maturity Fears, Ascetism, Impulse Regulation, and Social Insecurity.

## 2.5 Results

The Montreal Cognitive Assessment (MoCA) revealed preserved cognitive abilities, with a specific deficit in verbal fluency (total = 29/30). Neuropsychological assessment conducted five months after the stroke showed mostly attentional and planning/organization difficulties. It is likely that these mild cognitive problems were present when the MoCA was initially performed, and simply not detected due to low sensitivity of this screening test relative to exhaustive neuropsychological testing.

The SCID and Drug History Questionnaire revealed no history of substance abuse or dependence. The patient reported only very occasional alcohol consumption ( $\leq$  once a month) since adulthood. The average cigarettes smoked per day is estimated to 5–9 cigarettes per day, unchanged following her stroke. The score on the Fagerström Test for Nicotine Dependence suggested very low levels of nicotine dependence.

Results from the Eating Disorder Inventory-II showed that all subscales were within the normal range. Raw scores were null for each scale, except for Ascetism (raw score = 2), and Perfectionism (raw score = 1). However, these scores are below average compared to nonpatient college female norms. Overall, these results do not suggest the presence of an eating disorder.

## 2.6 Discussion

To our knowledge, this is the first case report of complete loss of hunger sensations following insular stroke. This adds to the multitude of clinical presentations that have been described after stroke to the insular cortex (Boucher et al., 2018), which is likely attributable to the functional parcellation within the insula (Kurth, Zilles, et al., 2010) and its connections with multiple other brain areas (Augustine, 1996). Nevertheless, the relatively low prevalence of such isolated insular damage limits our comprehension of the specific functions played by this cryptic brain region (Cereda et al., 2002).

The initial dysgeusia reported by the patient is something that has been reported in previous investigations of the impact of insular damage (for a review, see Dutta et al., 2013; Ibañez et al., 2010). What is unique about this case is the complete loss of hunger that followed. Indeed, while taste functions returned to normal after two months according to the patient, her loss of appetite resorbed only after 15 months. Despite being able to taste, she lost the ability to feel hunger sensations and to enjoy eating food, which led to reduced food intake, and eventually, to an important loss of weight as well as fatigue and weakness. No pre-existing conditions or changes in anxiety, depression, or eating disorders, exercise regimen, or any

medical problems susceptible to alter appetite or cause weight loss were found. This suggests that the loss of hunger is linked to insular damage, and perhaps to a dysfunctional interoceptive system.

Interoception, i.e., the conscious perception of the physiological condition of the body, has been proposed to rely largely on the insula, with visceral information being initially mapped in the posterior insula before getting relayed to more rostral areas for further integration with higher cognition and emotional processes (Craig, 2002, 2003). Additionally, it has been suggested that the constant appraisal of feeling and bodily states is integrated with gustatory information and food representations in the insula, which helps inform higher-order homeostatic regulation via the large array of bidirectional connections between the insula and emotional, motivational, and decision-making neural networks (de Araujo et al., 2012; Flynn, 1999). This theory is supported by the fact that the mid-insula is a common processing centre for both gustatory and interoceptive input (Avery et al., 2015), and fMRI studies have provided evidence of altered insular function and structure (Brooks et al., 2011; Carnell et al., 2012; Kaye et al., 2011) as well as dysfunctional interoceptive systems (Berner et al., 2018; Kerr et al., 2016) in participants that suffer or have remitted from eating disorders.

When examining the function of the insula at the hemispheric level, evidence is mounting for the lateralization of autonomic control, where the left insula is associated with parasympathetic activity, and the right, with sympathetic activity. Indeed, a seminal study from Oppenheimer's group described a dominance of bradycardiac responses upon stimulation of the ventral portion of the left insula, and tachycardiac effects when stimulating the same area of the right insula (Oppenheimer et al., 1992). In a later study, they investigated the impact of left insular lesions on cardiac regulation in seven patients, and found that damage to this area could lead to a shift in autonomic balance towards increased cardiac sympathetic tone and decreased parasympathetic tone (Oppenheimer et al., 1996). The hypothesis of an asymmetric insular control of autonomic function is also corroborated by a more recent lesion study (de Moree et al., 2016) as well as a meta-analysis of neuroimaging research investigating cardiac control (Vargas et al., 2016). This unchecked increase in sympathetic activity could lead to an increase in energy expenditure and a decrease in food intake, a causal relationship that has been observed both in animal and human studies (Messina et al., 2013). Based on this model, a left insular lesion is more likely to cause an imbalance in autonomous function, where an increase in sympathetic activity leads to a reduction in food consumption. Simultaneously, the effectiveness and accuracy of the interoceptive system may be altered as a result of the damaged afferent parasympathetic pathway, ultimately leading to a reduced

ability to perceive hunger sensations. That being said, a recent stimulation study conducted with 47 epileptic patients found that para- and sympathetic effects could be observed when stimulating either the right or left insula (Chouchou et al., 2018). In the same vein, we found that unilateral resection of the right insula as part of epilepsy surgery could lead to changes in appetite (Hébert-Seropian, Boucher, Citherlet, et al., 2021). Furthermore, the operated epileptic patients who reported an altered appetite also showed signs of dysfunctional interoceptive and gustatory functions, corroborating the idea that interoception and appetite may be affected in both right and left insular lesions. It is possible that regardless of laterality, the damaged insula's reduced ability to extract emotional and hedonic value from interoceptive signals (Craig, 2009; Damasio & Carvalho, 2013) is sufficient to disrupt appetite. This line of reasoning could explain why the patient in the present study could not feel pleasure while eating chocolate, despite this being one of her favourite foods. While a deeper investigation into the insula's involvement in interoception and the asymmetric control of the ANS is beyond the scope of this paper, this subject certainly deserves more attention, especially as it relates to food intake and appetite.

This case report suggests an important link between a lesion of the left posterior insula and appetite, but without objective measures, we cannot establish what the respective contributions of gustation and interoception are to the clinical symptomatology. This limitation could be accounted for in a future study by comparing pre- and post-surgical food intake, gustatory function and interoceptive ability in epileptic patients who are scheduled to undergo an insulectomy for the treatment of their pharmacoresistant epilepsy. Such a study design would help delineate whether appetite is better explained by a dysfunction of the gustatory, interoceptive, or hedonic systems.

It has already been established that taste and appetite are linked, but to what degree they are dependent on one another, and where exactly in the brain this integration occurs has remained largely unknown. The numerous pathways that regulate hunger are continuing to be elucidated, in part thanks to uncommon cases such as the patient described herein. This case adds credence to the idea that the insula integrates information about taste, interoception and the hedonic value of food in the service of higher order homeostatic regulation, ultimately modulating hunger and food intake. This study also highlights the importance of questioning appetite, taste, and olfactory changes in patients that have suffered a stroke affecting the insula, as these symptoms can adversely affect quality of life, especially through the loss of enjoyment related to eating (Hutton et al., 2007; Sanchez-Lara et al., 2010). Ultimately, a better understanding of the mechanisms underlying the insula's critical role in hunger regulation could lead to

taste, hedonic, or interoceptive-enhancing therapies to improve health and quality of life in individuals that have had damage to the insula.

## 2.7 Declarations & acknowledgments

### 2.7.1 Disclosure statement

No competing interests to declare.

### 2.7.2 Funding

This work was supported by the Canadian Institutes of Health Research (148563 to DKN & OB). DKN holds the Canada Research Chair in Epilepsy and Functional Anatomy of the Human Brain.

### 2.7.3 Ethics approval and consent to participate

This study was approved on 22 May 2014 by the institutional ethics committee of the Centre de Recherche du Centre Hospitalier de l'Université de Montréal (CRCHUM), identified with the project number 14.036. This research was performed in accordance with the Declaration of Helsinki. The participant gave informed consent before taking part in the study. The manuscript was written in line with the Recommendations for the Conduct, Reporting, Editing and Publication of Scholarly Work in Medical Journals.

### 2.7.4 Consent for publication

The participant gave consent for publication after having read and signed the institutional consent form. The form can be obtained at any stage upon request.

### CHAPITRE 3

#### ARTICLE 2 : « DECREASED SELF-REPORTED APPETITE FOLLOWING INSULAR CORTEX RESECTION IN PATIENTS WITH EPILEPSY »

Dans ce chapitre, nous présentons le deuxième des trois articles inclus dans la présente thèse. Il s'agit d'une étude publiée dans la revue *Appetite* en juin 2021, qui a évalué les changements d'appétit chez les patients ayant subi des résections insulaires partielles ou complètes unilatérales (n = 17) dans le cadre de leur chirurgie de l'épilepsie. Contribution personnelle : conception de l'étude, recrutement, collection des données, analyse des données, rédaction de l'article. Olivier Boucher : conception de l'étude, analyse des données, révision. Daphné Citherlet : recrutement, collection des données, révision. Frédérique Roy-Côté : recrutement, révision. Victoria Gravel : recrutement, révision. Sami Obaid : Conception de la Fig. 3.1, révision. Alain Bouthillier : neurochirurgie, révision. Dang K. Nguyen : conception de l'étude, révision.

Benjamin Hébert-Seropian<sup>ab</sup>, Olivier Boucher<sup>bcf</sup>, Daphné Citherlet<sup>bd</sup>, Frédérique Roy-Côté<sup>bc</sup>, Victoria Gravel<sup>bc</sup>, Sami Obaid<sup>ef</sup>, Alain Bouthillier<sup>ef</sup>, Dang Nguyen<sup>bdf\*</sup>

<sup>a</sup> *Département de psychologie, Université du Québec à Montréal, Montréal, QC, Canada*

<sup>b</sup> *Centre de Recherche du Centre Hospitalier de l'Université de Montréal (CRCHUM), Montréal, QC, Canada*

<sup>c</sup> *Département de psychologie, Université de Montréal, Montréal, QC, Canada*

<sup>d</sup> *Département de neurosciences, Université de Montréal, Montréal, QC, Canada*

<sup>e</sup> *Division de neurochirurgie, Centre Hospitalier de l'Université de Montréal (CHUM), Montréal, QC, Canada*

<sup>f</sup> *Centre Hospitalier de l'Université de Montréal (CHUM), Montréal, QC, Canada*

### 3.1 Abstract

Entrenched deep within the Sylvian fissure, the insula has long been considered one of the least understood regions of the human brain, in part due to its restricted accessibility. However, recent evidence suggests that the insula plays a key role in gustation, interoception, cognitive and emotional processes, and likely integrates these different functions to contribute to the homeostatic control of food intake. In the past decade, our team has identified the insula as a potential site of epileptogenicity, which can be successfully treated by microsurgical resection. While most surgeries are successful in controlling insular epileptic seizures and lead to few postoperative deficits, the subtle changes that may occur in food-related experiences are still unknown. Using a self-report questionnaire, the present study sought to fill this gap by assessing changes in appetite in patients who underwent unilateral partial or complete insular resections ( $n = 17$ ) as part of their epilepsy surgery. We compared them to a group of patients who underwent temporal lobe epilepsy surgery ( $n = 22$ ) as a lesion-control group. A majority (59%) of the insular patients reported an alteration in appetite. Such changes were rarely reported following temporal lobectomy (14%). While they significantly differed in terms of appetite changes, both groups were similar when examining post-surgical changes in weight, diet, exercise and eating habits. Insular patients with altered appetite also showed behavioural signs of dysfunctional interoceptive and gustatory functions, corroborating the idea that these systems play a role in the regulation of feeding behaviours. This research pushes our understanding of the mechanisms underlying food intake and could lead to avenues for the treatment of eating disorders.

Keywords: insula, appetite, interoception, epilepsy, neurosurgery.

### 3.2 Résumé

Nichée profondément dans la fissure de Sylvius, l'insula a longtemps été considérée comme l'une des régions les moins comprises du cerveau humain, en partie en raison de son accessibilité restreinte. Cependant, des preuves récentes suggèrent que l'insula joue un rôle clé dans la gustation, l'intéroception, les processus cognitifs et émotionnels, et intègre probablement ces différentes fonctions pour contribuer au contrôle homéostatique de l'apport alimentaire. Au cours de la dernière décennie, notre équipe a identifié l'insula comme un site potentiel d'épileptogénicité, qui peut être traité avec succès par résection microchirurgicale. Bien que la plupart des chirurgies réussissent à contrôler les crises d'épilepsie insulaires et entraînent peu de déficits postopératoires, les changements subtils qui peuvent survenir dans les expériences alimentaires restent inconnus. À l'aide d'un questionnaire autorapporté, la présente étude a cherché à évaluer les changements dans l'appétit chez des patients ayant subi une résection insulaire partielle ou complète unilatérale ( $n = 17$ ) dans le cadre de leur chirurgie de l'épilepsie. Ceux-ci ont été comparés à un groupe témoin composé de patients ayant subi une chirurgie de l'épilepsie impliquant le lobe temporal ( $n = 22$ ). Une majorité (59 %) des patients insulaires a signalé une altération de l'appétit. De tels changements étaient rarement signalés après une lobectomie temporale (14 %). Bien qu'ils diffèrent significativement en termes de changements d'appétit, les deux groupes étaient similaires lors de l'examen des changements post-chirurgicaux en poids, alimentation, exercice et habitudes alimentaires. Les patients insulaires avec un appétit altéré ont également montré des signes comportementaux de dysfonctionnements intéroceptifs et gustatifs, corroborant l'idée que ces systèmes jouent un rôle dans la régulation des comportements alimentaires. Cette recherche approfondit notre compréhension des mécanismes sous-jacents à l'apport alimentaire et pourrait ouvrir des voies pour le traitement des troubles alimentaires.

Mots-clés : insula, appétit, interoception, épilepsie, neurochirurgie



### 3.3 Introduction

The insular cortex is located deep within the lateral sulcus of the brain, hidden beneath the folds of the temporal, frontal and parietal opercula (Flynn, 1999). In addition to the insula's crucial role in sensory, cognitive and affective processes, this highly interconnected multimodal integration centre is poised to regulate food-related behaviours and experiences (for a review, see Uddin et al., 2017). Together with the caudal orbitofrontal cortex and the frontal operculum, the dorsal mid-insula is considered the brain's primary gustatory cortex (Rolls, 2006, 2016; Small et al., 1999). Evidence from fMRI studies has shown that the human's anterior insula responds to the intensity, quality and affective value of many different flavours (Small, 2010), and the experience of food's texture, viscosity and fat content activates the anterior and mid-insula (de Araujo & Rolls, 2004; S. Frank et al., 2013). Other fMRI results hint at an integrative role of olfactory and gustatory signals, as independent stimulation of odour and their corresponding taste cues activated the same sub-regions of the insula (Small & Prescott, 2005). Electro-cortical stimulation studies with epileptic patients undergoing neurosurgery provide additional credence to this central insular role in gustation as stimulation of the mid-insula (posterior short insular gyrus) can generate gustatory hallucinations (Mazzola et al., 2017; Pugnaghi et al., 2011; Stephani et al., 2011). While lesion studies looking at gustatory function with restricted insular damage are rare, we do know that, in rats, bilateral insular lesions lead to gustatory deficits (Fortis-Santiago et al., 2010).

Beyond the processing of primary gustatory signals, the insular cortex also plays an important role in the pre- and post-ingestive processing of food. For instance, the active search for tastants in a tasteless solution and the expectation of a tastant generates insular activity (Nitschke et al., 2006; Veldhuizen et al., 2007). In fact, the mere sight of food is sufficient to activate the insula (Simmons et al., 2005). Also, in fMRI paradigms, cravings for certain foods generate activity in the insula, striatum and orbitofrontal cortex, which points to a coordination between the gustatory cortex and reward networks (Pelchat et al., 2004; Wang et al., 2004; Zhou et al., 2019). Even well after food intake, the insula appears to have a homeostatic influence on the organism. For example, the insula's response to photos of food decreases with satiety, and then increases following intravenous infusion of an orexigenic gut hormone (Malik et al., 2008). While the response to food cues is dampened in the insular and orbitofrontal cortices when sated, dorsal regions of the prefrontal cortex show increased activation (Del Parigi et al., 2002; Gottfried et al., 2003; Tataranni et al., 1999). A study comparing pre- and post-meal functional connectivity between the insula and the hypothalamus suggests that they form a homeostatic network controlling food intake (Wright et al., 2016).

In addition to external sensory inputs, the processing of food-related stimuli also involves the integration of interoceptive information (S. Frank et al., 2013). In rats, the majority of taste neurons of the gustatory cortex respond to visceral signals (Hanamori et al., 1998), and in humans, the insular cortex acts as a central, cortical hub for the processing of visceral information (Craig, 2002). Because of the insula's extensive network of bilateral connections with the neocortex and limbic system, and because of its functional properties, it has been hypothesized that this region integrates visceral and gustatory signals in service of higher-order homeostatic regulation (de Araujo et al., 2012).

Clinical neuroimaging studies investigating the link between the insula and food intake behaviour has shown that healthy weight participants show reduced insular activity after eating, a pattern not observed in obese and post-obese individuals, who show stable insular and hypothalamic activity even after satiation (Del Parigi, 2004; Tataranni 1999). In addition, a resting-state fMRI study comparing obese and healthy weight participants before and after meal intake showed opposing patterns of functional connectivity between the mid-insula and regions involved in reward, valuation and satiety (Avery, Powell, et al., 2017). Furthermore, relative to lean individuals, obese participants and patients suffering from bulimia nervosa show greater insular response to pictures of high-caloric foods (Rothmund et al., 2007; Schienle et al., 2009). These reports are in line with the hypothesis that individual differences in the insula's response to food and the interpretation of the organism's internal state actively influences food intake behaviour (de Araujo et al., 2012).

In recent years, the insula has received increased attention as a potential site of epileptogenicity. The advent of microsurgical techniques has allowed operculoinsular cortectomy to become a treatment of choice when this region is found to be the source of drug-resistant seizures (Bouthillier et al., 2019a; Nguyen, Nguyen, Malak, & Bouthillier, 2009). While most surgeries are successful in controlling insular epileptic seizures and lead to few postoperative deficits as measured by standard neurological and neuropsychological exams (Boucher et al., 2015; Bouthillier et al., 2019b), the subtle changes that may occur in food behaviours, habits and experiences are still unknown. Using a self-report questionnaire, the present study sought to test the hypothesis that unilateral partial or complete insular resections are linked with changes in appetite, while verifying that these changes are not better explained by epilepsy surgery in general or changes in diet, exercise, or mental health. Notably, the hypothesis was motivated by a case that we recently documented of complete loss of appetite experienced by a patient who had isolated

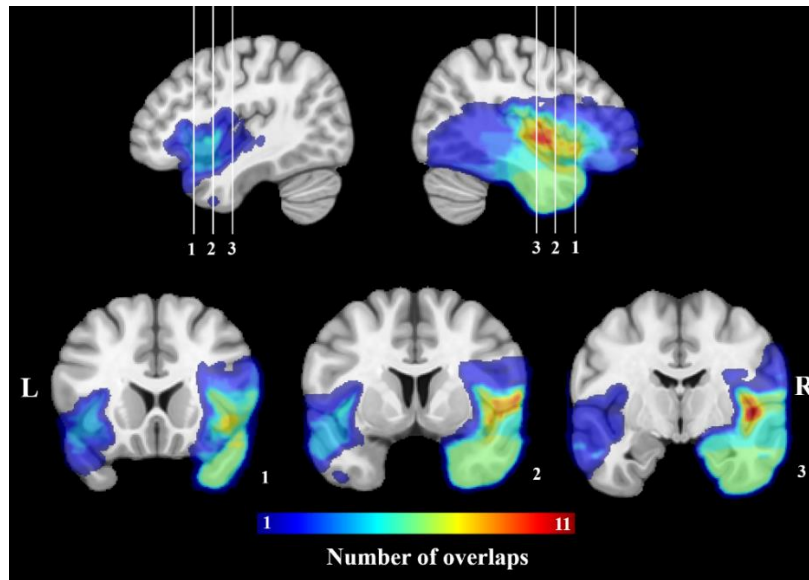
insular stroke (Hébert-Seropian, Boucher, Jutras-Aswad, et al., 2021), and by prior knowledge of this brain region's importance in food-related functioning.

### 3.4 Method

#### 3.4.1 Participants and procedure

All adult patients who underwent partial or complete insular resection for drug-resistant epilepsy in our epilepsy service during the period extending from 2004 to 2019 were invited to participate via phone. Of the 22 individuals that were contacted, 17 accepted to participate. In addition, a subset of patients who underwent temporal lobe epilepsy surgery between 2004 and 2019 were recruited to form a lesion-control group, to account for the possibility that the observed effects are rather due to epilepsy and epilepsy surgery. Of the 28 temporal patients that were called, 22 accepted to participate. All temporal patients had mesio-temporal epilepsy, and underwent either standard anterior temporal lobectomy, which includes an amygdalo-hippocampectomy ( $n = 15$ ), or a selective amygdalo-hippocampectomy ( $n = 7$ ). Those who accepted the invitation were sent by mail a battery of questionnaires, a consent form, an instruction sheet, as well as a pre-addressed and prepaid return envelope. Upon reception of their signed consent form and completed questionnaires, patients were sent a \$20 cheque for their participation. Data from 39 patients (17 insular; 22 temporal) were obtained. Details regarding surgery related variables for each participant can be found in Table 3.1. Fig. 3.1 depicts resection overlap among insular patients. The lesions were manually drawn onto a MNI template based on the slice-by-slice examination of post-surgical MRIs. This time-consuming procedure was favoured over automated techniques to account for the atypical brain morphology of our participants, which did not respond well to brain warping algorithms. This study was approved by the CRCHUM's institutional ethics committee. The hypothesis and analytic plan were specified before the data were collected, and data-driven analyses are specified as such in section 2.3.

Figure 3.1 Overlap of resections conducted within the insular group. The colour bar indicates the number of overlapping cases at each voxel. Maximal lesion overlap is found in the right insular cortex.



#### 3.4.2 Self-administered questionnaires

Changes in eating habits and experiences resulting from epilepsy surgery were assessed using a home-made questionnaire (Changes in Eating Habits and Experiences Questionnaire; CEHEQ). The CEHEQ asks the participant to evaluate whether several food-related aspects of their life changed following their surgery, and whether these changes are persistent. Notably, it assesses weight, physical activity (in hours per week, including daily walks), diet changes, eating experiences (appetite, pleasure associated with eating, capacity to taste, capacity to feel satiated) and habits (number of meals per day, propensity to eat between meals, propensity to try new foods, autonomy in food preparation, portion size). The changes in eating experiences and habits were scored with 5-point bipolar Likert scales (1: largely inferior, 2: inferior; 3: same, 4: superior, 5: largely superior) if they answered affirmatively to the question “Has your appetite changed since the surgery?” and “Have your eating habits changed since the surgery?”, respectively. All participants responded using the French version of the questionnaire, except for one who used the English version. Both the French and English versions of the CEHEQ can be found in the supplementary files, alongside the supplementary tables S1, S2 and S3.

Additional measures included a general questionnaire assessing demographic and surgery-related variables, Dunn’s Sensory Profile Questionnaire (SPQ; Brown & Dunn, 2002), the Beck Depression Inventory II (BDI-II; Beck, Steer, & Brown, 1996), and Spielberger’s State-Trait Anxiety Inventory (STAI;

Spielberger, Gorsuch, Lushene, Vagg, & Jacobs, 1983). The amount of time required to fill all questionnaires was estimated at 1 hour. The SPQ was amended with an additional section containing 12 items written in-house to cover visceral functions. The items were formulated in keeping with the original style of the SPQ, whereby each item covers a different sensory modality.

### 3.4.3 Statistical analysis

Between-group differences on demographic and surgery-related variables were examined using a series of independent T-tests for continuous variables [age, age at diagnosis, age at the time of surgery, duration of the disease before surgery (difference between the age at the time of surgery and the age when diagnosed with epilepsy), amount of time since surgery, education level, BDI score] and non-parametric chi-square tests for categorical variables [sex, hemisphere of the lesion, manual dominance, employment status (employed/unemployed), seizure control outcome (Engel scores of 1–2 and 3–4 being grouped together)].

Between-group differences on categorical dependent variables (questions answered with “yes/no” and “persistent change/temporary change”) of the CEHEQ were assessed with Fisher’s exact tests. This series of crosstabulations tested for changes in weight, diet, exercise, appetite and eating habits. Results of these tests were considered significant at an alpha-level of 0.01 to account for multiple comparisons (Bonferroni correction). For continuous variables (weight and physical exercise change), dependent T-tests were performed to test for the effects of time, group, and time \* group. In order to better understand the mechanisms underlying changes associated with insular resections, exploratory data-driven independent T-tests were conducted to compare the scores from insular patients who declared appetite changes against those who did not on several variables; BDI-II (without the appetite dimension) and STAI total scores, the pre-vs post-surgery difference in weight and exercise, as well as the SPQ items pertaining to taste and visceral processing. To account for the fact that the SPQ scores were not normally distributed amongst those two groups, Mann-Whitney U tests were performed for significant comparisons ( $p < 0.05$ ). Within-group qualitative analyses were also performed on reported appetite and eating habits changes using frequency comparisons since both groups were too small for other quantitative tests. Finally, in the insular group, the association between appetite changes and surgery-related variables was examined with Fisher’s exact tests.

### 3.5 Results

#### 3.5.1 Sample characteristics.

Sample characteristics are described in Table 3.1. No significant differences were found between the insular and temporal groups on any of the socio-demographic variables, epilepsy-related factors, and BDI score ( $ps \geq 0.10$ ), except for the side of surgery, where the insular group was composed of a higher proportion of right-sided surgeries (77% vs 41%). In addition, both groups showed a predominance of right handedness (insular group 77%, temporal group 86%,  $p = .71$ ) and of being currently employed (insular group 59%, temporal group 64%,  $p = 1.00$ ).

#### 3.5.2 Self-reported questionnaire results

Results from the Fisher's exact tests examining between-group differences on categorical questions of the CEHEQ can be found in Table 3.2. Analyses revealed a significant effect of the site of resection on self-reported change in appetite [ $\chi^2(2, N = 39) = 8.81, p < .01$ ]; a higher proportion of patients from the insular group reported having post-surgery appetite changes compared to temporal patients. When considering patients with persistent changes only, appetite changes remained significantly more frequent following insular (7/17) than temporal (2/22) surgery. No significant group difference was found for self-reported postoperative weight, diet, exercise, or eating habits changes. Dependent T-tests describing the effect of time and of the site of the lesion on weight and weekly exercise revealed no significant Time, Group, or Time \* Group interaction effects (Supplemental Table S1).

Table 3.3 illustrates the results from the independent T-tests comparing the insular patients who declared appetite changes to those who did not on select variables of the questionnaires. The two groups were compared on mental health characteristics, post-surgery weight and exercise changes, and items of the SPQ relating to taste, smell, and visceral functions. Testing revealed a significant group effect for changes in post-surgery exercise; on average, compared to those who did not report a change in appetite, the data from insular patients whose appetite changed shows a significant decrease in weekly exercise ( $M = -1.83, SD = 2.32$ ) [ $t(8) = 2.99, p = .02$ ]. Although not reaching statistical significance, depression scores were slightly higher in the insular participants with altered appetite. Additionally, among the items of the SPQ that pertain to taste and smell, compared to those who did not report a change in appetite, those whose appetite changed reported a significantly higher occurrence of food tasting bland (Item 6) [ $t(10) = -2.36, p = .04$ ]. Also, compared to those who did not report a change in appetite, those whose did showed a trend

of more often approaching flowers to smell them (Item 8) [ $t(15) = -1.87, p = .08$ ]. Finally, compared to those who did not report a change in appetite, among the items of the SPQ that pertain to visceral function, those whose appetite changed reported more often trying to avoid the cold of winter (Item 63) [ $t(9) = -5.66, p = p < .001$ ], needing to use the bathroom even though they just did (Item 65) [ $t(14) = -2.97, p = .01$ ], and having an urgent need to use the bathroom because they didn't realize they had a full bladder (Item 69) [ $t(14) = -2.44, p = .03$ ]. A few additional items approached significance; compared to those who did not report a change in appetite, those whose appetite changed showed a trend of less often taking part in activities that provide strong sensations (Item 62) [ $t(15) = 1.89, p = .08$ ] and more often feeling like they are in somebody else's body (Item 70) [ $t(8) = -1.95, p = .09$ ]. All significant comparisons involving SPQ items remained significant after performing Mann-Whitney U tests.

Frequencies (%) of changes in eating habits and experiences in the insular and temporal groups are reported in Supplemental Table S2. Notably, amongst those of the insular group who reported appetite changes, 7/10 (41% of all insular patients) said their appetite decreased either transiently (2/7) or permanently (5/7). Of the temporal patients who reported appetite changes, only 1/3 (5% of all temporal patients) reported a decrease in appetite.

Supplemental Table S3 reports on the association between appetite changes in the insular group and surgery-related characteristics using Fisher's Exact tests. No association was found between changes in appetite and the relative size of the insulectomy or the involvement of extra-insular resected tissue. Although the comparison for the hemisphere of resection did not reach statistical significance, it is worth noting that 9/13 (69%) of right insulectomies led to appetite changes, 7 of which were reductions in transient (2/7) or permanent (5/7) reductions in appetite. On the other hand, the single case of reported appetite change following a left insulectomy describes an increase in appetite. Finally, the amount of time since surgery did not correlate with appetite changes within the insular group.

### 3.6 Discussion

In the present study, we investigated whether unilateral partial and complete insular resections are linked with changes in appetite, and whether these changes are accompanied by alterations in the participants' food intake behaviour and food-related experiences in the day-to-day life. Our results support the hypothesis that insular damage is associated with appetite changes. In fact, most of the insular patients reported having experienced an important alteration in appetite following their epilepsy surgery, with a

vast majority of these changes being characterized by a reduction in appetite. In addition, almost all the participants with insular resection described this alteration as persistent, even years post-surgery.

We compared the insular group to a control group composed of epileptic patients who underwent temporal lobe surgery to account for the possibility that epilepsy surgery alone could explain some of these changes. For instance, the phrase “burden of normality” is used to describe the psychological impact of being cured from a chronic and disabling illness such as epilepsy, whereby individuals have to re-learn to live and abolish maladapted behaviour or relationships (Wilson et al., 2001); a phenomenon that may indirectly have an influence on postoperative changes in dietary habits. However, we found that only 1 of the 22 temporal patients reported a decrease in appetite. While they significantly differed in terms of appetite changes, temporal and insular patients were similar when examining post-surgical changes in weight, diet, exercise and eating habits. This finding implies that the alteration of appetite is not linked to other important lifestyle changes that can occur following epilepsy surgery, and further supports the idea that insular damage is responsible for the appetite changes reported by most of insular patients.

When we consider the fact that the amygdala and the hippocampus are understood to be the crucial brain regulators of appetite in response to emotions and memory, it is somewhat surprising that temporal patients – for whom the amygdala and part of the hippocampus were unilaterally resected – did not report an alteration of appetite following neurosurgery. One possible avenue of explanation is that the subjective experience of appetite is supported by other systems underpinning food regulation (for review, see Farr, Li, & Mantzoros, 2016). Parallely, unilateral lesions of the amygdala and hippocampus could lead to subtle alterations in emotional and memory processes that ultimately have an impact on food intake and physiological mechanisms (i.e., body mass regulation) without affecting the experience of “feeling like one wants to eat.” Considering the results of the present study, this subjective experience of appetite is perhaps more dependent on preserved insular function. Notably, this hypothesis is corroborated by studies having shown that those two regions seem to mediate the hunger response even when the person does not feel hungry (Francis & Stevenson, 2011; Hebben et al., 1985; Sun et al., 2015). Nevertheless, in our sample of temporal patients, on average, neither weight nor exercising habits changed significantly post-surgery, thus pointing to stable food intake over time. Alternatively, by stopping their intake of anticonvulsant medication (for a review of weight gain and anticonvulsants, see Jallon & Picard, 2001), it is possible that individuals within the temporal group have experienced weight loss, only to be later offset by increased food intake, ultimately leading to a perceived stability in body weight over time.



When comparing insular patients who reported appetite changes against the insular patients who did not, no significant differences were found for depression or anxiety ratings, indicating that it is unlikely that appetite changes are better explained by mental health characteristics. However, although not reaching statistical significance, depression scores were slightly higher in those insular participants with altered appetite, and there was a significant decrease in weekly exercise, thus pointing to a more sedentary lifestyle often associated with depressive symptoms (Stubbs et al., 2018). In a previous study, we found that individuals who undergo insulectomies to treat pharmacoresistant epilepsy are likely to exhibit postoperative increases in irritability and emotional lability (Hébert-Seropian et al., 2017). It is possible that the important contribution of the insula to emotion processing (Uddin et al., 2017) is behind this phenomenon of altered emotionality, and that it may only occur when specific regions of the insula are involved. In a future study, a larger sample size would permit such comparisons.

The existing literature on the link between food and the insula has convincingly established that this brain region is paramount for the processing of gustatory and food-related stimuli in general. In humans, lesion studies have reported gustatory losses after damage to the insula, regardless of laterality (Cereda et al., 2002; Stevenson et al., 2013; Stevenson et al., 2015), pointing to both an ipsilateral and contralateral ascension of gustatory information (Stevenson et al., 2013). Concordantly, although most of our insular patients underwent right insulectomies, appetite was affected bilaterally in our sample as well. The predominance of right-sided insular resections could partly be due to the fact that epilepsy surgeries targeting the insula in the dominant hemisphere are riskier, dissuading some patients to accept this option. Indeed, there is a higher chance of postoperative dysphagia either from excessive retraction of highly functional operculae, subpial suction of the insula itself, or subcortical stroke from injury to perforators. Whether the alteration in appetite observed in our sample is due to gustatory loss is unclear, but it is worth noting that, within the insular group, a significant association was found between appetite changes and self-reports of food tasting bland.

Beyond the processing of gustatory signals, it is now understood that the insula is at the centre of appetite regulation (Rolls, 2006). We also know from meta-analytic evidence that the insula's subregions have anatomically segregated functions that support different categories of tasks (Kurth, Zilles, et al., 2010). In an oft-cited article, Craig (2009) posits that, based on anatomic and functional evidence, primary interceptive signals are first represented in its posterior portion, then abstracted in the mid and anterior parts, where integrated perceptual maps of the organism state are more refined. Befittingly, Avery et al.

(2015) identified the mid-insula as a common processing centre for both gustatory and interoceptive input, and hypothesized that this particular region could act as an important contributor to the integration of both types of information to provide a homeostatic control of energy intake. In line with this hypothesis, we found that, when compared to insular patients who did not report appetite changes, those who did scored significantly higher on several items assessing their visceral and interoceptive sensitivity. For instance, they reported avoiding the winter cold, often needing to use the restroom and not realizing that their bladder was full. Also, a few additional items approached significance, including more often feeling like they were in somebody else's body.

In recent years, the anterior insula has received increased attention as a potential integration site of metabolic and ingestive factors in the service of higher-order regulation of feeding behaviours (Avery et al., 2015; de Araujo et al., 2012). Indeed, the anterior insula may be able to modulate the activity of food-regulation systems through its bidirectional connections with the OFC (supporting further integration of physiological information, i.e. glucose utilization, body weight), hypothalamus (allowing for autonomic and endocrine response, thus promoting homeostasis), amygdala (for behaviour modification and habit formation) and PFC (to inform and modulate decision-making processes), while also being the target of top-down affective modulation (S. Frank et al., 2013; Rolls, 2016). However, despite the critical role of the anterior insula in directing feeding behaviour, changes in appetite may occur regardless of the subregion involved. Indeed, our group recently reported the case of a patient who experienced a complete loss of appetite following an isolated insular stroke affecting the left posterior insula (Hébert-Seropian, Boucher, Jutras-Aswad, et al., 2021). Despite being able to taste, the patient lost the ability to feel hunger sensations and to enjoy eating food, leading to reduced food intake and an important loss of weight. In the present study, while the small sample size did not allow for conclusive comparisons between insular subregions, appetite changes were observed in individuals with anterior and posterior unilateral lesions, as well as in participants with complete and relatively smaller insulectomies, and the maximal lesion overlap was located in the right posterior insula (as illustrated by Fig. 1). The insular cortex as a whole may be central to the emergence of the feeling of appetite, to the extent that even a partial unilateral lesion can inflict clinically significant, noticeable changes.

Among the limitations of our study is its retrospective design. Indeed, we cannot exclude the possibility that recall bias affected the assessment of eating experiences, habits, and weight prior to surgery, as reported in the Changes in Eating Habits and Experiences Questionnaire (CEHEQ). For example, in the

Sensory Profile Questionnaire (SPQ), on average, insular patients with appetite changes declared that food tasted bland, but that same subgroup did not report this as being different from their pre-operative state in the CEHEQ. To that effect, our home-made questionnaire may not be sensitive enough to detect the subtle alterations in food-related experiences in patients who are less perceptive. Any speculation about what caused appetite changes is further obscured by the fact that only the CEHEQ assessed pre-post changes, whereas the sensory profile, anxiety and depression scores only described the current state of participants. In the same vein, while results from the present study seem to suggest a link between gustation, interoception, and appetite, the individual contribution of these variables to an alteration in appetite cannot be established without objective measures. Future studies could investigate whether appetite loss is due to a loss in gustatory sensitivity, an altered interoceptive system, or perhaps a dysfunctional hedonic system, and would ideally objectively measure past and current food intake. Another limitation pertains to the modest sample size, which is tied to the reality of recruiting patients who have undergone a rare type of epilepsy surgery. Larger groups would have allowed for more conclusive comparisons, especially between insular subregions, as well as between affected hemispheres. An additional limit to the study is that the resections were not purely insular, as they often included the adjacent operculum; while this study is centred around the role of the insula, the frontal operculum is also considered part of the gustatory cortex (Rolls, 2006). Thus, in addition to insular damage, it is possible that lesions of the adjoining operculum are partly responsible for the postoperative changes. Also, a particularity of epileptic patients is that their nervous system can be altered because of repeated ictal activity over the course of sometimes several decades. Especially in the case of focal epilepsy, brain regions most affected by the recurring seizures may undergo a migration of essential functions to adjacent or contralateral structures through a process of neuroplasticity (Jarero-Basulto et al., 2018; Scharfman, 2008). As such, generalizations derived from this study's results about the role of the insula in neurotypical individuals must be made cautiously. Nonetheless, this population of relatively homogenous epileptic patients is unique in that isolated insular lesions are extremely rare in other types of brain lesions, thus representing a unique opportunity to learn about the impact of unilateral insulectomies in the context of epilepsy, while at the same time pushing our understanding of the insula's role in appetite.

To our knowledge, this study is the first to have investigated the impact of unilateral partial or complete insular lesions on appetite. We have highlighted that, regardless of the insular region involved, significant changes in appetite can occur following surgery, despite other aspects of eating-related habits and experiences remaining stable. We found that those who reported changes in appetite also showed signs

of dysfunctional interoceptive and gustatory functions, corroborating the idea that these systems play a role in the regulation of feeding behaviours, and that the insula may play an active role in the homeostatic control of energy intake through visceral signalling. This study provides a better understanding of the insula's contribution to eating behaviours and of the potential impact of unilateral insular resections on appetite. Based on the assumption that a dysfunctional interoceptive system may be partly responsible for the observed disruption of appetite in patients who have undergone insular resections, it would be interesting to investigate whether appetite can be restored with the help of biofeedback training tasks developed to enhance interoceptive accuracy and sensitivity.

### 3.7 Declarations & acknowledgments

#### 3.7.1 Ethical statement

This study was approved on 2016/12/16 by the institutional ethics committee of the Centre de Recherche du Centre Hospitalier de l'Université de Montréal (CRCHUM), identified with the project number 16.252. This research was performed in accordance with the Declaration of Helsinki. Participants gave informed consent before taking part in the study. The hypothesis being tested in this study as well as the analytic plan were specified before the data were collected. The manuscript was written in line with the Recommendations for the Conduct, Reporting, Editing and Publication of Scholarly Work in Medical Journals.

#### 3.7.2 Author contributions

Benjamin Hébert-Seropian: Study design and conception, recruitment, data analysis, redaction. Olivier Boucher : Study design and conception, data analysis, review. Daphné Citherlet : Recruitment, review. Frédérique Roy-Côté : Recruitment, review. Victoria Gravel: Recruitment, review. Sami Obaid: Design and conception of Fig. 1, review. Alain Bouthillier : Neurosurgery, review. Dang Khoa Nguyen (principal investigator): Study design and conception, review. All authors have approved the final article.

#### 3.7.3 Funding sources

This work was supported by the CIHR (grant numbers 156128 and 148563) and NSERC (grant number RGPIN-2016-05216).

#### 3.7.4 Declaration of competing interests

None to declare.

#### 3.7.5 Acknowledgments

Special thanks to Veronique Cloutier for her help in data collection, and to the participants for taking part in this study.

### 3.8 Tables

Pt.	Sex	Age at surg. (y)	Edu. (y)	Time since surg. (y)	Surgery				
					Side	Insular area	Insula resected (%)	Other area	Engel's outcome
<b>Insula</b>									
I1	m	50	13	6	R	Ant	55	OpF OFC	1
I2	f	39	13	7	L	2/3 ant	75	OpFT	1
I3	f	34	13	5	L	Post sup	25	OpP	1
I4	f	36	16	7	R	2/3 post	75	OpTP	4
I5	m	23	16	2	R	2/3 ant	65	OpF	3
I6	f	23	16	7	R	Rad	95	OpFTP	3
I7	f	52	18	4	L	2/3 ant	75	OpT, ATL	1
I8	f	33	13	7	R	Post	45	OpP	1
I9	f	23	16	15	R	Ant inf – Post	75	OpT, ATL	1
I10	f	36	16	4	R	Inf	35	OpT, ATL	1
I11	f	36	11	4	R	Ant	45	OpF, OFC	2
I12	f	49	15	6	R	Sup	55	OpFP	1
I13	f	31	13	2	R	Rad	95	OpT, ATL	1
I14	f	28	16	8	R	Ant	15	OFC	1
I15	f	40	13	10	L	Inf + ant sup	65	OpT, ATL	3
I16	f	35	11	3	R	inf + post sup	65	OpT, ATL	3
I17	f	34	15	4	R	Inf	35	OpT, ATL	1
Mean	-	35	14	6	-	-	59	-	-
<b>Temp</b>									
T1	m	55	11	7	R	-	-	ATL	1
T2	f	41	13	5	R	-	-	ATL	3
T3	f	19	16	16	L	-	-	SAH	1
T4	m	35	13	10	L	-	-	SAH	1
T5	f	41	16	14	L	-	-	SAH	3
T6	f	41	16	5	L	-	-	ATL	3
T7	f	50	11	13	R	-	-	ATL	2
T8	f	61	13	7	L	-	-	SAH	1
T9	f	42	11	11	L	-	-	ATL	1
T10	f	41	11	14	L	-	-	SAH	1
T11	f	19	16	8	R	-	-	SAH	1
T12	f	32	13	11	L	-	-	ATL	2
T13	f	37	16	3	R	-	-	ATL	3
T14	f	44	13	7	R	-	-	SAH	1
T15	f	30	13	4	R	-	-	ATL	1
T16	f	25	16	5	R	-	-	ATL	1
T17	f	27	11	4	L	-	-	ATL	4
T18	f	37	13	5	L	-	-	ATL	1

T19	m	26	16	4	L	-	-	ATL	4
T20	f	44	11	2	R	-	-	ATL	1
T21	m	19	16	4	L	-	-	ATL	2
T22	f	33	15	1	L	-	-	ATL	1
Mean	-	43	14	7	-	-	-	-	-
<i>p</i> -value	0.27	0.77	0.29	0.28	0.03	-	-	-	0.5

Tableau 3.1 Demographic and surgery-related characteristics of the final study sample (N = 39)

*Abbreviations:* age at dx = age at the time of the diagnosis of epilepsy; ant = anterior; ATL = anterior temporal lobectomy; f = female; F = frontal; L, left; inf = inferior; m = male; OF = orbitofrontal; Op = operculum; OFC = orbitofrontal cortex; P = parietal; post = posterior; SAH = selective amygdalo-hippocampectomy; sup = superior; T = temporal; R = right; Rad = radical (complete unilateral resection). *Note:* Engel classification of outcome: Class 1, free of disabling seizures; class 2, rare disabling seizures; class 3, worthwhile improvement; class 4, no worthwhile improvement (Engel et al., 1993). Participants in the temporal group underwent anterior temporal lobectomy (ATL) or selective amygdalo-hippocampectomy (SAH).

Tableau 3.2 Fisher’s exact test examining between-group differences on categorical questions (yes/no) of the CEHEQ (N = 39)

Item	Changes following surgery		Fisher’s exact test		
	Insula (n = 17)	Temporal (n = 22)	df	c <sup>2</sup>	p-value*
Weight	13 (77%)	12 (55%)	1	2.00	0.193
Diet	1 (6%)	4 (18%)	1	1.30	0.262
Exercise	8 (50%)	10 (46%)	1	0.07	0.520
Appetite	10 (59%)	3 (14%)	1	8.81	0.004
Eating habits	4 (24%)	6 (27%)	1	0.07	0.544

*Note:* Percentages refer to within-group proportions of individuals answering “yes”. \* Bonferroni adjusted alpha-level of 0.01 to account for multiple comparisons.

Tableau 3.3 T-tests comparing the scores from insular patients who reported appetite changes against those who did not on mental health, weight, exercise, taste, smell, and visceral functions (N = 17)

	Appetite change				T-Test		
	No (n = 7)		Yes (n = 10)		t	df	p-value
	M	SD	M	SD			
<i>Mental health characteristics</i>							
BDI - Total score excluding item on appetite	7.3	5.5	14.9	9.5	-1.89	15	0.08
STAI - Total score	48.7	6.6	51.2	3.0	-1.02	14	0.32
<i>Weight and exercise changes</i>							
Current vs pre-surgical weight (lbs)	-7.5	19.5	7.4	17.6	-1.54	13	0.15
Current vs pre-surgical exercise (hours)	4.3	4.2	-1.8	2.3	2.99	8	0.02*
<i>SPQ items pertaining to taste and smell</i>							
Item 1 - Avoids strong odours	2.3	1.7	2.4	1.6	-0.10	13	0.92
Item 2 - Adds spice to food	2.6	1.1	2.8	1.4	-0.32	14	0.76
Item 3 – Poor detection of odours	2.1	1.7	2.2	1.5	-0.07	15	0.94
Item 4 - Enjoys perfumes	2.3	1.3	3.1	1.1	-1.42	15	0.18
Item 5 - Only eats familiar food	2.3	1.2	2.6	1.4	-0.31	13	0.76
Item 6 - Food tastes bland†	1.1	0.4	2.2	1.3	-2.36	10	0.04*
Item 7 - Candy tastes strong†	2.6	2.0	2.9	1.4	-0.36	10	0.73
Item 8 – Enjoys smelling flowers	2.3	1.1	3.4	1.3	-1.87	15	0.08
<i>SPQ items pertaining to visceral function</i>							
Item 61 - Forgets to eat†	1.4	0.8	2.1	1.5	-1.23	14	0.24
Item 62 - Enjoys strong sensations	2.9	1.1	1.9	1.0	1.89	15	0.08
Item 63 - Avoids the winter cold†	1.0	0.0	3.2	1.2	-5.66	9	< 0.01*
Item 64 - Tries to avoid heartburn	1.9	1.5	2.5	1.5	-0.87	15	0.40
Item 65 - Often needs to use the restroom†	1.3	0.8	3.2	1.7	-2.97	14	0.01*
Item 66 - Eats between meals	1.7	1.1	2.6	1.3	-1.49	15	0.16
Item 67 - Enjoys the summer heat	3.3	1.4	3.0	1.6	0.39	15	0.70
Item 68 - Disturbed by internal sensations	1.0	0.0	2.3	1.6	-1.25	15	0.23
Item 69 - Urgent need to use the restroom	1.2	0.4	2.1	0.8	-2.44	14	0.03*
Item 70 - Feels in someone else's body†	1.0	0.0	1.9	1.4	-1.95	8	0.09
Item 71 - Does not feel satiated	1.7	1.6	2.2	1.3	-0.51	14	0.62
Item 72 - Gets shivers when cold	3.7	1.5	3.7	1.9	0.02	15	0.99

Note: \*  $p < 0.05$  after Mann-Whitney U Test. † T-test adjusted for unequal variances



## CHAPITRE 4

### ARTICLE 3 : « SEPARATING SUBJECTIVE FROM OBJECTIVE FOOD VALUE IN THE HUMAN INSULA: AN EXPLORATORY STUDY USING INTRACRANIAL EEG »

Dans ce chapitre, nous présentons le dernier des trois articles inclus dans la présente thèse. Il s'agit d'une étude qui sera soumise pour publication dans la revue *Appetite* à l'été 2024. Cette recherche exploratoire visait à décrypter le rôle de l'insula dans le traitement des signaux alimentaires préoraux, via l'analyse des potentiels évoqués par EEGi chez huit patients épileptiques implantés au niveau du cortex insulaire. Contribution personnelle : conception de l'étude, collection des données, analyse des données, rédaction de l'article. Olivier Boucher : conception de l'étude, analyse des données, révision. Daphné Citherlet : collection des données, révision. Manon Robert : recrutement, collection des données. François Richer : analyse des données, révision. Dang K. Nguyen : conception de l'étude, révision.

Benjamin Hébert-Seropian<sup>ab</sup>, Olivier Boucher<sup>bcd</sup>, Daphné Citherlet<sup>bd</sup>, Manon Robert<sup>b</sup>, François Richer<sup>a</sup>, Dang Khoa Nguyen<sup>bdf</sup>

<sup>a</sup> *Département de psychologie, Université du Québec à Montréal, Montréal, QC, Canada*

<sup>b</sup> *Centre de Recherche du Centre Hospitalier de l'Université de Montréal (CRCHUM), Montréal, QC, Canada*

<sup>c</sup> *Département de psychologie, Université de Montréal, Montréal, QC, Canada*

<sup>d</sup> *Département de neurosciences, Université de Montréal, Montréal, QC, Canada*

<sup>e</sup> *Division de neurochirurgie, Centre Hospitalier de l'Université de Montréal (CHUM), Montréal, QC, Canada*

<sup>f</sup> *Centre Hospitalier de l'Université de Montréal (CHUM), Montréal, QC, Canada*

## 4.1 Abstract

An ever-increasing body of evidence is linking the human insula to complex eating behaviours and metabolic control, but our understanding of the underlying neuronal mechanisms remains constrained by the inherent temporal limitations of fMRI techniques. This exploratory study harnesses intracranial EEG recordings to examine the insula's role in processing external food cues through event-related potentials (ERPs), focusing on the effects of prandial states—hunger and satiety—on neural activity and the encoding of nutritional versus subjective values of food cues. Neuronal responses were recorded from epileptic patients ( $N = 8$ ) with electrodes implanted in the insular cortex in the context of their pre-surgical evaluation for drug-resistant epilepsy. Both subjective ratings, including appetite and palatability, and objective measures of nutritional content were analyzed in relation to insular activation. As per our prediction informed by the concept of positive alliesthesia and the theory behind the Embodied Predictive Interoception Coding (EPIC) model, findings indicated that hunger increased the magnitude of insular responses within the 350–450 ms ERP interval. Against our initial prediction, increased magnitude within the earlier 150–250 ms interval was associated with satiety, not hunger. Crucially, the insula's activity related to the nutritional content of food cues operated largely independently from subjective value signals, underscoring its ability to process learned nutritional values and homeostatic adjustments. Dynamic roles were observed in the posterior and mid-regions of the insula, contrasting with the more subdued activity in the anterior insula. These results highlight the insula's critical role in the pre-ingestive evaluation of food cues, facilitated by its ability to integrate both homeostatic signals and learned post-ingestive outcomes. This nuanced understanding opens avenues for targeted interventions in disordered eating through modalities such as real-time fMRI and transcranial magnetic stimulation, potentially modulating insular activity to alter food perception and consumption behaviours.

**Keywords:** Insula, iEEG, ERP, external food cues, food images, homeostasis, hunger, satiety, nutritional content.

## 4.2 Résumé

Un nombre croissant de preuves associe l'insula humaine à des comportements alimentaires complexes et au contrôle métabolique, mais notre compréhension des mécanismes neuronaux sous-jacents reste limitée par les contraintes temporelles inhérentes aux techniques d'IRMf. Cette étude exploratoire utilise des enregistrements EEG intracrâniens pour examiner le rôle de l'insula dans le traitement des indices alimentaires externes à travers les potentiels évoqués, en se concentrant sur les effets des états prandiaux—faim et satiété—sur l'activité neuronale et le codage des valeurs nutritionnelles par rapport aux valeurs subjectives des indices alimentaires. Les réponses neuronales ont été enregistrées chez des patients épileptiques ( $N = 8$ ) avec des électrodes implantées dans le cortex insulaire dans le cadre de leur évaluation préchirurgicale pour une épilepsie résistante aux médicaments. Les évaluations subjectives, y compris l'appétit et la palatabilité, ainsi que les mesures objectives du contenu nutritionnel ont été analysées en relation à l'activité insulaire. Conformément à notre prédiction informée par le concept d'alliesthésie positive et la théorie sous-jacente au modèle de *Embodied Predictive Interoception Coding* (EPIC), les résultats ont indiqué que la faim augmentait l'amplitude des réponses insulaires dans l'intervalle de 350–450 ms. Contrairement à notre prédiction initiale, une augmentation de l'amplitude dans l'intervalle plus précoce de 150-250 ms était associée à la satiété, et non à la faim. De manière cruciale, l'activité de l'insula liée au contenu nutritionnel des indices alimentaires fonctionnait largement indépendamment des signaux de valeur subjective, soulignant sa capacité à traiter les valeurs nutritionnelles apprises et les ajustements homéostatiques. Des rôles dynamiques ont été observés dans les régions postérieure et moyenne de l'insula, en contraste avec l'activité plus modérée dans l'insula antérieure. Ces résultats mettent en lumière le rôle critique de l'insula dans l'évaluation préingestive des indices alimentaires, facilitée par sa capacité à intégrer à la fois les signaux homéostatiques et les résultats post-ingestifs appris. Cette compréhension nuancée ouvre des voies pour des interventions ciblées dans les troubles alimentaires par des modalités telles que l'IRM fonctionnelle en temps réel et la stimulation magnétique transcrânienne, potentiellement en modulant l'activité de l'insula pour altérer la perception alimentaire et les comportements de consommation.

**Mots-clé** : Insula, EEGi, potentiels évoqués, stimuli alimentaires externes, images de nourriture, homéostasie, faim, satiété, contenu nutritionnel.

### 4.3 Introduction

The insula is a brain region located deep within the Sylvian fissure, obscured by the frontal, parietal, and temporal lobes (Flynn, 1999; Shura et al., 2014). Often referred to as the “hidden fifth lobe,” research has revealed a central role for the insula in integrating sensorimotor, emotional, and high-level cognitive processes. It is also considered the brain’s centre for interoception—the process by which the nervous system senses, interprets, and integrates signals originating from within the body (for review, consult Uddin et al., 2017). Anatomically, it comprises anterior and posterior sections, delineated by the central insular sulcus, with each part exhibiting distinct functions and bidirectional connections to other brain regions (Ghaziri et al., 2018; Ghaziri et al., 2017).

Electrical stimulation studies conducted by Penfield and Faulk (1955) were the first to hint at a role for the insula in gustation, as the direct stimulation of the ventral portions of the human insula elicited “indescribable sensations of taste or smell” in patients undergoing brain surgery for intractable epilepsy. At the turn of the 21<sup>st</sup> century, single-cell recording and evoked-potential mapping research in non-human primates established the anterior insula, alongside the frontal operculum, as the primary gustatory cortex (Small et al., 1999). In humans, although some controversy persists regarding the pinpoint location of the gustatory cortex, most research from fMRI paradigms suggests an analogous role in the most caudal aspects of the anterior insula, extending into the mid-insula (Small, 2010). Both the anterior and mid-insula respond to a wide array of flavours and are implicated in processing somatosensory stimuli, such as texture, temperature and capsaicin (Avery et al., 2020; Chikazoe et al., 2019; Rolls, 2016; Stevenson et al., 2013; Veldhuizen et al., 2011).

The anterior insula has been shown to respond to the identity and intensity of taste sensations, independently of hedonic (pleasure-related) or homeostatic (hunger-related) modulation (Rolls, 2016). However, an expanding body of research highlights the mid-insula’s involvement in processing external food cues, as well as in adapting to fluctuations in internal hunger and satiety signals. Notably, a meta-analysis of human fMRI studies identified the mid-insula, along with the orbitofrontal cortex and the occipital complex, as key areas exhibiting sensitivity to external food cues (van der Laan et al., 2011). Furthermore, research by Simmons et al. (2013) found that, while both the anterior and dorsal mid-insula reacted to taste stimuli and were significantly activated by food cues, only the mid-insula’s activity showed a correlation with peripheral glucose levels, suggestive of a distinct role in maintaining homeostatic balance. Anatomically, the mid-insula is ideally positioned to integrate gustatory and interoceptive signals

for the purpose of homeostatic balance, as it constitutes a hybrid zone where somatosensory, gustatory and interoceptive information share neuronal real estate and likely involve multimodal neurons responding to both types of inputs (Avery, Gotts, et al., 2017; Avery et al., 2015).

The Embodied Predictive Interoception Coding (EPIC) model introduces a framework wherein the mid-insula modulates homeostasis by actively contrasting the brain's stored representations of a physiological equilibrium with the current state of the body (Barrett & Simmons, 2015). This model builds upon the increasingly influential *active inference* account, which postulates that the brain forms neural representations that are constructed from previous experience, and involves upstream predictions being tested against incoming sensory information, leading to the generation of discrepancies known as prediction errors (Friston, 2010; Millidge et al., 2021). Thus, in a state of hunger, the theory is that the discrepancy between ideal and actual state of the body is significant, generating a strong prediction error. Based on the structural model of information flow elucidated by Barbas and Rempel-Clower (1997), the EPIC model suggests that the predominantly granular cortex of the mid-insula is ideally structured for blending ascendant sensory information with anticipatory signals stemming from the less differentiated, agranular anterior insula. The mid-insula would be tasked with detecting and relaying back prediction errors to the agranular cortex to adjust predictions. In the context of hunger, one way to reduce the prediction error would be to enhance the motivational salience of food stimuli, a concept often encapsulated as *positive alliesthesia* (Avery, Burrows, et al., 2017). Although empirical support for the EPIC model is still scarce and requires further investigation, several fMRI studies have shown that the mid-insula's activity reflects changes in homeostasis (Avery, Powell, et al., 2017; Simmons et al., 2013), whereas the anterior insula exhibits activity in anticipation of shifts in interoceptive signals (Holtz et al., 2012; Livneh et al., 2020; Lovero et al., 2009; Strigo et al., 2010), consistent with a role in generating predictions.

The traditional model aiming to explain the overconsumption of calories argues that the sensory properties of appetitive food can bypass the physiological negative feedback systems that aim to restrict consumption beyond needs (de Araujo et al., 2020). This model is often described as the hedonic control of food intake and is set in opposition to the notion of homeostatic control (Saper et al., 2002). Although it has been shown that the pleasure derived from food can initially influence food choices, this effect tends to diminish rapidly, both in animal models (Glendinning et al., 2010; Ren et al., 2010) and in humans (Zandstra et al., 2000). Moreover, studies have consistently shown a lack of correlation between food preferences and

actual food intake (Finlayson et al., 2008), and the evidence for an altered hedonic system in individuals with obesity is weak (Wall et al., 2020). A novel paradigm to understanding food choices suggests that they are not just influenced by hedonics but are significantly shaped by post-ingestive rewards processed by the gut. This idea is rooted in flavour-nutrient conditioning, initially demonstrated in rodents, where the animals developed a preference for a flavour that was paired with the intragastric infusion of glucose, indicating a learned association between taste and caloric content (Holman, 1969). Similar effects have been observed in humans, as exemplified by research showing that adding maltodextrin—a tasteless and odourless solution—to a sorbet could condition an increase in food consumption (Yeomans et al., 2008), whereas sucralose—a sweet but calorie-free compound—did not. These observations, along with prior evidence of a distinct dissociation between food preferences and actual consumption, has led to the hypothesis of an uneven split where the conscious enjoyment of food holds significantly less influence on eating behaviours than learned nutritional associations (de Araujo et al., 2020). According to the model proposed by de Araujo et al. (2020), the insula is ideally positioned to play a crucial role in integrating signals from the viscera-brain axis (*low road*), which are beyond conscious awareness, with those from the gustation-olfaction-somesthésie axis (*high road*), thereby orchestrating the mechanisms by which visceral reward signals are attributed to consciously perceived gustatory stimuli.

While the last few decades of fMRI research has made it clear that the insula is a central brain region for the processing of food cues, our knowledge is limited by the hemodynamic response time inherent to MRI techniques, which has left gaps in our understanding of the quality (speed, amplitude) of the neuronal activity generated within the different subsections of the insula when processing food-related signals, its relation to the properties of the foods as well as subjective liking, and the impact of prandial states on this activity. Due to the insula's deep location within the Sylvian fissure and its proximity to other epileptic areas, intracranial electroencephalography (iEEG) recordings are often employed to pinpoint epileptic foci involving the insular cortex (Surbeck et al., 2011). The unique opportunity presented by iEEG recordings in epilepsy patients offers a means to explore these functions by combining the spatial resolution of fMRI with the temporal precision of EEG (Lachaux et al., 2003).

This study was designed to explore the insula's function in processing external cues related to food, utilizing ERPs derived from iEEG recordings in patients with epilepsy. Our main goal was to examine the neuronal response of the insula to food images, and to study how prandial states affect this response. A secondary aim was to investigate the differential activation of the insula in relation to subjective, conscious

experiences, and objective, implicitly detected nutritional information. Based on the EPIC model's premises as well as the evidence stemming from fMRI studies, we anticipated that the insula would exhibit a higher magnitude of activation in response to food images during a state of hunger compared to satiety. Furthermore, we expected the mid-insula to display the most significant response amongst the insular subregions. We also hypothesized that signals tied to external food cues would be more prominently linked with the mid- and posterior regions of the insula and anticipated that the anterior insula would show a comparatively subdued pattern of activation. Finally, we hypothesized a lack of association between brain activity related to nutritional content and subjective experiences.

#### 4.4 Methods

##### 4.4.1 Participants

This study involved eight patients (3 women, 5 men; 6 right-handed, 2 left-handed) with an average age of 39.5 years (range: 22–58 years) who were undergoing invasive EEG monitoring as part of a pre-surgical evaluation of their drug-resistant seizures. They were recruited between 2017 and 2023. The experiments were conducted in their hospital room at least three days following electrode implantation. Key inclusion criteria required that at least one electrode was positioned in the insular cortex. Exclusion criteria comprised: age limits (18–65 years), severe psychiatric disorders or cognitive impairments impacting task performance, and the presence of frequent interictal epileptiform discharges (IEDs) affecting most (> 60%) of the signal of interest. A total of 102 electrode contact points were placed across 10 insulae (7 right, 3 left). Participant demographics and surgery-related details are provided in Table 4.1. Ethical approval for this study was granted by the CRCHUM's institutional ethics committee. Our research hypotheses and analysis plans were established in advance, as detailed in section 1.2.4, with additional data-driven analyses clearly identified as such.

##### 4.4.2 Insular response and subjective rating to visual food stimuli

Prior to the study, participants provided informed consent and completed a brief questionnaire to identify dietary restrictions and any changes in eating experiences since hospital admission. No significant changes or dietary restrictions were reported.

To investigate the insula's role in food-related processing, participants passively viewed a set of standardized food images. The stimuli, selected for their relevance to North American diets, were sourced

from an image database (Blechert et al., 2019). Amongst the available variables, object size, brightness, contrast, normalized complexity, and spatial frequencies were used as controls for image characteristics. Nutritional values selected for analysis included fat and carbohydrate content per 100 g and in total, as well as the total calorie content. Each food image was displayed for 2 seconds, immediately followed by two questions presented on bipolar 5-point Likert scales to assess subjective experiences. The first question asked, “To what degree was this image of food appetizing to you?” (1—Very disgusting; 2- Disgusting; 3- Moderately; 4- Appetizing; 5- Very appetizing). The second question asked, “To what degree did the image of food make you hungry?” (1—Not at all; 2- A little; 3- Moderately; 4- A lot; 5- Substantially). Participants had as much time as needed to respond after each food image, followed by a 2–3 second randomized inter-stimulus interval marked by a white fixation cross.

The study was conducted in two sessions in one morning. The first session took place after a 10-hour fast (hungry condition), while the second occurred 15 minutes post-breakfast (satiated condition). Although the exact nutritional value of the breakfast was not controlled, participants were advised to eat until full. Sessions lasted between 30 and 45 minutes, depending on response times, featuring 70 non-food and 90 food stimuli per session (a total of 140 non-food and 180 food images). The food images represented various categories including bread, cheese, beverages, full meals, vegetables, fast food, fruit, and sugary treats.

For data collection, a computer with Presentation software (Version 17.0, Neurobehavioral Systems, Inc., Berkeley, CA) was used, positioned approximately 80 cm from the participants, at eye level. Participants were seated in their hospital bed, entering responses using a keyboard on a wheeled tray. To ensure minimal distraction, the room’s door remained closed, and the experiment was monitored via the epilepsy service’s camera system.

#### 4.4.3 iEEG recording and analyses

EEG data was captured using the Stellate Harmonie audio-video-EEG monitoring system (Natus Medical, San Carlos, CA) for the first participant, and via the Nihon Kohden EEG system (Nihon Kohden America, Irvine, CA) for all subsequent participants. All EEG data were sampled at a rate of 2 kHz. The recording equipment included deep electrodes, subdural strips, and/or electrode grids provided by Ad-tech Medical



Instruments (Racine, WI). Typically, each patient's EEG recording involved over a hundred contacts, with around ten of these contacts situated within the insula. Insular depth electrode contacts were 1.1 mm in diameter and 2.3 mm in length, spaced at intervals of 5 mm from centre to centre. A mastoid electrode served as the reference, and another as the ground. Exact localization of each electrode contacts was verified using the post-implantation magnetic resonance imaging. Each insular electrode's position was categorized based on its caudo-rostral (anterior, middle, posterior) location. The mid-insula was specifically defined as the narrow region adjoining each side of the central insular sulcus, effectively covering half of the short posterior insular gyrus and half of the long anterior insular gyrus, vertically. Due to the limited sample size, dorso-ventral localization was not considered for analysis.

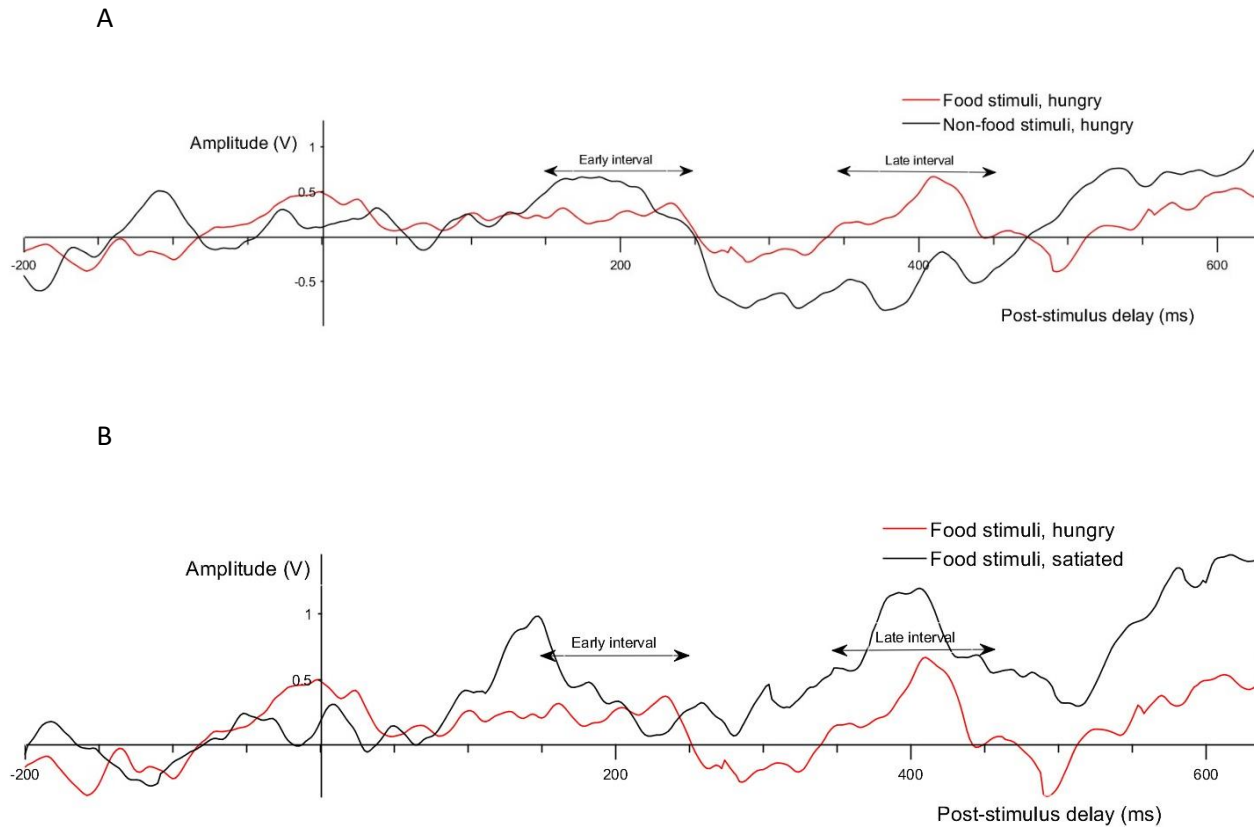
The EEG data underwent pre-processing and cleaning in Brain Vision Analyzer. High- and low-pass filters were applied at 0.1 and 30 Hz, along with a 60 Hz notch filter. Stimulus onset markers were automatically detected and inserted, followed by manual inspection for accuracy. Non-insular channels were initially retained only to assist in identifying IEDs, and later removed. Each participant's insular EEG data was re-referenced against the average of all insular electrode contacts, excluding any with significant artifacts. Automatic artifact rejection, complemented by manual inspection, was employed to eliminate IEDs and noise-containing epochs. Out of 102 insular channels, 28 were excluded from further processing and analysis due to excessive noise, leaving 74 contact points. The data from three cases were excluded from the study due to excessive IEDs. In the remaining participants ( $N = 8$ ), trial retention rates were comparable across conditions and individual cases, averaging 58% (range 40–77 %). To enhance signal clarity and spatial localization, bipolar montages were created for each participant's insular electrodes, followed by offline down-sampling to 500 Hz, resulting in 60 bipolar pairs of electrodes.

The processed data were exported to EEGLAB 2022.0 and ERPLAB 9.0, open-access Matlab plugins from the Swartz Center for Computational Neuroscience (Delorme & Makeig, 2004; Lopez-Calderon & Luck, 2014). EEG signals were segmented from -200 to 800 ms post-stimulus for each task condition (food vs non-food; hungry vs satiated), with baseline correction applied at -200 ms pre-stimulus.

Due to the absence of prior studies to inform component selection, the intervals of interest for analysis were guided in part by data-driven observations. This was achieved by examining charts comparing grand averages of epochs for food against non-food stimuli in the hungry condition, and of food stimuli in hungry

against satiated conditions (Figure 4.1). This led to the identification of two critical time intervals: 150-250 ms (early component) and 350-450 ms (late component).

Figure 4.1 Grand averages of epochs comparing (a) food against non-food stimuli in the hungry condition, and (b) hungry against satiated conditions in response to food images.



In this study, the mean amplitude method was employed for quantifying brain activity within the aforementioned intervals. This technique was favoured over peak amplitude measurement due to its resistance to latency variability and high-frequency noise, as noted by Luck (2014). Subsequent statistical analyses were performed in SPSS 28.00. In the group analysis section (1.2.4.1), a comprehensive dataset was compiled, encompassing mean amplitudes associated with every stimulus, available for every bipolar pair of electrodes ( $N = 60$ ), at both the early and late ERP intervals. This dataset was constructed using unsigned (absolute) amplitude values to assess signal magnitude irrespective of its polarity. This methodology was selected at this stage in response to significant inter-individual and inter-electrode variability in insula activation, which posed a challenge to the homogeneity of variance assumption critical for ANOVA analyses. This approach aligns with our research question, which focuses on comparing the

magnitude of insular activity. Furthermore, the use of unsigned data counteracted the potential masking of activation patterns due to phase cancellation effects. In the within-subject correlation analysis section (1.2.4.2), the reduced variability permitted the use of signed amplitude values, enabling a more nuanced exploration of individual neuronal response patterns and correlations.

#### 4.4.4 Statistical analysis

##### 4.4.4.1 Group analyses

In this section, a significance threshold of  $p \leq 0.05$  was employed, and all mean amplitudes were sourced from unsigned data.

The initial set of between-group analyses examined differences in insular responses to food versus non-food images across two prandial states (hungry and satiated). Paired-sample t-tests were used to compare the mean amplitudes of responses to food images against those to non-food images for both early and late ERP components. Given our directional hypothesis—that food images would elicit greater insular activation than non-food images—we employed a one-sided t-test. This was accompanied by a 90% confidence interval, providing a minimum estimate of the effect size at its lower bound.

Furthermore, we investigated variations in insular response to food images between prandial states. Paired-sample t-tests compared the mean amplitude of responses to food images between the hungry and satiated states for each ERP interval. Similarly to the previous t-test, given our directional hypothesis—that food images would generate a higher magnitude of insular activation in the hungry state compared to the satiated state—these t-tests were conducted one-sided. To identify specific insular regions contributing to these changes, a Multivariate Analysis of Variance (MANOVA) was conducted. This analysis used the mean amplitudes as dependent variables and the insular subregions (anterior, middle, posterior) as independent variables.

##### 4.4.4.2 Exploratory correlation analyses

In this section of the analysis, all mean amplitudes were sourced from signed data.

Exploratory correlation analyses were conducted to examine the relationship between insular responses to food images and the subjective ratings provided by participants. Given the exploratory nature of this section, the significance threshold was set at  $p \leq 0.01$ , allowing for a liberal approach while still addressing

the issue of multiple comparisons. Analyses were individualized for each participant, exploring correlations across each bipolar electrode pair, and across the four study conditions (hungry, satiated; early, late intervals). Partial correlations were employed, controlling for image characteristics (object size, brightness, contrast, complexity, spatial frequencies).

The same statistical methodology was applied to explore the correlation between insular responses to food images and their objective nutritional values. Nutritional variables initially selected for analysis included the fat and carbohydrate content (per 100 g and in total), as well as the calorie content (in total). A preliminary correlation analysis was performed to ensure that all nutritional variables contributed uniquely to the analysis. Exploratory partial correlation analyses then assessed the relationship between these variables and brain activity, controlling for subjective ratings in addition to image characteristics.

To integrate these individual results, chi-square tests compared the occurrence of significant correlations across all participants, measuring their association to prandial state, ERP interval, and insular anatomical location. For this part of the analysis, the significance threshold was set at  $p \leq 0.05$ .

## 4.5 Results

### 4.5.1.1 Group analyses

For analysis, 76 contact points (forming 60 bipolar pairs) were retained, distributed across anterior (14 right, 8 left), middle (9 right, 4 left), and posterior (16 right, 9 left) insular regions.

Table 4.2 presents the results of one-tailed paired-sample t-tests comparing the mean amplitudes following the presentation of food versus non-food stimuli. In the hungry condition, significant differences were observed in the unsigned mean amplitudes for both early and late ERP intervals. Food images elicited increased amplitudes compared to non-food images in both the early (90% CI lower bound = 0.11, Cohen's  $d = 1.80$ ) and late (90% CI lower bound = 0.31, Cohen's  $d = 1.86$ ) latency intervals. In the satiated condition, a significant difference was noted only in the early interval, with food images leading to increased amplitudes compared to non-food images (90% CI lower bound = 0.28, Cohen's  $d = 1.85$ ).

Table 4.3 displays the results from one-tailed paired-sample t-tests examining differences in mean ERP amplitudes following the presentation of food according to the different prandial states. Significant differences were noted in unsigned mean amplitudes across both early and late intervals. Contrary to our

predictions, the early interval revealed a lower unsigned mean amplitude in the hungry condition compared to the satiated condition (90% CI lower bound = -0.96, Cohen's  $d = 2.08$ ). This unexpected finding suggests a more complex interaction between prandial state and neural response in the early post-stimulus interval than initially hypothesized. In the late interval, consistent with our expectations, food images elicited higher amplitudes when participants were hungry compared to when they were satiated (90% CI lower bound = 0.06, Cohen's  $d = 1.97$ ).

Table 4.4 presents the MANOVA results comparing mean amplitudes across anatomical locations under varying conditions (hungry vs satiated, early vs late intervals). Though there was no significant difference observed ( $p = 0.25$ ) in the overall model, the mid-insula displayed the highest average in insular activation, in all study conditions.

#### 4.5.1.2 Exploratory correlation analyses

Supplemental Table S1 reports on preliminary correlation analyses examining the relationship between nutritional variables. A very strong correlation between total fat content and total caloric content ( $r = 0.88$ ) was noted. Total caloric content was deemed more informative as it provided information on the energy potential, regardless of the nutritional source. Thus, the variable for total fat content was not retained for further analyses.

Supplemental Table S2 and Supplemental Table S3 report on the exploratory partial correlation analyses, performed for each participant individually, examining the relationship between insular activity in each pair of bipolar electrodes and subjective self-report ratings as well as nutritional value. When controlling for subjective ratings, 77% (17/22) of the significant correlations between electrode activity and nutritional value remained significant at the established  $p \leq 0.01$  threshold.

Table 4.5 reports on the results of the cross-tabulations performed to compare several study variables with the occurrence of significant correlations linking insular activity to subjective ratings. A significant association was observed between the occurrence of significant correlations and anatomical location,  $\chi^2(1, N = 480) = 6.90, p = 0.03$ , Cramer's  $V = 0.120$ . Brain activity correlating with hunger ratings appeared to be overrepresented in the posterior region (7/7), and palatability ratings, in the mid-insula (3/4, 75%). It is also worth noting that significant correlations between insular activity and subjective reports occurred almost exclusively in the satiated condition (8/11, 73%), and in the right hemisphere (10/11, 91%), but

these associations were not statistically significant ( $p = 0.13$  and  $p = 0.11$ , respectively). There was no significant association between occurrences of significant correlations and specific ERP interval.

Chi-square tabulations performed to compare the occurrences of significant correlations between insular activity and nutritional values (Table 4.6) revealed an association with prandial state,  $\chi^2 (1, N = 960) = 6.70$ ,  $p = 0.01$ ,  $\Phi = 0.08$ , with a higher representation of significant correlations in the hungry condition (17/22, 77%). There was no significant association with laterality, ERP interval, or anatomical location. However, a difference according to anatomical location was observed when comparing occurrences of correlations for specific nutritional values rather than nutritional values as a whole category,  $\chi^2 (6, N = 22) = 14.88$ ,  $p = 0.02$ , Cramer's  $V = 0.58$  (Supplemental Table S4). Correlations between brain activity and carbohydrate content per 100 g appeared to be overrepresented in posterior insula (4/4), and total calorie content, in mid-insula (3/4).

#### 4.6 Discussion

In this exploratory study, we delved into the intricate role of the insula in responding to external food cues, employing ERPs derived from iEEG recordings in the insulae of eight epileptic patients. Amongst key findings, the prandial state markedly influenced insular activity in response to external food cues, with distinctive responses in early (150–250 ms) and late (350–450 ms) ERP intervals. Furthermore, in line with our initial predictions, we observed that the insula's activity in relation to the nutritional content of food cues operated largely independently from subjective value signals. Finally, our results affirm the notion that the more caudal aspects of the insula play active, dynamic roles in the encoding of subjective and nutritional values, whereas the anterior insula's activity appears to be more subdued. Overall, these results are in line with the hypothesis that the insula is pivotal in deciphering pre-ingestive food cues, likely through mechanisms of learned post-ingestive nutritional reinforcers, adjusting to changes in the body's homeostatic state, and distinguishing between nutritional and subjective values.

#### **The insula's response to external food cues is modulated by changes in homeostasis**

Drawing on previous research showing increased insular activity in fasted individuals that decreases upon satiation (Page et al., 2011; Small et al., 2001; Stice et al., 2013a; Uher et al., 2006), we expected pronounced responses in the hungry condition immediately after stimulus presentation (150–250 ms) and in the subsequent interval (350–450 ms). Contrary to expectations, we observed a stronger insular

response during satiation in the early interval, while the later phase was characterized by increased activation during hunger, as predicted.

The EPIC framework suggests that heightened insular activation in response to food-related stimuli during hunger may be a result of a prediction error, reflecting a significant mismatch between expected and actual physiological states (Barrett & Simmons, 2015). Contrary to expectations, our findings revealed stronger activation in the early interval during the satiated state. This could indicate a fast-responding inhibitory mechanism, whereby the insula recognizes a match between the current and ideal physiological states, potentially moderating the drive for food intake. This role is supported by research indicating that insular activity is associated with satiety-induced food aversion (Small et al., 2001). Conversely, in depressed individuals who exhibit increased appetite, low insular activity is associated with enhanced pleasure from food and an overactive reward system, suggesting that impaired insular functioning may allow an unchecked reward system to prevail (Simmons et al., 2016). In that same vein, a meta-analysis suggested that children's diminished ability to resist tempting foods may be linked to their underactive insulae and overactive orbitofrontal cortices compared to adults (van Meer et al., 2015).

In the later phase (350-450ms), the predicted increase in insular activation during hunger was indeed observed and may reflect the increased incentive value relative to the food cues, as well as attentional bias towards the stimuli (positive alliesthesia). In another study utilizing ERPs derived from iEEG recordings, this particular time window was associated with a p300-like response in the anterior insula in response to static sexual images, interpreted as increased attentional salience, and shown to contribute to the emergence of the late positive potential, which is thought to reflect facilitated attention to emotional stimuli (Brideau-Duquette et al., 2021; Brown et al., 2012). Given that the bulk of evidence for intensified insular activity during energy deficits stems from fMRI studies—where BOLD signal enhancements typically peak several seconds post-stimulus—this increase in salience around the 400 ms mark could contribute to the subsequent amplification of neuronal activity within the insula.

Applying the predictive coding model and EPIC framework to our findings is challenging, primarily because the mechanisms of predictive coding and error signalling at the neuronal level remain largely undefined. In fMRI studies, interpreting BOLD signal increases as error signalling is debated (Kogo & Trengove, 2015). In EEG research, it has been suggested that the P3b component reflects prediction errors, following an earlier component influenced by stimulus salience (Lauffs et al., 2020). Research on neuronal processes in

the insula before 300 ms is limited, but a visual oddball task using iEEG revealed heightened insular activity in response to target stimuli within 250–338 ms (Citherlet et al., 2019). This significant p300-like response, linked to salience detection and error monitoring (Harsay et al., 2012), could represent a neuronal match between expected and detected inputs. Another intriguing research direction involves the study of pupil dilation under constant illumination, considered a measure of the noradrenergic system's response to prediction errors (Bradley et al., 2008; Friedman et al., 1973; Koss, 1986; Preuschoff et al., 2011). Substantial evidence links insular activity to pupil dilation following prediction errors (Kucyi & Parvizi, 2020; Preuschoff et al., 2011; Preuschoff et al., 2008; Roquet & Conti, 2021), a relationship that is supported by connections between the locus coeruleus—the primary noradrenaline source—and the insula (Aston-Jones & Cohen, 2005). The possibility of a prediction signal emerging in the insula in the 150–250 ms range is consistent with the reported onset of pupil dilation, as early as 200 ms post-stimulus (Harris et al., 2022; Preuschoff et al., 2011).

### **The mid-insula, a food-cue integration hub?**

We posited that the mid-insula would manifest the highest magnitude of activation in response to food stimuli as compared to other insular subregions, influenced by the body's homeostatic state, while expecting the anterior insula to maintain steady activation levels regardless of such changes. Ultimately, we found no significant variations in activation by condition and anatomical location, possibly due to the small sample size. However, the mid-insula showed the highest average activation across all conditions. Furthermore, exploratory individual-level analyses revealed a connection between the activities of the mid- and posterior insula with the participants' subjective experiences and the food's nutritional content, a connection largely absent from the anterior insula.

These findings, albeit preliminary, align with theories proposing that the anterior insula specializes in gustatory function, representing taste intensity and quality independently from motivational and homeostatic modulation (Rolls, 2016), or that it acts as a prediction generator that adjusts slowly to internal changes, receiving prediction errors submitted by the mid-insula (Barrett & Simmons, 2015). Our results also underscore the dynamic response of the insula's caudal regions, particularly in the mid-insula, corroborating studies that highlight its modulation by homeostatic signals (Simmons et al., 2013; Stice et al., 2013b) and its responsiveness to changes in food's reward value (Small et al., 2001). The mid-insula's ability to integrate gustatory and interoceptive information within specialized multimodal neurons (Avery,



Gotts, et al., 2017; Avery et al., 2015) and to respond readily to homeostatic changes has led researchers to posit that it serves as the integration site for general food perceptions—such as taste, sight, and smell—with the body’s internal state, thereby modulating gustatory cortex activity in an energy-conscious manner (de Araujo et al., 2012).

### **Tying insular activity to subjective experiences and implicit nutritional data**

In our investigation into the ties between insular activity and both subjective assessments and objective food characteristics, we discovered distinct connections: the posterior insula’s activity closely corresponded with hunger, while the mid-insula’s activity aligned with the subjective appeal of foods. Experiencing hunger at a conscious level likely involves an individual assessing their body’s state, gathering a variety of hunger cues from the stomach (e.g., growling, contractions), mouth (e.g., saliva production), and the general emotional arousal (e.g., cravings) prompted by food (Dagher, 2012; S. Frank et al., 2013; Kringelbach, 2015). These signals are communicated via interoceptive, somatosensory, and autonomic pathways, with the posterior insula acting as the primary receiver of such cues (Craig, 2002; Kurth, Zilles, et al., 2010). Hence, its connection to hunger evaluation is plausible, as it appears to integrate these interoceptive signals related to the physical sensations of hunger.

The appraisal of food’s palatability likely involves the brain’s valuation systems, influencing our “liking” and “wanting” responses (Morales & Berridge, 2020). The mid-insula’s role in regulating food intake by adjusting reward expectations has been highlighted by several fMRI studies, including Small et al.’s 2001 study, where it was found that the reward value of chocolate, as influenced by the mid-insula, diminished with satiation. Similarly, Simmons et al. (2016) observed that obese individuals with major depressive disorder rated food cues as more enjoyable, correlating with lower mid-insula activity and increased reward circuit activity, suggesting dysregulation when the mid-insula malfunctions. In the same vein, Dimitropoulos et al. (2012) noted an absence of decreased mid-insular activation after eating in obese individuals, contrasting with healthy-weight counterparts. Furthermore, the case study of a patient with a stroke affecting the mid-to-posterior insula, who subsequently lost appetite and developed anhedonia toward food (Hébert-Seropian, Boucher, Jutras-Aswad, et al., 2021), highlights the mid-insula’s importance in regulating food enjoyment and appetite. Similarly, the report of significant appetite loss post-insulectomy, where the maximal lesion overlap was in the mid-to-posterior insula (Hébert-Seropian, Boucher, Citherlet, et al., 2021), further supports this notion of a critical role in meal termination and food

consumption regulation. Overall, these findings suggest that the mid-insula adjusts the perceived reward value of foods through its connections with the brain's reward systems (Dagher, 2012; Simmons & DeVill, 2017).

When examining the insula's response to the nutritional content of food cues, we found that the anticipation of sugar, with its distinct and precise sensory experience of sweetness, appears to be tied to viscerosensory processing within the posterior insula, a finding that has been previously reported in gustatory stimulation fMRI paradigms (Eiler et al., 2018; Haase et al., 2007; Roberts et al., 2020). On the other hand, the complex assessment of the total energetic content of food, which likely involves synthesizing various indicators of an energy-rich meal, appears to necessitate the involvement of the mid-insula. This is in line with the mid-insula's role in integrating a broad spectrum of food-related data, including primary sensory cues (Avery et al., 2015; Avery et al., 2020; van der Laan et al., 2011), homeostatic needs (de Araujo, Kringelbach, et al., 2003; Simmons et al., 2013), and reward signals (Simmons et al., 2016; Small et al., 2001). Unexpectedly, our findings show that the insula's sensitivity to the nutritional value of food is more pronounced under hunger, highlighting a significant contrast to its activity during satiated states, when it relates more to subjective food evaluations. This suggests that hunger sharpens the brain's focus on nutritional analysis, in line with prior studies that link increased cerebral investment in food assessment to hunger (Wang et al., 2004) and a stronger attentional bias towards food under similar conditions (Sawada et al., 2019). When hungry, afferent information from attentional, motivational and homeostatic regions may be upregulating insula activity, prioritizing the detection of caloric and nutritional information crucial for immediate physiological needs (Tal & Wansink, 2013). Conversely, upon satiation, food valuation likely shifts from physiological necessities to factors like food's utilitarian properties, personal preferences, past experiences, and cultural influences (Otterbring et al., 2023; Shiv & Fedorikhin, 1999).

### **Nutritional content signalling within the insula operates largely independently of subjective value**

Finally, we found that the insula's responsiveness to the nutritional value of food cues operated independently of subjective experiences. This finding supports the notion that nutrient sensing in the gut can enhance the reward value of foods beyond their hedonic qualities, without relying on subjective experience per se (de Araujo et al., 2020). Studies on flavour-nutrient conditioning have shown that flavours associated with calories influence food intake more than taste alone (Yeomans et al., 2008), and

that brain circuits respond to calorie-predictive flavours without altering liking (de Araujo et al., 2013). This aligns with findings that insulin release after eating, rather than taste hedonics, triggers the strongest reward responses in the striatum (Kroemer et al., 2013). Discoveries of neuropod cells in the gut and pathways by which fat is sensed in the upper intestine further underscore how visceral signals are transmitted to the brain, primarily through the vagus nerve, influencing behaviour through an interoceptive reward system (Bohórquez et al., 2015; Han et al., 2018). Ultimately, these signals reach the insula, integrating with other food-related stimuli.

### **Limits**

Using absolute values to quantify EEG activity in our study provided insights into insular responses and facilitated comparisons among participants with high variability. However, this approach does not account for the polarity of responses, potentially obscuring complex patterns of neuronal activation in the insula. Furthermore, the nature of our participant population—individuals with epilepsy undergoing invasive EEG monitoring—adds complexity, as their neurological characteristics may differ due to chronic ictal activity, often spanning decades. This is especially relevant in focal epilepsy, where seizures may cause the relocation of critical functions to nearby or contralateral areas, facilitated by neuroplasticity (Jarero-Basulto et al., 2018; Scharfman, 2008). Moreover, the small sample size and exploratory nature of our study, which involves numerous comparisons, inherently increase the risk of type 1 error. Given these factors, caution is necessary when extrapolating our findings to the general population.

### **Conclusion**

To our knowledge, this study is the first to investigate the insula's response to food cues using direct iEEG recordings. This exploratory study pushes our understanding of the insula's multifaceted role in food perception, affirming its pivotal involvement in adapting to changes in the body's homeostatic state, and in distinguishing between the nutritional content and subjective appeal of foods. Furthermore, our results revealed nuanced responses within the insula to external food cues, with different regions of the insula engaging distinctly in processing hunger signals and subjective experiences. Clinically, these findings highlight the need to look deeper into the potential for intervention-based approaches to modulate insular activity in individuals with disordered eating, such as real-time functional magnetic resonance imaging (rt-fMRI), neurofeedback training and deep transcranial magnetic stimulation (dTMS), which has shown some promise thus far (Knyahnytska et al., 2019; Spetter et al., 2017).

## 4.7 Declarations & acknowledgments

### 4.7.1 Ethical statement

This study was approved on 2015/06/03 by the institutional ethics committee of the Centre de Recherche du Centre Hospitalier de l'Université de Montréal (CRCHUM), identified with the project number 15.018. This research was performed in accordance with the Declaration of Helsinki. Participants gave informed consent before taking part in the study. The manuscript was written in line with the Recommendations for the Conduct, Reporting, Editing and Publication of Scholarly Work in Medical Journals.

### 4.7.2 Author contributions

Benjamin Hébert-Seropian: Study design and conception, data collection, data analysis, writing. Olivier Boucher : Study design and conception, review. Daphné Citherlet : Data collection, review. Manon Robert, Data collection. François Richer : review. Dang Khoa Nguyen (principal investigator): Study design and conception, review. All authors have approved the final article.

### 4.7.3 Funding sources

This work was supported by the CIHR (grant numbers 156128 and 148563) and NSERC (grant number RGPIN-2016-05216).

### 4.7.4 Declaration of competing interests

None to declare.

### 4.7.5 Acknowledgments

Special thanks to the participants for taking part in this study.

## 4.8 Tables

Tableau 4.1 Descriptive characteristics of the study participants (N = 8)

Pt.	Sex	Age (y)	Age 1st sz (y)	Extra-ins. con.	Ins. con.	Bipolar con. for analysis	Pre-surgical cerebral MRI findings	Sz. focus	Post-testing surgery
1	f	37	23	R (C, F); L (C, F)	27	14 (7 R [2 al, 1 ml, 4 pl]; 7 L [1 al, 1 ml, 5 pl])	Normal	R cingulate	R cingular cortectomy
2	m	54	22	R (F, T)	15	8 R (4 al, 1 ml, 3 pl)	Normal	R hippocampo-amygdalar	None
3	f	33	2	L (F, T)	13	10 L (6 al, 2 ml, 2 pl)	Normal (s/p L antero-temporal lobectomy 2 y prior)	L temporo-insular	L temporal lobectomy and L inferior insulectomy
4	m	30	24	R (F, T, P, O)	9	5 R (4 al, 1 ml)	R occipital nodules	R occipital (nodules)	Laser ablation of R occipital nodules
5	m	36	14	R (F, C)	12	6 R (1 ml, 5 pl)	Normal	Unclear	None
6	m	57	25	R (T, O); L (T, O)	14	10 (6 R [5 al, 1 ml]; 4 L [2 al, 1 ml, 1 pi])	Encephalomalacia in bilateral occipital region	Hippocampi (bilateral)	None
7	m	44	12	R (F, T)	4	3 R (3 al)	R cortical dysplasia type II	Unclear (possibly bitemporal)	R frontal cortectomy
8	f	21	14	R (C, F)	8	4 R (2 ml, 2 pl)	Normal (s/p R frontal cortectomy 3 y prior)	R frontal and R centro-temporal	Completion of R frontal cortectomy

*Abbreviations: R right, L left, F frontal, I insula, P parietal, O occipital, T temporal, C cingulate, al anterior insula, ml mid-insula, pl posterior insula, s/p status post.*

Tableau 4.2 Results of the paired sample T-tests comparing mean amplitudes of insular response to food and non-food stimuli (N = 60)

Prandial state	ERP interval	Stimuli	Signed (+/-) amplitude		Unsigned (+) amplitude		Paired differences (unsigned values)				
			<i>M</i>	<i>SD</i>	<i>M</i>	<i>SD</i>	<i>M</i>	<i>SD</i>	<i>t</i>	df	<i>p</i>
Hungry	150-250 ms	Food	0.56	2.33	9.87	3.80	0.50	1.80	2.15	59	0.018
		Non-Food	-0.14	3.77	9.37	3.51					
	350-450 ms	Food	0.61	4.43	10.95	4.21	0.71	1.86	2.97	59	0.002
		Non-Food	0.13	3.77	10.24	4.25					
Satiated	150-250 ms	Food	0.46	3.69	10.38	3.98	0.68	1.85	2.86	59	0.003
		Non-Food	-0.33	3.56	9.70	3.79					
	350-450 ms	Food	0.68	4.33	10.47	3.88	-0.17	2.47	-0.54	59	0.295
		Non-Food	0.19	4.31	10.64	4.38					

Tableau 4.3 Results of the paired sample T-tests comparing the magnitude of insular response according to prandial state (N = 60)

ERP interval	Prandial state	Signed (+/-) amplitude		Unsigned (+) amplitude		Paired differences (unsigned values)				
		<i>M</i>	<i>SD</i>	<i>M</i>	<i>SD</i>	<i>M</i>	<i>SD</i>	<i>t</i>	df	<i>p</i>
150-250 ms	Hungry	0.56	2.33	9.87	3.80	-0.51	2.08	-1.90	59	0.031
	Satiated	0.46	3.69	10.38	3.98					
350-450 ms	Hungry	0.61	4.43	10.95	4.21	0.49	1.97	1.92	59	0.030
	Satiated	0.68	4.33	10.47	3.88					

Tableau 4.4 Comparison of amplitudes (M, SD) across anatomical locations and according to experimental conditions (N = 60)

ERP interval	Prandial state	Anterior ( <i>n</i> = 22)		Middle ( <i>n</i> = 13)		Posterior ( <i>n</i> = 25)		<i>F</i> (4, 55) <sup>a</sup>
		Signed	Unsigned	Signed	Unsigned	Signed	Unsigned	
150-250 ms	Hungry	0.12 (2.37)	10.00 (4.59)	1.63 (2.92)	11.27 (2.32)	0.38 (1.84)	9.03 (3.55)	1.54
	Satiated	0.69 (4.24)	10.45 (4.95)	2.07 (4.54)	12.13 (2.97)	-0.57 (2.21)	9.42 (3.23)	2.06
350-450 ms	Hungry	0.64 (4.36)	11.10 (4.84)	2.77 (4.26)	12.12 (2.61)	-0.54 (4.32)	10.22 (4.28)	0.89
	Satiated	0.97 (4.88)	10.59 (4.89)	1.40 (4.19)	12.00 (2.40)	0.06 (3.98)	9.56 (3.34)	1.75

*Note:* <sup>a</sup> MANOVA performed on unsigned mean amplitude values.

Tableau 4.5 Crosstabulations examining the association between study variables and the occurrence of significant correlations relating brain activity to subjective ratings (hunger and palatability ratings on 5-point bipolar Likert scales)

Variables		Significant correlation		Crosstabulation		
		Yes	No	df	$X^2$	$p$
Prandial state	Hungry	3	237	1	2.33	0.13
	Satiated	8	232			
ERP interval	Early	6	234	1	0.09	0.76
	Late	5	235			
Laterality	Right	10	302	-	- <sup>a</sup>	0.11
	Left	1	167			
Anatomical subregion	Anterior	0	176	-	8.07 <sup>b</sup>	0.01
	Middle	3	101			
	Posterior	8	192			

Note: <sup>a</sup>Fisher's exact test. <sup>b</sup>Fisher-Freeman-Halton exact test



Tableau 4.6 Crosstabulations examining the association between several study variables and the occurrence of significant correlations relating brain activity to nutritional value (fat/100g, carbs/100g, fat total, carb total, calorie total)

Variables		Significant correlation		Crosstabulation		
		Yes	No	df	$\chi^2$	$p$
Prandial state	Hungry	17	463	1	6.70	0.01
	Satiated	5	475			
ERP intervals <sup>a</sup>	Early	8	472	1	1.68	0.20
	Late	14	466			
Laterality	Right	15	609	1	0.1	0.75
	Left	7	329			
Anatomical subregion	Anterior	6	346	2	0.95	0.62
	Middle	6	202			
	Posterior	10	390			

Note : <sup>a</sup>Early interval: 150-250ms, Late interval : 350-450ms.

## CHAPITRE 5

### DISCUSSION GÉNÉRALE

Dans cette section finale, un examen approfondi et une réflexion critique sur la démarche de recherche sont effectués. Tout d'abord, la nature du travail de recherche et ses objectifs principaux sont revisités, tout en mettant de l'avant les forces principales de la thèse. Le texte enchaîne avec une synthèse des résultats les plus significatifs, intégrés à partir de l'ensemble des trois études, et présentés en sections distinctes. Chacune de ces sous-sections inclut une discussion visant à situer ces résultats dans le contexte des connaissances actuelles, évaluant ainsi leur contribution et leur résonance avec les théories précédemment décrites. Par la suite, les limites de la thèse sont abordées, informant les lecteurs sur la portée, l'impact et la transférabilité des conclusions. Cette section est suivie d'un bref exposé des horizons futurs et des potentielles retombées cliniques émanant de ces travaux. Enfin, une synthèse finale récapitule les éléments centraux de cette thèse, offrant une vue d'ensemble consolidée de la contribution de celle-ci au domaine de la neuroscience nutritionnelle.

#### 5.1 Retour sur la nature du travail de recherche

Cette thèse avait pour objectif principal de contribuer à la compréhension du rôle de l'insula dans les comportements alimentaires, et ce, par l'entremise d'études de lésion et d'enregistrement électriques directs. Plus spécifiquement, cette recherche avait pour ambition 1) de statuer avec clarté sur la nécessité de l'insula pour assurer le bon fonctionnement des comportements alimentaires, dont l'appétit, 2) d'approfondir nos connaissances quant à la ségrégation fonctionnelle au sein de l'insula dans les divers aspects des comportements alimentaires, 3) de décrire avec plus de précision les mécanismes neuronaux en jeu lors du signalement d'informations liées à la nourriture, et 4) d'explorer l'interaction entre les comportements alimentaires, les perceptions intéroceptives, gustatives, hédoniques, ainsi que le traitement émotionnel. Ce travail s'est articulé autour de trois études distinctes, chacune visant à éclairer sous un angle différent l'influence de l'insula sur ces mécanismes, et contribuant chacune aux cinq objectifs spécifiques évoqués au paragraphe précédent. Cette recherche a été structurée autour de deux axes, le premier se basant sur l'effet de lésions insulaires sur les comportements alimentaires (études 1 et 2), et le deuxième, se concentrant sur l'exploration de l'activité neuronale de l'insula en réponse aux stimuli alimentaires (étude 3).

La première étude, intitulée « Uncommon case of complete loss of hunger following an isolated left insular stroke », a permis d'attirer l'attention sur un phénomène jusqu'alors non documenté : une perte complète de l'appétit à la suite d'un AVC ischémique, celui-ci affectant l'insula moyenne et postérieure gauche de façon isolée. En décrivant en détail ce rare cas d'anorexie post-lésionnel, notre objectif était d'explorer comment l'insula régule l'alimentation en intégrant sensations gustatives, perceptions intéroceptives, et plaisir des aliments pour influencer l'appétit. En outre, nous avons visé à mettre en lumière l'impact potentiel de telles lésions sur l'appétit, sensibilisant ainsi les praticiens aux conséquences possibles sur la vie des patients.

Dans la deuxième étude, « Decreased self-reported appetite following insular cortex resection in patients with epilepsy », nous avons examiné comment la résection unilatérale partielle ou complète de l'insula — une procédure de plus en plus effectuée dans le traitement de l'épilepsie pharmacorésistante — influence l'appétit et les comportements alimentaires. Constatant un manque de recherches sur les impacts des lésions insulaires sur l'appétit, notre but était de documenter avec précision ces changements, en analysant les modifications potentielles et en considérant divers facteurs associés (tels que le mode de vie et la santé mentale) pouvant influencer sur ces expériences. À cette fin, un questionnaire spécifiquement conçu pour cette étude a été soumis à 17 patients ayant subi une résection insulaire. Pour évaluer si ces modifications étaient uniques à la résection de l'insula, nous avons contrasté ces données avec celles d'un groupe témoin composé de 22 patients ayant subi une résection du lobe temporal dans le cadre du traitement de leur épilepsie. Notre étude a permis de démontrer de façon inédite l'impact direct de l'endommagement insulaire sur les comportements alimentaires, apportant une contribution notable à notre compréhension des mécanismes neuronaux de la régulation de l'appétit.

Dans la troisième étude, « Separating subjective from objective food value in the human insula: An exploratory study using intracranial EEG », nous avons saisi une rare opportunité d'exploiter la résolution spatio-temporelle de l'EEGi chez des patients épileptiques en phase préopératoire pour explorer la fonction de l'insula dans le traitement des indices externes liés à l'alimentation. À travers l'analyse des potentiels évoqués dérivés des enregistrements d'EEGi, nous nous sommes principalement attachés à examiner la réaction neuronale de l'insula face à des images alimentaires, et à déterminer l'impact des changements homéostatiques sur cette réponse. Un objectif complémentaire concernait l'investigation de l'activation différentielle de l'insula en lien avec les expériences subjectives, accessibles à la conscience, et les informations nutritionnelles des aliments, détectées de façon implicite. En outre, face à la divergence des

opinions scientifiques sur la spécialisation fonctionnelle des différentes sous-régions de l'insula, cette étude aspirait à explorer davantage cette dimension. En exploitant la haute résolution spatio-temporelle de l'EEGi, nous avons pu observer l'activation neuronale suivant l'exposition aux stimuli de nourriture, et explorer le rôle spécifique des différentes sous-régions de l'insula dans ces processus.

Bien que l'interprétation des résultats de cette thèse doive être considérée à la lumière des limites méthodologiques (que nous aborderons à la section 5.3), ce travail se distingue par plusieurs forces notables. Notamment, ce travail de recherche a permis l'exploration d'aspects peu étudiés de la neuroscience nutritionnelle, et ce, en tirant profit de rares opportunités d'étudier le fonctionnement – ainsi que le dysfonctionnement – de l'insula dans le cadre de cas cliniques exceptionnels. À cet effet, la présentation d'un cas de perte totale d'appétit consécutivement à un AVC isolé de l'insula éclaire un aspect jusque-là peu documenté dans la neurologie alimentaire. Ce type d'AVC, dont les dommages sont circonscrits à une seule structure, représente un cas d'exception. De plus, malgré l'importance du fonctionnement insulaire pour la régulation des comportements alimentaires, une perturbation de l'appétit n'avait jamais été décrite en détail après un AVC impliquant l'insula. La deuxième étude a démontré de façon inédite l'impact direct de l'endommagement insulaire sur les comportements alimentaires, apportant une contribution significative à la compréhension des mécanismes neuronaux de la régulation de l'appétit. En recrutant des participants ayant subi une operculoinsulectomie au CHUM entre 2017 et 2021, nous avons pu tirer profit de cas exceptionnels de lésions partielles de l'insula avec une atteinte minimale des tissus avoisinants. Bien qu'une altération de l'appétit à la suite de lésions insulaires soit prédite par les théories existantes et soutenue par des preuves empiriques provenant de modèles animaux, cette recherche a été menée dans un contexte où il n'existait pas d'investigation systématique de cette possibilité chez l'humain. Notre échantillon, bien que modeste selon les standards de recherche, est remarquable compte tenu de la spécificité de la population étudiée. La détection et le traitement de l'épilepsie insulaire deviennent de plus en plus fréquents (Nguyen, Nguyen, Malak, Leroux, et al., 2009), mais les chirurgies visant à traiter sa forme pharmacorésistante demeurent rares, avec seulement 2 à 3 interventions annuelles au CHUM, un des principaux centres canadiens spécialisés dans ce type de traitement chirurgical (Bouthillier et al., 2019b).

Une deuxième force réside dans notre utilisation d'une variété d'outils de mesure pour échantillonner plusieurs aspects du fonctionnement. Cette approche était essentielle, étant donné le caractère exploratoire de la thèse et la complexité des systèmes impliqués dans la régulation des comportements

alimentaires. Nous avons cherché à obtenir une compréhension approfondie de nombreux facteurs, y compris le mode de vie, la santé mentale, l'état homéostatique, ainsi que l'influence des systèmes hédonique, motivationnel, gustatif, olfactif, intéroceptif et émotionnel. Nous avons également exploré les dimensions inconscientes et conscientes du traitement des stimuli alimentaires, ainsi que les propriétés appétitives et nutritionnelles des aliments. Cette approche multifacette a permis d'investiguer l'applicabilité de plusieurs modèles théoriques, contribuant à affiner les théories existantes et orienter la recherche future. En combinant ces différentes perspectives, nous avons pu dresser un tableau plus complet des mécanismes sous-jacents à la régulation des comportements alimentaires, ouvrant ainsi de nouvelles pistes pour la compréhension et le traitement des dysfonctionnements alimentaires.

## 5.2 Synthèse des résultats et discussion

### 5.2.1 L'insula est-elle essentielle au bon fonctionnement d'un système de régulation de l'appétit, ou joue-t-elle possiblement un rôle secondaire ?

Bien que les recherches aient démontré de manière convaincante que l'insula est étroitement associée aux comportements alimentaires, la communauté scientifique n'a pas encore établi de consensus sur le caractère primordial de cette association pour le fonctionnement optimal du système de régulation de l'appétit. L'avènement de l'IRMf a propulsé l'intérêt des chercheurs envers l'insula étant donnée son activation en réponse à une grande variété de stimuli et paradigmes, souvent de façon inattendue (Uddin et al., 2017). Malgré le fait que l'insula soit recrutée dans une pléiade de processus cérébraux, cela ne signifie pas pour autant que l'endommagement bilatéral de cette région occasionne un dysfonctionnement global de toutes ces fonctions précédemment associées à l'insula dans les tâches d'IRMf (Damasio et al., 2013). On ne peut donc pas déduire que les zones cérébrales activées dans le cadre de travaux d'IRMf sont nécessaires ou suffisantes pour assurer le bon fonctionnement des processus étudiés. En fait, notre compréhension des structures essentielles à la régulation de l'appétit dérive principalement d'études sur des modèles animaux, employant des approches lésionnelles ou de suppression neuronale pour pousser notre compréhension du rôle de structures spécifiques. Par exemple, l'implication de certaines régions hypothalamiques dans la régulation de l'appétit chez le rat et le macaque a été précisée grâce à des techniques d'ablation (Anand & Brobeck, 1951; Brobeck, 1946). Chez l'humain, les lésions insulaires pures sont exceptionnelles et impliquent souvent plusieurs structures extra-insulaires, ce qui complique l'analyse des dysfonctionnements post-lésionnels (Cereda et al., 2002; Ibañez et al., 2010). Ainsi, les études lésionnelles de la présente étude, où les lésions cérébrales impliquaient

majoritairement le cortex insulaire, permettent d'apporter un peu plus de clarté sur l'importance de l'insula dans le maintien d'un système de régulation de l'appétit.

Dans cette thèse, nous avons décrit le cas d'une femme de 28 ans qui a subi une perte totale d'appétit à la suite d'un AVC affectant la région moyenne et postérieure de l'insula gauche de façon isolée. La perte d'appétit, survenue peu après l'AVC et persistant pendant plus d'un an, a entraîné une perte de poids significative chez cette patiente. Ce cas constitue un rare exemple où l'insula a été lésée de façon isolée et où l'appétit a été significativement altéré. En l'absence de changement sur le plan médical ou psychologique, ou de tout autre changement dans le mode de vie de la patiente, ceci suggère que l'endommagement de la portion moyenne et postérieure de l'insula gauche était responsable de la réduction significative de l'appétit. Cependant, il convient de se demander pourquoi les études lésionnelles réalisées chez l'humain ne recensent pas davantage de cas comme celui-ci, si l'insula est effectivement primordiale pour la régulation des comportements alimentaires et, plus spécifiquement, pour le traitement des signaux d'appétit. Il est possible que ceci soit dû au fait que les changements sur le plan de l'appétit peuvent être subtils en comparaison aux autres symptômes associés aux lésions de l'insula. En effet, la majorité des études examinant l'impact de lésions insulaires sur les comportements alimentaires rapportent une agueusie ou dysgueusie en phase aiguë (Dutta et al., 2013), symptôme similaire à ce que la jeune patiente rapportait initialement. Ces recherches qui suivent cliniquement sur le long terme rapportent parfois une perte de poids et une diminution du plaisir alimentaire comme symptômes secondaires, mais l'appétit à proprement parler est rarement exploré. Il est possible que la dysgueusie soit plus souvent évoquée dans les études sur les lésions insulaires, car ces changements dans l'expérience gustative sont immédiatement perceptibles par les patients et affectent directement leur qualité de vie par l'entremise d'une expérience consciente (Carvalho et al., 2019). En revanche, la perte d'appétit peut représenter un symptôme moins évident et plus difficile à quantifier, car elle peut être influencée par de nombreux facteurs psychologiques et physiologiques, menant ultimement à une faible détection des cas de perte d'appétit.

Dans le deuxième article de cette thèse, nous avons présenté les résultats d'une enquête par questionnaire sur la modification des habitudes alimentaires au sein d'une cohorte de patients épileptiques ayant subi une résection unilatérale de l'insula, totale ou partielle. Bien que la taille limitée de l'échantillon n'ait pas permis une analyse détaillée en fonction de la zone de résection, il a été observé que le site de recouvrement lésionnel maximal chez les participants insulaires incluait les zones couvrant l'insula

moyenne à l'insula postérieure, du côté droit. Les résultats sont clairs : dans la majorité des cas (59 %), les lésions insulaires étaient associées à des modifications de l'appétit, principalement caractérisées par une diminution persistante. En comparaison, une intervention chirurgicale sur l'épilepsie ciblant le lobe temporal a été associée à une réduction de l'appétit dans seulement un cas sur vingt-deux, malgré le fait que cette opération affectait dans 30 % des cas la région amygdalo-hippocampique, réputée pour son rôle dans les comportements alimentaires (Azevedo et al., 2022). Cette comparaison nous a permis de réfuter l'hypothèse selon laquelle ces changements étaient dus au simple fait d'avoir subi une chirurgie de l'épilepsie, sans égard aux structures impliquées. En effet, l'intervention chirurgicale représente souvent un moment critique pour les patients, pouvant introduire de nouveaux défis, même en l'absence de crises. Le concept du « fardeau de la normalité », qui décrit les ajustements psychologiques suite à la guérison d'une maladie chronique (Wilson et al., 2001), illustre comment ces changements peuvent influencer indirectement les habitudes alimentaires postopératoires. L'absence de différences significatives entre les groupes en termes de poids, de régime alimentaire, d'activité physique et de fonctionnement émotionnel suggère que les modifications de l'appétit chez les patients insulaires n'étaient pas liées à d'autres changements majeurs de style de vie ou de santé mentale.

Cette deuxième étude vient concrétiser et solidifie les conclusions de la première, en présentant des preuves robustes démontrant que même une résection partielle et unilatérale de l'insula peut suffire à provoquer une altération de l'appétit. L'étude de cas, malgré le fait qu'il s'agisse d'un cas unique, avait la particularité de représenter une lésion pure. En revanche, cette deuxième étude était caractérisée par des chirurgies impliquant invariablement une portion des opercules, soit l'opercule frontal, temporal, et pariétal, ou une combinaison des trois. La recherche a clairement établi le rôle de l'opercule frontal dans le traitement du goût, et fait partie du cortex gustatif primaire. Conséquemment, il est plausible que la destruction de l'opercule frontal aie partiellement contribué à l'altération de l'expérience alimentaire des participants. Selon les recherches chez le primate, l'opercule frontal semble jouer un rôle crucial dans la perception des signaux gustatifs. Il répond aux stimuli de manière indépendante des changements homéostatiques de l'organisme, tout comme le cortex insulaire antérieur (Rolls, 2016). Cette fonction permet de maintenir une capacité intacte à identifier la qualité et l'intensité des stimuli gustatifs en tout temps (Rolls, 2006). Cependant, comme observé dans l'étude de cas décrite précédemment, cette perte d'appétit n'est pas systématiquement associée à une altération de la capacité gustative : 70 % des patients signalant un changement d'appétit n'ont rapporté aucune perte de goût. Conséquemment, l'hypothèse d'une altération de l'appétit causée par l'endommagement de l'opercule frontal apparaît moins probable.

Pour comparer les résultats de ces deux études lésionnelles à la littérature existante, il faut aller voir du côté des rongeurs. L'inhibition du cortex insulaire du rat par des techniques optogénétiques ne semble pas affecter les comportements alimentaires homéostatiques – c'est-à-dire, la consommation de nourriture en fonction des besoins énergétiques –, contrairement à l'inhibition du cortex frontal, qui peut entraîner une surconsommation dans ces conditions (Baldo et al., 2016; Livneh et al., 2017; Wu et al., 2020). Cependant, l'insula apparaît jouer un rôle en réponse à des signaux environnementaux conditionnés (Stern et al., 2021) ou à des aliments particulièrement appétissants (Baldo et al., 2016), ce qui relève du contrôle non homéostatique de la consommation alimentaire. De plus, l'ablation de l'insula modifie l'encodage de la saillance motivationnelle des aliments (Balleine & Dickinson, 2000) et peut supprimer des comportements d'évitement conditionné (Dunn & Everitt, 1988). Globalement, ces études montrent que l'insula du rat code à la fois les stimuli appétitifs et aversifs, ajustant les comportements alimentaires en fonction des indices appris. L'inactivation de l'insula modifie les comportements alimentaires non homéostatiques, tout en préservant la consommation homéostatique. Ce processus serait en partie modulé par les connexions de l'insula avec le circuit de la récompense et le circuit homéostatique (Azevedo et al., 2022). A contrario, nos deux études lésionnelles sont plutôt suggestives d'une altération du système de régulation homéostatique. Plusieurs éléments appuient cette hypothèse : les changements persistants de l'appétit, la perte de poids significative observée chez la jeune patiente, l'absence de corrélation apparente entre la capacité gustative et les comportements alimentaires, ainsi que l'altération des capacités intéroceptives. Nous investiguerons chacun de ces éléments plus en détail dans les sections suivantes. En bref, bien que les études sur le rat fournissent des preuves intrigantes témoignant du rôle de l'insula dans l'influence des comportements alimentaires par l'entremise d'apprentissages conditionnés liés au goût, nos données – et celles de maintes études réalisées chez l'humain – suggèrent qu'il serait imprudent de se limiter à ces trouvailles pour déduire du fonctionnement de l'insula humaine. Par ailleurs, plusieurs distinctions interspèces importantes sur le plan anatomique et dans les voies de transmission de l'information gustative et intéroceptive soulignent la nécessité d'études approfondies sur les modèles humains pour enrichir notre compréhension de ces mécanismes (Scott & Small, 2009; Small, 2010).

À notre connaissance, avant les travaux présentés dans ce manuscrit, aucune étude n'avait spécifiquement examiné l'impact des lésions insulaires sur les comportements alimentaires au-delà de leur rôle dans la perception gustative. Globalement, les résultats de ces deux études lésionnelles fournissent des preuves convaincantes que même une lésion unilatérale et partielle de l'insula peut entraîner une dérégulation significative de l'appétit. Ces observations suggèrent que, chez l'humain, l'insula ne joue pas un rôle



secondaire, et qu'elle joue plutôt un rôle central dans la régulation d'une alimentation équilibrée et motivée. De plus, ces données renforcent l'idée que l'insula contribue à un spectre plus large de fonctions dans les comportements alimentaires, au-delà de sa simple implication dans l'apprentissage gustatif, tel que suggéré par les travaux employant un modèle animal. Finalement, nos résultats issus d'études lésionnelles supportent l'hypothèse selon laquelle l'intéroception est intimement liée au processus de régulation de l'appétit, dans la mesure où les dommages à l'insula moyenne et postérieure – structures clés pour l'émergence de la perception interoceptive – peuvent suffire à altérer significativement les comportements alimentaires.

### 5.2.2 Comment les fonctions de l'insula dans les comportements alimentaires sont-elles anatomiquement ségréguées ?

La fonction précise des différentes régions de l'insula dans la régulation des comportements alimentaires reste ambiguë, notamment chez l'humain. Par exemple, le débat sur la localisation exacte du cortex gustatif primaire persiste, complexifié par les différences anatomofonctionnelles entre espèces, incluant les variations entre l'insula des primates non humains et celle des humains. La multimodalité de plusieurs populations neuronales au sein du cortex insulaire, la complexité des fonctions associées à de petites sous-régions de l'insula et les limites inhérentes aux études d'imagerie et lésionnelles compliquent davantage cette question (Small, 2010). Dans cette section, nous examinerons comment les résultats de cette thèse contribuent à notre compréhension de la ségrégation fonctionnelle de l'insula dans le cadre des comportements alimentaires.

Tout d'abord, nos observations issues de l'étude par EEGi montrent que, bien que les différences entre les régions anatomiques en fonction de l'état de faim ne se soient pas révélées statistiquement significatives, l'insula moyenne était la région la plus activée en réponse aux images alimentaires, avec une activité accrue en état de faim par rapport à l'état de satiété. Ce constat est en accord avec la théorie du modèle EPIC, qui prédit que l'intensification de l'activité observée en période de jeûne au sein de l'insula moyenne – cortex principalement granulaire où peuvent prendre naissance les signaux d'erreur de prédiction – pourrait illustrer le phénomène d'alliesthésie positive, qui se manifeste lorsqu'une erreur de prédiction est identifiée, signalant une discordance entre l'état homéostatique idéal et l'état actuel. Ce mécanisme pourrait induire un biais attentionnel intensifiant ultimement l'activité neuronale dans l'insula moyenne, augmentant par le fait même la palatabilité pour les stimuli alimentaires. Toujours selon le modèle EPIC, l'insula antérieure générerait des prédictions concernant les signaux ascendants attendus, qui sont

transmis à l'insula moyenne et postérieure où elles sont comparées aux entrées sensorielles réelles. Cette génération de signaux prédictifs serait moins sensible aux états homéostatiques, et est attendue à être plus lente à répondre aux stimuli externes de nourriture, contrairement à l'insula moyenne, qui doit constamment faire une comparaison active entre l'état interne optimal contre l'état interne réel. De façon concordante, une méta-analyse a révélé que l'insula moyenne, spécifiquement, est l'une des régions les plus souvent activées dans les paradigmes de présentations d'images de nourriture, avec l'amygdale, le COF, et le striatum (van der Laan et al., 2011). En outre, celle-ci répond de façon dynamique aux changements homéostatiques, tandis que le cortex insulaire antérieur tend à demeurer neutre (Simmons et al., 2013; Small et al., 2001; Stice et al., 2013a).

Par ailleurs, nos données d'EEGi révèlent une absence étonnante de patrons d'activation distincts au sein de l'insula antérieure en réponse aux images de nourriture. Ceci corrobore les observations d'autres études, où l'insula antérieure ne se distingue pas systématiquement par sa réactivité aux stimuli alimentaires (Mazzola et al., 2017; Simmons et al., 2013; Small, 2010). Ce constat est en accord avec la théorie du modèle EPIC, où le flux d'information est bidirectionnel, avec l'insula moyenne comme principal centre de traitement. Cela s'oppose au modèle d'intégration caudo-rostrale des informations intéroceptives formulé par Craig (2002), qui postule que les informations intéroceptives cheminent le long de l'axe caudo-rostral de l'insula, depuis leur représentation la plus concrète dans l'insula postérieure, jusqu'à leur forme la plus abstraite dans l'insula antérieure, où la prise de conscience de l'expérience somatique serait rendue possible.

En outre, nous avons observé que l'activité de l'insula postérieure corrélait avec les perceptions subjectives de faim des participants. À première vue, ces résultats semblent contredire l'hypothèse selon laquelle la prise de conscience des expériences subjectives liées à l'alimentation et à l'intéroception est corrélée avec l'activité de l'insula antérieure, envisagée par Craig (2009) comme le site de métareprésentation et d'émergence de l'expérience consciente. En appui à l'hypothèse de Craig, plusieurs études corroborent la notion d'un lien entre l'accès conscient aux sensations intéroceptives et l'activation de l'insula antérieure (Barrett et al., 2004; Craig et al., 2000; Critchley et al., 2004; Wang et al., 2019). Cependant, nos résultats ne contestent pas nécessairement le rôle de l'insula antérieure dans la conscientisation des signaux de faim relayés par les régions intéroceptives de l'insula ; ils suggèrent plutôt que l'activité neuronale précoce (moins de 450 ms) dans l'insula postérieure est étroitement liée à l'évaluation subjective ultérieure de la faim. Si nous avons examiné l'activité neuronale au moment où le participant réalisait l'évaluation

subjective, il est probable que l'insula antérieure aurait été davantage impliquée. Autrement dit, nos résultats peuvent être interprétés comme signifiant qu'un lien direct existe entre la conscience intéroceptive (mesurée plusieurs secondes post-stimuli) et les étapes préliminaires du processus de détection des sensations primaires (mesuré moins de 450 ms post-stimuli), point auquel la portion antérieure de l'insula ne serait pas engagée. Cette interprétation est cohérente avec la séquence de traitement de l'information intéroceptive au sein de l'insula, qui commence dans la région postérieure et progresse vers des zones plus rostrales (Craig, 2002; Quabs et al., 2022; Shura et al., 2014).

En ce qui concerne la deuxième mesure subjective, la palatabilité perçue des images de nourriture, les résultats révèlent une corrélation avec l'activité de l'insula moyenne. Le degré de palatabilité d'un aliment est vraisemblablement évalué par le circuit de la récompense, qui est spécialisé dans l'encodage de la valeur et la génération de comportements motivés (Morales & Berridge, 2020). De récents travaux suggèrent que l'insula moyenne joue un rôle crucial dans ce mécanisme en agissant à titre de relais pour les informations intéroceptives et gustatives, les acheminant vers les structures limbiques corticales et sous-corticales impliquées dans la régulation de l'appétit et de la récompense (Avery, Gotts, et al., 2017; Avery et al., 2015; de Araujo et al., 2012; Simmons et al., 2005). Plusieurs études d'IRMf appuient cette hypothèse, comme celle d'Avery, Powell, et al. (2017), qui a révélé une augmentation de la connectivité fonctionnelle post-repas entre l'insula moyenne et le striatum dorsal chez les individus obèses, une augmentation corrélée à la palatabilité rapportée envers le repas. D'autres études ont également relié l'activation de l'insula moyenne à la régulation de l'ingestion alimentaire, modulant les attentes de récompense. Par exemple, Small et al. (2001) ont montré que la valeur de récompense du chocolat diminuait avec l'accroissement de la satiété, une baisse proportionnelle à la diminution de l'activité dans l'insula moyenne. Enfin, notre étude de cas, impliquant une lésion circonscrite de l'insula moyenne et postérieure a révélé une perte totale de l'appétit et une anhédonie envers la nourriture, malgré un goût préservé et une humeur normale, corroborant l'idée d'une dérégulation des comportements alimentaires liée à la rupture du lien entre l'intéroception et le système de récompense. En bref, bien que les mécanismes précis restent à définir, et que les éléments de preuve issus des travaux réalisés ici sont modestes, ceux-ci soutiennent tout de même l'hypothèse selon laquelle l'insula moyenne participe activement au processus de régulation des récompenses alimentaires, modulant la réactivité aux signaux de nourriture en fonction des besoins énergétiques du corps.

Notre étude d'EEGi s'est aussi intéressée à l'hypothèse selon laquelle l'insula fonctionne comme un centre de prédiction et d'interprétation de la valeur nutritionnelle des aliments, indépendamment des aspects hédoniques et de l'appréciation subjective. Compte tenu des preuves suggérant que les informations relatives à la récompense nutritionnelle sont principalement transmises des viscères au cerveau via le nerf vague (Bohórquez et al., 2015; Han et al., 2018), on pourrait supposer que ces signaux sont principalement traités par l'insula postérieure et moyenne, sites majeurs de réception des informations viscérales. Toutefois, dans notre étude, les stimuli alimentaires étaient externes, les aliments n'étant jamais ingérés. Ceci soulève la question à savoir si la perception d'un stimulus externe peut déclencher des représentations intéroceptives qui simulent l'état attendu, basées sur les propriétés nutritionnelles anticipées. Cette idée d'activation intéroceptive simulée, proposée par Damasio sous le terme de « *as if body-loop* » (Bechara & Damasio, 2005), s'harmonise avec le modèle EPIC. Selon ce dernier, la prédiction de l'apport nutritionnel attendu, générée par l'insula antérieure, est transmise aux régions moyenne et postérieure de l'insula pour y être comparée aux signaux sensoriels transmis par le nerf vague à partir des capteurs de nutriments viscéraux (Barrett & Simmons, 2015). De façon concordante, dans notre étude d'EEGi, nous avons noté une association entre la valeur nutritive des indices alimentaires et l'activité dans les régions moyenne et postérieure de l'insula, appuyant leur rôle dans l'intégration des informations intéroceptives. Conformément aux prédictions formulées par de Araujo et al. (2020), nos résultats appuient aussi l'idée que l'insula évalue les propriétés nutritionnelles des aliments de façon autonome par rapport à l'appréciation subjective des participants. Pour illustrer, prenons l'exemple anecdotique d'une électrode placée dans l'insula postérieure d'un participant, dont l'activité était fortement corrélée au niveau de sucre des aliments présentés. Indépendamment du fait que ce participant éprouve du dégoût envers les aliments sucrés (tel que rapporté subjectivement), l'activité de cette électrode révélait la teneur en sucre de manière comparable à celle d'un autre sujet qui mentionnait avoir une dent sucrée. Ceci illustre la distinction entre la détection par l'insula des données nutritionnelles objectives et la génération des réponses hédoniques, qui restent profondément subjectives (de Araujo et al., 2020).

Avant de conclure cette section, il est pertinent d'examiner la question de la latéralisation des fonctions de l'insula. Certaines de ses fonctions sont caractérisées par une latéralisation relativement bien documentée dans la littérature, tel que dans le contexte de l'empathie, où les aspects émotionnels de cette fonction sont reflétés par l'activité de l'insula droite, tandis que les aspects cognitifs sont plutôt associés à l'insula gauche (Fan et al., 2011; Li et al., 2020). Toutefois, les preuves de latéralisation fonctionnelle de l'insula dans les contextes de l'appétit et des stimuli alimentaires restent limitées. Deux

méta-analyses récentes ont souligné une implication prédominante du cortex insulaire droit (Kurth, Zilles, et al., 2010; Tang et al., 2012), alors qu'une autre étude a mis en avant une plus forte implication de l'insula gauche (Kelly et al., 2012). En outre, des études sur des lésions insulaires ont rapporté des pertes gustatives après l'endommagement de l'insula, indépendamment de la latéralité, et indiquant une transmission de l'information gustative aussi bien ipsilatérale que controlatérale (Cereda et al., 2002; Stevenson et al., 2013). Nos résultats indiquent qu'une altération de l'appétit apparaît possible, quel que soit l'hémisphère affecté. Par ailleurs, dans notre étude d'EEGi, nous n'avons observé aucune différence significative entre les hémisphères. Il semble donc probable que la régulation des comportements alimentaires nécessite l'engagement des deux hémisphères, mais davantage de recherches sont requises pour statuer sur cette question plus précisément.

Ces résultats enrichissent notre compréhension de la ségrégation fonctionnelle de l'insula dans les comportements alimentaires. L'insula moyenne se révèle cruciale ; elle répond de façon dynamique aux stimuli alimentaires en fonction de l'état de faim, et son activité apparaît impliquée dans la modulation de la palatabilité, reliant les signaux intéroceptifs aux circuits de récompense. De plus, l'activité de l'insula postérieure, cette spécialiste intéroceptive, apparaît étroitement associée à l'évaluation subjective de la faim. Nos résultats soutiennent l'hypothèse que l'insula, en particulier ses portions plus caudales, est essentielle à la régulation des réponses alimentaires, distinguant les propriétés nutritives des aliments des appréciations hédoniques. Par ailleurs, l'absence de résultats significatifs pour l'insula antérieure pourrait sembler surprenante, mais elle concorde avec d'autres études montrant une activité stable de cette zone dans le cadre des recherches sur les comportements alimentaires chez l'humain (Mazzola et al., 2017; Simmons et al., 2013; Small, 2010; Small et al., 2001; Stice et al., 2013a; van der Laan et al., 2011; van Meer et al., 2015). Cela suggère que son rôle pourrait se manifester de manière plus tardive ou dans des contextes spécifiques non explorés par nos paradigmes, tels que la détection de la qualité et de l'intensité du goût.

### 5.2.3 Que révèle l'examen de l'activité neuronale insulaire sur son influence sur les circuits homéostatique et hédonique ?

Les dernières décennies de recherche utilisant l'IRMf ont apporté des avancées significatives dans notre compréhension du rôle de l'insula humaine dans le traitement des signaux alimentaires. Cependant, notre connaissance des mécanismes neuronaux sous-jacents reste limitée, en partie en raison des contraintes de délai de réponse hémodynamique propres à ces techniques d'imagerie. En particulier, cette limitation

en résolution temporelle engendre des lacunes dans notre appréhension des caractéristiques (vitesse, amplitude) de l'activité neuronale de l'insula face aux stimuli alimentaires. Dans notre recherche employant l'EEGi, nous avons donc cherché à examiner les réponses neuronales de l'insula aux stimuli alimentaires, en tenant compte de l'état homéostatique du sujet et de la nature des stimuli. Dans cette section, nous discuterons de la manière dont nos découvertes s'intègrent aux connaissances actuelles des mécanismes neuronaux activés par le traitement des stimuli alimentaires externes.

Dans l'étude d'EEGi, en nous appuyant sur le concept d'alliesthésie positive et sur le modèle EPIC, nous avons formulé l'hypothèse selon laquelle la réactivité de l'insula aux images de nourriture serait accentuée en état de faim, et ce, comparativement à l'état de satiété. À titre de rappel, deux fenêtres temporelles spécifiques ont été sélectionnées pour l'analyse : l'intervalle précoce (150-250 ms post-stimulus) et l'intervalle tardif (350-450 ms post-stimulus). Nous nous attendions donc à observer une réactivité accrue dans l'intervalle précoce en état de jeûne, reflétant possiblement une erreur de prédiction significative, reflétant un large écart entre l'état homéostatique idéal et l'état homéostatique actuel. Nous supposons également que l'intervalle tardif montrerait une réactivité renforcée de l'insula, représentant le résultat du processus d'alliesthésie positive.

Dans l'intervalle tardif, tel que prédit, l'insula exhibait une plus forte réactivité envers les stimuli externes de nourriture lorsque l'individu était à jeun. Ce constat est en accord avec les études réalisées chez des individus de poids santé, où le réseau appétitif – ce groupe restreint de structures très réactives aux images de nourritures, impliquant l'insula, le COF, et le striatum (Tang et al., 2012; van der Laan et al., 2011; van Meer et al., 2015) – exhibe une augmentation marquée de son activité en fonction du nombre d'heures de jeûne, qui diminue nettement une fois ces individus repus (van der Laan et al., 2011). Un lien direct a été établi entre la réactivité du réseau appétitif et le niveau de glucose circulant, mettant de l'avant l'influence de l'état homéostatique sur celui-ci (Page et al., 2011; Simmons et al., 2013). L'hypothèse souvent évoquée pour expliquer ce phénomène d'hyperactivité du réseau appétitif à jeun s'appuie sur le principe d'alliesthésie positive; en déficit énergétique, le réseau appétitif renforcerait la saillance motivationnelle des stimuli via un biais attentionnel et une augmentation de l'excitabilité neuronale dans les régions cérébrales ciblées. Par exemple, des études employant un paradigme de stimulation gustative montrent que le jeûne intensifie la perception subjective du goût, ce qui est accompagné d'une activité neuronale accrue dans les régions gustatives de l'insula (Haase et al., 2009; Uher et al., 2006). Ce mécanisme régulerait les comportements face aux stimuli appétitifs pour restaurer l'homéostasie.

D'autres recherches provenant de notre laboratoire suggèrent que la fenêtre temporelle autour de 300 ms est déterminante pour la détection de la saillance (Brideau-Duquette et al., 2021; Citherlet et al., 2019), un élément clé du mécanisme de l'alliesthésie. Cette idée que l'alliesthésie positive peut être partiellement régulée par une amplification du biais attentionnel est corroborée par les modèles neurobiologiques récents de la dépendance aux drogues (Avery, Burrows, et al., 2017; Field & Cox, 2008; Paulus et al., 2009). Au cœur de ce réseau de la saillance, l'insula, notamment sa région antérodorsale, joue un rôle prépondérant. Ce réseau inclut également le cingulum antérieur et diverses autres structures limbiques et sous-corticales qui facilitent l'intégration des signaux sensoriels externes avec des informations émotionnelles, intéroceptives et homéostatiques (Seeley et al., 2007; Uddin, 2015). Le cortex insulaire antérodorsal exerce une influence notable sur des nœuds distants, modulant ainsi l'activation de réseaux cruciaux pour la cognition, tels que le réseau central exécutif et le réseau en mode par défaut (Goulden et al., 2014; Sridharan et al., 2008). En plus de son emplacement stratégique pour la transmission d'informations cérébrales, l'insula est considérée comme essentielle en raison de son rôle dans l'intégration des signaux viscéraux et autonomiques, des données vitales pour identifier les éléments perçus comme saillants (Uddin, 2015).

Nous considérons l'intervalle de 150-250 ms comme possiblement trop précoce pour représenter le phénomène d'alliesthésie positive, ce processus nécessitant la détection de l'écart entre les signaux réels et les signaux attendus au sein de l'insula moyenne, la transmission subséquente d'une erreur de prédiction, relayée à l'insula antérieure, suivie d'une réponse par un signal ajusté visant notamment à amplifier la réactivité de l'insula moyenne. Conséquemment, nous anticipons qu'à 150-250ms, le signal serait lancé par l'insula moyenne pour informer l'organisme d'une erreur de prédiction, et que ce signalement serait plus fort dans le cas d'une large incongruence entre l'état homéostatique réel et l'état énergétique idéal. En revanche, contrairement à nos attentes, c'est dans l'état de satiété que l'insula démontrait une plus forte réactivité. Une interprétation possible est qu'il s'agit là d'un signal d'inhibition, résultant de la détection d'une cohérence entre l'état homéostatique actuel et l'état idéal.

L'hypothèse d'un rôle inhibiteur pour l'insula concorde avec les résultats de plusieurs études ayant mis de l'avant ce type de mécanisme dans l'étude de la régulation de la consommation de nourriture. Chez le rat et le primate non humain, il a été démontré que la stimulation de l'insula antérieure supprime la consommation de nourriture hédonique, sans affecter la consommation homéostatique (Haaranen et al., 2020; Price et al., 2019; Saga et al., 2019). En outre, à l'aide de techniques optogénétiques, Kusumoto-

Yoshida et al. (2015) ont réussi à mettre sous silence le cortex insulaire, mais uniquement lors de la présentation de l'indice conditionné signalant l'arrivée de la nourriture, ce qui a conduit à l'arrêt des comportements appétitifs. Il s'agissait de l'une des premières preuves que l'activité de l'insula en réponse à des indices externes de nourriture pouvait directement entraîner un comportement d'approche. Par ailleurs, une étude récente indique que l'insula, en collaboration avec l'habenula, joue un rôle déterminant dans la motivation à agir (ou à ne pas agir), et ce, en fonction des indices incitatifs environnementaux (Khalighinejad et al., 2021). Dans une perspective plus large, des méta-analyses portant sur la réactivité cérébrale des personnes obèses exposées à des images de nourriture ont révélé une hyperactivation des régions cérébrales liées à l'évaluation cognitive des stimuli de récompense, telles que le cortex préfrontal dorsomédian (CPFdm). Par contraste, les zones associées au contrôle cognitif, comme le cortex préfrontal dorsolatéral (CPFdl), et à l'intéroception, en particulier l'insula, présentaient une sous-activation (Brooks et al., 2013; Kennedy & Dimitropoulos, 2014). Ces données suggèrent qu'au-delà du mécanisme d'alliesthésie positive qui incite la consommation de nourriture, l'insula peut aussi agir comme frein modulant l'activité des circuits de récompense en fonction des besoins homéostatiques du corps tels que détectés via la voie intéroceptive, limitant ainsi l'anticipation et la consommation excessive d'aliments hédoniques lorsque l'équilibre énergétique est atteint (Simmons & DeVille, 2017).

Notre étude en EEGi s'est intéressée non seulement à la réactivité cérébrale face aux indices alimentaires, mais aussi à la manière dont l'insula encode de façon distinctive les informations sur les qualités nutritionnelles des images présentées. Cette approche est conforme à la théorie développée par de Araujo et al. (2020), qui distingue le traitement des informations objectives des aliments (leur valeur nutritionnelle) de l'évaluation subjective des sensations internes et de l'appétit induit par ces stimuli. Nos résultats appuient l'idée selon laquelle l'insula traite ces deux types d'informations de façon indépendante. De façon inattendue, nous avons également mis en évidence une corrélation entre le niveau de faim et la prédominance du traitement des informations nutritionnelles, ou, à l'inverse, des évaluations subjectives. Plus précisément, il était nettement plus fréquent d'observer des activations de l'insula liées à la valeur nutritive des images en état de faim qu'en état de satiété. En revanche, les évaluations subjectives étaient presque exclusivement associées à l'activité de l'insula en état de satiété, quoique cette corrélation n'ait pas atteint le seuil de significativité statistique. Ces résultats appuient l'idée selon laquelle la faim influence le biais dans l'attribution des ressources attentionnelles afin de promouvoir l'analyse des valeurs nutritionnelles, ce qui s'aligne avec les résultats d'autres études qui ont montré que l'état de faim facilite la détection de nourriture parmi des distracteurs, particulièrement pour les images d'aliments riches en



gras (Sawada et al., 2019). En état de déficit énergétique, il semble essentiel pour l'organisme de répondre aux besoins physiologiques immédiats (Tal & Wansink, 2013), ce qui pourrait expliquer pourquoi une faim extrême réduit la réaction de dégoût envers des aliments normalement considérés comme répulsifs (Hoefling et al., 2009). Par contraste, lorsque rassasiée, la compétition pour les ressources attentionnelles pourrait être moins forte, permettant aux aspects moins primordiaux pour la survie humaine de prévaloir, comme l'évaluation subjective des aliments. Dans ce contexte, les préférences personnelles et les convictions alimentaires pourraient exercer une influence plus marquée, comme l'ont démontré Otterbring et al. (2023) dans leur étude où les individus rassasiés faisaient des choix alimentaires plus alignés avec leurs préférences personnelles par rapport à ceux qui avaient faim.

En résumé, notre recherche en EEGi a enrichi notre compréhension des mécanismes par lesquels l'insula répond aux stimuli alimentaires, en éclairant son rôle central dans les circuits homéostatique et hédonique. Les résultats appuient l'hypothèse d'alliesthésie positive du modèle EPIC, dans la mesure où l'état de faim accentue la réactivité de l'insula aux images de nourriture dans l'intervalle de 350-450 ms. En contraste, lorsque l'individu est rassasié, l'insula montre une activité accrue durant l'intervalle de 150-250 ms, suggérant un rôle inhibiteur à action rapide. Par ailleurs, nos résultats indiquent que la faim favorise une orientation préférentielle vers le traitement des informations nutritionnelles perçues implicitement, tandis que la satiété semble promouvoir l'évaluation subjective des aliments et des états internes. Ces observations appuient l'idée selon laquelle l'insula ajuste ses réponses selon l'état énergétique pour répondre aux besoins de l'organisme.

#### 5.2.4 Comment les comportements alimentaires sont-ils reliés aux systèmes olfacto-gustatif, intéroceptif, hédonique, et émotionnels ?

Cette prochaine section se consacre à l'exploration des différents systèmes qui sont susceptibles d'intervenir au sein du processus de régulation des comportements alimentaires, tel que soutenu par le cortex insulaire. Nous examinerons comment les résultats de cette thèse permettent d'appuyer, ou au contraire, d'infirmer l'implication de ceux-ci, dont le système gustatif-olfactif-somesthésique, l'axe viscéral-cerveau, le circuit de la récompense, et finalement, le réseau émotionnel.

##### 5.2.4.1 Le système gustatif-olfactif-somesthésique

Dans notre étude de cas, la patiente souffrant d'anorexie totale à la suite d'un AVC affectant l'insula moyenne et postérieure gauche a initialement signalé une dysgueusie, caractérisée par un arrière-goût

métallique suivant la consommation de nourriture. Comme mentionné précédemment, de nombreux cas de dysgueusie et d'agueusie consécutifs à l'endommagement de l'insula sont documentés dans la littérature, ceux-ci étant parfois accompagnés d'une perte de poids significative (Dutta et al., 2013). Une des explications avancées pour expliquer cette perte de poids concerne le rôle du goût dans l'extraction du plaisir de manger (Finsterer et al., 2004). En effet, il a été suggéré que la perte de la saillance motivationnelle liée à la perception gustative peut altérer les comportements alimentaires en réduisant l'appétit. En outre, selon le modèle EPIC, qui postule qu'un déficit énergétique peut augmenter la saillance des aliments en amplifiant la sensibilité des neurones gustatifs (Barrett & Simmons, 2015), il est logique de penser qu'une dérégulation du système olfactif-gustatif-somesthésique puisse affecter la capacité de l'organisme à ajuster les comportements appétitifs.

Chez notre patiente, l'expérience aversive d'un goût métallique suivant la consommation de toute nourriture aurait pu, par le biais d'associations conditionnées, signaler au long court que la majorité des aliments sont à éviter. Ultimement, ce puissant apprentissage gustatif a le potentiel d'altérer l'appétit, voire de provoquer l'émergence d'une phobie alimentaire. En plus du traitement effectué au niveau des foyers de suppression hédoniques (*hedonic coldspots*) situés dans l'insula antérieure et moyenne, une telle relation pourrait être concrétisée grâce à l'implication parallèle de l'amygdale. À cet égard, une étude de Stankewitz et May (2011) a établi un lien entre les attaques de migraines avec auras insulaires, caractérisées par une hypersensibilité aux odeurs, et une hyperactivité du cortex insulaire et de l'amygdale. En outre, l'osmophobie – soit l'aversion, la peur ou l'hypersensibilité envers les odeurs – ainsi que l'altération du goût sont fréquemment rapportées chez les personnes souffrant de migraines, entraînant une modification notable de leurs comportements alimentaires (Delussi et al., 2021; Kelman, 2004). L'implication de l'insula dans ce processus d'osmophobie et de dérégulation de la gustation chez les migraineux est fortement suspectée (Borsook et al., 2016)

En revanche, dans notre étude de cas, la perte d'appétit de la jeune patiente a persisté pendant 15 mois, alors que sa dysgueusie s'est complètement résorbée après un mois ou deux. A priori, ceci suggère que la perturbation persistante de son appétit ne pouvait être entièrement imputable aux changements du système gustatif-olfactif-somesthésique, et que la dérégulation d'un autre système en était responsable. Alternativement, on pourrait émettre l'hypothèse que la dysgueusie initiale a engendré des modifications durables au sein des apprentissages entre le goût et les conséquences sur l'organisme. En effet, bien que la capacité à goûter se soit rétablie chez madame après un court délai, les associations conditionnées,

elles, peuvent demeurer beaucoup plus longtemps, comme il l'a été démontré dans les paradigmes d'aversion conditionnée. Par exemple, lorsque quelqu'un tombe malade non longtemps après avoir consommé une nouvelle nourriture, même lorsque l'individu est complètement rétabli, la réaction de dégoût envers cette nourriture peut persister durant des années (Chambers, 2018). Malheureusement, l'expérience subjective de la patiente envers sa dysgueusie n'a pas été explorée en détail, ce qui limite la portée de nos conclusions à cet égard. Par exemple, il aurait été intéressant de lui demander quelles sensations ou émotions la saveur ferreuse suscitait chez elle, et d'évaluer comment ces perceptions avaient évolué avec le rétablissement de sa capacité à goûter, entre autres questions.

Dans l'étude subséquente réalisée auprès d'une cohorte de patients épileptiques ayant subi une résection insulaire unilatérale complète ou partielle, une altération de l'appétit a été observée chez la majorité, bien que 70 % d'entre eux aient jugé leur capacité à percevoir le goût comme inchangée. Paradoxalement, lorsqu'évalués via un questionnaire sur le profil sensoriel, ceux ayant rapporté un changement dans leur appétit s'identifiaient significativement plus à l'item « les aliments ont un goût fade » par rapport aux patients insulaires dont l'appétit était préservé. Il est possible que cette apparente contradiction soit due au fait que la question « ma capacité à goûter les aliments est... » évoque davantage la capacité à percevoir les goûts fondamentaux, une faculté plus facile à évaluer de façon concrète. En revanche, « les aliments ont un goût fade » reflète une expérience plus abstraite, possiblement influencée par l'expérience hédonique et émotionnelle, et résultant de l'intégration de différentes modalités sensorielles. Cela dit, que 30 % des participants ayant subi une altération de l'appétit aient aussi remarqué une modification de leur capacité à goûter les aliments n'est pas un fait insignifiant. Il aurait été intéressant d'interroger davantage ces participants sur la nature des changements pour mieux comprendre les mécanismes potentiellement impliqués.

En résumé, bien que les résultats de nos deux études lésionnelles fournissent une faible preuve en faveur de l'importance du système gustatif-olfactif-somesthésique dans la régulation des comportements alimentaires, ils ne permettent pas d'infirmer cette hypothèse. À tout le moins, les quelques éléments de preuve relevés dans la présente section justifient la pertinence de recherches futures s'intéressant à la façon que le système gustatif-olfactif-somesthésique peut être affecté consécutivement à des lésions insulaires. Quoi qu'il en soit, ces résultats suggèrent que d'autres facteurs peut-être plus cruciaux sont impliqués dans les modifications de l'appétit à la suite d'un endommagement de l'insula. Par ailleurs, il semble probable que les cas de perte de poids accompagnant l'agueusie et la dysgueusie ne soient pas

uniquement dus à une altération des capacités gustatives, mais aussi à une perturbation d'autres systèmes régulateurs dont l'insula est responsable et qui restent à explorer plus en détail.

#### 5.2.4.2 Le système intéroceptif

Dans le contexte de l'étude de cas d'anorexie totale consécutivement à son AVC insulaire gauche, nous avons rapporté que durant les deux premiers mois post-AVC, la patiente avait fait l'expérience d'un épuisement persistant qu'elle attribuait initialement aux effets secondaires typiquement associés aux AVCs. Cependant, ne constatant aucune amélioration, elle a entrepris une exploration approfondie des causes de son état, réalisant finalement qu'elle ne ressentait plus la sensation de faim. Cette absence de signaux de faim a conduit à une carence alimentaire, entraînant à son tour une fatigue invalidante. L'incapacité à ressentir la faim a engendré un déficit calorique prolongé et une perte de poids significative. Pour y remédier, elle a instauré une routine alimentaire stricte, composée de repas réguliers, ingérés indépendamment de sa faim. Après 15 mois, son appétit et sa capacité à ressentir la faim se sont progressivement rétablis. Il est également notable que cette perte d'appétit était accompagnée d'anhédonie alimentaire, y compris envers sa nourriture préférée, qui ne lui procurait plus aucun plaisir. Nous approfondirons l'impact des aspects hédoniques dans la section suivante. Il est essentiel de mentionner que, selon la patiente, ses perceptions olfactive, gustative et somesthésiques demeuraient intactes malgré ces bouleversements. Cette absence de signaux de faim suggère une défaillance dans les mécanismes intéroceptifs, normalement chargés de signaler les besoins énergétiques du corps.

Dans notre enquête menée par questionnaire auprès d'une cohorte de patients épileptiques, il a été constaté que ceux ayant subi une chirurgie impliquant l'insula et rapportant une altération de l'appétit rencontraient des difficultés à percevoir les signaux corporels associés au besoin d'uriner. Ces patients étaient souvent pris au dépourvu par une envie soudaine et urgente de se rendre à la salle de bains. La miction, qui joue un rôle clé dans le maintien de l'homéostasie, est régulée par une voie ascendante issue du nerf pelvien. Ce nerf transmet des informations sur le degré de remplissage de la vessie à la substance grise périaqueducule (Kavia et al., 2005; Roy & Green, 2019), signaux qui sont ensuite relayés à l'insula, où une corrélation est observée entre l'activité neuronale de cette région et la perception subjective du besoin d'uriner, et ce, en fonction du niveau de remplissage de la vessie (Griffiths et al., 2005; Griffiths & Tadic, 2008). Ceci suggère qu'une altération des capacités intéroceptives perturbant la régulation alimentaire peut aussi affecter d'autres fonctions corporelles essentielles pour l'homéostasie. Cela dit, plusieurs facteurs non investigués dans le cadre de cette étude par questionnaires peuvent exercer une

influence sur le besoin de miction. Par exemple, il est plausible que les comportements de consommation de liquides soient différents chez ceux dont l'appétit est amoindri. En outre, le groupe de patients insulaires dont l'appétit était altéré présentait aussi un mode de vie significativement plus sédentaire que ceux dont l'appétit était intact, ce qui constitue un facteur de risque pour le développement de symptômes du bas appareil urinaire, tel que la vessie hyperactive (Hsu et al., 2022).

Un autre aspect endossé significativement plus souvent par les patients insulaires avec une altération de l'appétit par rapport à ceux sans changement d'appétit était la sensation d'habiter le corps d'autrui. Les études récentes portant sur le sentiment d'appartenance à son propre corps ont identifié un réseau fronto-insulo-pariétal impliqué dans cette perception. Une atteinte à ce réseau peut déclencher ce que l'on appelle le syndrome de désappropriation corporelle (*body disownership syndrome*) (Moro et al., 2023). Selon les théories actuelles, cette expérience complexe émerge d'un processus multisensoriel intégratif qui combine les informations somatiques ascendantes avec des influences cognitives descendantes préexistantes. Dans la même veine, la théorie de l'inférence active, intégrée dans le modèle EPIC, postule que le sentiment d'appartenance au corps découle d'inférences probabilistes que le cerveau génère pour identifier la cause la plus probable des expériences multisensorielles vécues. Ces inférences sont constamment recalibrées en fonction des nouvelles données sensorielles ascendantes (Apps & Tsakiris, 2014). Selon les études lésionnelles, l'insula semble cruciale dans l'émergence de ce sentiment (Cereda et al., 2002). Son rôle est en partie attribué à sa contribution significative au réseau de la saillance (Uddin, 2015) et, plus fondamentalement, à son rôle dans l'intégration et le processus de représentation métacognitive des sensations intéroceptives (Craig, 2009).

Enfin, il est intéressant de noter que les patients insulaires rapportant une altération de l'appétit tendaient également à éviter le froid hivernal. La thermoception, qui fait partie intégrante du système intéroceptif, implique l'insula postérieure, une région spécialisée dans la somesthésie (Berntson & Khalsa, 2021). Bien que ces individus n'aient pas été interrogés en détail sur ce comportement particulièrement intrigant, on peut supposer que cela résultait d'une perception thermique altérée, un processus également médié par l'insula (Uddin et al., 2017). Lors de l'exposition à des environnements froids, une perturbation dans l'intégration des informations relatives à la température pourrait conduire à un comportement d'évitement, destiné à minimiser l'inconfort, voire la douleur. Ceci est d'autant plus plausible que le traitement de la douleur et celui de la température sont étroitement liés au sein de l'insula postérieure (Garcia-Larrea et al., 2010).

Dans notre étude en EEGi, les résultats suggèrent que l'insula postérieure joue un rôle primordial dans le processus de représentation consciente des signaux de faim en réponse à des stimuli alimentaires. Nous avons interprété l'association entre l'évaluation subjective de la faim et l'activité de l'insula postérieure comme étant liée à l'intégration de divers signaux de faim émanant de l'estomac (tels que les gargouillements et les contractions), de la bouche (production de salive) et de l'excitation émotionnelle générale (envies spécifiques d'aliments). Ces signaux sont transmis par des voies intéroceptives, somatosensorielles et autonomiques, avec l'insula postérieure servant de récepteur principal de ces indices (Kurth, Zilles, et al., 2010).

En bref, dans notre synthèse des résultats des trois études présentées dans cette thèse, plusieurs preuves concrètes suggèrent un rôle significatif du système intéroceptif dans la régulation des comportements alimentaires. Les éléments de preuves offerts par nos trois études procurent des pistes de recherche futures intéressantes. Globalement, nos travaux sont en accord avec l'hypothèse que l'altération du système intéroceptif puisse entraîner des modifications significatives des comportements alimentaires. Nos résultats sont aussi compatibles avec la notion d'une contribution intéroceptive au processus de maintien de l'homéostasie énergétique.

#### 5.2.4.3 Le circuit de la récompense

Dans le cadre de notre étude de cas, la patiente ayant subi un AVC gauche impliquant l'insula moyenne et postérieure a développé une anhédonie alimentaire totale. La patiente rapportait que même la consommation de son aliment favori, le chocolat, ne lui procurait plus aucun plaisir. Une hypothèse envisageable est que la déconnexion de l'association aliment-goût avait perturbé le processus d'extraction de la valeur motivationnelle des aliments, comme il a été démontré dans les études d'apprentissages conditionnés (Yiannakas & Rosenblum, 2017). Cependant, bien que la patiente ait initialement souffert de dysgueusie de courte durée, son expérience des saveurs, incluant le goût, l'odorat et les aspects somatosensoriels comme la texture, était finalement préservée. Cela suggère que le système gustatif-olfactif-somesthésique, essentiel pour maintenir les associations entre goûts et nutriments, était probablement intact. Toutefois, une autre hypothèse mérite d'être évoquée, centrée sur le lien entre le plaisir associé à la consommation et le niveau de satiété. Plusieurs travaux de recherche montrent que l'activité du COF — qui joue un rôle clé dans l'extraction du plaisir lié à la nourriture — diminue proportionnellement au niveau de faim (Rolls et al., 1999), une activité qui est aussi corrélée au plaisir subjectif ressenti (Grabenhorst & Rolls, 2014). Normalement, l'insula est chargée d'intégrer les signaux

homéostatiques qui informent des besoins énergétiques pour moduler l'excitabilité du système de récompense. Or, la patiente rapportait se sentir constamment rassasiée, sans éprouver de sensations de faim, ce qui suggère que le signalement de l'état homéostatique était perturbé. Si la transmission des informations relatives à l'état énergétique de l'insula jusqu'au COF (et d'autres structures du système de récompense) est partiellement perturbée, cela pourrait théoriquement provoquer l'apparition de l'anhédonie alimentaire chez cette patiente.

Dans notre étude par questionnaires autorapportés évaluant notamment les changements sur le plan des expériences, attitudes, et affects envers les aliments consécutivement à une chirurgie de l'épilepsie, seulement 40 % des patients insulaires ayant signalé une altération de l'appétit ont également noté un changement dans le plaisir associé à la consommation de nourriture. Cette différence n'était pas statistiquement significative par rapport aux patients insulaires dont l'appétit était intact. Néanmoins, une altération de l'appétit postopératoire était associée à une perception accrue des aliments comme étant fades, ce qui pourrait sembler contradictoire. Ces patients, bien qu'affirmant maintenir une capacité gustative normale, pourraient avoir subi une perturbation dans le processus complexe d'intégration multimodale — incluant le goût, l'olfaction, la perception somatosensorielle et le traitement hédonique — qui façonne l'expérience gustative (de Araujo et al., 2012). Bien que peu de patients aient rapporté un changement du système hédonique, la diminution de la saillance incitative des aliments, telle qu'illustrée par une impression de goût fade, pourrait signaler une perturbation du processus d'alliesthésie positive qui assure normalement une intensification de l'expérience gustative et de la réponse hédonique associée (Simmons & DeVill, 2017). Cette observation est cohérente avec le fait que les lésions chez les patients insulaires touchaient principalement l'insula moyenne à postérieure, des zones cruciales pour l'extraction de la valence émotionnelle et hédonique des saveurs (Avery, Gotts, et al., 2017; Small, 2010), tandis que l'insula antérieure, moins souvent affectée dans notre échantillon, est plutôt spécialisée dans la détection de la qualité et de l'intensité des goûts de base (Rolls, 2016). Il est important de noter que cette observation se base sur un seul item d'un questionnaire évaluant le profil sensoriel, ce qui limite la portée des conclusions. Par exemple, il est tout à fait possible que les individus ayant rapporté que les aliments étaient plus fades faisaient référence à des plats plus neutres sur le plan hédonique (p. ex., fruits et légumes), alors que leur expérience aurait pu être différente avec des aliments plus saillants (p. ex., desserts et plats préférés).

Dans notre étude utilisant l'EEGi, nous avons constaté que le jugement subjectif de la palatabilité des aliments correspondait à l'activité dans l'insula moyenne. Tel que discuté en détail dans la section 5.2.2, l'insula moyenne est reconnue pour son rôle clé dans la médiation de la réponse du circuit de récompense, une fonction soutenue par sa connectivité étroite avec plusieurs structures essentielles de ce réseau, y compris le COF et le striatum (Dimitropoulos et al., 2012; Simmons et al., 2016; Simmons & DeVille, 2017; Small et al., 2001). Selon la théorie dominante, le circuit de la récompense et le système de régulation homéostatique communiquent continuellement pour ajuster la réponse selon les besoins énergétiques réels, ce qui expliquerait pourquoi l'activation du réseau de la récompense varie en fonction du niveau de faim (Berthoud, 2011; Kringelbach, 2015). Il est pertinent de rappeler que nous avons observé un plus fort lien entre l'évaluation subjective de la palatabilité des aliments et l'activité de l'insula lorsque repu, tandis que l'activité de l'insula à jeun était plus fortement associée à la valeur nutritionnelle des aliments. Ceci corrobore la notion d'une incitation à consommer sur la base de l'apport calorique prédit des aliments, comme il a été démontré chez le rat (Adolph, 1947; Booth, 1972; Holman, 1969) et l'humain (Yeomans et al., 2008), et s'oppose au modèle longuement prédominant dans l'étude des dépendances et de l'alimentation, proposant que la surconsommation calorique est encouragée par les propriétés sensorielles des aliments appétissants, lesquelles contournent les mécanismes physiologiques de rétroaction négative conçus pour limiter l'ingestion au-delà des besoins réels (de Araujo et al., 2020).

Les aspects motivationnels incitant à 'manger pour les calories' font partie d'un processus fort probablement sous-tendu par le système de « *wanting* », qui concerne l'anticipation de récompenses et implique notamment l'ATV, le PV, et le NAc. Ce système pourrait être la clé des comportements d'approche envers les substances addictives, même en l'absence de plaisir, comme observé dans les comportements de dépendance (Morales & Berridge, 2020). De plus, de Araujo et al. (2020) soutiennent que ce système est fortement influencé par des facteurs inconscients issus de la périphérie, notamment par des capteurs de nutriments situés dans les viscères. Ces détecteurs envoient des signaux au cortex, créant des associations entre la perception des nutriments dans le système digestif et les propriétés sensorielles des aliments, comme le goût. Ils soulignent que l'insula est stratégiquement placée pour jouer un rôle dans l'intégration de ces signaux issus de l'axe viscères-cerveau (*low road*) qui échappent à la conscience, avec ceux provenant de l'axe gustation-olfaction-somesthésie (*high road*). Cette intégration permettrait d'orchestrer les mécanismes par lesquels les signaux viscéraux sont attribués aux stimuli gustatifs. De Araujo et al. (2020) avancent l'idée que la voie de l'axe intestin-cerveau pourrait être envisagée de manière plus large comme un système de récompense intéroceptif.



Dans l'ensemble de nos trois études, les résultats offrent des preuves modestes de l'implication du circuit de la récompense dans l'influence des comportements alimentaires. Les interactions observées entre les signaux intéroceptifs et la réactivité du circuit de la récompense illustrent le potentiel de l'insula à moduler la perception de la palatabilité et du plaisir alimentaire, selon l'état physiologique de l'individu. En effet, le cortex insulaire, en coordination avec des structures telles que le COF et le striatum, est probablement essentiel pour ajuster les réponses du circuit de la récompense en fonction des besoins énergétiques. Ceci suggère que ce circuit, loin d'être simplement un mécanisme de gratification immédiate, agit aussi comme un régulateur de l'équilibre énergétique, intégrant des signaux sensoriels et physiologiques pour influencer les choix alimentaires et les perceptions hédoniques. Toutefois, il convient de noter que ces conclusions doivent être interprétées avec prudence, car elles reflètent une image encore partielle de la complexité des systèmes impliqués. Nos résultats encouragent une exploration plus approfondie de ces mécanismes pour mieux comprendre les dysfonctionnements potentiels qui pourraient mener à des comportements alimentaires inadaptés.

#### 5.2.4.4 Le traitement émotionnel

Face à l'échec commercial de nouveaux produits alimentaires, initialement validés par des panels de consommateurs pour leur saveur délicate, l'industrie alimentaire a pris conscience que l'appréciation sensorielle seule ne suffisait pas à garantir le succès d'un produit. Les entreprises se tournent désormais vers les dimensions émotionnelles de la consommation alimentaire, cherchant à exploiter cette source d'influence significative (Spence et al., 2022). Des études de méta-analyses ont établi un lien clair entre les déficits de régulation émotionnelle et les comportements alimentaires problématiques chez les personnes obèses (Fernandes et al., 2018), souffrant d'anorexie mentale (Oldershaw et al., 2015), et de boulimie (Dingemans et al., 2017). D'autres travaux ont confirmé que les compétences intéroceptives sont liées à la capacité de réguler les émotions (Kever et al., 2015; Pollatos et al., 2007; Zamariola et al., 2019). Par ailleurs, des perturbations dans l'expérience émotionnelle ont été rapportées dans plusieurs études impliquant des lésions insulaires, soulignant ainsi son rôle crucial au sein de ces processus (Borg et al., 2013; Calder et al., 2000; Terasawa et al., 2015).

Dans le cadre de notre étude de cas impliquant une patiente ayant subi un AVC insulaire, cette dernière a perdu le plaisir spécifique lié à l'alimentation sans pour autant présenter d'anhédonie généralisée, ou de symptômes anxio-dépressifs. Elle a rapporté une humeur euthymique et relativement stable, en dépit de certains défis post-AVC, tels que la fatigue, la difficulté de concentration, et une hémiparésie du membre

supérieur droit. Dans notre deuxième étude menée auprès de la cohorte de patients épileptiques post-operculoinsulectomie, aucune différence significative n'a été observée concernant le fonctionnement émotionnel entre les patients dont l'appétit avait été altéré et ceux chez qui il était préservé. Toutefois, les scores à un inventaire des symptômes dépressifs étaient légèrement plus élevés chez les patients avec un appétit altéré, bien que cette différence ne se soit pas révélée significative. Nous avons également noté une faible réduction du niveau d'activité physique hebdomadaire, indiquant potentiellement un mode de vie plus sédentaire, un symptôme souvent associé à la dépression (Stubbs et al., 2018). Étant donné que les operculoinsulectomies peuvent entraîner une labilité émotionnelle et une irritabilité nouvelle chez ces patients épileptiques (Hébert-Seropian et al., 2017), il est plausible que le traitement émotionnel de ces patients ait été perturbé, même si nos méthodes n'ont pas détecté ces changements de façon statistiquement significative.

Globalement, nos résultats apportent un niveau faible de preuves en faveur de l'importance du traitement émotionnel dans l'influence des comportements alimentaires, suggérant qu'une perturbation significative sur ce plan peut survenir sans être accompagnée de dérégulation émotionnelle manifeste. En effet, nous avons constaté que, malgré les altérations de l'appétit et du plaisir alimentaire consécutivement aux lésions insulaires, les changements dans le traitement émotionnel semblent mineurs, voire absents. Toutefois, il convient de noter que le fonctionnement émotionnel des patients n'a pas été examiné de manière approfondie, et comme mentionné précédemment, il est possible que nos méthodes n'aient pas été suffisamment sensibles pour détecter des variations subtiles, mais significatives.

### 5.3 Limites

#### 5.3.1 Généralisabilité des résultats

Une des limites majeures de cette thèse découle directement de l'une de ses forces : la spécificité de la population étudiée. Le cerveau des patients épileptiques, souvent caractérisé par des altérations fonctionnelles et structurelles dues à des activités épileptiques chroniques (Whelan et al., 2018), peut différer de celui d'individus en bonne santé. Cette différence est particulièrement marquée dans les cas d'épilepsie focale, où les crises peuvent entraîner le déplacement des fonctions vitales vers des zones adjacentes ou contralatérales du cerveau, un phénomène amplifié par la neuroplasticité (Jarero-Basulto et al., 2018; Scharfman, 2008). Pour les patients ayant subi une operculoinsulectomie dans le cadre du traitement de leur épilepsie pharmacorésistante, la résolution des crises post-chirurgie chez la majorité des patients soulève la possibilité que le foyer épileptogène était principalement localisé dans les régions

de l'insula réséquées. Comme la plupart de ces patients avaient été diagnostiqués plusieurs années avant leur chirurgie, il est plausible que leur cerveau ait subi des adaptations structurelles et fonctionnelles en réponse à leur condition. Dans notre étude d'EEGi, la majorité des huit participants présentaient une épilepsie dont le foyer était situé dans une région à proximité de l'insula, et hautement connectée avec celle-ci, impliquant entre autres le cortex cingulaire, l'hippocampe, ou l'amygdale. Qui plus est, l'exploration intracrânienne de l'insula était justifiée par divers indices suggérant un rôle insulaire dans leur épilepsie. De façon concordante, pendant les expériences, l'activité épileptique interictale était fréquente, incluant au sein du cortex insulaire. Donc, bien que le processus de nettoyage des données ait permis d'écarter la majorité des interférences, une partie des données finales a inévitablement été influencée par des patrons d'activité liés à la condition épileptique des participants, ce qui complique l'analyse et limite la généralisabilité des résultats à une population non épileptique.

Dans le même ordre d'idée, travailler avec une population rare présente des avantages notables, mais aussi un inconvénient méthodologique majeur : la taille d'échantillon limitée. Cette contrainte affecte négativement la puissance statistique et, par conséquent, la portée des résultats. Par exemple, notre étude de cas, bien que riche en détails descriptifs, repose sur une seule patiente, ce qui restreint grandement la généralisabilité des conclusions. De plus, dans notre étude subséquente, malgré un échantillon relativement conséquent pour ce type de recherche (17 patients insulaires comparés à 22 patients temporaux), la faible puissance statistique a empêché la réalisation de certaines analyses, telles que la comparaison des changements d'appétit en fonction de la localisation précise des lésions au sein de l'insula. Enfin, dans notre étude d'EEGi, la petite taille de l'échantillon a encore une fois rendu l'analyse statistique complexe, particulièrement en raison de la forte variabilité des patrons d'activation du cortex insulaire entre les sujets, et entre les électrodes d'un même individu. Pour surmonter ces limitations à l'avenir, il serait judicieux d'adopter des techniques d'analyse statistique avancées qui peuvent gérer efficacement les petits échantillons, ou d'explorer des méthodes mixtes combinant des approches qualitatives et quantitatives pour enrichir et valider les observations empiriques.

### 5.3.2 Fiabilité des données

L'adoption d'une approche globale nous a permis de recueillir des informations précieuses sur divers aspects des comportements alimentaires. Cependant, cette méthode a nécessité certains compromis, notamment en ce qui concerne les outils de mesure utilisés. Pour des raisons pragmatiques, dans les deux premières études, nous nous sommes largement appuyés sur des données autorapportées, issues de

questionnaires remplis par les participants et – pour ce qui est de l'étude de cas – d'entretiens verbaux. Quoique ce type de données offre des avantages significatifs en termes de coûts et de faisabilité, elles sont susceptibles de souffrir de biais de rappel, affectant la chronologie des changements rapportés et la précision des informations, en plus d'être potentiellement altérées par une mémoire imparfaite des événements.

Pour améliorer la fiabilité des données dans les recherches futures, il serait bénéfique de prendre des mesures prélesionnelles dans des contextes prévisibles, comme les chirurgies de l'épilepsie, ou d'inclure des observations corroborées par des tiers. De plus, au lieu de s'appuyer uniquement sur des questionnaires pour mesurer des variables clés telles que l'appétit, les capacités gustatives, intéroceptives et émotionnelles, il serait judicieux de considérer des méthodes alternatives plus objectives. Par exemple, une étude future s'intéressant à l'impact des operculoinsulectomies sur l'appétit pourrait prendre des mesures objectives de la capacité intéroceptive pré- et post-chirurgie, évaluée par des tâches de détection de battements cardiaques, ainsi que de la capacité gustative, à l'aide de tâches de seuil de reconnaissance des goûts fondamentaux. En outre, les habitudes alimentaires pourraient être documentées avant et après la chirurgie à l'aide de questionnaires détaillés, comme le *Adult Eating Behavior Questionnaire* (Cohen et al., 2021). Cela dit, bien que ces mesures offrent une approche plus objective, elles ne sont pas exemptes de défis. Par exemple, la tâche de détection des battements cardiaques est lourdement affectée par la variabilité interindividuelle et les facteurs contextuels (Suksasilp & Garfinkel, 2022), et la détection gustative, elle, est fortement subjective et pas suffisamment sensible pour détecter des troubles gustatifs cliniquement significatifs (Ikui, 2002).

Dans le cadre de notre étude utilisant l'EEGi, l'approche exploratoire adoptée pour étudier le signalement neuronal de l'insula en réponse aux stimuli alimentaires a inévitablement influencé la portée des résultats. Le nombre élevé de comparaisons réalisées a augmenté le risque d'erreurs de type I. Pour les futures recherches, il pourrait être utile d'exploiter des technologies avancées comme la neuroimagerie multimodale (Liu et al., 2015) et les algorithmes de traitement de signal sophistiqués pour améliorer la précision des mesures (Mirchi et al., 2022), et ainsi minimiser les erreurs statistiques. En outre, en s'inspirant des résultats de notre étude d'EEGi exploratoire, une recherche future pourrait adopter une approche plus ciblée, permettant ainsi une interprétation plus fiable des données.

## 5.4 Perspectives et applications cliniques

### 5.4.1 Orienter la recherche fondamentale

#### 5.4.1.1 Explorer la valence des stimuli intéroceptifs en dehors du système de la récompense

Les recherches présentées dans cette thèse soutiennent l'idée que les signaux intéroceptifs modulent la réactivité du circuit de la récompense en fonction de l'état homéostatique, illustrant ainsi le potentiel de l'insula à influencer l'expérience alimentaire via les sensations en provenance du corps. Une question clé qui émerge de nos observations est de savoir si les informations intéroceptives intégrées au sein de l'insula sont caractérisées par une valence – c'est-à-dire, la propriété aversive ou attirante d'un objet ou stimulus – avant même que soient impliquées les structures cérébrales traditionnellement associées au système de la récompense, dont le NAc, le COF, et l'amygdale.

Pour approfondir cette question, une étude hypothétique utilisant l'EEGi pourrait examiner comment les différentes régions cérébrales impliquées dans le traitement de la valence motivationnelle et émotionnelle sont interconnectées. Comme dans notre étude d'EEGi, celle-ci se déroulerait chez des patients implantés dans le cadre de l'investigation préchirurgicale de leur condition épileptique. En plus de l'insula, le cerveau de ces patients est souvent implantées avec des électrodes dans des régions extra-insulaires, telles que le COF, le cortex cingulaire, l'amygdale et l'hippocampe, qui sont toutes des composantes du système de la récompense. L'objectif serait d'examiner les interconnexions entre ces régions et leur rôle dans le traitement de la valence des stimuli présentés. En utilisant des techniques sophistiquées, comme le modèle de connectivité dirigée de Granger, nous pourrions déterminer comment les signaux influencent le traitement d'une région à l'autre. Selon ce modèle, un premier signal est considéré comme causal par rapport à un second s'il améliore la capacité de prédire ce dernier (Chiarion et al., 2023). Ainsi, nous pourrions approfondir notre compréhension du rôle de l'insula au sein du système de la récompense en déterminant si c'est le cortex insulaire qui prédit l'activité des structures extra-insulaires lors du traitement des stimuli, ou si c'est l'inverse.

Nous savons que le système intéroceptif fonctionne largement en arrière-plan, influençant le comportement sans que l'individu en soit nécessairement conscient. Toutefois, il est pertinent de se demander si la prise de conscience de l'état intéroceptif modifie le caractère subjectif de l'expérience. Par exemple, la palatabilité d'un aliment est-elle augmentée lorsque l'individu prête attention aux signaux corporels indiquant la faim ? Une analyse du lien entre l'activité des différentes structures implantées et l'évaluation subjective des participants, en tenant compte de leur niveau de faim, permettrait d'éclairer le

rôle de l'expérience consciente dans l'extraction de la valeur. Cette approche pourrait révéler comment l'attention portée aux signaux corporels influence la perception et l'évaluation de la palatabilité des aliments, et ainsi enrichir notre compréhension des mécanismes par lesquels la conscience modifie l'expérience subjective des signaux intéroceptifs.

Par ailleurs, des travaux suggèrent que l'axe viscères-cerveau permet la transmission de signaux de renforcement issus du tractus intestinal, connu sous le nom de système de récompense intéroceptive (de Araujo et al., 2020). Il convient de se demander si ces signaux, avant même d'atteindre l'insula, portent déjà une valence particulière. Prenons l'exemple des sensations somatiques liées à une consommation excessive de nourriture (on a qu'à penser aux repas festifs trop copieux). Ces sensations pourraient inclure une lourdeur et un ballonnement de l'estomac, accompagnés de douleurs ou de crampes abdominales, de nausées et d'un sentiment général de malaise. La question se pose alors : ce caractère aversif est-il généré au sein de l'insula, une fois que ces sensations sont intégrées dans leur globalité, et mise en relation avec d'autres structures, ou certains de ces signaux sont-ils déjà empreints de valence dès leur passage par le nerf vague ? Alternativement, la valence est-elle déjà partiellement intégrée plus loin dans la voie ascendante des informations intéroceptives, comme au niveau des relais tels que le NTS, le noyau NPB, ou le thalamus ? Si ce n'est pas le cas, les signaux intéroceptifs précédant l'insula ne se contentent-ils alors que d'informer l'organisme sur l'intensité, la fréquence et la localisation des sensations ? Pour répondre à ces questions, il serait pertinent de mener des études combinant des approches électrophysiologiques et comportementales chez le rat. Ces études viseraient à identifier les régions cérébrales en amont de l'insula qui pourraient contribuer au traitement précoce de la valence. . Les stimuli valencés pourraient inclure l'administration de glucose intragastrique, ou bien l'induction d'un état de nausée à l'aide d'agents chimiques, le tout comparé à des stimuli neutres pour contrôler les réponses de base. L'implantation chirurgicale d'électrodes dans le NTS, le NPB, le nerf vague et l'insula permettrait d'enregistrer les activités neuronales en temps réel. De plus, l'utilisation de techniques de traçage neuronal serait essentielle pour vérifier les connexions entre ces régions, offrant ainsi une compréhension approfondie des mécanismes sous-jacents.

#### 5.4.2 Orienter les recherches translationnelles pour les troubles de l'alimentation

##### 5.4.2.1 L'entraînement intéroceptif

Bien que des questions subsistent sur les mécanismes par lesquels l'insula influence les comportements alimentaires, les résultats de cette thèse ouvrent des perspectives prometteuses pour les futures

recherches translationnelles. Parmi la pléiade de systèmes impliqués dans la régulation de l'alimentation, l'impact du système intéroceptif se distingue par la solidité des preuves obtenues. En ce sens, le développement d'interventions ciblant spécifiquement l'intéroception devrait être priorisé. Nos travaux corroborent l'idée selon laquelle l'acte de manger de manière adaptée est guidé par la perception précise des signaux intéroceptifs, notamment ceux liés à la faim et à la satiété, ajustant ainsi les comportements alimentaires. Dans les troubles alimentaires tels que l'anorexie, la boulimie, l'obésité et les problèmes d'image corporelle, ces mécanismes intéroceptifs apparaissent souvent perturbés (Jacquemot & Park, 2020; Kerr et al., 2016; Martin et al., 2019). Face aux taux élevés de rechute après des traitements comme la réadaptation nutritionnelle et la psychothérapie (Kaplan & Garfinkel, 1999), et compte tenu de la mortalité associée à ces conditions (Smink et al., 2012), il est crucial de développer de nouvelles approches thérapeutiques.

Un programme intitulé *Aligning Dimensions of Interoceptive Experience* (ADIE) a été développé pour améliorer le bien-être des adultes autistes, dont l'anxiété est exacerbée par une sensibilité aux changements intéroceptifs (Quadt et al., 2021). Une étude antérieure a révélé que l'anxiété chez les adultes autistes était prédite par une faible précision intéroceptive objective et une forte sensibilité intéroceptive subjective (Garfinkel et al., 2016). Le protocole ADIE inclut une rétroaction sur la performance lors de l'entraînement à la détection des battements cardiaques, visant à améliorer la précision de ces mesures et à influencer l'expérience subjective des sensations corporelles. Quadt et ses collègues ont démontré dans leur essai clinique randomisé que l'ADIE réduisait significativement l'anxiété de trait chez les adultes autistes, comparé à une thérapie de contrôle extéroceptive.

Pour les patients souffrant d'anorexie mentale, le protocole ADIE semble adapté à leur profil intéroceptif, car ce trouble est lié à une anxiété élevée concernant les sensations intéroceptives et une faible précision intéroceptive (Martin et al., 2019). Comme chez la cohorte d'adultes autistes, améliorer l'alignement entre la sensibilité perçue et les capacités intéroceptives des patients anorexiques pourrait réduire leur niveau de détresse (Pollatos et Georgiou, 2016). Compte tenu des fortes distorsions cognitives observées chez ces individus concernant leurs perceptions corporelles, il serait judicieux de coupler l'ADIE à une intervention psychothérapeutique ciblant spécifiquement cet aspect de leur fonctionnement (Garner & Bemis, 1982). L'entraînement intéroceptif n'a pas encore été testé chez les patients souffrant d'anorexie mentale. Une étude employant la thérapie par exposition intéroceptive sur quatre patients a obtenu des résultats mitigés (Boswell et al., 2019). Cette méthode d'exposition intéroceptive, développée initialement pour

traiter le trouble panique, vise à réduire la peur et la sensibilité aux sensations physiques liées à l'anxiété en provoquant ces sensations de manière répétée, ce qui permet d'enseigner aux patients que celles-ci sont éphémères, tolérables et non nuisibles. Une autre étude a montré une amélioration modeste des capacités intéroceptives après un traitement psychothérapeutique cognitivo-comportemental (Fischer et al., 2016), ce qui suggère une association entre la santé mentale et le système intéroceptif.

L'ADIE pourrait également être employée auprès d'individus souffrant d'obésité. Chez cette population, il a été suggéré que la défaillance de l'insula moyenne à inhiber correctement les circuits de récompense pourrait entraîner une surcompensation du processus d'alliesthésie positive, se manifestant par une hypersensibilité aux effets physiologiques de la privation alimentaire (Simmons & DeVille, 2017). Cette hyperactivation des circuits de récompense peut contrarier les efforts de l'individu pour limiter la surconsommation de nourriture et la sélection d'aliments néfastes pour la santé. Théoriquement, l'ADIE pourrait aider à moduler l'activité de l'insula et à réentraîner cette région à détecter les sensations intéroceptives plus efficacement. Dans le cas de l'obésité, l'ADIE pourrait être mise en œuvre pendant des périodes de jeûne et combiné à une thérapie cognitivocomportementale, voire à de l'exposition intéroceptive. Cette approche permettrait aux individus de mieux tolérer les sensations éphémères liées à la faim, qui peuvent provoquer une détresse notable lorsqu'il n'est pas possible de manger pour les apaiser. Cette stratégie intégrée viserait à renforcer la gestion autonome des réponses alimentaires et à réduire les comportements alimentaires compulsifs.

Enfin, l'ADIE détient un certain potentiel pour aider les patients avec une perte d'appétit consécutivement à une lésion insulaire. Selon les résultats de notre recherche, l'hyposensibilité aux signaux de faim – normalement véhiculés par le système intéroceptif – pourrait expliquer cette diminution de l'appétit à la suite de lésions insulaires. Des sessions d'entraînement à jeun pourraient accentuer les sensations intéroceptives, facilitant leur perception (Herbert et al., 2012; Schulz et al., 2015). Par ailleurs, il est concevable que la combinaison de l'ADIE avec une intervention de pleine conscience centrée sur l'expérience somatique puisse augmenter l'efficacité de cette approche.

Ultimement, un meilleur alignement entre la précision et la sensibilité intéroceptives chez les individus présentant des comportements alimentaires inadaptés pourrait améliorer leur bien-être. Ceci pourrait être complété avec l'enseignement de la méthode d'alimentation intuitive. Celle-ci valorise la réponse aux signaux physiologiques de faim et de satiété plutôt qu'aux réponses émotionnelles ou hédoniques.



Bien que les preuves de l'efficacité de l'alimentation intuitive pour maintenir des habitudes alimentaires saines soient limitées, une méta-analyse a rapporté un bon potentiel pour la prévention du gain de poids (Warren et al., 2017). Par ailleurs, une étude récente auprès de 41 femmes universitaires (DeVilleville et al., 2021) a établi un lien entre une haute précision intéroceptive et la tendance à manger pour des raisons physiques et à se fier aux signaux de faim et de satiété. Ces éléments modulaient la relation entre la précision intéroceptive et le risque de troubles alimentaires, suggérant que l'amélioration des capacités intéroceptives pourrait favoriser l'alimentation intuitive et réduire les risques de troubles alimentaires.

#### 5.4.2.2 Interventions de neuromodulation

Cette thèse appuie l'idée selon laquelle le cortex insulaire, et plus précisément l'insula moyenne, joue un rôle crucial dans la régulation des comportements alimentaires, notamment en permettant l'ajustement des comportements appétitifs en fonction de l'état homéostatique corporel. Conséquemment, il s'agit d'une cible pertinente pour la recherche translationnelle investiguant de nouvelles approches thérapeutiques pour le traitement des troubles alimentaires.

En reliant les signaux intéroceptifs aux circuits de récompense du cerveau, l'insula moyenne régulerait la valeur incitative attribuée à des stimuli essentiels comme la nourriture et les drogues (Avery, Burrows, et al., 2017; Avery, Gotts, et al., 2017; Camilla L. Nord et al., 2021). Cette connexion est vitale pour des comportements tels que la recherche de drogues. Des études chez les rongeurs ont montré que l'inactivation de l'insula intéroceptive – une portion de l'insula située de façon plus rostrale chez le rat – désactive les préférences conditionnées pour un lieu associé à l'usage de drogues (Contreras et al., 2007) et interrompt le lien acquis entre la nourriture et des indices annonçant son arrivée (Kusumoto-Yoshida et al., 2015). De plus, la stimulation de cette zone réduit la consommation de nourriture hédonique sans affecter la consommation homéostatique (Haaranen et al., 2020; Price et al., 2019). Chez l'humain, une étude a révélé qu'une désactivation atypique de l'insula moyenne chez des adultes obèses pendant un épisode dépressif pouvait entraîner une hyperactivité du circuit de la récompense et une intensification de l'expérience hédonique des aliments (Simmons et al., 2016). Ces observations indiquent que l'activité de l'insula moyenne peut non seulement affecter les apprentissages conditionnés associés à la nourriture et aux substances addictives, mais aussi servir de régulateur des circuits de récompense (Simmons & DeVilleville, 2017).

Les techniques de neuromodulation, comme la stimulation magnétique transcrânienne répétitive profonde (STMp), pourraient offrir de nouvelles perspectives thérapeutiques. La bobine en H permet d'activer directement les tissus cérébraux en profondeur, ouvrant des voies pour étudier l'impact de la neuromodulation de l'insula sur les comportements appétitifs. Par exemple, il a été démontré que la STMp du cortex préfrontal latéral et de l'insula pouvait mener à une réduction de la consommation de cigarettes après l'exposition à des indices liés au tabagisme (Dinur-Klein et al., 2014; Ibrahim et al., 2023). Par ailleurs, une étude pilote menée par Knyahnytska et al. (2019) chez des femmes souffrant d'anorexie mentale sévère a montré que la STMp pouvait réduire les compulsions et les obsessions liées à l'anorexie, ainsi qu'améliorer les scores de dépression et d'anxiété. Cependant, malgré leur pertinence clinique potentielle, ces résultats n'étaient pas statistiquement significatifs, ce que les auteurs attribuent à la petite taille de l'échantillon. Ils recommandent que des études futures évaluent l'efficacité de cette approche dans le cadre d'un large essai clinique randomisé. En outre, il serait intéressant d'évaluer la précision intéroceptive au fil du traitement afin de vérifier si les améliorations sont modulées par la capacité à percevoir de façon cohérente les sensations en provenance du corps.

Bien que prometteuse, la STM ayant prouvé son potentiel dans le traitement de diverses pathologies psychiatriques telles que la dépression, l'anxiété, les troubles psychotiques, et les dépendances (Aleman, 2013), les mécanismes précis par lesquels elle améliore l'état des patients ne restent que partiellement élucidés. Par ailleurs, la STM présente plusieurs défis, notamment en raison de la focalité réduite de la bobine de Hestel, qui peut affecter les tissus adjacents (Aleman, 2013). De plus, les recherches sur le rôle de l'insula dans la régulation des comportements appétitifs montrent des résultats variés, certaines études suggérant que son activation inhibe les comportements de recherche de drogues, tandis que d'autres indiquent que sa désactivation pourrait avoir un effet similaire (Ibrahim et al., 2019). Cette dichotomie souligne également le débat actuel sur la question suivante : la STM devrait-elle privilégier la stimulation ou l'inhibition pour moduler l'excitabilité de l'insula et optimiser l'efficacité thérapeutique ? En outre, le développement de nouvelles stratégies de neuromodulation nécessitera une compréhension plus approfondie des fonctions des réseaux cérébraux ciblés par ces méthodes. Finalement, bien que les résultats de cette thèse indiquent que la modulation spécifique du cortex insulaire moyen puisse offrir des bénéfices thérapeutiques supérieurs par rapport à celle d'autres sous-régions de l'insula, les technologies actuelles ne permettent pas de cibler avec une précision spatiale suffisante ces structures profondes ; la STMp serait actuellement plus efficace pour cibler des réseaux de structures plutôt que des zones localisées très précises (Tendler et al., 2016; Zangen et al., 2005).

#### 5.4.3 Sensibiliser les cliniciens et optimiser le bien-être des patients

Bien que cette thèse ne se soit pas concentrée directement sur l'épilepsie, nos recherches offrent des implications cliniques importantes pour cette population. En approfondissant notre compréhension des effets des interventions chirurgicales sur des aspects du fonctionnement quotidien souvent négligés dans les évaluations postopératoires standardisées, nous espérons améliorer la qualité de vie des patients épileptiques envisageant une intervention chirurgicale pour une épilepsie insulaire réfractaire aux médicaments. Bien que les modifications de l'appétit et des expériences alimentaires puissent sembler subtiles et moins handicapantes que des troubles moteurs, langagiers ou sensoriels, elles peuvent néanmoins détériorer significativement la qualité de vie au long court, particulièrement si elles restent non détectées. En effet, des études ont montré que la qualité de vie peut être significativement affectée dans diverses conditions médicales lorsqu'il y a une perte d'appétit notable, comme dans les cas d'insuffisance rénale nécessitant l'hémodialyse (Zabel et al., 2012), les cancers (Barajas Galindo et al., 2017) et la sclérose latérale amyotrophique (Sarmet et al., 2022).

Notre objectif était donc de déterminer si les résections insulaires unilatérales, partielles ou totales, affectent l'appétit et les comportements alimentaires, de documenter précisément ces changements, et de fournir aux cliniciens des données pour optimiser la prise en charge des patients. Dans le cadre de l'évaluation des avantages et inconvénients d'une chirurgie de l'épilepsie, étant donné que près de 60 % des patients rapportent une altération significative de l'appétit pouvant parfois persister pendant des années post-chirurgie, il apparaît crucial d'informer les candidats d'une operculoinsulectomie de ces effets potentiels. Par ailleurs, en exposant le cas rare d'anorexie complète à la suite d'un AVC, nous avons également comme but de sensibiliser les praticiens à la nécessité d'être vigilant quant à la possibilité que des lésions insulaires accidentelles entraînent des altérations significatives de l'appétit, ce qui a le potentiel d'affecter le fonctionnement et la qualité de vie des survivants.

## **CHAPITRE 6**

### **CONCLUSION**

Cette thèse a exploré le rôle complexe et multifacette de l'insula dans la régulation des comportements alimentaires, en mettant en lumière les mécanismes neuronaux sous-jacents aux perceptions de la faim et de la satiété. À travers trois études, nous avons démontré que l'insula est une région cérébrale centrale pour l'intégration des informations sensorielles et intéroceptives, jouant un rôle crucial dans le maintien

de l'équilibre énergétique et la modulation des réponses alimentaires. La première étude a illustré comment une lésion de l'insula peut entraîner des changements radicaux dans l'expérience alimentaire, en présentant un cas unique d'anorexie totale post-AVC. La deuxième étude a approfondi cette perspective en examinant l'effet des résections insulaires chez les patients épileptiques, révélant une diminution marquée de l'appétit et témoignant de l'influence de l'insula sur les systèmes régulateurs de l'appétit. La troisième étude a utilisé des techniques avancées d'EEGi pour séparer les valeurs objectives et subjectives des stimuli alimentaires, tout en mettant en évidence la capacité unique des différentes sous-régions de l'insula à moduler leurs réponses en fonction de l'état homéostatique de l'organisme.

En synthétisant ces découvertes, nous pouvons conclure que l'insula agit comme un carrefour intégratif essentiel, orchestrant une multitude de signaux pour réguler les comportements alimentaires. Ce rôle dépasse la simple perception de la saveur, englobant plutôt une évaluation complexe et dynamique des besoins physiologiques et des récompenses potentielles. La présente thèse renforce l'idée que l'insula est un acteur significatif dans la modulation de notre rapport à la nourriture, influençant des décisions alimentaires ayant un impact profond sur notre santé et bien-être.

Face à l'augmentation des troubles alimentaires et de l'obésité à l'échelle mondiale, approfondir notre compréhension du rôle de l'insula offre des perspectives précieuses pour développer des stratégies thérapeutiques ciblées. Ces travaux enrichissent le domaine des neurosciences, invitant à explorer plus en détail les interactions entre l'insula et d'autres régions cérébrales impliquées dans la régulation des comportements alimentaires. L'avenir de la recherche devrait se concentrer sur l'utilisation de techniques de neuroimagerie et de neuromodulation encore plus précises pour dévoiler les subtilités de ces interactions, avec un potentiel significatif pour influencer positivement la santé publique et individuelle.

**ANNEXE A**  
**ÉTHIQUE ET CONSENTEMENT**

Article 1: « Uncommon case of complete loss of hunger following an isolated left insular stroke »



APPROUVÉ – CER DU CHUM  
DATE : 22 mai 2014  
INITIALES : CA



**FORMULAIRE D'INFORMATION ET DE CONSENTEMENT POUR LA PARTICIPANTE  
PRÉSENTANT UNE LÉSION DE L'INSULA**

**Titre du projet :** Contribution du cortex insulaire à l'expérience subjective de la faim :  
évaluation électrophysiologique

**Chercheur principal :** Dang Khoa Nguyen, MD, PhD, FRCPC, CHUM-Notre-Dame

**Co-chercheurs :** Olivier Boucher, PhD, chercheur postdoctoral, Université de Montréal  
Didier Jutras-Aswad, MD, Hôpital Notre-Dame.  
Franco Lepore, Ph.D., professeur-chercheur, Université de Montréal  
Isabelle Rouleau, Ph.D., professeur-chercheur, CHUM-Notre-Dame  
Alain Dagher, MD, neurologue, Montreal Neurological Institute

**Financement :** Fondation du CHUM

**No du projet :** 14.036

## **PRÉAMBULE**

Nous sollicitons votre participation à un projet de recherche parce que vous avez rapporté une perte des sensations de faim depuis une lésion du cortex insulaire. Cependant, avant d'accepter de participer à ce projet et de signer ce formulaire d'information et de consentement, veuillez prendre le temps de lire, de comprendre et de considérer attentivement les renseignements qui suivent.

Ce formulaire peut contenir des mots que vous ne comprenez pas. Nous vous invitons à poser toutes les questions que vous jugerez utiles au chercheur responsable du projet ou aux autres membres du personnel affecté au projet de recherche et à leur demander de vous expliquer tout mot ou renseignement qui n'est pas clair.

## **NATURE ET OBJECTIFS DU PROJET**

Le cortex insulaire, ou insula, est impliqué dans la perception des sensations viscérales et a été associé à certains troubles du comportement alimentaire. Toutefois, peu d'études à ce jour ont documenté la présence de changements dans les comportements alimentaires ou les sensations viscérales associées à la faim suivant un dommage à cette structure cérébrale. De plus, le rôle précis de l'insula dans les comportements alimentaires demeure mal compris.

Notre projet vise à examiner l'expérience subjective de la faim chez des patientes présentant une lésion cérébrale affectant le cortex insulaire.

## **NOMBRE DE PARTICIPANTS ET DURÉE DE LA PARTICIPATION**

Nous recruterons 1 patiente qui présente une lésion de l'insula et qui est suivie au Service de neurologie du Centre hospitalier universitaire de Montréal (CHUM), ainsi que 10 personnes ne présentant pas de lésion cérébrale ni de pathologie connue, pour des fins de comparaison.

La durée totale de votre participation sera de 1 heure 30.

## **NATURE DE LA PARTICIPATION DEMANDÉE ET DÉROULEMENT DU PROJET**

Si vous acceptez de participer à ce projet de recherche après avoir signé le présent formulaire d'information et de consentement, votre participation consistera à rencontrer un membre de l'équipe de recherche lors d'une courte rencontre d'évaluation au Département de psychologie de l'Université de Montréal, d'une durée d'1h30.

Pendant cette rencontre, on vous demandera de regarder une centaine d'images, certaines représentant des aliments et d'autres n'ayant aucun lien avec la nourriture (ex. objets, personnes, animaux, scènes naturelles). Certaines de ces images seront agréables, d'autres désagréables, et d'autres neutres.

Pendant la présentation de ces images, des senseurs (électrodes) appliqués sur les doigts de vos deux mains et reliés à un ordinateur enregistreront la réponse électrodermale. Cette mesure électrophysiologique permet de visualiser dans quelle mesure les images présentées vous ont fait réagir.

Nous vous demanderons ensuite de répondre à certaines questions concernant ce que vous avez ressenti en regardant les images, sur des échelles de 1 à 5 et d'autres échelles de 1 à 9.

Lors d'une autre tâche, nous vous demanderons d'estimer vos battements cardiaques pendant une brève période, et nous enregistrerons votre activité cardiaque réelle à partir de l'électrocardiogramme. Cette tâche vise à évaluer votre capacité à ressentir vos sensations internes (viscérales).

Finalement, nous vous demanderons de répondre à un questionnaire portant sur les comportements alimentaires, et un autre sur l'anxiété, et trois autres sur les dépendances.

### **RISQUES ET INCONVÉNIENTS**

L'utilisation d'électrodes ainsi que le gel employé pour l'électrocardiogramme expose potentiellement à une petite irritation de la peau à l'endroit où les coussinets adhésifs utilisés ont été appliqués sur le thorax. Cette irritation est habituellement légère et disparaît en quelques jours.

Il se peut aussi que vous ressentiez de la fatigue au cours des tests. Dans ce cas, il vous sera tout à fait possible de prendre une pause de quelques minutes entre deux tests.

Dans l'éventualité où la passation des questionnaires vous amène à ressentir des émotions désagréables, vous pourrez rencontrer un des co-chercheurs de l'étude qui possède une formation en psychologie. Ce dernier pourra également vous référer aux professionnels pertinents au besoin.

### **AVANTAGES**

Vous ne retirerez pas de bénéfice direct de votre participation à cette étude. À tout le moins, les résultats obtenus contribueront à l'avancement des connaissances dans ce domaine.

### **CONFIDENTIALITÉ**

Durant votre participation à ce projet, le chercheur responsable ainsi que son personnel recueilleront et consigneront dans un dossier de recherche les renseignements vous concernant. Seuls les renseignements nécessaires pour répondre aux objectifs scientifiques de ce projet seront recueillis.

Ces renseignements peuvent comprendre les informations contenues dans vos dossiers médicaux concernant votre état de santé passé et présent de même que les résultats de vos examens d'imagerie cérébrale. Ils comprendront également tous les résultats des tests auditifs réalisés pour la recherche. Votre dossier peut aussi comprendre d'autres renseignements tels que votre nom, votre sexe, votre date de naissance, votre langue maternelle et votre origine ethnique.

Tous les renseignements recueillis demeureront strictement confidentiels dans les limites prévues par la loi. Afin de préserver votre identité et la confidentialité des renseignements,

vous ne serez identifié(e) que par un numéro de code. La clé du code reliant votre nom à votre dossier de recherche sera conservée par le chercheur responsable. Les données pourront être publiées dans des revues spécialisées ou faire l'objet de discussions scientifiques, mais il ne sera pas possible de vous identifier.

Elles pourraient aussi servir pour d'autres analyses de données reliées au projet ou pour l'élaboration de projets de recherches futurs.

Ces données seront conservées pendant 7ans après la fin de l'étude par le chercheur responsable. Elles seront ensuite détruites.

À des fins de surveillance et de contrôle, votre dossier de recherche ainsi que vos dossiers médicaux pourront être consultés par une personne mandatée par le comité d'éthique de la recherche du CHUM ou par l'établissement, et par une personne mandatée par des organismes publics autorisés. Toutes ces personnes et ces organismes adhèrent à une politique de confidentialité.

À des fins de protection, notamment afin de pouvoir communiquer avec vous rapidement, vos noms et prénoms, vos coordonnées et la date de début et de fin de votre participation au projet seront conservés pendant un an après la fin du projet dans un répertoire à part maintenu par le chercheur responsable.

Vous avez le droit de consulter votre dossier de recherche pour vérifier les renseignements recueillis, et les faire rectifier au besoin, et ce, aussi longtemps que le chercheur responsable du projet ou l'établissement détiennent ces informations. Cependant, afin de préserver l'intégrité scientifique du projet, vous pourriez n'avoir accès à certaines de ces informations qu'une fois votre participation terminée.

#### **FINANCEMENT DU PROJET**

Le projet est financé par la Fondation du CHUM.

#### **COMPENSATION**

Vous recevrez une compensation financière de 50\$ pour les frais encourus lors de votre déplacement jusqu'à l'Université de Montréal. Si vous choisissez de vous retirer avant la fin des tests, vous recevrez un montant proportionnel à la durée de votre participation.

#### **INDEMNISATION EN CAS DE PRÉJUDICE ET DROITS DE LA PARTICIPANTE À LA RECHERCHE**

Si vous deviez subir quelques préjudices que ce soit dû à votre participation au projet recherche, vous recevrez tous les soins et services requis par votre état de santé sans frais de votre part.

En acceptant de participer à ce projet, vous ne renoncez à aucun de vos droits ni ne libérez les chercheurs ou l'établissement de leurs responsabilités légales et professionnelles.



## **COMMUNICATION DES RÉSULTATS GÉNÉRAUX**

Vous pourrez connaître les résultats généraux de cette étude si vous en faites la demande au chercheur principal la fin de l'étude.

## **PARTICIPATION VOLONTAIRE ET POSSIBILITÉS DE RETRAIT**

Votre participation à ce projet de recherche est volontaire. Vous êtes donc libre de refuser d'y participer. Vous pouvez également vous retirer de ce projet à n'importe quel moment, sans avoir à donner de raisons, en faisant connaître votre décision au chercheur responsable du projet ou à l'un des membres du personnel affecté au projet.

Votre décision de ne pas participer à ce projet de recherche ou de vous en retirer n'aura aucune conséquence sur la qualité des services auxquels vous avez droit ou sur votre relation avec le chercheur responsable du projet et les autres intervenants.

Le chercheur responsable du projet de recherche ou le comité d'éthique de la recherche du CHUM peuvent mettre fin à votre participation, sans votre consentement, s'il existe des raisons administratives d'abandonner le projet.

Si vous vous retirez ou êtes retiré(e) du projet, l'information déjà obtenue dans le cadre de ce projet sera conservée aussi longtemps que nécessaire pour rencontrer les exigences réglementaires.

## **PERSONNES-RESSOURCES**

Si vous avez des questions concernant le projet de recherche ou si vous éprouvez un problème que vous croyez relié à votre participation au projet de recherche, vous pouvez communiquer avec le chercheur responsable du projet de recherche ou avec les cochercheurs aux numéros suivants :

- Dr. Dang Nguyen (514) 890-8237
- M. Olivier Boucher [olivier.boucher@umontreal.ca](mailto:olivier.boucher@umontreal.ca) (438) 394-3851 (du lundi au vendredi, de 9h à 17h)

Pour toute question concernant vos droits en tant que sujet participant à ce projet de recherche ou si vous avez des plaintes ou des commentaires à formuler vous pouvez communiquer avec le commissaire local aux plaintes et à la qualité des services de l'Hôpital Notre-Dame du CHUM au 514-890-8000, poste 26047.

## **SURVEILLANCE DES ASPECTS ÉTHIQUES**

Le comité d'éthique de la recherche du CHUM a approuvé ce projet de recherche et en assure le suivi. De plus, il approuvera au préalable toute révision et toute modification apportée au formulaire d'information et de consentement et au protocole de recherche.

## CONSENTEMENT

Avant de signer et dater le présent formulaire de consentement, j'ai reçu des explications complètes sur les procédures à l'étude, ainsi que sur les désagréments, les risques et les effets indésirables qui pourraient y être associés.

J'ai lu et j'ai eu suffisamment de temps pour comprendre pleinement les renseignements présentés ci-dessus concernant cette étude. J'ai eu l'occasion de poser toutes mes questions et on y a répondu à ma satisfaction. Je suis libre de poser d'autres questions à n'importe quel moment. J'accepte de plein gré de signer ce formulaire de consentement. Je recevrai un exemplaire de ce formulaire après l'avoir signé et daté. Un exemplaire sera également déposé à mon dossier médical. En conséquence, je comprends que cette information sera disponible à toute personne ou compagnie à qui je donnerai accès à mon dossier médical. En apposant ma signature sur ce formulaire, je ne renonce cependant à aucun de mes droits légaux ni ne libère le chercheur et l'hôpital de leur responsabilité civile et professionnelle.

Je consens par la présente à participer à cette étude :

\_\_\_\_\_  
Nom de la participante (en caractères d'imprimerie)

\_\_\_\_\_  
Signature de la participante

\_\_\_\_\_  
Date/Heure

### **Signature de la personne qui a obtenu le consentement, si différente du chercheur responsable du projet de recherche**

J'ai expliqué à la participante à la recherche les termes du présent formulaire d'information et de consentement et j'ai répondu aux questions qu'elle m'a posées.

\_\_\_\_\_  
Nom et signature de la personne qui obtient le consentement

\_\_\_\_\_  
Date

### **Engagement du chercheur**

Je certifie qu'on a expliqué à la participante à la recherche les termes du présent formulaire d'information et de consentement, que l'on a répondu aux questions que la participante à la recherche avait à cet égard et qu'on lui a clairement indiqué qu'elle demeure libre de mettre un terme à sa participation.

Je m'engage, avec l'équipe de recherche, à respecter ce qui a été convenu au formulaire d'information et de consentement et à en remettre une copie signée et datée à la participante à la recherche.

---

Nom et signature du chercheur responsable du projet de recherche

Date

### **SIGNATURE D'UN TÉMOIN**

OUI  NON

La signature d'un témoin est requise pour les raisons suivantes :

- Difficulté ou incapacité à lire- La personne (témoin impartial) qui appose sa signature ci-dessous atteste qu'on a lu le formulaire de consentement et qu'on a expliqué précisément le projet au (à la) participant(e), qui semble l'avoir compris.
- Incompréhension de la langue du formulaire de consentement - La personne qui appose sa signature ci-dessous a fait fonction d'interprète pour le ou la participant(e) au cours du processus visant à obtenir le consentement

---

Nom (en lettres moulées)

Signature du témoin

Date

### **Veillez noter:**

Il faut consigner dans le dossier de recherche de la participante, le cas échéant, d'autres renseignements sur l'aide fournie au cours du processus visant à obtenir le consentement.

Article 2 : « Decreased self-reported appetite following insular cortex resection in patients with epilepsy »



APPROUVÉ – CÉR DU CHUM  
DATE : 2016-12-16  
INITIALES : CA



#### FORMULAIRE D'INFORMATION ET DE CONSENTEMENT

**Titre du projet :** Traitement sensoriel et comportement dans les épilepsies insulaire et temporale : une étude par questionnaires.

**Chercheur responsable :** Dr Dang Khoa Nguyen, Service de neurologie, CHUM

**Co-chercheuse :** Dre Laury Chamelian, Département de psychiatrie, CHUM

**Collaborateur :** Olivier Boucher, PhD, professeur associé, Département de psychologie, Université de Montréal

**Organisme subventionnaire :** Instituts de recherche en santé du Canada (IRSC)

**No du projet au CHUM :** 16.252

---

## **PRÉAMBULE**

Nous sollicitons votre participation à un projet de recherche parce que vous souffrez d'épilepsie ou que vous êtes une personne en bonne santé. Cependant, avant d'accepter de participer à ce projet et de signer ce formulaire d'information et de consentement, veuillez prendre le temps de lire, de comprendre et de considérer attentivement les renseignements qui suivent.

Ce formulaire peut contenir des mots que vous ne comprenez pas. Nous vous invitons à poser toutes les questions que vous jugerez utiles au chercheur responsable du projet ou aux autres membres du personnel affecté au projet de recherche et à leur demander de vous expliquer tout mot ou renseignement qui n'est pas clair.

## **NATURE ET OBJECTIFS DU PROJET**

Les épilepsies insulaire et temporale impliquent des régions du cerveau qui jouent un rôle dans les fonctions sensorielles et émotionnelles. Ces régions, en particulier l'insula, l'amygdale et l'hippocampe, contribueraient, chacun à sa propre façon, à l'expérience des sens et à nos réactions émotionnelles, et pourraient aussi jouer un rôle crucial dans les aspects sensoriels et affectifs de la vie sexuelle.

Nous pensons que les fonctions sensorielles, émotionnelles et sexuelles des personnes atteintes d'épilepsie diffèrent selon la localisation de leur foyer épileptique.

Le présent projet de recherche vise à mieux comprendre les impacts des épilepsies insulaire et temporale ainsi que de leur chirurgie sur le traitement sensoriel, les émotions et le fonctionnement sexuel.

## **NOMBRE DE PARTICIPANT(E)S ET DURÉE DE LA PARTICIPATION**

Au total, 100 personnes participeront à ce projet de recherche, dont 60 patient(e)s ayant subi une chirurgie pour une épilepsie pharmaco-résistante et qui sont suivis au Service de neurologie du Centre hospitalier universitaire de Montréal (CHUM), ainsi que 40 personnes ne souffrant pas d'épilepsie à des fins de comparaison.

La durée de votre participation sera d'environ 1 heure.

## **NATURE DE LA PARTICIPATION DEMANDÉE ET DÉROULEMENT DU PROJET**

Si vous acceptez de participer à ce projet de recherche et après avoir signé le présent formulaire de consentement, votre participation consistera à compléter huit questionnaires portant sur les émotions (telles que l'anxiété, les symptômes dépressifs, la qualité de vie et la sensibilité aux récompenses et aux punitions), le traitement sensoriel (ex. la vision, l'odorat, le goût, l'ouïe et le toucher) et sur les comportements sexuels. Votre tâche consistera à répondre, du meilleur de votre possible, aux questions posées. Il n'y a pas de bonnes, ni de mauvaises réponses.

Il est important de répondre à chacune des questions par une seule réponse.

Après avoir complété chacun des questionnaires, vous pourrez nous les retourner par courrier dans l'enveloppe pré-adressée et préaffranchie qui accompagne les documents.

## **RISQUES ET INCONVÉNIENTS**

Il n'y a aucun risque physique connu à participer à ce projet de recherche. Par contre, votre participation à ce projet pourrait vous occasionner certains inconconvénients liés aux émotions suscitées par certaines questions des questionnaires. Advenant le cas où vous auriez besoin de soutien, nous pourrions vous orienter vers une ressource capable de vous aider. De plus, le temps nécessaire pour compléter l'ensemble des questionnaires pourrait représenter un inconconvénient pour certain(e)s participant(e)s et susciter un questionnement ou un stress.

### **Risque lié au bris de confidentialité:**

Il existe un risque lié à un possible bris de confidentialité concernant vos informations personnelles qui pourrait se traduire par une atteinte à votre vie privée. Ce risque est cependant minime. Tous les efforts seront déployés pour protéger votre vie privée et assurer votre confidentialité, tel que décrit dans la section « Confidentialité ».

## **DÉCOUVERTE FORTUITE**

Bien qu'ils ne fassent pas l'objet d'une évaluation médicale formelle, les résultats de tous les tests, tâches et procédures que vous aurez à faire durant votre participation à ce projet peuvent mettre en évidence des problèmes jusque-là ignorés, c'est ce que l'on appelle une découverte fortuite. C'est pourquoi, en présence d'une particularité, le chercheur responsable du projet vous contactera.

## **AVANTAGES**

Vous ne retirerez aucun bénéfice personnel de votre participation à ce projet de recherche. À tout le moins, les résultats obtenus contribueront à l'avancement des connaissances dans ce domaine.

## **CONFIDENTIALITÉ**

Durant votre participation à ce projet de recherche, le chercheur responsable de ce projet ainsi que les membres de son personnel de recherche recueilleront, dans un dossier de recherche, les renseignements vous concernant et nécessaires pour répondre aux objectifs scientifiques de ce projet de recherche.

Ces renseignements peuvent comprendre les informations contenues dans votre dossier médical, concernant votre état de santé passé et présent, vos habitudes de vie ainsi que les résultats de tous les tests, examens et procédures qui seront réalisés. Votre dossier peut aussi comprendre d'autres renseignements tels que votre nom, votre sexe, votre date de naissance et votre origine ethnique.

Tous les renseignements recueillis demeureront confidentiels dans les limites prévues par la loi. Vous ne serez identifié(e) que par un numéro de code. La clé du code reliant votre nom à votre dossier de recherche sera conservée par le chercheur responsable de ce projet de recherche.

Pour assurer votre sécurité, une copie du formulaire de consentement sera versée dans votre dossier médical. Par conséquent, toute personne ou compagnie à qui vous donnerez accès à votre dossier médical aura accès à ces informations.

Le chercheur responsable de ce projet de recherche fera parvenir, à l'organisme subventionnaire ou à ses représentants, les données codées vous concernant.

Les données de recherche codées pourront être transmises par l'organisme subventionnaire à ses partenaires commerciaux. Cependant l'organisme subventionnaire et ses partenaires à l'étranger sont tenus de respecter les règles de confidentialité en vigueur au Québec et au Canada, et ce, quels que soient les pays.

Ces données de recherche seront conservées pendant au moins 10 ans par le chercheur responsable de ce projet de recherche et l'organisme subventionnaire.

Les données de recherche pourront être publiées ou faire l'objet de discussions scientifiques, mais il ne sera pas possible de vous identifier.

À des fins de surveillance, de contrôle, de protection et de sécurité, votre dossier de recherche ainsi que vos dossiers médicaux pourront être consultés par une personne mandatée par des organismes réglementaires, au Canada ou à l'étranger, tel que Santé Canada, ainsi que par des représentants de l'organisme subventionnaire, de l'établissement ou du comité d'éthique de la recherche. Ces personnes et ces organismes adhèrent à une politique de confidentialité.

Vous avez le droit de consulter votre dossier de recherche pour vérifier les renseignements recueillis et les faire rectifier au besoin.

#### **COMMUNICATION DES RÉSULTATS GÉNÉRAUX**

Vous pourrez connaître les résultats généraux de cette étude si vous en faites la demande au chercheur responsable à la fin de l'étude.

#### **FINANCEMENT DU PROJET**

Le chercheur responsable du projet et l'établissement ont reçu un financement de l'organisme subventionnaire pour mener à bien ce projet de recherche.

#### **COMPENSATION**

En guise de compensation en raison de votre participation au projet de recherche, vous recevrez un montant de 20\$. Si vous vous retirez du projet (ou s'il est mis fin à votre participation) avant qu'il ne soit complété, la compensation sera proportionnelle à la durée de votre participation.

#### **EN CAS DE PRÉJUDICE**

Si vous deviez subir quelque préjudice que ce soit par suite de toute procédure reliée à ce projet de recherche, vous recevrez tous les soins et services requis par votre état de santé.

En acceptant de participer à ce projet de recherche, vous ne renoncez à aucun de vos droits et vous ne libérez pas le chercheur responsable de ce projet de recherche, l'organisme subventionnaire et l'établissement de leur responsabilité civile et professionnelle.

## **PARTICIPATION VOLONTAIRE ET DROIT DE RETRAIT**

Votre participation à ce projet de recherche est volontaire. Vous êtes donc libre de refuser d'y participer. Vous pouvez également vous retirer de ce projet à n'importe quel moment, sans avoir à donner de raisons, en informant l'équipe de recherche.

Votre décision de ne pas participer à ce projet de recherche ou de vous en retirer n'aura aucune conséquence sur la qualité des soins et des services auxquels vous avez droit ou sur votre relation avec les équipes qui les dispensent.

Le chercheur responsable de ce projet de recherche, le comité d'éthique de la recherche et l'organisme subventionnaire peuvent mettre fin à votre participation, sans votre consentement. Cela peut se produire si de nouvelles découvertes ou informations indiquent que votre participation au projet n'est plus dans votre intérêt, si vous ne respectez pas les consignes du projet de recherche ou encore s'il existe des raisons administratives d'abandonner le projet.

Si vous vous retirez du projet ou êtes retiré(e) du projet, l'information déjà recueillie dans le cadre de ce projet sera néanmoins conservée, analysée ou utilisée pour assurer l'intégrité du projet.

Toute nouvelle connaissance acquise durant le déroulement du projet qui pourrait avoir un impact sur votre décision de continuer à participer à ce projet vous sera communiquée rapidement.

## **IDENTIFICATION DES PERSONNES-RESSOURCES**

Si vous avez des questions ou éprouvez des problèmes en lien avec le projet de recherche, ou si vous souhaitez vous en retirer, vous pouvez communiquer avec le chercheur responsable du projet de recherche, Dr Dang Khoa Nguyen, ou avec une personne de l'équipe de recherche aux numéros suivants :

- Dr Dang Khoa Nguyen: 514-890-8237, du lundi au vendredi de 8h00 à 16h00
- Mr Olivier Boucher, co-chercheur: 438-394-3851, du lundi au vendredi de 8h00 à 17h00, ou à l'adresse électronique : [olivier.boucher@umontreal.ca](mailto:olivier.boucher@umontreal.ca)
- Mr Benjamin Hébert-Seropian, assistant de recherche: 514-371-7781, du lundi au vendredi de 8h00 à 17h00, ou à l'adresse électronique : [benjamin.hebert-seropian@umontreal.ca](mailto:benjamin.hebert-seropian@umontreal.ca)

Pour toute question concernant vos droits en tant que participant(e) à ce projet de recherche ou si vous avez des plaintes ou des commentaires à formuler, vous pouvez communiquer avec le commissaire local aux plaintes et à la qualité des services de l'Hôpital Notre-Dame du CHUM, au 514-890-8000, poste 26047.



## **SIGNATURE**

J'ai pris connaissance du formulaire d'information et de consentement. On m'a expliqué le projet de recherche et le présent formulaire d'information et de consentement. On a répondu à mes questions et on m'a laissé le temps voulu pour prendre une décision. Après réflexion, je consens à participer à ce projet de recherche aux conditions qui y sont énoncées.

J'autorise l'équipe de recherche à avoir accès à mon dossier médical.

---

Nom (en lettres moulées)	Signature du/de la participant(e)	Date
--------------------------	-----------------------------------	------

## **SIGNATURE DE LA PERSONNE QUI OBTIENT LE CONSENTEMENT**

J'ai expliqué au/à la participant(e) le projet de recherche et le présent formulaire d'information et de consentement et j'ai répondu aux questions qu'il/elle m'a posées.

---

Nom (en lettres moulées)	Signature de la personne qui obtient le consentement	Date
--------------------------	--	------

## **ENGAGEMENT DU CHERCHEUR RESPONSABLE**

Je certifie qu'on a expliqué au/à la participant(e) le présent formulaire d'information et de consentement, que l'on a répondu aux questions que le/la participant(e) avait.

Je m'engage, avec l'équipe de recherche, à respecter ce qui a été convenu au formulaire d'information et de consentement et à en remettre une copie signée et datée au/à la participant(e).

---

Nom (en lettres moulées)	Signature du chercheur responsable	Date
--------------------------	------------------------------------	------

## **APPROBATION PAR LE COMITÉ D'ÉTHIQUE DE LA RECHERCHE**

Le comité d'éthique de la recherche du CHUM a approuvé le projet et en assurera le suivi.

Article 3 : « Separating subjective from objective food value in the human insula: an exploratory study using intracranial EEG »



APPROUVÉ – CÉR CHUM  
DATE : 20 mars 2017  
INITIALES : MJB



#### FORMULAIRE D'INFORMATION ET DE CONSENTEMENT

**Titre du projet:** Étude du traitement des informations sensorielles et émotionnelles dans l'insula par l'enregistrement intracrânien de l'activité cérébrale

**Chercheur responsable:** Dr Dang Khoa Nguyen, neurologue, CHUM

**Co-chercheurs:** Olivier Boucher, PhD, chercheur postdoctoral, Université de Montréal  
Dr Alain Bouthillier, neurochirurgien, CHUM  
Karim Jerbi, Ph.D., professeur-chercheur, Université de Montréal  
Franco Lepore, PhD, Université de Montréal

**Organismes subventionnaires:** Conseil de recherches en sciences naturelles et en génie du Canada (CRSNG) et Instituts de recherche en santé du Canada (IRSC)

**No du projet:** 15.018

## **PRÉAMBULE**

Nous sollicitons votre participation à un projet de recherche sur le rôle de l'insula dans le traitement de l'information sensorielle et émotionnelle parce que vous souffrez d'épilepsie et que, dans le cadre de l'évaluation de votre épilepsie, une investigation intracrânienne sera entreprise. Les enregistrements obtenus dans le cadre de votre investigation intracrânienne offrent une occasion privilégiée pour étudier la réponse du cerveau à différentes conditions expérimentales.

Cependant, avant d'accepter de participer à ce projet et de signer ce formulaire d'information et de consentement, veuillez prendre le temps de lire, de comprendre et de considérer attentivement les renseignements qui suivent. Ce formulaire peut contenir des mots que vous ne comprenez pas. Nous vous invitons à poser toutes les questions que vous jugerez utiles au chercheur responsable du projet ou aux autres membres du personnel affecté au projet de recherche et à leur demander de vous expliquer tout mot ou renseignement qui n'est pas clair.

## **NATURE ET OBJECTIFS DU PROJET DE RECHERCHE**

Le cortex insulaire, ou insula, est une région du cerveau dont le rôle demeure mal compris. Des études suggèrent que l'insula est impliquée dans le traitement d'informations provenant de plusieurs modalités sensorielles (ex. audition, olfaction, sensations corporelles) et d'autres suggèrent que certaines régions de l'insula jouent un rôle dans les émotions, la motivation, et la prise de décisions.

Le présent projet de recherche vise à mieux comprendre le(s) rôle(s) de l'insula dans le traitement sensoriel et émotionnel par le biais des enregistrements neuronaux intracrâniens. Cette méthode possède des avantages considérables en termes de précision spatiale (c'est-à-dire «où» dans le cerveau) et temporelle (c'est-à-dire «quand» se produisent les réponses neuronales après l'apparition d'un stimulus) comparativement aux techniques de neuroimagerie fonctionnelle non-invasives.

Autrement dit, cela signifie que les enregistrements intracrâniens faits pour localiser votre foyer épileptique peuvent également nous fournir des informations uniques sur le fonctionnement de l'insula.

## **NOMBRE DE PARTICIPANTS ET DURÉE DE LA PARTICIPATION**

Au total, 30 patient(e)s participeront à ce projet de recherche au CHUM. La durée totale de votre participation est d'une durée maximale de 5 heures, répartie sur une période de quelques jours.

## **NATURE DE LA PARTICIPATION DEMANDÉE**

Si vous acceptez de participer à ce projet de recherche et après avoir signé le présent formulaire d'information et de consentement, votre participation consistera à observer des stimuli visuels (c'est-à-dire des images) présentés sur un écran d'ordinateur devant vous et/ou à écouter des sons présentés dans des écouteurs. Parfois, on vous demandera d'appuyer sur des touches d'un clavier d'ordinateur lorsque certains stimuli seront présentés.

## **DEROULEMENT DU PROJET DE RECHERCHE/PROCEDURES**

La recherche se déroule au Service de neurologie du Centre hospitalier universitaire de Montréal (CHUM). Vous serez rencontré pendant votre hospitalisation pour l'examen pré-chirurgical d'enregistrement cérébral intracrânien réalisé par le personnel de l'hôpital. L'équipe médicale habituelle sera donc présente lors des expériences qui auront lieu dans

la chambre qui vous est normalement assignée durant la journée pendant votre séjour à l'hôpital. Votre tâche consistera à observer des stimuli visuels (c'est-à-dire des images) présentés sur un écran d'ordinateur devant vous et/ou à écouter des sons présentés dans des écouteurs. Parfois, on vous demandera d'appuyer sur des touches d'un clavier d'ordinateur lorsque certains stimuli seront présentés. La durée d'une tâche varie généralement entre 10 et 30 minutes. On vous proposera d'effectuer plusieurs tâches, réparties sur l'ensemble de la durée de votre hospitalisation. Le nombre de séances expérimentales sera déterminé selon votre disponibilité et votre volonté. Les périodes d'expérimentation pourront être échelonnées sur différents moments d'une même journée (2 séances par jour maximum) et/ou sur différents jours lors de la période pré-chirurgicale.

Différents types de stimuli peuvent être utilisés. Les sons qui vous seront présentés peuvent être des sons « purs » (c'est-à-dire des sons de diapason), des voix humaines ou des sons de la nature. Les stimuli visuels pourront être des formes géométriques simples, d'autres seront des photos de visages humains ou de parties du corps, et d'autres seront des images d'objets courants. Pour chacun des stimuli utilisés, plusieurs présentations sont nécessaires afin d'obtenir des réponses électrophysiologiques valides. Dans le cadre de l'une des expérimentations que nous pourrions vous proposer, votre tâche sera de vous concentrer sur un point au centre de l'écran pendant que des images seront présentées en périphérie de votre champ de vision. Certaines de ces images sont à caractère sexuel. **Notez que la participation à la portion de l'étude utilisant des stimuli visuels à caractère sexuel est facultative** et que, si vous êtes d'accord, vous devrez consentir à y participer dans la section « Signature » du présent formulaire. Si vous acceptez d'effectuer cette tâche, il vous sera également demandé d'évaluer les mêmes images afin de connaître les émotions qu'elles suscitent chez vous.

Une autre tâche à laquelle vous pourriez être appelé(e) à participer est un jeu de hasard qui consiste à miser de l'argent fictif afin d'accumuler un maximum de points. Afin de vous inciter à bien jouer, un montant d'argent proportionnel au nombre de points que vous accumulez pendant la tâche vous sera remis à la fin de cette tâche, pour une valeur maximale de 20.00\$.

## RISQUES ET INCONVÉNIENTS

Cette étude ne comporte aucun risque ou inconvénient significatif pour votre santé physique ou psychologique. Cependant, des mesures seront prises afin de pallier les potentiels effets indésirables que peuvent entraîner la stimulation répétée de stimuli visuels et auditifs, soit la fatigue et l'inconfort relié à l'immobilité et à l'attention soutenue. En effet, l'écran d'ordinateur devant vous sera relativement éloigné et la présentation des stimuli sera régulièrement interrompue, vous permettant ainsi de bouger et de vous rafraîchir au besoin.

Le risque que la participation demandée (ex. visualiser des images, écouter des sons, etc.) provoque une crise épileptique est très faible (inférieur à 5 %). Toutefois, il demeure possible que ce risque soit augmenté si vous êtes sujet(te) à faire des crises après un effort intellectuel. Certain(e)s patient(e)s souffrent d'épilepsie dite "réflexe", c'est-à-dire dont les crises sont provoquées automatiquement par des stimulations très précises (ex. sons forts, flash lumineux, lecture). Dans ce cas, les stimulations provoquant des crises réflexes ne seront pas employées dans le cadre de la recherche. Dans l'éventualité où vous feriez une crise pendant votre participation, celle-ci sera enregistrée par les appareils cliniques servant à localiser votre foyer épileptique. Une assistance vous sera apportée par le personnel présent le cas échéant.

Toute anomalie détectée lors de l'expérience (techniques, neurologiques ou de toute autre nature) sera transmise à votre médecin si vous le désirez.

## **AVANTAGES**

Vous ne retirerez aucun bénéfice personnel de votre participation à ce projet de recherche. À tout le moins, les résultats obtenus contribueront à l'avancement des connaissances dans ce domaine.

## **CONFIDENTIALITÉ**

Durant votre participation à ce projet de recherche, le chercheur responsable de ce projet ainsi que les membres de son personnel de recherche recueilleront, dans un dossier de recherche, les renseignements vous concernant et nécessaires pour répondre aux objectifs scientifiques de ce projet de recherche.

Ces renseignements peuvent comprendre les informations contenues dans votre dossier médical, concernant votre état de santé passé et présent, vos habitudes de vie ainsi que les résultats de tous les tests, examens et procédures qui seront réalisés. Votre dossier peut aussi comprendre d'autres renseignements tels que votre nom, votre sexe, votre date de naissance et votre origine ethnique.

Tous les renseignements recueillis demeureront confidentiels dans les limites prévues par la loi. Vous ne serez identifié(e) que par un numéro de code. La clé du code reliant votre nom à votre dossier de recherche sera conservée par le chercheur responsable de ce projet de recherche.

Pour assurer votre sécurité, une copie du formulaire de consentement sera versée dans votre dossier médical. Par conséquent, toute personne ou compagnie à qui vous donnerez accès à votre dossier médical aura accès à ces informations.

Le chercheur responsable de ce projet de recherche fera parvenir, aux organismes subventionnaires ou à leurs représentants, les données codées vous concernant.

Les données de recherche codées pourront être transmises par les organismes subventionnaires à leurs partenaires commerciaux. Cependant les organismes subventionnaires et leurs partenaires à l'étranger sont tenus de respecter les règles de confidentialité en vigueur au Québec et au Canada, et ce, quels que soient les pays.

Ces données de recherche seront conservées pendant au moins 10 ans par le chercheur responsable de ce projet de recherche et les organismes subventionnaires.

Les données de recherche pourront être publiées ou faire l'objet de discussions scientifiques, mais il ne sera pas possible de vous identifier.

À des fins de surveillance, de contrôle, de protection et de sécurité, votre dossier de recherche ainsi que vos dossiers médicaux pourront être consultés par une personne mandatée par des organismes réglementaires, au Canada ou à l'étranger, tel que Santé Canada, ainsi que par des représentants des organismes subventionnaires, de l'établissement ou du comité d'éthique de la recherche. Ces personnes et ces organismes adhèrent à une politique de confidentialité.

Vous avez le droit de consulter votre dossier de recherche pour vérifier les renseignements recueillis et les faire rectifier au besoin.

## **COMMUNICATION DES RÉSULTATS GÉNÉRAUX**

Vous pourrez connaître les résultats généraux de cette étude si vous en faites la demande au chercheur responsable à la fin de l'étude.

## **FINANCEMENT DU PROJET**

Le chercheur responsable du projet et l'établissement ont reçu un financement de l'organisme subventionnaire pour mener à bien ce projet de recherche.

## **COMPENSATION**

Vous ne recevrez aucune compensation monétaire pour votre participation à ce projet de recherche.

## **EN CAS DE PRÉJUDICE**

Si vous deviez subir quelque préjudice que ce soit par suite de l'administration d'un médicament ou de toute autre procédure reliée à ce projet de recherche, vous recevrez tous les soins et services requis par votre état de santé.

En acceptant de participer à ce projet de recherche, vous ne renoncez à aucun de vos droits ni ne libérez le chercheur responsable de ce projet de recherche, les organismes subventionnaires ou l'établissement de leurs responsabilités légales et professionnelles.

## **PARTICIPATION VOLONTAIRE ET DROIT DE RETRAIT**

Votre participation à ce projet de recherche est volontaire. Vous êtes donc libre de refuser d'y participer. Vous pouvez également vous retirer de ce projet à n'importe quel moment, sans avoir à donner de raisons, en informant l'équipe de recherche.

Votre décision de ne pas participer à ce projet de recherche ou de vous en retirer n'aura aucune conséquence sur la qualité des soins et des services auxquels vous avez droit ou sur votre relation avec les équipes qui les dispensent.

Le chercheur responsable de ce projet de recherche, le comité d'éthique de la recherche et les organismes subventionnaires peuvent mettre fin à votre participation, sans votre consentement. Cela peut se produire si de nouvelles découvertes ou informations indiquent que votre participation au projet n'est plus dans votre intérêt, si vous ne respectez pas les consignes du projet de recherche ou encore s'il existe des raisons administratives d'abandonner le projet.

Si vous vous retirez du projet ou êtes retiré(e) du projet, l'information déjà recueillie dans le cadre de ce projet sera néanmoins conservée, analysée ou utilisée pour assurer l'intégrité du projet.

Toute nouvelle connaissance acquise durant le déroulement du projet qui pourrait avoir un impact sur votre décision de continuer à participer à ce projet vous sera communiquée rapidement.

## **IDENTIFICATION DES PERSONNES-RESSOURCES**

Si vous avez des questions ou éprouvez des problèmes en lien avec le projet de recherche, ou si vous souhaitez vous en retirer, vous pouvez communiquer avec le chercheur responsable, Dr Dang Khoa Nguyen, ou avec une personne de l'équipe de recherche aux numéros suivants:

- Dr Dang Khoa Nguen: 514-890-8237, du lundi au vendredi, de 8h00 à 16h00.
- Olivier Boucher: 438-394-3851, du lundi au vendredi, de 8h00 à 16h00, ou par courriel à l'adresse électronique: [olivier.boucher@umontreal.ca](mailto:olivier.boucher@umontreal.ca)

Pour toute question concernant vos droits en tant que participant(e) à ce projet de recherche ou si vous avez des plaintes ou des commentaires à formuler, vous pouvez communiquer avec le commissaire local aux plaintes et à la qualité des services de l'Hôpital Notre-Dame du CHUM, au 514-890-8000, poste 26047.

---

---

## CONSENTEMENT

J'ai pris connaissance du formulaire d'information et de consentement. On m'a expliqué le projet de recherche et le présent formulaire d'information et de consentement. On a répondu à mes questions et on m'a laissé le temps voulu pour prendre une décision. Après réflexion, je consens à participer à ce projet de recherche aux conditions qui y sont énoncées.

J'autorise l'équipe de recherche à avoir accès à mon dossier médical.

J'autorise le chercheur ou son équipe à informer mon médecin traitant de ma participation à ce projet et à lui transmettre toute information pertinente:

Oui

Non

Nom et adresse du médecin traitant:

---

J'accepte de participer à la portion facultative de l'étude dans le cadre de laquelle des images à caractère sexuel seront présentées sur l'écran d'ordinateur, aux fins de recherche prévues au présent formulaire.

Oui

Non

---

Nom (en lettres moulées)	Signature du/de la participant(e)	Date
--------------------------	-----------------------------------	------

### **Signature de la personne qui a obtenu le consentement si différente du chercheur responsable du projet de recherche**

J'ai expliqué au/à la participant(e) le projet de recherche et le présent formulaire d'information et de consentement et j'ai répondu aux questions qu'il/elle m'a posées.

---

Nom (en lettres moulées)	Signature de la personne qui obtient le consentement	Date
--------------------------	--	------

### Engagement du chercheur

Je certifie qu'on a expliqué au/à la participant(e) le présent formulaire d'information et de consentement, que l'on a répondu aux questions que le sujet de recherche avait.

Je m'engage, avec l'équipe de recherche, à respecter ce qui a été convenu au formulaire d'information et de consentement et à en remettre une copie signée et datée au/à la participant(e)

---

Nom (en lettres moulées)	Signature du chercheur responsable	Date
<b><u>SIGNATURE D'UN TÉMOIN</u></b>		

OUI       NON

La signature d'un témoin est requise pour les raisons suivantes:

- Difficulté ou incapacité à lire - La personne (témoin impartial) qui appose sa signature ci-dessous atteste qu'on a lu le formulaire de consentement et qu'on a expliqué précisément le projet au (à la) participant(e), qui semble l'avoir compris.
- Incompréhension de la langue du formulaire de consentement - La personne qui appose sa signature ci-dessous a fait fonction d'interprète pour le ou la participant(e) au cours du processus visant à obtenir le consentement

---

Nom (en lettres moulées)	Signature du témoin	Date
--------------------------	---------------------	------

#### **Veillez noter:**

Il faut consigner dans le dossier de recherche du(de la) participant(e), le cas échéant, d'autres renseignements sur l'aide fournie au cours du processus visant à obtenir le consentement.

#### **APPROBATION PAR LE COMITÉ D'ÉTHIQUE DE LA RECHERCHE**

Le comité d'éthique de la recherche du CHUM a approuvé le projet et en assurera le suivi.



**ANNEXE B**  
**INSTRUMENTS DE MESURE**

Article 1: « Uncommon case of complete loss of hunger following an isolated left insular stroke »

***Appendice 5- EDI-2\****

A. Poids actuel: \_\_\_\_\_ kilos / livres

B. Taille: \_\_\_\_\_ cm / po

C. Poids le plus élevé dans le passé (à l'exception des grossesses): \_\_\_\_\_ kilos / livres

D. Poids le plus bas à l'âge adulte : \_\_\_\_\_ kilos / livres

H. Quel serait votre poids, à votre avis, si vous n'essayiez pas de le contrôler?

\_\_\_\_\_ kilos / livres

I. Quel poids souhaiteriez-vous avoir actuellement? \_\_\_\_\_ kilos / livres

J. À quel âge avez-vous connu vos premiers problèmes de poids (si vous en avez) ? :

à \_\_\_\_\_ ans

**Consignes**

Les questions portent sur vos attitudes, vos sentiments et votre comportement. Certaines ont trait à la nourriture et à votre comportement alimentaire, et d'autres concernent les sentiments que vous éprouvez à votre sujet. Pour chaque question, décidez si l'affirmation est vraie pour vous...

**Toujours, en général, souvent, quelquefois, rarement ou jamais**

...et mettez une croix dans la case correspondante. Répondez à toutes les questions, en vous assurant que vous avez placé la croix à la bonne place. N'effacez pas! Si vous voulez modifier votre réponse, tracez une autre croix sur la bonne réponse et ensuite entourez-la.

---

\* Version originale par Garner, 1991; Traduction par Archinard, Rouget, Painot, & Liengme, 2002.

	Toujours	En général	Souvent	Quelquefois	Rarement	Jamais
1. Je mange des sucreries et des hydrates de carbone sans crainte.						
2. Je trouve mon ventre trop gros.						
3. J'aimerais pouvoir recouvrer la sécurité de l'enfance.						
4. Je mange, lorsque je suis ému(e), bouleversé(e), contrarié(e) ?						
5. Je me gave de nourriture.						
6. J'aimerais pouvoir être plus jeune.						
7. Je pense à faire un régime alimentaire.						
8. J'ai peur quand mes sentiments sont trop intenses.						
9. Je trouve mes cuisses trop grosses.						
10. Je me sens incapable.						
11. Je me sens extrêmement coupable quand j'ai trop mangé.						
12. Je trouve que mon ventre est juste de la bonne taille.						
13. Seules les performances exceptionnelles sont reconnues dans ma famille.						
14. La période la plus heureuse de la vie, c'est quand on est enfant.						
15. Je montre ouvertement mes sentiments.						
16. J'ai très peur de prendre du poids.						
17. Je fais confiance aux autres.						
18. Je me sens seul(e) au monde.						
19. Je suis satisfait(e) de la forme de mon corps (de ma silhouette).						
20. Globalement, j'ai le sentiment de maîtriser les choses, dans ma vie.						
21. J'ai de la difficulté à reconnaître mes émotions.						
22. Je préfère être un adulte plutôt qu'un enfant.						
23. Je peux facilement communiquer avec autrui.						
24. J'aimerais être quelqu'un d'autre.						
25. J'exagère l'importance de mon poids.						
26. Je peux clairement identifier les émotions que je ressens.						
27. Je me sens inadéquat(e).						
28. J'ai eu des crises de frénésie alimentaire, avec l'impression que je ne pourrais plus jamais m'arrêter.						
29. Enfant, je faisais de grands efforts pour ne pas décevoir mes parents et enseignants.						
30. J'établis des relations assez proches.						
31. J'aime bien la forme de mes fesses.						
32. Je suis préoccupée par le désir d'être plus mince.						

	Toujours	En général	Souvent	Quelquefois	Rarement	Jamais
33. Je ne sais pas ce qui se passe en moi.						
34. J'ai de la peine à exprimer mes émotions à autrui.						
35. Les exigences de l'âge adulte sont trop élevées.						
36. Je déteste ne pas être parmi les meilleur(e)s dans tout ce que j'entreprends.						
37. Je me sens sur(e) de moi.						
38. Je pense à faire des crises de frénésie alimentaire.						
39. Je suis heureux (se) de ne plus être un enfant.						
40. Je ne peux pas savoir clairement si j'ai faim ou non.						
41. J'ai une mauvaise opinion de moi-même.						
42. J'ai le sentiment de pouvoir réaliser mes ambitions.						
43. Mes parents ont attendu de moi que je réalise d'excellentes performances.						
44. J'ai peur de perdre le contrôle de mes sentiments.						
45. Je trouve mes hanches trop larges.						
46. Je mange modérément en présence des autres et me gave après leur départ.						
47. Je me sens bouffi(e) et/ou ballonné(e) après un repas normal.						
48. J'ai l'impression que c'est pendant l'enfance que les gens sont le plus heureux.						
49. Si je prends 500 grammes, j'ai peur de continuer à prendre du poids.						
50. Je me sens quelqu'un de valable.						
51. Quand je suis ému(e), je ne sais plus si je suis triste, effrayé(e) ou en colère.						
52. Je trouve que je dois faire les choses à la perfection ou pas du tout.						
53. J'ai l'idée d'essayer de vomir pour perdre du poids.						
54. J'ai besoin de maintenir les autres à une certaine distance (et me sens mal à l'aise si quelqu'un essaie de trop se rapprocher de moi).						
55. Je trouve mes cuisses juste de la bonne taille.						
56. Je me sens vide intérieurement (émotionnellement).						
57. Je peux évoquer mes pensées ou mes sentiments personnels.						
58. On vit ses meilleures années quand on devient adulte.						
59. Je trouve mes fesses trop grosses.						
60. J'ai des sentiments que je ne peux pas identifier tout à fait.						
61. Je mange ou bois en cachette.						

	Toujours	En général	Souvent	Quelquefois	Rarement	Jamais
62. Je trouve mes hanches juste de la bonne taille.						
63. Mes objectifs sont extrêmement élevés.						
64. Quand je suis ému(e), j'ai peur de me mettre à manger.						
65. Les gens que j'aime vraiment finissent par me décevoir.						
66. J'ai hontes de mes faiblesses humaines.						
67. Les autres diraient que je suis émotionnellement instable.						
68. J'aimerais contrôler totalement les besoins de mon corps.						
69. Je me sens détendu(e) dans la plupart des situations de groupe.						
70. Je dis des choses impulsivement et le regrette ensuite.						
71. Je me donne beaucoup de mal pour éprouver du plaisir.						
72. Je dois faire attention à ma tendance à abuser des substances telles que des médicaments, ou d'autres.						
73. Je suis sociable avec la plupart des gens.						
74. Je me sens piégé(e) dans les relations.						
75. Les privations que je m'impose me renforcent spirituellement.						
76. Les gens comprennent mes vrais problèmes.						
77. Je ne parviens pas à me débarrasser de pensées étranges.						
78. Manger pour le plaisir est un signe de faiblesse morale.						
79. J'ai tendance à faire des éclats de colère ou de rage.						
80. J'ai l'impression que les gens m'accordent l'estime que je mérite.						
81. Je dois faire attention à ma tendance à abuser de l'alcool.						
82. Je crois que se détendre n'est qu'une perte de temps.						
83. On dit que je m'énerve facilement.						
84. J'ai l'impression d'être perdant(e) partout.						
85. J'éprouve d'importantes sautes d'humeur.						
86. Je suis gêné(e) par mes besoins corporels.						
87. Je préférerais rester seule qu'être en compagnie.						
88. La souffrance rend meilleur(e).						
89. Je sais qu'on m'aime.						
90. Je me sens poussé(e) à faire du mal aux autres ou à moi-même.						
91. J'ai l'impression de vraiment savoir qui je suis.						

## Drug History Questionnaire (DHQ)

DRUG CATEGORY	Ever Used	Total Years Used <sup>b</sup>	Intravenous Drug Use NA = Not Applicable	Year Last Used (e.g., 2019)	Frequency of Use in Past 6 Months <sup>c</sup>			
<b>Includes nonmedical drug use</b> <b>Note:</b> Use card sort with drug category names. 1 <sup>st</sup> determine <b>drugs never used</b> . Now ask for <b>drugs ever used</b> , even once, infrequently, or experimentally.	Circle Yes or No <sup>a</sup>							
ALCOHOL	No Yes		NA					
ILLICIT CANNABIS	No Yes		NA					
MEDICAL CANNABIS BY PRESCRIPTION	No Yes		NA					
LEGALLY PURCHASED CANNABIS (e.g., Canada, or U.S. States that approve its purchase)	No Yes		NA					
STIMULANTS: Cocaine, crack, blow	No Yes		No Yes					
STIMULANTS: Methamphetamine, meth, ice, crank	No Yes		No Yes					
AMPHETAMINES/OTHER STIMULANTS: Ritalin, Benzedrine, Dexedrine, speed, bennies, uppers	No Yes		NA					
BENZODIAZEPINES/ TRANQUILIZERS: Valium, Librium, Xanax, Diazepam, roofies, downers	No Yes		NA					
SEDATIVES/HYPNOTICS/BARBITURATES: Amytal, Seconal, Dalmane, Quaalude, Phenobarbital	No Yes		NA					
HEROIN: smack, scat, brown sugar, dope	No Yes		No Yes					
STREET OR ILLICIT METHADONE	No Yes		NA					
OTHER OPIOIDS: Tylenol #2 & #3, Percodan, Percocet, Opium, Morphine, Demerol, Dilaudid	No Yes		NA					
HALLUCINOGENS (PSYCHEDELICS): LSD, PCP, mescaline, peyote, mushrooms, ketamine, ecstasy (MDMA)	No Yes		NA					
INHALANTS: glue, gasoline, aerosols, paint thinner, poppers, rush, whippets	No Yes		NA					
STEROIDS: Deca-Durabolin, Durabolin, Equipoise, Winstrol, Anadrol, Oxandrin, roids, juice	No Yes		No Yes					
Prescription Drugs Illegally Used (describe)	No Yes		NA					
<table border="1" style="width: 100%; border-collapse: collapse;"> <tr> <td style="width: 33%; padding: 5px;"> <sup>a</sup>If EVER USED is NO for any given line, the remainder of the line should be left blank.                 </td> <td style="width: 33%; padding: 5px;"> <sup>b</sup>Infrequent Use (<math>\leq 2</math> x/year) or Brief Experimental Use (<math>&lt; 3</math> months lifetime use) = write 87                 </td> <td style="width: 33%; padding: 5px;"> <sup>c</sup>Frequency Codes:                      0 = no use                      4 = 1x/wk.                      1 = <math>&lt; 1</math>x/mo.                5 = 2 to 3x/wk.                      2 = 1x/mo.                      6 = 4 to 6x/wk.                      3 = 2 to 3x/mo.                7 = daily;                 </td> </tr> </table>						<sup>a</sup> If EVER USED is NO for any given line, the remainder of the line should be left blank.	<sup>b</sup> Infrequent Use ( $\leq 2$ x/year) or Brief Experimental Use ( $< 3$ months lifetime use) = write 87	<sup>c</sup> Frequency Codes: 0 = no use                      4 = 1x/wk. 1 = $< 1$ x/mo.                5 = 2 to 3x/wk. 2 = 1x/mo.                      6 = 4 to 6x/wk. 3 = 2 to 3x/mo.                7 = daily;
<sup>a</sup> If EVER USED is NO for any given line, the remainder of the line should be left blank.	<sup>b</sup> Infrequent Use ( $\leq 2$ x/year) or Brief Experimental Use ( $< 3$ months lifetime use) = write 87	<sup>c</sup> Frequency Codes: 0 = no use                      4 = 1x/wk. 1 = $< 1$ x/mo.                5 = 2 to 3x/wk. 2 = 1x/mo.                      6 = 4 to 6x/wk. 3 = 2 to 3x/mo.                7 = daily;						

## Fagerstrom Test for Nicotine Dependence

PLEASE TICK (✓) ONE BOX FOR EACH QUESTION			
How soon after waking do you smoke your first cigarette?	Within 5 minutes	<input type="checkbox"/>	3
	5-30 minutes	<input type="checkbox"/>	2
	31-60 minutes	<input type="checkbox"/>	1
Do you find it difficult to refrain from smoking in places where it is forbidden? e.g. Church, Library, etc.	Yes	<input type="checkbox"/>	1
	No	<input type="checkbox"/>	0
Which cigarette would you hate to give up?	The first in the morning	<input type="checkbox"/>	1
	Any other	<input type="checkbox"/>	0
How many cigarettes a day do you smoke?	10 or less	<input type="checkbox"/>	0
	11 – 20	<input type="checkbox"/>	1
	21 – 30	<input type="checkbox"/>	2
	31 or more	<input type="checkbox"/>	3
Do you smoke more frequently in the morning?	Yes	<input type="checkbox"/>	1
	No	<input type="checkbox"/>	0
Do you smoke even if you are sick in bed most of the day?	Yes	<input type="checkbox"/>	1
	No	<input type="checkbox"/>	0
<b>Total Score</b>			
<b>SCORE</b>	1- 2 = low dependence	5 - 7= moderate dependence	
	3-4 = low to mod dependence	8 + = high dependence	

Add up the scores from the questionnaire.

Information about scoring the Test is on the next page.

## Scoring the Fagerstrom Test for Nicotine Dependence

To remind you of information (covered in Module 1) about scoring the Test:

### *Score of 1 - 2*

A patient who scores between 1 and 2 on the Fagerstrom Test for Nicotine Dependence is classified as having a low dependence on nicotine. This suggests that they may not need Nicotine Replacement Therapy (NRT), although it is recommended that they still be monitored for withdrawal symptoms.

### *Score of 3-4*

A patient who scores 3 or 4 would be considered to have a low to moderate dependence on nicotine and could be offered patches, inhaler, lozenges or gum. Please check NRT recommendations chart (insert link).

### *Score of 5-7*

A patient who scores 4 would be considered to be moderately dependent on nicotine and can be offered patches, inhaler, lozenge or gum. They can also be offered the combined therapy of patches with lozenge and gum. Please check NRT recommendations chart (insert link).

### *Score of 8 and over*

A patient who scores 5 and over would be considered highly dependent on nicotine and can be offered patches, inhaler, lozenges and/or gum. They can also be offered the combined therapy of patches and lozenges or gum. Please check the NRT recommendations chart (see the chart on the next page).

Article 2: « Decreased self-reported appetite following insular cortex resection in patients with epilepsy »



**Questionnaire sur les changements dans les habitudes alimentaires (QCHA)**

À la suite de leur chirurgie de l'épilepsie, certaines personnes peuvent présenter des changements dans leurs habitudes et expériences liées à l'alimentation. Les prochaines questions visent à mieux comprendre ces changements.

1. Votre poids a-t-il changé à la suite de votre chirurgie? ( <b>encercler</b> votre réponse)	Oui	Non		
2. Si vous avez répondu « oui », à la question précédente, indiquez la durée approximative du changement (en <b>années</b> , en <b>mois</b> , ou inscrivez « <b>persistant</b> » si le changement persiste toujours).	_____			
	Avant la chirurgie	Après le changement de poids	Maintenant	
3. Votre poids (approximatif) était de (précisez si kg ou lb) :	_____	_____	_____	
4. Votre régime alimentaire a-t-il changé de façon significative à la suite de votre chirurgie? (p. ex., suivre un régime minceur)	Oui	Non		
5. Si vous avez répondu « oui », à la question précédente, indiquez la durée approximative du changement (en <b>années</b> ou <b>mois</b> , ou bien inscrivez « <b>persistant</b> » si le changement persiste toujours).	_____			
6. Le temps que vous dévouez à des activités physiques a-t-il changé de façon significative à la suite de votre chirurgie? (p. ex., s'entraîner au gym, pratiquer un sport)	Oui	Non		
7. Si vous avez répondu « oui », à la question précédente, indiquez la durée approximative du changement (en <b>années</b> ou <b>mois</b> , ou bien inscrivez « <b>persistant</b> » si le changement persiste toujours).	_____			
	Avant la chirurgie	Après le changement dans l'activité physique	Maintenant	
8. Le temps que vous dévouez à vos activités physiques chaque semaine est de ( <b>en heures/semaine</b> ) :	_____	_____	_____	

Les prochaines questions portent sur les changements qui peuvent se produire dans l'expérience alimentaire suivant une chirurgie de l'épilepsie. Répondez à chaque item en encerclant le chiffre approprié (1, 2, 3, 4 ou 5).

9. Votre appétit a-t-il changé à la suite de votre chirurgie? (encercler)	Oui	Non		
10. Si vous avez répondu « oui », à la question précédente, indiquez la durée approximative du changement (en <b>années</b> ou <b>mois</b> , ou bien inscrivez « <b>persistant</b> » si le changement persiste toujours).	_____			
	<b>1</b>	<b>2</b>	<b>3</b>	<b>4</b>
	Très inférieur(e)	Inférieur(e)	Le (la) même	Supérieur(e)
				<b>5</b>
				Très supérieur(e)
11. Pendant la période de ces changements, mon appétit est...	1	2	3	4
12. Pendant la période de ces changements, mon plaisir à manger est...	1	2	3	4
13. Pendant la période de ces changements, ma capacité à goûter les aliments est...	1	2	3	4
14. Pendant la période de ces changements, ma capacité à me sentir rassasié (c.-à-d., repu, plein) pendant ou tout de suite après un repas est...	1	2	3	4





## BDI-II

**Consigne:** Ce questionnaire comporte 21 groupes d'énoncés. Veuillez lire avec soin chacun de ces groupes puis, dans chaque groupe, choisissez l'énoncé qui décrit le mieux comment vous vous êtes sentie(e) **au cours des deux dernières semaines, incluant aujourd'hui**. Encercliez alors le chiffre placé devant l'énoncé que vous avez choisi. Si, dans un groupe d'énoncés, vous en trouvez plusieurs qui semblent décrire exactement ce que vous ressentez, choisissez celui qui a le chiffre le plus élevé et encercliez-le. Assurez-vous de ne choisir qu'un seul énoncé dans chaque groupe, y compris le groupe no. 16 (modifications dans les habitudes de sommeil) et le groupe no. 18 (modifications de l'appétit).

<p><b>1. Tristesse</b></p> <p>0 Je ne me sens pas triste.</p> <p>1 Je me sens très souvent triste.</p> <p>2 Je suis tout le temps triste.</p> <p>3 Je suis si triste ou si malheureux(se) que ce n'est pas supportable.</p> <p><b>2. Pessimisme</b></p> <p>0 Je ne suis pas découragé(e) face à mon avenir.</p> <p>1 Je me sens plus découragé(e) qu'avant face à mon avenir.</p> <p>2 Je ne m'attends pas à ce que les choses s'arrangent pour moi.</p> <p>3 J'ai le sentiment que mon avenir est sans espoir et qu'il ne peut qu'empirer.</p> <p><b>3. Échecs dans le passé</b></p> <p>0 Je n'ai pas le sentiment d'avoir échoué dans la vie ou d'être un(e) raté(e).</p> <p>1 J'ai échoué plus souvent que je n'aurais dû.</p> <p>2 Quand je pense à mon passé, je constate un grand nombre d'échecs.</p> <p>3 J'ai le sentiment d'avoir complètement raté ma vie.</p> <p><b>4. Perte de plaisir.</b></p> <p>0 J'éprouve toujours autant de plaisir qu'avant quant aux choses qui me plaisent.</p> <p>1 Je n'éprouve pas autant de plaisir quant aux choses qu'avant.</p> <p>2 J'éprouve très peu de plaisir quant aux choses qui me plaisaient habituellement.</p> <p>3 Je n'éprouve aucun plaisir quant aux choses qui me plaisaient habituellement.</p>	<p><b>5. Sentiments de culpabilité</b></p> <p>0 Je ne me sens pas particulièrement coupable.</p> <p>1 Je me sens coupable pour bien des choses que j'ai faites ou que j'aurais dû faire.</p> <p>2 Je me sens coupable la plupart du temps.</p> <p>3 Je me sens tout le temps coupable.</p> <p><b>6. Sentiment d'être puni(e)</b></p> <p>0 Je n'ai pas le sentiment d'être puni(e).</p> <p>1 Je sens que je pourrais être puni(e).</p> <p>2 Je m'attends à être puni(e).</p> <p>3 J'ai le sentiment d'être puni(e).</p> <p><b>7. Sentiments négatifs envers soi-même</b></p> <p>0 Mes sentiments envers moi-même n'ont pas changé.</p> <p>1 J'ai perdu confiance en moi.</p> <p>2 Je suis déçu(e) par moi-même.</p> <p>3 Je ne m'aime pas du tout.</p> <p><b>8. Attitude critique envers soi</b></p> <p>0 Je ne me blâme pas ou ne me critique pas plus que d'habitude.</p> <p>1 Je suis plus critique envers moi-même que je ne l'étais.</p> <p>2 Je me reproche tous mes défauts.</p> <p>3 Je me reproche tous les malheurs qui arrivent.</p> <p><b>9. Pensées ou désirs de suicide</b></p> <p>0 Je ne pense pas du tout à me suicider.</p> <p>1 Il m'arrive de penser à me suicider, mais je ne le ferais pas.</p> <p>2 J'aimerais me suicider.</p> <p>3 Je me suiciderais si l'occasion se présentait.</p>
---	---

(suite du questionnaire au verso)

<p><b>10. Pleurs</b></p> <ul style="list-style-type: none"> <li>0 Je ne pleure pas plus qu'avant.</li> <li>1 Je pleure plus qu'avant.</li> <li>2 Je pleure pour la moindre petite chose.</li> <li>3 Je voudrais pleurer mais je n'en suis pas capable.</li> </ul> <p><b>11. Agitation</b></p> <ul style="list-style-type: none"> <li>0 Je ne suis pas plus agité(e) ou plus tendu(e) que d'habitude.</li> <li>1 Je me sens plus agité(e) ou plus tendu(e) que d'habitude.</li> <li>2 Je suis si agité(e) ou tendu(e) que j'ai du mal à rester tranquille.</li> <li>3 Je suis si agité(e) ou si tendu(e) que je dois continuellement bouger ou faire quelque chose.</li> </ul> <p><b>12. Perte d'intérêt</b></p> <ul style="list-style-type: none"> <li>0 Je n'ai pas perdu d'intérêt pour les gens ou pour les activités.</li> <li>1 Je m'intéresse moins qu'avant aux gens et aux choses.</li> <li>2 Je ne m'intéresse presque plus aux gens et aux choses.</li> <li>3 J'ai du mal à m'intéresser à quoi que ce soit.</li> </ul> <p><b>13. Indécision</b></p> <ul style="list-style-type: none"> <li>0 Je prends des décisions toujours aussi bien qu'avant.</li> <li>1 Il m'est plus difficile que d'habitude de prendre des décisions.</li> <li>2 J'ai beaucoup plus de mal qu'avant à prendre des décisions.</li> <li>3 J'ai du mal à prendre n'importe quelle décision.</li> </ul> <p><b>14. Dévalorisation</b></p> <ul style="list-style-type: none"> <li>0 Je pense être quelqu'un de valable.</li> <li>1 Je ne crois pas avoir autant de valeur ni d'être aussi utile qu'avant.</li> <li>2 Je me sens moins valable qu'avant.</li> <li>3 Je sens que je ne vaudrais absolument rien.</li> </ul> <p><b>15. Perte d'énergie</b></p> <ul style="list-style-type: none"> <li>0 J'ai toujours autant d'énergie qu'avant.</li> <li>1 J'ai moins d'énergie qu'avant.</li> <li>2 Je n'ai pas assez d'énergie pour pouvoir faire grand-chose.</li> <li>3 J'ai trop peu d'énergie pour faire quoi que ce soit.</li> </ul>	<p><b>16. Modifications dans les habitudes de sommeil</b></p> <ul style="list-style-type: none"> <li>0 Mes habitudes de sommeil n'ont pas changé.</li> <li>1a Je dors un peu plus que d'habitude.</li> <li>1b Je dors un peu moins que d'habitude.</li> <li>2a Je dors beaucoup plus que d'habitude.</li> <li>2b Je dors beaucoup moins que d'habitude.</li> <li>3a Je dors presque toute la journée.</li> <li>3b Je me réveille une ou deux heures plus tôt et je suis incapable de me rendormir.</li> </ul> <p><b>17. Irritabilité</b></p> <ul style="list-style-type: none"> <li>0 Je ne suis pas plus irritable que d'habitude.</li> <li>1 Je suis plus irritable que d'habitude.</li> <li>2 Je suis beaucoup plus irritable que d'habitude.</li> <li>3 Je suis constamment irritable.</li> </ul> <p><b>18. Modifications de l'appétit</b></p> <ul style="list-style-type: none"> <li>0 Mon appétit n'a pas changé.</li> <li>1a J'ai un peu moins d'appétit que d'habitude.</li> <li>1b J'ai un peu plus d'appétit que d'habitude.</li> <li>2a J'ai beaucoup moins d'appétit que d'habitude.</li> <li>2b J'ai beaucoup plus d'appétit que d'habitude.</li> <li>3a Je n'ai pas d'appétit du tout.</li> <li>3b J'ai constamment envie de manger.</li> </ul> <p><b>19. Difficulté à se concentrer</b></p> <ul style="list-style-type: none"> <li>0 Je parviens à me concentrer toujours aussi bien qu'avant.</li> <li>1 Je ne parviens pas à me concentrer aussi bien que d'habitude.</li> <li>2 J'ai du mal à me concentrer longtemps sur quoi que ce soit.</li> <li>3 Je me trouve incapable de me concentrer sur quoi que ce soit.</li> </ul> <p><b>20. Fatigue</b></p> <ul style="list-style-type: none"> <li>0 Je ne suis pas plus fatigué(e) que d'habitude.</li> <li>1 Je me fatigue plus facilement que d'habitude.</li> <li>2 Je suis trop fatigué(e) pour faire un grand nombre de choses que je faisais avant.</li> <li>3 Je suis trop fatigué(e) pour faire la plupart des choses que je faisais avant.</li> </ul> <p><b>21. Perte d'intérêt pour le sexe.</b></p> <ul style="list-style-type: none"> <li>0 Je n'ai pas noté de changement récent dans mon intérêt pour le sexe.</li> <li>1 Le sexe m'intéresse moins qu'avant.</li> <li>2 Le sexe m'intéresse beaucoup moins qu'avant.</li> <li>3 J'ai perdu tout intérêt pour le sexe.</li> </ul>
---	--

### Profil sensoriel

Pour chaque énoncé, veuillez cocher la case décrivant le **mieux** la fréquence avec laquelle vous faites preuve des comportements suivants. Si vous êtes incapable de répondre parce que vous n'avez jamais vécu la situation particulière, veuillez inscrire un X sur le numéro correspondant à cet item.

**Veuillez répondre à tous les énoncés. Utilisez l'échelle suivante pour répondre aux questions :**

<b>PRESQUE JAMAIS</b>	Lorsque l'occasion se présente, vous ne réagissez <b>presque jamais</b> de cette façon (environ 5% du temps ou moins).
<b>RAREMENT</b>	Lorsque l'occasion se présente, vous réagissez <b>rarement</b> de cette façon (environ 25% du temps).
<b>PARFOIS</b>	Lorsque l'occasion se présente, vous réagissez <b>parfois</b> de cette façon (environ 50% du temps).
<b>FRÉQUEMMENT</b>	Lorsque l'occasion se présente, vous réagissez <b>fréquemment</b> de cette façon (environ 75% du temps).
<b>PRESQUE TOUJOURS</b>	Lorsque l'occasion se présente, vous réagissez <b>presque toujours</b> de cette façon (environ 95% du temps ou plus).

Note : L'utilisation du genre masculin a été adoptée afin de faciliter la lecture et n'a aucune intention discriminatoire.

Item	A. Traitement de l'information du goût / de l'odorat.	PRESQUE JAMAIS	RAREMENT	PARFOIS	FRÉQUEMMENT	PRESQUE TOUJOURS
1.	Je quitte ou je me déplace vers un autre rayon lorsqu'il y a une odeur forte dans un magasin (ex. des produits de bain, des bougies, des parfums).					
2.	J'ajoute des épices à ma nourriture.					
3.	Je ne sens pas les odeurs que les autres personnes disent sentir.					
4.	J'aime être près de personnes qui portent du parfum ou de l'eau de Cologne.					
5.	Je ne mange que de la nourriture qui m'est familière.					
6.	De nombreux aliments me semblent fades (c.-à-d., la nourriture n'a pas beaucoup de saveur ou n'a pas de goût).					
7.	Je n'aime pas les bonbons à la menthe ou les friandises qui ont un goût fort (ex. les friandises à la cannelle ou les friandises sures).					
8.	Je m'approche des fleurs pour les sentir lorsque je les vois.					

*(Suite du questionnaire au verso)*



**Profil sensoriel (suite)**

Item	F. Traitement de l'information auditive	PRESQUE JAMAIS	RAREMENT	PARFOIS	FRÉQUEMENT	PRESQUE TOUJOURS
50.	Je fredonne, siffle, chante ou fais d'autres bruits.					
51.	Je sursaute facilement quand j'entends des bruits soudains ou intenses (ex. un aspirateur, un chien qui aboie, un téléphone qui sonne).					
52.	J'ai de la difficulté à suivre ce que disent les gens quand ils parlent vite ou à propos de sujets qui ne me sont pas familiers.					
53.	Je quitte la pièce quand d'autres regardent la télévision ou je leur demande de baisser le volume.					
54.	Je suis distrait lorsqu'il y a beaucoup de bruit autour de moi.					
55.	Je ne remarque pas lorsqu'on appelle mon nom.					
56.	J'utilise des stratégies pour étouffer le bruit (ex. fermer la porte, couvrir mes oreilles, porter des bouchons d'oreille).					
57.	J'évite les lieux bruyants.					
58.	J'aime assister aux événements où il y a beaucoup de musique.					
59.	Je dois demander aux gens de répéter des choses.					
60.	Je trouve difficile de travailler avec des bruits de fond (ex. un ventilateur, une radio).					

Item	G. Traitement de l'information viscérale.	PRESQUE JAMAIS	RAREMENT	PARFOIS	FRÉQUEMENT	PRESQUE TOUJOURS
61.	J'oublie de manger parce que je n'ai pas faim.					
62.	Je prends part à des activités qui me procurent des sensations fortes.					
63.	L'hiver, j'évite de sortir lorsqu'il fait froid.					
64.	J'évite certains aliments qui me donnent des brûlures d'estomac.					
65.	J'ai envie d'aller aux toilettes alors que je viens d'y aller.					
66.	Je mange entre les repas car j'ai trop faim.					
67.	L'été, je cherche à profiter de la chaleur (ex. se faire 'bronzer', aller à la plage).					
68.	Je suis dérangé par mes sensations internes (ex. digestion, battements de cœur).					
69.	Je dois aller aux toilettes de façon urgente car je n'avais pas réalisé plus tôt que j'avais envie.					
70.	J'ai l'impression d'être dans le corps d'un étranger.					
71.	Je ne ressens pas l'état de satiété après avoir mangé.					
72.	Je ressens des frissons quand j'ai froid.					

Commentaires : \_\_\_\_\_  
 \_\_\_\_\_  
 \_\_\_\_\_

## IASTA

Vous trouverez ci-dessous un certain nombre d'énoncés que les gens ont déjà utilisé pour se décrire. Lisez chaque énoncé puis, en encerclant le chiffre approprié à droite de l'énoncé (colonne Réponse), indiquez comment vous vous sentez **en général**. Il n'y a pas de bonnes réponses. Ne vous attardez pas trop longtemps sur un énoncé ou un autre, mais donnez la réponse qui vous semble décrire le mieux les sentiments que vous éprouvez **en général**.

		Pas du tout	Un peu	Modérément	Beaucoup
1.	Je me sens bien.	1	2	3	4
2.	Je me sens nerveux(se) et agité(e).	1	2	3	4
3.	Je me sens content(e) de moi-même.	1	2	3	4
4.	Je voudrais être aussi heureux(se) que les autres semblent l'être.	1	2	3	4
5.	J'ai l'impression d'être un raté.	1	2	3	4
6.	Je me sens reposé(e).	1	2	3	4
7.	Je suis préoccupé(e) actuellement par des malheurs possibles.	1	2	3	4
8.	Je suis d'un grand calme.	1	2	3	4
9.	Je m'en fait pour des choses qui n'en valent pas vraiment la peine.	1	2	3	4
10.	Je suis heureux(se).	1	2	3	4
11.	J'ai des pensées troublantes.	1	2	3	4
12.	Je manque de confiance en moi.	1	2	3	4
13.	Je me sens en sécurité.	1	2	3	4
14.	Prendre des décisions est facile pour moi.	1	2	3	4
15.	Je sens que je ne suis pas à la hauteur de la situation.	1	2	3	4
16.	Je suis satisfait(e).	1	2	3	4
17.	Des idées sans importance me passent par la tête et me tracassent.	1	2	3	4
18.	Je prends les désappointements tellement à cœur que je n'arrive pas à les chasser de mon esprit.	1	2	3	4
19.	Je suis une personne qui a les nerfs solides.	1	2	3	4
20.	Je deviens tendu(e) ou bouleversé(e) quand je songe à mes préoccupations et mes intérêts récents.	1	2	3	4

Article 3: « Separating subjective from objective food value in the human insula: An exploratory study using intracranial EEG »

Merci d'avoir accepté de participer à la présente étude, qui porte sur le lien entre l'appétit et l'activité cérébrale.

L'expérience à laquelle vous vous apprêtez à participer dure environ 45 minutes. Durant celle-ci, des images de nourriture et d'objets divers vous seront présentées.

Après chaque présentation d'image de nourriture, vous devrez répondre à 3 questions portant sur votre appréciation de ce type de nourriture. Vous répondrez à ces questions à l'aide d'une échelle de 1 à 5. Vous devez appuyer sur la touche du clavier (en haut à gauche) qui correspond au chiffre que vous avez choisi.

Voici les 3 questions qui vous seront posées :

À quel point cette image de nourriture vous est-elle appétissante?

<b>Très dégoûtant</b>	<b>Dégoûtante</b>	<b>Modérément</b>	<b>Appétissante</b>	<b>Très appétissante</b>
1	2	3	4	5

Aimez-vous l'aliment ou le repas qui a été présenté?

<b>Je déteste ça</b>	<b>Je n'aime pas</b>	<b>Modérément</b>	<b>J'aime</b>	<b>J'adore</b>
1	2	3	4	5

À quel point cette image de nourriture vous a-t-elle donné faim?

<b>Pas du tout</b>	<b>À peine</b>	<b>Modérément</b>	<b>Beaucoup</b>	<b>Énormément</b>
1	2	3	4	5

Lorsque vous aurez sélectionné vos réponses pour les 3 questions, l'image suivante apparaîtra. Les images ne représentant pas de la nourriture ne sont pas suivies de questions

**Quelques questions avant de procéder :**

<b>1. Avez-vous des restrictions ou des allergies alimentaires?</b> (encerclez)		Oui	Non						
<b>2. Si vous avez répondu « oui », à la question 1, précisez le type</b> de restriction ou d'allergie dans la case de droite (p. ex., végétarien, allergie aux œufs, etc.)									
<b>3. Si vous suivez un régime végétarien/végétalien/végan, précisez en quelques mots la raison</b> pour laquelle vous avez fait ce choix d'habitude alimentaire (p. ex., je n'aime pas la viande, je n'aime pas le traitement imposé aux animaux, raison culturelle/religieuse, etc.)									
<b>3. Votre appétit a-t-il changé</b> à la suite de votre chirurgie? (encerclez)		Oui	Non						
	<b>1</b>	<b>2</b>	<b>3</b>	<b>4</b>	<b>5</b>				
	Très inférieur(e)	Inférieur(e)	Le (la) même	Supérieur(e)	Très supérieur(e)				
<b>3.</b>	Pendant la période de ces changements, mon appétit est...				1	2	3	4	5
<b>4.</b>	Pendant la période de ces changements, mon plaisir à manger est...				1	2	3	4	5
<b>5.</b>	Pendant la période de ces changements, ma capacité à goûter les aliments est...				1	2	3	4	5
<b>6.</b>	Pendant la période de ces changements, ma capacité à me sentir rassasié (c.-à-d., repu, plein) pendant ou tout de suite après un repas est...				1	2	3	4	5

S'il y a lieu, inscrivez dans l'espace ci-dessous vos commentaires et précisions par rapport à quelconque changements survenus dans vos habitudes alimentaires à la suite de votre chirurgie

---



---



---



---



---



---



---



## ANNEXE C

### TABLEAUX SUPPLÉMENTAIRES

Article 2: « Decreased self-reported appetite following insular cortex resection in patients with epilepsy »

Supplemental table S1. Effect of time (pre-surgery vs. now) and of the site of the lesion on weight and weekly exercise in the insular and temporal groups.

		Pre-surgery		Post-surgery		F-value		
		<i>M</i>	<i>SD</i>	<i>M</i>	<i>SD</i>	Group	Time	Group x Time
Weight (lbs)	Insula ( <i>n</i> = 15)	143.3	22.8	144.8	28.6	1.49	0.18	0.23
	Temporal ( <i>n</i> = 16)	158.6	38.4	156.0	37.0			
Exercise (hrs/week)	Insula ( <i>n</i> = 10)	3.5	3.1	4.1	5.8	3.95 <sup>†</sup>	1.57	1.02
	Temporal ( <i>n</i> = 12)	11.7	15.7	17.3	20.3			

Note: <sup>†</sup>*p* < 0.10.

Supplemental table S2. Frequency comparisons for the direction of changes in patients who reported post-surgery changes in eating experiences and habits

	Insular ( <i>n</i> = 10)			Temporal ( <i>n</i> = 3)		
	Reduction	Same	Increase	Reduction	Same	Increase
Eating experiences						
Appetite	70.0%	10.0%	20.0%	33.0%	-	67.7%
Pleasure eating	40.0%	40.0%	20.0%	33.0%	-	67.7%
Capacity to taste	20.0%	70.0%	10.0%	-	67.7%	33.3%
Capacity to feel satiated	30.0%	40.0%	30.0%	33.3%	33.3%	33.3%
	Insular ( <i>n</i> = 4)			Temporal ( <i>n</i> = 6)		
Eating habits	Reduction	Same	Increase	Reduction	Same	Increase
Meals per day	50.0%	25.0%	25.0%	16.7%	-*	33.3%
Trying new foods	-	50.0%	50.0%	16.7%	16.7%	66.7%
Autonomy	25.0%	25.0%	50.0%	33.3%	50.0%	16.7%
Size of portions	25.0%	50.0%	25.0%	33.3%	50.0%	16.7%
Eating between meals	25.0%	50.0%	25.0%	16.7%	50.0%	33.3%

Note: Percentages refer to within-group proportions. \*3 temporal patients did not answer this item.

Supplemental table S3. Fisher’s exact tests examining the association between appetite changes within the insular group and surgery-related variables (N = 17).

Surgery characteristics		Appetite change (N =17)		Fisher’s exact test		
		No	Yes	df	c2	p-value
Side of surgery	Left	3	1	1	2.47	0.16
	Right	4	9			
Percentage of resection	54% or less	1	5	1	2.30	0.16
	55% or more	6	5			
Other regions	Operculoinsulectomy	3	4	1	0.014	0.65
	Also involves ATL or OF	4	6			

*Abbreviations:* ATL = anterior temporal lobectomy; OF = orbitofrontal

Article 3: « Separating subjective from objective food value in the human insula: An exploratory study using intracranial EEG »

**Supplemental table S1.** Preliminary correlation analysis examining the correlation between selected variables.

Variable	n	1	2	3	4	5	6
1. Fat per 100g	141	-					
2. Carbs per 100g	141	.36*	-				
3. Kcal per 100g	141	.86*	.76*	-			
4. Fat total	140	.57*	-.02	.38*	-		
5. Carbs total	139	.09	.35*	.23*	.37*	-	
6. Kcal total	137	.42*	.07	.36*	.88*	.57*	-

\*p < .01.

**Supplemental table S2.** Partial correlations examining the relationship between insular activity and nutritional value

Electrode	Hem	Area	Hungry Condition								Satiated Condition							
			Fat/100g		Carbs/100g		Carbs total		Kcal total		Fat/100g		Carbs/100g		Carbs total		Kcal total	
			Early	Late	Early	Late	Early	Late	Early	Late	Early	Late	Early	Late	Early	Late	Early	Late
P1 31-32	L	A	.27	.36	-.06	-.02	.15	.09	.21	.30	-.07	.30	.20	.00	.25	-.27	-.35	-.03
P3 12-13	L	A	-.04	-.13	.03	.24	.23	.59*+	.30	.40	.12	-.02	.08	-.11	.05	-.10	.06	-.10
P3 13-14	L	A	-.14	-.07	.05	.27	.14	.63*+	.15	.31	.18	.03	.06	.11	-.08	.01	-.10	-.03
P3 14-15	L	A	-.40	-.09	-.04	.19	-.08	.00	-.10	-.11	-.36	-.14	-.24	-.02	-.03	.13	-.19	.02
P3 15-16	L	A	.04	-.21	-.28	-.34	-.27	-.35	-.20	-.27	.55*	.16	.15	-.02	.13	.22	.36	.29
P3 31-32	L	A	-.22	-.13	-.20	.12	-.13	.13	.02	.04	.12	.10	.03	-.10	.16	.02	.17	.16
P3 32-33	L	A	.03	-.33	-.36	-.14	-.12	-.14	-.01	-.29	.15	.01	.19	.16	.22	.23	.35	.15
P6 11-12	L	A	.08	-.32	-.07	-.03	-.21	-.03	-.25	-.13	-.06	-.15	.26	.24	-.03	.05	.17	.17
P1 23-24	R	A	.29	.23	-.01	.15	-.11	-.11	.06	.01	.07	.31	.22	.37	.37	.33	.18	.33
P1 24-25	R	A	-.11	-.31	.15	-.03	.02	.17	.08	.21	.05	-.01	.07	.08	-.01	-.62*	.09	.03
P2 41-42	R	A	.32	.23	.11	.06	-.06	.05	.09	-.04	-.23	-.13	.09	.29	.10	.10	-.30	-.30
P2 42-43	R	A	.27	.39*+	.03	.14	-.03	.05	.17	.02	-.06	-.05	.24	.25	.16	.02	-.05	-.19
P2 43-44	R	A	.14	.16	.10	.07	-.03	-.03	-.08	-.13	.14	.01	.11	.22	.06	-.09	.15	-.17
P2 44-45	R	A	-.09	.01	-.06	-.08	-.17	-.16	-.09	.14	-.08	-.11	-.02	-.21	.03	.12	.04	.07
P4 21-22	R	A	.15	-.09	-.24	-.23	.32	.18	.38	.20	.10	-.23	.01	-.17	-.25	-.25	-.10	-.27
P4 22-23	R	A	-.32	.08	.07	.09	.06	.00	-.02	-.01	-.03	.04	.27	.31	.33	.09	.22	.00
P4 23-24	R	A	-.13	.19	.28	.17	.15	.13	.10	.16	-.02	-.22	.11	-.21	.00	-.17	.03	-.12
P4 24-25	R	A	.19	.21	.37	.09	.13	.01	.10	.04	-.18	-.02	.28	-.02	.26	.20	-.07	.13

P6 21-22	R	A	.24	-.36	-.22	-.18	.14	.14	.18	.16	-.04	.11	.05	.06	.11	-.09	.03	-.10
P7 22-23	R	A	-.20	.05	.09	.23	-.05	.12	-.23	.01	.07	.23	.01	.07	-.11	-.06	-.03	-.04
P7 23-24	R	A	.05	.05	.03	-.04	-.01	-.10	-.11	-.17	-.05	-.05	.02	.02	-.07	-.07	-.16	-.16
P7 24-25	R	A	.00	-.08	-.27	-.09	<b>-.38*</b>	-.31	-.20	-.17	-.11	-.26	.05	-.11	.03	.14	.08	.15
P1 32-33	L	C	.40	.10	.01	.03	.30	.20	.41	.27	-.04	.48	.23	-.08	.02	-.19	-.24	.30
P3 33-34	L	C	-.08	.28	-.31	-.12	.11	.43	.18	<b>.55*†</b>	-.11	.05	-.33	-.17	-.16	.05	-.25	.01
P3 34-35	L	C	.14	.20	.21	.20	.02	.12	-.05	.05	-.36	.09	-.01	.33	.13	-.08	.02	-.19
P6 12-13	L	C	<b>.62*†</b>	.30	.01	.18	.06	-.05	.21	-.23	.27	.27	-.31	-.18	-.21	-.30	-.03	-.06
P1 41-42	R	C	-.08	.13	-.14	.00	.06	.11	.12	.08	.05	-.14	-.25	.13	-.14	.36	-.38	-.15
P2 61-62	R	C	.00	.04	.12	-.01	.04	-.21	-.02	-.12	-.03	-.13	.07	-.09	.00	-.15	.25	.05
P4 41-42	R	C	<b>-.42*†</b>	-.04	.12	.15	.08	-.06	.01	-.07	.04	.15	.12	.23	.28	.13	.28	.09
P5 41-42	R	C	-.13	-.24	-.20	-.08	-.18	-.21	-.16	-.21	.09	.07	.36	.04	-.15	-.29	-.18	-.18
P6 22-23	R	C	-.26	<b>-.51*†</b>	.29	.32	.13	.13	.01	-.08	-.21	-.02	-.11	-.07	-.08	.09	-.27	.11
P6 23-24	R	C	-.13	-.48	.31	.23	.25	.13	.34	-.02	-.25	.01	-.07	.00	.08	.06	<b>-.44*†</b>	.07
P6 24-25	R	C	.11	-.18	.32	.41	-.16	-.15	-.33	-.50	.20	.17	.21	-.15	.12	.03	.16	.32
P8 41-42	R	C	-.03	.30	.12	.14	.25	.07	.22	.21	.11	.08	-.20	.04	-.28	.09	-.08	.10
P8 42-43	R	C	.20	.14	.11	.24	.21	.00	.17	-.01	-.07	.07	-.21	.00	-.09	.03	.14	<b>.45*</b>
P1 33-34	L	P	.14	.04	.17	.09	-.06	.02	.08	.01	.34	-.31	.37	.25	.02	.40	.27	.14
P1 34-35	L	P	.06	-.18	-.18	.13	-.23	-.20	.08	-.28	.09	-.10	.16	.13	-.32	-.35	.01	.38
P1 35-36	L	P	-.11	-.38	-.09	-.15	-.23	-.25	-.08	-.34	.09	.10	-.20	-.33	-.25	-.58	-.28	.05
P1 36-37	L	P	-.19	.03	-.03	-.09	.09	.01	-.02	.03	.10	.05	-.47	-.16	-.14	-.23	.23	-.14
P1 37-38	L	P	-.03	.09	-.14	-.06	.01	.09	.17	.14	-.46	-.29	.03	-.20	.01	.41	-.16	-.31
P3 35-36	L	P	-.11	.07	.21	.07	.21	.26	.04	.18	-.15	-.03	.02	-.13	-.01	-.44	-.20	-.42
P3 36-37	L	P	-.21	.06	.02	.13	-.22	.02	-.21	-.14	.19	-.09	<b>.57*†</b>	.04	.47	.08	.24	-.02
P6 15-16	L	P	-.41	-.01	-.27	-.41	-.09	.09	-.22	.17	-.18	-.09	-.36	-.04	.05	.13	.07	.09
P6 16-17	L	P	.37	.41	-.14	-.24	-.32	<b>-.52*†</b>	-.15	-.31	-.17	-.23	-.03	.02	-.13	-.34	-.22	-.23
P1 42-43	R	P	<b>-.43*†</b>	-.31	-.38	<b>-.44*†</b>	.02	.15	.11	.08	.01	.13	.11	-.10	-.03	-.14	-.10	.16
P1 43-44	R	P	.18	.13	.15	.02	-.12	-.29	-.27	-.26	-.04	-.18	.13	-.30	-.06	.08	.09	-.18
P1 44-45	R	P	.21	-.03	.20	.09	-.11	-.35	-.10	-.36	.18	-.21	-.28	.12	.02	-.09	.31	.06
P1 45-46	R	P	-.02	-.21	.28	.12	.39	.07	.12	-.01	.13	-.09	-.19	.20	.17	.00	.46	.02
P2 65-66	R	P	.05	.08	.12	.23	.11	.13	.17	.02	.09	.02	-.02	-.02	.05	.08	-.09	-.12
P2 66-67	R	P	.16	.20	.17	.13	.26	.10	.03	.04	-.09	-.14	.01	.07	.05	-.06	-.17	-.28
P2 67-68	R	P	.01	-.20	-.03	-.19	.15	-.02	-.02	-.05	-.03	.02	-.08	.07	.10	.03	.14	.02
P5 42-43	R	P	<b>.50*†</b>	.12	.27	<b>.45*†</b>	.03	<b>.39*</b>	.15	.20	-.08	-.25	.04	.11	-.06	.04	-.04	-.12
P5 43-44	R	P	-.39	-.17	-.36	-.34	-.28	-.09	-.26	.00	-.12	-.07	-.20	-.05	-.26	.03	-.16	.01
P5 44-45	R	P	-.36	-.04	-.35	-.19	-.14	-.25	-.13	-.21	.15	.14	-.03	.27	.13	.32	.28	.11
P5 45-46	R	P	-.01	-.15	.06	-.25	-.09	<b>-.55*†</b>	-.04	<b>-.52*†</b>	.14	.05	-.19	.04	.15	.12	.14	.01
P5 46-47	R	P	.38	.22	<b>.46*†</b>	.15	.16	-.32	.12	-.25	-.19	-.12	-.01	.09	.09	.32	-.32	.06
P6 25-26	R	P	-.37	-.26	-.04	-.20	.19	.09	.17	.21	-.26	-.19	-.26	-.21	-.19	-.14	-.37	-.30
P6 26-27	R	P	-.18	.14	.28	.10	.07	.03	.18	.08	-.22	-.24	-.03	.02	-.06	-.04	-.17	-.05
P8 43-44	R	P	-.09	.11	.01	.28	.01	-.03	.00	-.10	.25	.39	-.02	.15	.13	.14	.19	.01
P8 44-45	R	P	.03	.19	-.06	.09	.10	.09	.04	.18	-.04	.20	-.03	.19	.15	.00	-.05	.09

Note: \*p < .01. †Remains significant (p < .01) after controlling for subjective (appetizing, hunger) ratings.

**Supplemental table S3.** *Partial correlations examining the relationship between insular activity and subjective ratings*

Electrode	Hem	Area	Hungry condition				Satiated condition			
			Palatability		Hunger		Palatability		Hunger	
			Early	Late	Early	Late	Early	Late	Early	Late
P1 31-32	L	A	-0.08	0.10	0.04	0.06	-0.29	0.06	-0.37	-0.05
P3 12-13	L	A	0.00	0.02	0.29	0.26	-0.33	-0.31	-0.06	-0.07
P3 13-14	L	A	0.00	-0.07	0.06	0.12	-0.19	-0.22	0.01	-0.19
P3 14-15	L	A	0.09	-0.05	-0.03	-0.25	0.13	-0.07	0.12	-0.17
P3 15-16	L	A	-0.05	0.07	0.14	0.12	-0.32	-0.02	-0.12	0.28
P3 31-32	L	A	-0.06	-0.17	-0.01	-0.15	0.13	0.10	0.27	0.17
P3 32-33	L	A	-0.01	0.08	-0.17	-0.12	-0.38	-0.05	-0.19	-0.02
P6 11-12	L	A	0.01	0.06	-0.15	-0.02	0.12	0.10	0.11	0.14
P1 23-24	R	A	0.02	-0.02	0.15	0.02	-0.10	-0.14	-0.08	-0.25
P1 24-25	R	A	-0.07	0.05	0.00	0.05	0.02	0.13	-0.12	0.26
P2 41-42	R	A	0.09	-0.01	0.07	-0.05	-0.05	-0.03	-0.01	0.07
P2 42-43	R	A	-0.12	-0.10	-0.10	-0.10	-0.02	-0.06	0.02	-0.03
P2 43-44	R	A	-0.02	-0.12	0.06	-0.15	0.08	-0.08	0.08	-0.05
P2 44-45	R	A	-0.04	0.06	-0.06	0.07	0.10	0.05	0.09	-0.02
P4 21-22	R	A	0.06	0.00	-0.07	0.12	0.07	0.05	-0.12	-0.10
P4 22-23	R	A	-0.06	-0.06	-0.11	-0.20	-0.07	-0.21	-0.28	-0.26
P4 23-24	R	A	-0.07	0.04	-0.11	-0.21	-0.16	0.04	-0.31	-0.27
P4 24-25	R	A	-0.02	-0.03	-0.01	-0.13	-0.09	0.16	-0.29	-0.11
P6 21-22	R	A	-0.21	-0.04	-0.02	0.20	0.20	0.15	-0.05	-0.05
P7 22-23	R	A	-0.15	0.00	-0.09	-0.09	-0.03	0.17	-0.03	-0.15
P7 23-24	R	A	-0.08	-0.11	-0.07	-0.22	0.08	0.08	0.00	0.00
P7 24-25	R	A	-0.22	-0.10	-0.19	-0.12	0.00	-0.03	0.12	-0.04
P1 32-33	L	C	0.09	0.10	0.19	0.15	-0.23	0.05	-0.16	-0.02
P3 33-34	L	C	-0.08	-0.24	-0.22	-0.31	-0.18	0.09	0.16	0.46
P3 34-35	L	C	0.18	0.29	0.25	0.13	0.27	0.34	0.00	-0.01
P6 12-13	L	C	0.03	-0.09	-0.15	-0.27	-0.11	0.00	-0.14	-0.05
P1 41-42	R	C	-0.03	-0.21	-0.04	-0.23	-0.46	-0.29	-0.37	-0.20
P2 61-62	R	C	0.10	-0.06	0.01	-0.15	-0.32	<b>-0.41*</b>	-0.23	-0.28
P4 41-42	R	C	0.01	-0.11	0.08	-0.13	0.06	-0.10	-0.16	-0.21
P5 41-42	R	C	-0.06	0.10	-0.15	-0.06	0.14	-0.01	0.00	-0.20
P6 22-23	R	C	-0.34	-0.18	0.04	0.07	0.08	0.06	-0.12	0.01
P6 23-24	R	C	-0.30	-0.21	-0.04	-0.01	-0.07	-0.02	-0.19	-0.20
P6 24-25	R	C	-0.25	-0.03	0.07	-0.07	0.02	-0.10	-0.18	-0.21
P8 41-42	R	C	-0.22	<b>0.50*</b>	-0.34	0.25	0.25	0.16	-0.13	0.00
P8 42-43	R	C	0.19	<b>0.51*</b>	-0.12	0.13	0.08	-0.20	0.16	0.04
P1 33-34	L	P	-0.09	0.10	-0.11	0.11	-0.12	-0.19	-0.14	-0.18

P1 34-35	L	P	-0.04	0.03	-0.06	0.02	0.12	0.13	0.07	0.18
P1 35-36	L	P	0.12	0.06	0.06	0.02	0.01	0.05	-0.08	-0.08
P1 36-37	L	P	0.16	-0.06	-0.05	-0.09	0.04	0.00	-0.12	0.05
P1 37-38	L	P	0.08	-0.22	0.05	-0.21	-0.05	-0.26	0.03	-0.22
P3 35-36	L	P	0.13	-0.06	0.15	-0.02	0.06	-0.19	-0.14	-0.51
P3 36-37	L	P	-0.23	-0.01	-0.19	0.02	0.11	-0.03	-0.03	-0.19
P6 15-16	L	P	-0.08	-0.23	0.04	-0.09	0.19	0.15	<b>0.36*</b>	0.34
P6 16-17	L	P	-0.11	-0.06	0.07	-0.10	-0.14	-0.13	-0.04	-0.02
P1 42-43	R	P	0.05	0.06	0.12	-0.01	-0.26	-0.22	-0.23	-0.16
P1 43-44	R	P	-0.14	-0.12	-0.25	-0.11	0.35	0.12	0.23	0.02
P1 44-45	R	P	-0.05	-0.07	-0.03	0.04	0.45	0.38	<b>0.55*</b>	<b>0.49*</b>
P1 45-46	R	P	-0.20	0.01	-0.15	0.08	<b>0.49*</b>	0.28	<b>0.53*</b>	0.27
P2 65-66	R	P	0.30	0.16	0.22	0.16	-0.02	0.03	0.00	0.09
P2 66-67	R	P	0.00	-0.09	0.10	0.04	-0.21	-0.28	-0.15	-0.20
P2 67-68	R	P	0.01	-0.04	0.10	0.10	-0.27	-0.18	-0.23	-0.13
P5 42-43	R	P	-0.31	-0.07	<b>-0.37*</b>	-0.11	-0.03	-0.21	-0.12	-0.26
P5 43-44	R	P	-0.06	0.02	-0.01	-0.04	0.16	0.21	0.21	0.33
P5 44-45	R	P	0.03	-0.12	0.01	0.00	-0.28	-0.07	-0.06	0.09
P5 45-46	R	P	0.03	0.05	0.15	0.10	0.12	-0.07	0.09	-0.03
P5 46-47	R	P	-0.17	0.01	-0.02	-0.04	-0.07	-0.09	0.10	-0.10
P6 25-26	R	P	-0.01	-0.08	-0.20	0.04	-0.01	-0.04	-0.08	0.02
P6 26-27	R	P	0.10	0.03	0.15	-0.15	-0.02	-0.06	0.04	0.03
P8 43-44	R	P	0.01	0.33	-0.14	0.15	0.17	0.10	-0.13	-0.03
P8 44-45	R	P	0.11	-0.14	0.23	0.12	0.29	0.04	<b>0.39*</b>	<b>0.40*</b>

\*p < .01.

**Supplemental Table S4.** Crosstabulations examining the association between specific nutritional content and the occurrence of significant correlations relating brain activity to nutritional value

		Significant correlation				Crosstabulation		
		Fat/100g	Carb/100g	Carb T	Kcal T	df	x2	p
Anatomical subregion	Anterior	2	0	4	0	-	11.83	0.03
	Middle	3	0	0	3			
	Posterior	2	4	3	1			

## RÉFÉRENCES

- Adinoff, B. (2004, Nov-Dec). Neurobiologic processes in drug reward and addiction. *Harv Rev Psychiatry*, 12(6), 305-320. <https://doi.org/10.1080/10673220490910844>
- Adolph, E. F. (1947, Nov 1). Urges to eat and drink in rats. *Am J Physiol*, 151(1), 110-125. <https://doi.org/10.1152/ajplegacy.1947.151.1.110>
- Aleman, A. (2013, Aug). Use of repetitive transcranial magnetic stimulation for treatment in psychiatry. *Clin Psychopharmacol Neurosci*, 11(2), 53-59. <https://doi.org/10.9758/cpn.2013.11.2.53>
- Allman, J. M., Tetreault, N. A., Hakeem, A. Y., Manaye, K. F., Semendeferi, K., Erwin, J. M., Park, S., Goubert, V., & Hof, P. R. (2011, Apr). The von Economo neurons in the fronto-insular and anterior cingulate cortex. *Ann N Y Acad Sci*, 1225, 59-71. <https://doi.org/10.1111/j.1749-6632.2011.06011.x>
- Almashaikhi, T., Rheims, S., Jung, J., Ostrowsky-Coste, K., Montavont, A., De Bellescize, J., Arzimanoglou, A., Keo Kosal, P., Guénot, M., Bertrand, O., & Ryvlin, P. (2014, Oct). Functional connectivity of insular efferences. *Hum Brain Mapp*, 35(10), 5279-5294. <https://doi.org/10.1002/hbm.22549>
- Almashaikhi, T., Rheims, S., Ostrowsky-Coste, K., Montavont, A., Jung, J., De Bellescize, J., Arzimanoglou, A., Keo Kosal, P., Guénot, M., Bertrand, O., & Ryvlin, P. (2014, Jun). Intra-insular functional connectivity in human. *Hum Brain Mapp*, 35(6), 2779-2788. <https://doi.org/10.1002/hbm.22366>
- Anand, B. K., & Brobeck, J. R. (1951, Nov). Hypothalamic control of food intake in rats and cats. *Yale J Biol Med*, 24(2), 123-140.
- Apicius. (1977). *Cookery and Dining in Imperial Rome* (J. D. Vehling, Ed. & Trans.). Dover Publications.
- Apps, M. A., & Tsakiris, M. (2014, Apr). The free-energy self: a predictive coding account of self-recognition. *Neurosci Biobehav Rev*, 41, 85-97. <https://doi.org/10.1016/j.neubiorev.2013.01.029>
- Archinard, M., Rouget, P., Painot, D., & Liengme, C. (2002). Traduction française du "Eating disorder inventory 2 - EDI-2". In M. B. J. Cottraux (Ed.), *Protocoles et échelles d'évaluation en psychiatrie et en psychologie* (pp. 265-273). Masson.
- Aston-Jones, G., & Cohen, J. (2005). An integrative theory of locus coeruleus-norepinephrine function: adaptive gain and optimal performance. *Annual Review of Neuroscience*, 28, 403-450. <https://doi.org/10.1146/annurev.neuro.28.061604.135709>
- Augustine, J. R. (1996). Circuitry and functional aspects of the insular lobe in primates including humans. *Brain Research Review*, 22(3), 229-244. [https://doi.org/10.1016/S0165-0173\(96\)00011-2](https://doi.org/10.1016/S0165-0173(96)00011-2)
- Austin, J., & Marks, D. (2009). Hormonal regulators of appetite. *Int J Pediatr Endocrinol*, 2009, 141753. <https://doi.org/10.1155/2009/141753>

- Avery, J. A., Burrows, K., Kerr, K. L., Bodurka, J., Khalsa, S. S., Paulus, M. P., & Simmons, W. K. (2017, 2017/03/01). How the Brain Wants What the Body Needs: The Neural Basis of Positive Alliesthesia. *Neuropsychopharmacology*, 42(4), 822-830. <https://doi.org/10.1038/npp.2016.128>
- Avery, J. A., Gotts, S. J., Kerr, K. L., Burrows, K., Ingeholm, J. E., Bodurka, J., Martin, A., & Kyle Simmons, W. (2017). Convergent gustatory and viscerosensory processing in the human dorsal mid-insula. *Human Brain Mapping*, 38(4), 2150-2164. <https://doi.org/10.1002/hbm.23510>
- Avery, J. A., Kerr, K. L., Ingeholm, J. E., Burrows, K., Bodurka, J., & Simmons, W. K. (2015). A common gustatory and interoceptive representation in the human mid-insula. *Human Brain Mapping*, 38(8), 2996-3006. <https://doi.org/10.1002/hbm.22823>
- Avery, J. A., Liu, A. G., Ingeholm, J. E., Riddell, C. D., Gotts, S. J., & Martin, A. (2020, Jan 29). Taste Quality Representation in the Human Brain. *J Neurosci*, 40(5), 1042-1052. <https://doi.org/10.1523/jneurosci.1751-19.2019>
- Avery, J. A., Powell, J. N., Breslin, F. J., Lepping, R. J., Martin, L. E., Patrician, T. M., Donnelly, J. E., Savage, C. R., & Simmons, W. K. (2017). Obesity is associated with altered mid-insula functional connectivity to limbic regions underlying appetitive responses to foods. *Journal of Psychopharmacology*, 31(11), 1475-1484. <https://doi.org/10.1177/0269881117728429>
- Azevedo, E. P., Ivan, V. J., Friedman, J. M., & Stern, S. A. (2022). Higher-Order Inputs Involved in Appetite Control. *Biological Psychiatry*, 91(10), 869-878. <https://doi.org/10.1016/j.biopsych.2021.07.015>
- Bailey, E. F. (2008, Oct). A tasty morsel: the role of the dorsal vagal complex in the regulation of food intake and swallowing. Focus on "BDNF/TrkB signaling interacts with GABAergic system to inhibit rhythmic swallowing in the rat," by Bariohay et al. *Am J Physiol Regul Integr Comp Physiol*, 295(4), R1048-1049. <https://doi.org/10.1152/ajpregu.90701.2008>
- Baldo, B. A., Spencer, R. C., Sadeghian, K., & Mena, J. D. (2016, 2016/03/01). GABA-Mediated Inactivation of Medial Prefrontal and Agranular Insular Cortex in the Rat: Contrasting Effects on Hunger- and Palatability-Driven Feeding. *Neuropsychopharmacology*, 41(4), 960-970. <https://doi.org/10.1038/npp.2015.222>
- Balleine, B. W., & Dickinson, A. (2000, Dec 1). The effect of lesions of the insular cortex on instrumental conditioning: evidence for a role in incentive memory. *J Neurosci*, 20(23), 8954-8964. <https://doi.org/10.1523/jneurosci.20-23-08954.2000>
- Barajas Galindo, D. E., Vidal-Casariiego, A., Calleja-Fernández, A., Hernández-Moreno, A., Pintor de la Maza, B., Pedraza-Lorenzo, M., Rodríguez-García, M. A., Ávila-Turcios, D. M., Alejo-Ramos, M., Villar-Taibo, R., Urioste-Fondo, A., Cano-Rodríguez, I., & Ballesteros-Pomar, M. D. (2017, 2017/07/01/). Appetite disorders in cancer patients: Impact on nutritional status and quality of life. *Appetite*, 114, 23-27. <https://doi.org/10.1016/j.appet.2017.03.020>
- Barbas, H., & Rempel-Clower, N. (1997, Oct-Nov). Cortical structure predicts the pattern of corticocortical connections. *Cereb Cortex*, 7(7), 635-646. <https://doi.org/10.1093/cercor/7.7.635>



- Barrett, L. F., Quigley, K. S., Bliss-Moreau, E., & Aronson, K. R. (2004). Interoceptive sensitivity and self-reports of emotional experience. *J Pers Soc Psychol*, 87(5), 684-697. <https://doi.org/10.1037/0022-3514.87.5.684>
- Barrett, L. F., & Simmons, W. K. (2015, Jul). Interoceptive predictions in the brain. *Nat Rev Neurosci*, 16(7), 419-429. <https://doi.org/10.1038/nrn3950>
- Bechara, A. (2005, 2005/11/01). Decision making, impulse control and loss of willpower to resist drugs: a neurocognitive perspective. *Nature Neuroscience*, 8(11), 1458-1463. <https://doi.org/10.1038/nn1584>
- Bechara, A., & Damasio, A. (2005). The somatic marker hypothesis: A neural theory of economic decision. *Games and Economic Behavior*, 52(2), 336-372. <https://doi.org/10.1016/j.geb.2004.06.010>
- Bechara, A., Damasio, H., Tranel, D., & Damasio, A. R. (1997, Feb 28). Deciding advantageously before knowing the advantageous strategy. *Science*, 275(5304), 1293-1295. <https://doi.org/10.1126/science.275.5304.1293>
- Bender, G., Veldhuizen, M. G., Meltzer, J. A., Gitelman, D. R., & Small, D. M. (2009, Jul). Neural correlates of evaluative compared with passive tasting. *Eur J Neurosci*, 30(2), 327-338. <https://doi.org/10.1111/j.1460-9568.2009.06819.x>
- Berner, L. A., Simmons, A. N., Wierenga, C. E., Bischoff-Grethe, A., Paulus, M. P., Bailer, U. F., Ely, A. V., & Kaye, W. H. (2018). Altered interoceptive activation before, during, and after aversive breathing load in women remitted from anorexia nervosa. *Psychological Medicine*, 48(1), 142-154. <https://doi.org/10.1017/S0033291717001635>
- Berntson, G. G., & Khalsa, S. S. (2021, Jan). Neural Circuits of Interoception. *Trends Neurosci*, 44(1), 17-28. <https://doi.org/10.1016/j.tins.2020.09.011>
- Berridge, K. C., & Kringelbach, M. L. (2015, May 6). Pleasure systems in the brain. *Neuron*, 86(3), 646-664. <https://doi.org/10.1016/j.neuron.2015.02.018>
- Berridge, K. C., & Robinson, T. E. (2016, Nov). Liking, wanting, and the incentive-sensitization theory of addiction. *Am Psychol*, 71(8), 670-679. <https://doi.org/10.1037/amp0000059>
- Berridge, K. C., Robinson, T. E., & Aldridge, J. W. (2009, Feb). Dissecting components of reward: 'liking', 'wanting', and learning. *Curr Opin Pharmacol*, 9(1), 65-73. <https://doi.org/10.1016/j.coph.2008.12.014>
- Berthoud, H.-R., Morrison, C. D., Ackroff, K., & Sclafani, A. (2021, 2021/10/01). Learning of food preferences: mechanisms and implications for obesity & metabolic diseases. *International Journal of Obesity*, 45(10), 2156-2168. <https://doi.org/10.1038/s41366-021-00894-3>
- Berthoud, H. R. (2011). Metabolic and hedonic drives in the neural control of appetite: who is the boss? *Current Opinion in Neurobiology*, 21(6), 888-896. <https://doi.org/10.1016/j.conb.2011.09.004>

- Binder, D. K., Schaller, K., & Clusmann, H. (2007, Nov). The seminal contributions of Johann-Christian Reil to anatomy, physiology, and psychiatry. *Neurosurgery*, 61(5), 1091-1096; discussion 1096. <https://doi.org/10.1227/01.neu.0000303205.15489.23>
- Blechert, J., Lender, A., Polk, S., Busch, N. A., & Ohla, K. (2019). Food-Pics\_Extended-An Image Database for Experimental Research on Eating and Appetite: Additional Images, Normative Ratings and an Updated Review. *Front Psychol*, 10, 307. <https://doi.org/10.3389/fpsyg.2019.00307>
- Bohórquez, D. V., Shahid, R. A., Erdmann, A., Kreger, A. M., Wang, Y., Calakos, N., Wang, F., & Liddle, R. A. (2015, Feb). Neuroepithelial circuit formed by innervation of sensory enteroendocrine cells. *J Clin Invest*, 125(2), 782-786. <https://doi.org/10.1172/jci78361>
- Bonnavion, P., Mickelsen, L. E., Fujita, A., de Lecea, L., & Jackson, A. C. (2016, Nov 15). Hubs and spokes of the lateral hypothalamus: cell types, circuits and behaviour. *J Physiol*, 594(22), 6443-6462. <https://doi.org/10.1113/jp271946>
- Booth, D. A. (1972). Satiety and behavioral caloric compensation following intragastric glucose loads in the rat. *Journal of Comparative and Physiological Psychology*, 78(3), 412-432. <https://doi.org/10.1037/h0032291>
- Borg, C., Bedoin, N., Peyron, R., Bogey, S., Laurent, B., & Thomas-Antérion, C. (2013). Impaired emotional processing in a patient with a left posterior insula-SII lesion. *Neurocase*, 19(6), 592-603. <https://doi.org/10.1080/13554794.2012.713491>
- Borsook, D., Veggeberg, R., Erpelding, N., Borra, R., Linnman, C., Burstein, R., & Becerra, L. (2016). The Insula:A “Hub of Activity” in Migraine. *The Neuroscientist*, 22(6), 632-652. <https://doi.org/10.1177/1073858415601369>
- Boswell, J. F., Anderson, L. M., Oswald, J. M., Reilly, E. E., Gorrell, S., & Anderson, D. A. (2019). A preliminary naturalistic clinical case series study of the feasibility and impact of interoceptive exposure for eating disorders. *Behaviour Research and Therapy*, 117, 54-64. <https://doi.org/10.1016/j.brat.2019.02.004>
- Boucher, O., Citherlet, D., Hébert-Seropian, B., & Nguyen, D. K. (2018). Neuropsychological Deficits Due to Insular Damage. In M. Turgut, C. Yurttaş, & R. S. Tubbs (Eds.), *Island of Reil (Insula) in the Human Brain: Anatomical, Functional, Clinical and Surgical Aspects* (pp. 223-238). Springer International Publishing. [https://doi.org/10.1007/978-3-319-75468-0\\_26](https://doi.org/10.1007/978-3-319-75468-0_26)
- Boucher, O., Rouleau, I., Escudier, F., Malenfant, A., Denault, C., Charbonneau, S., Finet, P., Lassonde, M., Lepore, F., Bouthillier, A., & Nguyen, D. K. (2015). Neuropsychological performance before and after partial or complete insulectomy in patients with epilepsy. *Epilepsy & Behavior*, 43, 53-60. <https://doi.org/10.1016/j.yebeh.2014.11.016>
- Bouthillier, A., , Weil, A. G., Martineau, L., Létourneau-Guillon, L., & Nguyen, D. K. (2019a). Operculoinsular cortectomy for refractory epilepsy. Part 1: Is it effective? *Journal of Neurosurgery*. <https://doi.org/10.3171/2019.4.JNS1912>

- Bouthillier, A., Weil, A. G., Martineau, L., Létourneau-Guillon, L., & Nguyen, D. K. (2019b). Operculoinsular cortectomy for refractory epilepsy. Part 2: Is it safe? *Journal of Neurosurgery*. <https://doi.org/10.3171/2019.JNS191126>
- Bradley, M. M., Miccoli, L., Escrig, M. A., & Lang, P. J. (2008). The pupil as a measure of emotional arousal and autonomic activation. *Psychophysiology*, *45*(4), 602-607.
- Brideau-Duquette, M., Boucher, O., Tremblay, J., Robert, M., Bouthillier, A., Lepore, F., & Nguyen, D. K. (2021, 2022/04/01). Insular Cortex Response to Static Visual Sexual Stimuli. *Journal of Psychophysiology*, *36*(2), 83-99. <https://doi.org/10.1027/0269-8803/a000285>
- Brobeck, J. R. (1946, Oct). Mechanism of the development of obesity in animals with hypothalamic lesions. *Physiol Rev*, *26*(4), 541-559. <https://doi.org/10.1152/physrev.1946.26.4.541>
- Brodrick, B. B., Adler-Neal, A. L., Palka, J. M., Mishra, V., Aslan, S., & McAdams, C. J. (2021, Sep 3). Structural brain differences in recovering and weight-recovered adult outpatient women with anorexia nervosa. *J Eat Disord*, *9*(1), 108. <https://doi.org/10.1186/s40337-021-00466-w>
- Brooks, S. J., Cedernaes, J., & Schiöth, H. B. (2013). Increased prefrontal and parahippocampal activation with reduced dorsolateral prefrontal and insular cortex activation to food images in obesity: a meta-analysis of fMRI studies. *PLoS One*, *8*(4), e60393. <https://doi.org/10.1371/journal.pone.0060393>
- Brooks, S. J., O'Daly, O. G., Uher, R., Friederich, H. C., Giampietro, V., Brammer, M., Williams, S. C., Schiöts, H. B., Treasure, J., & Campbell, I. C. (2011). Differential neural responses to food images in women with bulimia versus anorexia nervosa. *PLoS One*, *6*(7), e22259. <https://doi.org/10.1371/journal.pone.002225>
- Brown, S. B., van Steenbergen, H., Band, G. P., de Rover, M., & Nieuwenhuis, S. (2012). Functional significance of the emotion-related late positive potential. *Front Hum Neurosci*, *6*, 33. <https://doi.org/10.3389/fnhum.2012.00033>
- Buchanan, K. L., Rupperecht, L. E., Kaelberer, M. M., Sahasrabudhe, A., Klein, M. E., Villalobos, J. A., Liu, W. W., Yang, A., Gelman, J., Park, S., Anikeeva, P., & Bohórquez, D. V. (2022, 2022/02/01). The preference for sugar over sweetener depends on a gut sensor cell. *Nature Neuroscience*, *25*(2), 191-200. <https://doi.org/10.1038/s41593-021-00982-7>
- Calder, A. J., Keane, J., Manes, F., Antoun, N., & Young, A. W. (2000). Impaired recognition and experience of disgust following brain injury. *Nature Neuroscience*, *3*(11), 1077-1078.
- Camilla L. Nord, Ph.D., Rebecca P. Lawson, Ph.D., & Tim Dalglish, Ph.D. (2021). Disrupted Dorsal Mid-Insula Activation During Interoception Across Psychiatric Disorders. *American Journal of Psychiatry*, *178*(8), 761-770. <https://doi.org/10.1176/appi.ajp.2020.20091340>
- Carnell, S., Gibson, C., Benson, L., Ochner, C. N., & Geliebter, A. (2012). Neuroimaging and obesity: current knowledge and future directions. *Obesity Reviews*, *13*(1), 43-56. <https://doi.org/10.1111/j.1467-789X.2011.00927.x>

- Carvalho, A. F., & Damasio, A. (2021). Interoception and the origin of feelings: A new synthesis. *BioEssays*.
- Carvalho, B. F., Alves, M. G., Dutra, M. T., Balducci, I., Nicodemo, D., & Almeida, J. D. (2019, May 1). Persistent dysgeusia post-halitosis treatment: How does it impact the patients' quality of life? *Med Oral Patol Oral Cir Bucal*, *24*(3), e319-e325. <https://doi.org/10.4317/medoral.22370>
- Castro, D. C., & Berridge, K. C. (2017, Oct 24). Opioid and orexin hedonic hotspots in rat orbitofrontal cortex and insula. *Proc Natl Acad Sci U S A*, *114*(43), E9125-e9134. <https://doi.org/10.1073/pnas.1705753114>
- Castro, D. C., Terry, R. A., & Berridge, K. C. (2016, Jul). Orexin in Rostral Hotspot of Nucleus Accumbens Enhances Sucrose 'Liking' and Intake but Scopolamine in Caudal Shell Shifts 'Liking' Toward 'Disgust' and 'Fear'. *Neuropsychopharmacology*, *41*(8), 2101-2111. <https://doi.org/10.1038/npp.2016.10>
- Cereda, C., Ghika, J., Maeder, P., & Bogousslavsky, J. (2002). Strokes restricted to the insular cortex. *Neurology*, *59*(12), 1950-1955. <https://doi.org/10.1212/01.wnl.0000038905.75660.bd>
- Cerliani, L., Thomas, R. M., Jbabdi, S., Siero, J. C., Nanetti, L., Crippa, A., Gazzola, V., D'Arceuil, H., & Keysers, C. (2012). Probabilistic tractography recovers a rostrocaudal trajectory of connectivity variability in the human insular cortex. *Human Brain Mapping*, *33*(9), 2005-2034. <https://doi.org/10.1002/hbm.21338>
- Chambers, K. C. (2018, Mar). Conditioned taste aversions. *World J Otorhinolaryngol Head Neck Surg*, *4*(1), 92-100. <https://doi.org/10.1016/j.wjorl.2018.02.003>
- Chaudhri, O., Small, C., & Bloom, S. (2006, Jul 29). Gastrointestinal hormones regulating appetite. *Philos Trans R Soc Lond B Biol Sci*, *361*(1471), 1187-1209. <https://doi.org/10.1098/rstb.2006.1856>
- Chiarion, G., Sparacino, L., Antonacci, Y., Faes, L., & Mesin, L. (2023, Mar 17). Connectivity Analysis in EEG Data: A Tutorial Review of the State of the Art and Emerging Trends. *Bioengineering (Basel)*, *10*(3). <https://doi.org/10.3390/bioengineering10030372>
- Chikazoe, J., Lee, D. H., Kriegeskorte, N., & Anderson, A. K. (2019, Mar 5). Distinct representations of basic taste qualities in human gustatory cortex. *Nat Commun*, *10*(1), 1048. <https://doi.org/10.1038/s41467-019-08857-z>
- Chouchou, F., Mauguière, F., Vallayer, O., Catenoix, H., Isnard, J., Montavont, A., Jung, J., Pichot, V., Rheims, S., & Mazzola, L. (2018). How the insula speaks to the heart: Cardiac responses to insular stimulation in humans. *Human Brain Mapping*, *40*(9), 2611-2622. <https://doi.org/10.1002/hbm.24548>
- Citherlet, D., Boucher, O., Tremblay, J., Robert, M., Gallagher, A., Bouthillier, A., Lepore, F., & Nguyen, D. K. (2019, Jul). Role of the insula in top-down processing: an intracranial EEG study using a visual oddball detection paradigm. *Brain Struct Funct*, *224*(6), 2045-2059. <https://doi.org/10.1007/s00429-019-01892-y>

- Clark, A. (2013, Jun). Whatever next? Predictive brains, situated agents, and the future of cognitive science. *Behav Brain Sci*, 36(3), 181-204. <https://doi.org/10.1017/s0140525x12000477>
- Cloutman, L. L., Binney, R. J., Drakesmith, M., Parker, G. J. M., & Lambon Ralph, M. A. (2012, 2012/02/15/). The variation of function across the human insula mirrors its patterns of structural connectivity: Evidence from in vivo probabilistic tractography. *Neuroimage*, 59(4), 3514-3521. <https://doi.org/10.1016/j.neuroimage.2011.11.016>
- Cohen, T. R., Kakinami, L., Plourde, H., Hunot-Alexander, C., & Beeken, R. J. (2021). Concurrent Validity of the Adult Eating Behavior Questionnaire in a Canadian Sample. *Front Psychol*, 12, 779041. <https://doi.org/10.3389/fpsyg.2021.779041>
- Contreras, M., Ceric, F., & Torrealba, F. (2007, Oct 26). Inactivation of the interoceptive insula disrupts drug craving and malaise induced by lithium. *Science*, 318(5850), 655-658. <https://doi.org/10.1126/science.1145590>
- Cornier, M.-A., McFadden, K. L., Thomas, E. A., Bechtell, J. L., Eichman, L. S., Bessesen, D. H., & Tregellas, J. R. (2013). Differences in the neuronal response to food in obesity-resistant as compared to obesity-prone individuals. *Physiology & Behavior*, 110, 122-128. <https://doi.org/10.1016/j.physbeh.2013.01.002>
- Craig, A. D. (2002). How do you feel? Interoception: the sense of the physiological condition of the body. *Nature Review*, 3, 655-666. <https://doi.org/10.1038/nrn894>
- Craig, A. D. (2003). Interoception: the sense of the physiological condition of the body. *Current Opinion in Neurobiology*, 13(4), 500-505.
- Craig, A. D. (2009). How do you feel — now? The anterior insula and human awareness. *Nature Reviews Neuroscience*, 10, 59-70.
- Craig, A. D., Chen, K., Bandy, D., & Reiman, E. M. (2000, Feb). Thermosensory activation of insular cortex. *Nat Neurosci*, 3(2), 184-190. <https://doi.org/10.1038/72131>
- Critchley, H. D., Wiens, S., Rotshtein, P., Ohman, A., & Dolan, R. J. (2004). Neural systems supporting interoceptive awareness. *Nature Neuroscience*, 7, 189-195. <https://doi.org/10.1038/nn1176>
- Cromwell, H. C., & Berridge, K. C. (1993, Oct 8). Where does damage lead to enhanced food aversion: the ventral pallidum/substantia innominata or lateral hypothalamus? *Brain Res*, 624(1-2), 1-10. [https://doi.org/10.1016/0006-8993\(93\)90053-p](https://doi.org/10.1016/0006-8993(93)90053-p)
- D'Souza, M. S. (2015). Glutamatergic transmission in drug reward: implications for drug addiction. *Front Neurosci*, 9, 404. <https://doi.org/10.3389/fnins.2015.00404>
- Dagher, A. (2012). Functional brain imaging of appetite. *Trends in endocrinology and metabolism: TEM*, 23(5), 250-260. <https://doi.org/10.1016/j.tem.2012.02.009>

- Dailey, M. J., & Moran, T. H. (2013, Feb). Glucagon-like peptide 1 and appetite. *Trends Endocrinol Metab*, 24(2), 85-91. <https://doi.org/10.1016/j.tem.2012.11.008>
- Damasio, A. (1994). *Descartes' Error: Emotion, Reason and the Human Brain*. Grosset/Putnam.
- Damasio, A., & Carvalho, G. B. (2013). The nature of feelings: Evolutionary and neurobiological origins. *Nature Reviews Neuroscience*, 14, 143-152. <https://doi.org/10.1038/nrn3403>
- Damasio, A., Damasio, H., & Tranel, D. (2013). Persistence of feelings and sentience after bilateral damage of the insula. *Cerebral Cortex*, 23(4), 833-846. <https://doi.org/10.1093/cercor/bhs077>
- de Araujo, I. E., Geha, P., & Small, D. M. (2012). Orosensory and Homeostatic Functions of the Insular Taste Cortex. *Chem Percept*, 5(1), 64-79. <https://doi.org/10.1007/s12078-012-9117-9>
- de Araujo, I. E., Kringelbach, M. L., Rolls, E. T., & McGlone, F. (2003, Sep). Human cortical responses to water in the mouth, and the effects of thirst. *J Neurophysiol*, 90(3), 1865-1876. <https://doi.org/10.1152/jn.00297.2003>
- de Araujo, I. E., Lin, T., Veldhuizen, M. G., & Small, D. M. (2013, May 20). Metabolic regulation of brain response to food cues. *Curr Biol*, 23(10), 878-883. <https://doi.org/10.1016/j.cub.2013.04.001>
- de Araujo, I. E., & Rolls, E. T. (2004). Representation in the human brain of food texture and oral fat. *Journal of Neuroscience*, 24(12), 3086-3093. <https://doi.org/10.1523/JNEUROSCI.0130-04.2004>
- de Araujo, I. E., Rolls, E. T., Kringelbach, M. L., McGlone, F., & Phillips, N. (2003, Oct). Taste-olfactory convergence, and the representation of the pleasantness of flavour, in the human brain. *Eur J Neurosci*, 18(7), 2059-2068. <https://doi.org/10.1046/j.1460-9568.2003.02915.x>
- de Araujo, I. E., Schatzker, M., & Small, D. M. (2020). Rethinking Food Reward. *Annual review of psychology*, 71, 139-164. <https://doi.org/10.1146/annurev-psych-122216-011643>
- de Castro, J. M., Bellisle, F., Dalix, A. M., & Pearcey, S. M. (2000, Aug-Sep). Palatability and intake relationships in free-living humans. characterization and independence of influence in North Americans. *Physiol Behav*, 70(3-4), 343-350. [https://doi.org/10.1016/s0031-9384\(00\)00264-x](https://doi.org/10.1016/s0031-9384(00)00264-x)
- de Moree, H. M., Rutten, G.-J., Szabo, B. M., Sitskoorn, M. M., & Kop, W. J. (2016). Effects of Insula Resection on Autonomic Nervous System Activity. *Journal of Neurosurgery and Anesthesiology*, 28(2), 153-158.
- De Silva, A., & Bloom, S. R. (2012, Jan). Gut Hormones and Appetite Control: A Focus on PYY and GLP-1 as Therapeutic Targets in Obesity. *Gut Liver*, 6(1), 10-20. <https://doi.org/10.5009/gnl.2012.6.1.10>
- Del Parigi, A., Gautier, J. F., Chen, K., Salbe, A. D., Ravussin, E., Reiman, E., & Tataranni, P. A. (2002). Neuroimaging and obesity: mapping the brain responses to hunger and satiation in humans using positron emission tomography. *Annals of the New York Academy of Sciences*, 967, 389-397.

- Delorme, A., & Makeig, S. (2004, Mar 15). EEGLAB: an open source toolbox for analysis of single-trial EEG dynamics including independent component analysis. *J Neurosci Methods*, *134*(1), 9-21. <https://doi.org/10.1016/j.jneumeth.2003.10.009>
- Delussi, M., Laporta, A., Fraccalvieri, I., & de Tommaso, M. (2021, 2021/09/18). Osmophobia in primary headache patients: associated symptoms and response to preventive treatments. *The Journal of Headache and Pain*, *22*(1), 109. <https://doi.org/10.1186/s10194-021-01327-2>
- DeVilleville, D. C., Erchull, M. J., & Mailloux, J. R. (2021). Intuitive eating mediates the relationship between interoceptive accuracy and eating disorder risk. *Eating Behaviors*, *41*. <https://doi.org/10.1016/j.eatbeh.2021.101495>
- Dimitropoulos, A., Tkach, J., Ho, A., & Kennedy, J. (2012, 2012/02/01/). Greater corticolimbic activation to high-calorie food cues after eating in obese vs. normal-weight adults. *Appetite*, *58*(1), 303-312. <https://doi.org/10.1016/j.appet.2011.10.014>
- Dingemans, A., Danner, U., & Parks, M. (2017, Nov 22). Emotion Regulation in Binge Eating Disorder: A Review. *Nutrients*, *9*(11). <https://doi.org/10.3390/nu9111274>
- Dinur-Klein, L., Dannon, P., Hadar, A., Rosenberg, O., Roth, Y., Kotler, M., & Zangen, A. (2014, Nov 1). Smoking cessation induced by deep repetitive transcranial magnetic stimulation of the prefrontal and insular cortices: a prospective, randomized controlled trial. *Biol Psychiatry*, *76*(9), 742-749. <https://doi.org/10.1016/j.biopsych.2014.05.020>
- Dockray, G. J. (2013, Dec). Enteroendocrine cell signalling via the vagus nerve. *Curr Opin Pharmacol*, *13*(6), 954-958. <https://doi.org/10.1016/j.coph.2013.09.007>
- Dunn, B. D., Dalgleish, T., & Lawrence, A. D. (2006). The somatic marker hypothesis: a critical evaluation. *Neurosci Biobehav Rev*, *30*(2), 239-271. <https://doi.org/10.1016/j.neubiorev.2005.07.001>
- Dunn, L. T., & Everitt, B. J. (1988, Feb). Double dissociations of the effects of amygdala and insular cortex lesions on conditioned taste aversion, passive avoidance, and neophobia in the rat using the excitotoxin ibotenic acid. *Behav Neurosci*, *102*(1), 3-23. <https://doi.org/10.1037//0735-7044.102.1.3>
- Dutta, T. M., Josiah, A. F., Cronin, C. A., Wittenberg, G. F., & Cole, J. W. (2013). Altered taste and stroke: A case report and literature review. *Topics in Stroke Rehabilitation*, *20*(1), 78-86. <https://doi.org/10.1310/tsr2001-78>
- Eiler, W. J. A., Dziedzic, M., Soeurt, C. M., Carron, C. R., Oberlin, B. G., Considine, R. V., Harezlak, J., & Kareken, D. A. (2018, 2018/01/01/). Family history of alcoholism and the human brain response to oral sucrose. *NeuroImage: Clinical*, *17*, 1036-1046. <https://doi.org/10.1016/j.nicl.2017.12.019>
- Engel, J. J., Van Ness, P. C., Rasmussen, T. B., & Ojermann, L. M. (1993). Outcome with respect to epileptic seizures. In *Surgical treatment of the epilepsies* (pp. 609-621). Raven Press.

- Fan, Y., Duncan, N. W., de Greck, M., & Northoff, G. (2011, Jan). Is there a core neural network in empathy? An fMRI based quantitative meta-analysis. *Neurosci Biobehav Rev*, 35(3), 903-911. <https://doi.org/10.1016/j.neubiorev.2010.10.009>
- Fernandes, J., Ferreira-Santos, F., Miller, K., & Torres, S. (2018). Emotional processing in obesity: a systematic review and exploratory meta-analysis. *Obesity Reviews*, 19(1), 111-120. <https://doi.org/10.1111/obr.12607>
- Field, M., & Cox, W. M. (2008). Attentional bias in addictive behaviors: a review of its development, causes, and consequences. *Drug and Alcohol Dependence*, 97(1-2), 1-20.
- Finlayson, G., King, N., & Blundell, J. (2008, Jan). The role of implicit wanting in relation to explicit liking and wanting for food: implications for appetite control. *Appetite*, 50(1), 120-127. <https://doi.org/10.1016/j.appet.2007.06.007>
- Finsterer, J., Stöllberger, C., & Kopsa, W. (2004). Weight reduction due to stroke-induced dysgeusia. *Eur Neurol*, 51(1), 47-49. <https://doi.org/10.1159/000075089>
- Fischer, D., Berberich, G., Zaudig, M., Krauseneck, T., Weiss, S., & Pollatos, O. (2016). Interoceptive Processes in Anorexia Nervosa in the Time Course of Cognitive-Behavioral Therapy: A Pilot Study. *Front Psychiatry*, 7, 199. <https://doi.org/10.3389/fpsy.2016.00199>
- Flynn, F. G. (1999). Anatomy of the insula functional and clinical correlates. *Aphasiology*, 13(1), 55-57. <https://doi.org/10.1080/026870399402325>
- Fortis-Santiago, Y., Rodwin, B. A., Neseliler, S., Piette, C. E., & Katz, D. B. (2010). State dependence of olfactory perception as a function of taste cortical inactivation. *Nature Neuroscience*, 13(2), 158-159. <https://doi.org/10.1038/nn.2463>
- Francis, H. M., & Stevenson, R. J. (2011). Higher reported saturated fat and refined sugar intake is associated with reduced hippocampal-dependent memory and sensitivity to interoceptive signals. *Behavioral Neuroscience*, 125(6), 943-955. <https://doi.org/10.1037/a0025998>
- Frank, G. K., Shott, M. E., Hagman, J. O., & Mittal, V. A. (2013, Oct). Alterations in brain structures related to taste reward circuitry in ill and recovered anorexia nervosa and in bulimia nervosa. *Am J Psychiatry*, 170(10), 1152-1160. <https://doi.org/10.1176/appi.ajp.2013.12101294>
- Frank, S., Kullman, S., & Veit, R. (2013). Food related processes in the insular cortex. *Frontiers in Human Neuroscience*, 23(7), 499. <https://doi.org/10.3389/fnhum.2013.00499>
- Friedman, D., Hakerem, G., Sutton, S., & Fleiss, J. L. (1973, 1973/05/01/). Effect of stimulus uncertainty on the pupillary dilation response and the vertex evoked potential. *Electroencephalography and Clinical Neurophysiology*, 34(5), 475-484. [https://doi.org/10.1016/0013-4694\(73\)90065-5](https://doi.org/10.1016/0013-4694(73)90065-5)
- Friston, K. (2010, 2010/02/01). The free-energy principle: a unified brain theory? *Nature Reviews Neuroscience*, 11(2), 127-138. <https://doi.org/10.1038/nrn2787>



- Führer, D., Zysset, S., & Stumvoll, M. (2008, 2008/05/01). Brain Activity in Hunger and Satiety: An Exploratory Visually Stimulated fMRI Study. *Obesity*, 16(5), 945-950. <https://doi.org/10.1038/oby.2008.33>
- Garavan, H. (2010, Jun). Insula and drug cravings. *Brain Struct Funct*, 214(5-6), 593-601. <https://doi.org/10.1007/s00429-010-0259-8>
- Garcia-Larrea, L., Perchet, C., Creac'h, C., Convers, P., Peyron, R., Laurent, B., Mauguière, F., & Magnin, M. (2010). Operculo-insular pain (parasyllian pain): a distinct central pain syndrome. *Brain*, 133(9), 2528-2539. <https://doi.org/10.1093/brain/awq220>
- Gardini, S., & Venneri, A. (2012, Feb 10). Reduced grey matter in the posterior insula as a structural vulnerability or diathesis to addiction. *Brain Res Bull*, 87(2-3), 205-211. <https://doi.org/10.1016/j.brainresbull.2011.11.021>
- Garfinkel, S. N., Seth, A. K., Barrett, A. B., Suzuki, K., & Critchley, H. (2015). Knowing your own heart: distinguishing interoceptive accuracy from interoceptive awareness. *Biological Psychology*, 104, 65-74.
- Garfinkel, S. N., Tiley, C., O'Keefe, S., Harrison, N. A., Seth, A. K., & Critchley, H. D. (2016). Discrepancies between dimensions of interoception in autism: Implications for emotion and anxiety. *Biological Psychology*, 114, 117-126.
- Garner, D. M. (1991). *The Eating Disorder Inventory-2 professional manual*. Psychological Assessment Resources.
- Garner, D. M., & Bemis, K. M. (1982). A cognitive-behavioral approach to anorexia nervosa. *Cognitive therapy and research*, 6, 123-150.
- Geerling, J. C., Shin, J. W., Chimenti, P. C., & Loewy, A. D. (2010, May 1). Paraventricular hypothalamic nucleus: axonal projections to the brainstem. *J Comp Neurol*, 518(9), 1460-1499. <https://doi.org/10.1002/cne.22283>
- Ghaziri, J., Tsucholka, A., Girard, G., Boucher, O., Houde, J. C., Descoteaux, M., Obaid, S., Gilbert, G., Rouleau, I., & Nguyen, D. K. (2018, Jun 5). Subcortical structural connectivity of insular subregions. *Sci Rep*, 8(1), 8596. <https://doi.org/10.1038/s41598-018-26995-0>
- Ghaziri, J., Tsucholka, A., Girard, G., Houde, J. C., Boucher, O., Gilbert, G., Descoteaux, M., Lippé, S., Rainville, P., & Nguyen, D. K. (2017, Feb 1). The Corticocortical Structural Connectivity of the Human Insula. *Cereb Cortex*, 27(2), 1216-1228. <https://doi.org/10.1093/cercor/bhv308>
- Glendinning, J. I., Beltran, F., Benton, L., Cheng, S., Gieseke, J., Gillman, J., & Spain, H. N. (2010, Nov). Taste does not determine daily intake of dilute sugar solutions in mice. *Am J Physiol Regul Integr Comp Physiol*, 299(5), R1333-1341. <https://doi.org/10.1152/ajpregu.00331.2010>
- Goldstone, A. P., Prechtl de Hernandez, C. G., Beaver, J. D., Muhammed, K., Croese, C., Bell, G., Durighel, G., Hughes, E., Waldman, A. D., Frost, G., & Bell, J. D. (2009, Oct). Fasting biases brain reward

- systems towards high-calorie foods. *Eur J Neurosci*, 30(8), 1625-1635.  
<https://doi.org/10.1111/j.1460-9568.2009.06949.x>
- Gottfried, J. A., O'Doherty, J., & Dolan, R. J. (2003). Encoding predictive reward value in human amygdala and orbitofrontal cortex. *Science*, 301(5636), 1104-1107.  
<https://doi.org/10.1126/science.1087919>
- Goulas, A., Uylings, H. B., & Stiers, P. (2014, May). Mapping the hierarchical layout of the structural network of the macaque prefrontal cortex. *Cereb Cortex*, 24(5), 1178-1194.  
<https://doi.org/10.1093/cercor/bhs399>
- Goulden, N., Khusnulina, A., Davis, N. J., Bracewell, R. M., Bokde, A. L., McNulty, J. P., & Mullins, P. G. (2014, Oct 1). The salience network is responsible for switching between the default mode network and the central executive network: replication from DCM. *Neuroimage*, 99, 180-190.  
<https://doi.org/10.1016/j.neuroimage.2014.05.052>
- Grabenhorst, F., & Rolls, E. T. (2014, 2014/06/01). The representation of oral fat texture in the human somatosensory cortex. *Human Brain Mapping*, 35(6), 2521-2530.  
<https://doi.org/10.1002/hbm.22346>
- Griffiths, D., Derbyshire, S., Stenger, A., & Resnick, N. (2005). Brain control of normal and overactive bladder. *The Journal of urology*, 174(5), 1862-1867.
- Griffiths, D., & Tadic, S. D. (2008). Bladder control, urgency, and urge incontinence: evidence from functional brain imaging. *Neurourology and Urodynamics: Official Journal of the International Continence Society*, 27(6), 466-474.
- Haaranen, M., Scuppa, G., Tambalo, S., Järvi, V., Bertozzi, S. M., Armirotti, A., Sommer, W. H., Bifone, A., & Hyytiä, P. (2020, May 18). Anterior insula stimulation suppresses appetitive behavior while inducing forebrain activation in alcohol-preferring rats. *Transl Psychiatry*, 10(1), 150.  
<https://doi.org/10.1038/s41398-020-0833-7>
- Haase, L., Cerf-Ducastel, B., Buracas, G., & Murphy, C. (2007, Jan 15). On-line psychophysical data acquisition and event-related fMRI protocol optimized for the investigation of brain activation in response to gustatory stimuli. *J Neurosci Methods*, 159(1), 98-107.  
<https://doi.org/10.1016/j.jneumeth.2006.07.009>
- Haase, L., Cerf-Ducastel, B., & Murphy, C. (2009). Cortical activation in response to pure taste stimuli during the physiological states of hunger and satiety. *Neuroimage*, 44(3), 1008-1021.  
<https://doi.org/10.1016/j.neuroimage.2008.09.044>
- Hall, K. D., Ayuketah, A., Brychta, R., Cai, H., Cassimatis, T., Chen, K. Y., Chung, S. T., Costa, E., Courville, A., Darcey, V., Fletcher, L. A., Forde, C. G., Gharib, A. M., Guo, J., Howard, R., Joseph, P. V., McGehee, S., Ouwerkerk, R., Raisinger, K., Rozga, I., Stagliano, M., Walter, M., Walter, P. J., Yang, S., & Zhou, M. (2019, Jul 2). Ultra-Processed Diets Cause Excess Calorie Intake and Weight Gain: An Inpatient Randomized Controlled Trial of Ad Libitum Food Intake. *Cell Metab*, 30(1), 67-77.e63.  
<https://doi.org/10.1016/j.cmet.2019.05.008>

- Han, W., Tellez, L. A., Perkins, M. H., Perez, I. O., Qu, T., Ferreira, J., Ferreira, T. L., Quinn, D., Liu, Z. W., Gao, X. B., Kaelberer, M. M., Bohórquez, D. V., Shammah-Lagnado, S. J., de Lartigue, G., & de Araujo, I. E. (2018, Oct 18). A Neural Circuit for Gut-Induced Reward. *Cell*, *175*(3), 665-678.e623. <https://doi.org/10.1016/j.cell.2018.08.049>
- Hanamori, T., Kunitake, T., Kato, K., & Kannan, H. (1998). Responses of neurons in the insular cortex to gustatory, visceral, and nociceptive stimuli in rats. *Journal of Neurophysiology*, *79*(5), 2535-2545. <https://doi.org/10.1152/jn.1998.79.5.2535>
- Harris, D. J., Arthur, T., Vine, S. J., Liu, J., Abd Rahman, H. R., Han, F., & Wilson, M. R. (2022, 2022/12/21). Task-evoked pupillary responses track precision-weighted prediction errors and learning rate during interceptive visuomotor actions. *Scientific Reports*, *12*(1), 22098. <https://doi.org/10.1038/s41598-022-26544-w>
- Harris, G. C., & Aston-Jones, G. (2006, 2006/10/01/). Arousal and reward: a dichotomy in orexin function. *Trends in Neurosciences*, *29*(10), 571-577. <https://doi.org/10.1016/j.tins.2006.08.002>
- Harsay, H. A., Spaan, M., Wijnen, J. G., & Ridderinkhof, K. R. (2012). Error awareness and salience processing in the oddball task: shared neural mechanisms. *Front Hum Neurosci*, *6*, 246. <https://doi.org/10.3389/fnhum.2012.00246>
- Heatherington, T. F., Kozlowski, L. T., Frecker, R. C., & Fagerstrom, K.-O. (1991). The Fagerström Test for Nicotine Dependence: a revision of the Fagerstrom Tolerance Questionnaire. *British Journal of Addiction*, *86*, 1119-1127.
- Hebben, N., Corkin, S., Eichenbaum, H., & Shedlack, K. (1985). Diminished ability to interpret and report internal states after bilateral medial temporal resection: case H.M. *Behavioral Neuroscience*, *99*(6), 1031-1039. <https://doi.org/10.1037//0735-7044.99.6.1031>
- Hébert-Seropian, B., Boucher, O., Citherlet, D., Roy-Côté, F., Gravel, V., & Bouthillier, A., . (2021). Decreased self-reported appetite following insular cortex resection in patients with epilepsy. *Appetite*. <https://doi.org/10.1016/j.appet.2021.105479>
- Hébert-Seropian, B., Boucher, O., Jutras-Aswad, D., & Nguyen, D. K. (2021, Aug). Uncommon case of complete loss of hunger following an isolated left insular stroke. *Neurocase*, *27*(4), 349-353. <https://doi.org/10.1080/13554794.2021.1966044>
- Hébert-Seropian, B., Boucher, O., Sénéchal, C., Rouleau, I., Bouthillier, A., Lepore, F., & Nguyen, D. K. (2017). Does unilateral insular resection disturb personality? A study with epileptic patients. *Journal of Clinical Neuroscience*, *43*, 121-125. <https://doi.org/10.1016/j.jocn.2017.04.001>
- Herbert, B. M., Herbert, C., Pollatos, O., Weimer, K., Enck, P., Sauer, H., & Zipfel, S. (2012, 2012/01/01/). Effects of short-term food deprivation on interoceptive awareness, feelings and autonomic cardiac activity. *Biological Psychology*, *89*(1), 71-79. <https://doi.org/10.1016/j.biopsycho.2011.09.004>
- Ho, C.-Y., & Berridge, K. C. (2014). Excessive disgust caused by brain lesions or temporary inactivations: mapping hotspots of the nucleus accumbens and ventral pallidum. *European Journal of Neuroscience*, *40*(10), 3556-3572. <https://doi.org/10.1111/ejn.12720>

- Ho, C. Y., & Berridge, K. C. (2013, Aug). An orexin hotspot in ventral pallidum amplifies hedonic 'liking' for sweetness. *Neuropsychopharmacology*, 38(9), 1655-1664. <https://doi.org/10.1038/npp.2013.62>
- Hodge, R. D., Miller, J. A., Novotny, M., Kalmbach, B. E., Ting, J. T., Bakken, T. E., Aevermann, B. D., Barkan, E. R., Berkowitz-Cerasano, M. L., Cobbs, C., Diez-Fuertes, F., Ding, S.-L., McCarrison, J., Schork, N. J., Shehata, S. I., Smith, K. A., Sunkin, S. M., Tran, D. N., Venepally, P., Yanny, A. M., Steemers, F. J., Phillips, J. W., Bernard, A., Koch, C., Lasken, R. S., Scheuermann, R. H., & Lein, E. S. (2020, 2020/03/03). Transcriptomic evidence that von Economo neurons are regionally specialized extratelencephalic-projecting excitatory neurons. *Nature Communications*, 11(1), 1172. <https://doi.org/10.1038/s41467-020-14952-3>
- Hodson, R., Mehta, M., & Smith, R. (2024, Feb). The empirical status of predictive coding and active inference. *Neurosci Biobehav Rev*, 157, 105473. <https://doi.org/10.1016/j.neubiorev.2023.105473>
- Hoefling, A., Likowski, K. U., Deutsch, R., Häfner, M., Seibt, B., Mühlberger, A., Weyers, P., & Strack, F. (2009, Feb). When hunger finds no fault with moldy corn: food deprivation reduces food-related disgust. *Emotion*, 9(1), 50-58. <https://doi.org/10.1037/a0014449>
- Holman, G. L. (1969, Nov). Intra gastric reinforcement effect. *J Comp Physiol Psychol*, 69(3), 432-441. <https://doi.org/10.1037/h0028233>
- Holst, J. J. (2007, 2007/10/01). The Physiology of Glucagon-like Peptide 1. *Physiological Reviews*, 87(4), 1409-1439. <https://doi.org/10.1152/physrev.00034.2006>
- Holtz, K., Pané-Farré, C. A., Wendt, J., Lotze, M., & Hamm, A. O. (2012, 2012/07/16/). Brain activation during anticipation of interoceptive threat. *Neuroimage*, 61(4), 857-865. <https://doi.org/10.1016/j.neuroimage.2012.03.019>
- Hsu, L. N., Hu, J. C., Chen, P. Y., Lee, W. C., & Chuang, Y. C. (2022, Aug 12). Metabolic Syndrome and Overactive Bladder Syndrome May Share Common Pathophysiologies. *Biomedicine*, 10(8). <https://doi.org/10.3390/biomedicine10081957>
- Hubbard, R. W., Sandick, B. L., Matthew, W. T., Francesconi, R. P., Sampson, J. B., Durkot, M. J., Maller, O., & Engell, D. B. (1984). Voluntary dehydration and alliesthesia for water. *Journal of Applied Physiology*, 57(3), 868-873. <https://doi.org/10.1152/jappl.1984.57.3.868>
- Hutton, J. L., Baracos, V. E., & Wismer, W. V. (2007). Chemosensory Dysfunction Is a Primary Factor in the Evolution of Declining Nutritional Status and Quality of Life in Patients With Advanced Cancer. *Journal of Pain and Symptom Management*, 33(2), 156-165. <https://doi.org/10.1016/j.jpainsymman.2006.07.017>
- Ibañez, A., Gleichgerrcht, E., & Manes, F. (2010). Clinical effects of insular damage in humans. *Brain Structure and Function*, 214(5-6), 397-410. <https://doi.org/10.1007/s00429-010-0256-y>

- Ibrahim, C., Rubin-Kahana, D. S., Pushparaj, A., Musiol, M., Blumberger, D. M., Daskalakis, Z. J., Zangen, A., & Le Foll, B. (2019). The Insula: A Brain Stimulation Target for the Treatment of Addiction. *Front Pharmacol*, *10*, 720. <https://doi.org/10.3389/fphar.2019.00720>
- Ibrahim, C., Tang, V. M., Blumberger, D. M., Malik, S., Tyndale, R. F., Trevizol, A. P., Barr, M. S., Daskalakis, Z. J., Zangen, A., & Le Foll, B. (2023, Sep-Oct). Efficacy of insula deep repetitive transcranial magnetic stimulation combined with varenicline for smoking cessation: A randomized, double-blind, sham controlled trial. *Brain Stimul*, *16*(5), 1501-1509. <https://doi.org/10.1016/j.brs.2023.10.002>
- Ikemoto, S. (2007, Nov). Dopamine reward circuitry: two projection systems from the ventral midbrain to the nucleus accumbens-olfactory tubercle complex. *Brain Res Rev*, *56*(1), 27-78. <https://doi.org/10.1016/j.brainresrev.2007.05.004>
- Ikui, A. (2002). A review of objective measures of gustatory function. *Acta Otolaryngol Suppl*(546), 60-68. <https://doi.org/10.1080/00016480260046427>
- Isnard, J., Guénot, M., Sindou, M., & Mauguière, F. (2004). Clinical manifestations of insular lobe seizures: A stereo-electroencephalographic study. *Epilepsia*, *45*(9), 1079-1090.
- Jacquemot, A., & Park, R. (2020). The Role of Interoception in the Pathogenesis and Treatment of Anorexia Nervosa: A Narrative Review. *Front Psychiatry*, *11*, 281. <https://doi.org/10.3389/fpsy.2020.00281>
- Jakab, A., Molnár, P. P., Bogner, P., Béres, M., & Berényi, E. L. (2012, 2012/07/01). Connectivity-based parcellation reveals interhemispheric differences in the insula. *Brain Topography*, *25*(3), 264-271. <https://doi.org/10.1007/s10548-011-0205-y>
- Jallon, P., & Picard, F. (2001). Bodyweight gain and anticonvulsants: a comparative review *Drug Safety*, *24*(13), 969-978. <https://doi.org/10.2165/00002018-200124130-00004>
- James, P. T., Leach, R., Kalamara, E., & Shayeghi, M. (2001). The Worldwide Obesity Epidemic. *Obesity Research*, *9*(S11), 228S-233S. <https://doi.org/10.1038/oby.2001.123>
- Janak, P. H., & Tye, K. M. (2015, 2015/01/01). From circuits to behaviour in the amygdala. *Nature*, *517*(7534), 284-292. <https://doi.org/10.1038/nature14188>
- Jarero-Basulto, J. J., Gasca-Martínez, Y., Rivera-Cervantes, M. C., Ureña-Guerrero, M. E., Feria-Velasco, A. I., & Beas-Zarate3, C. (2018). Interactions Between Epilepsy and Plasticity. *Pharmaceuticals*, *11*(1), 17. <https://doi.org/10.3390/ph11010017>
- Kadohisa, M., Rolls, E. T., & Verhagen, J. V. (2004, 2004/01/01). Orbitofrontal cortex: neuronal representation of oral temperature and capsaicin in addition to taste and texture. *Neuroscience*, *127*(1), 207-221. <https://doi.org/10.1016/j.neuroscience.2004.04.037>
- Kaplan, A. S., & Garfinkel, P. E. (1999, Sep). Difficulties in treating patients with eating disorders: a review of patient and clinician variables. *Can J Psychiatry*, *44*(7), 665-670. <https://doi.org/10.1177/070674379904400703>

- Kavia, R. B. C., Dasgupta, R., & Fowler, C. J. (2005). Functional imaging and the central control of the bladder. *Journal of Comparative Neurology*, 493(1), 27-32.
- Kaye, W. H., Wagner, A., Fudge, J. L., & Paulus, M. P. (2011). Neurocircuitry of eating disorders. *Current Topics in Behavioral Neurosciences*, 6, 37-57. [https://doi.org/10.1007/7854\\_2010\\_85](https://doi.org/10.1007/7854_2010_85).
- Kelly, C., Toro, R., Di Martino, A., Cox, C. L., Bellec, P., Castellanos, F. X., & Milham, M. P. (2012, Jul 16). A convergent functional architecture of the insula emerges across imaging modalities. *Neuroimage*, 61(4), 1129-1142. <https://doi.org/10.1016/j.neuroimage.2012.03.021>
- Kelman, L. (2004, Nov). The place of osmophobia and taste abnormalities in migraine classification: a tertiary care study of 1237 patients. *Cephalalgia*, 24(11), 940-946. <https://doi.org/10.1111/j.1468-2982.2004.00766.x>
- Kemps, E., Herman, C. P., Hollitt, S., Polivy, J., Prichard, I., & Tiggemann, M. (2016, Dec 1). Contextual cue exposure effects on food intake in restrained eaters. *Physiol Behav*, 167, 71-75. <https://doi.org/10.1016/j.physbeh.2016.09.004>
- Kennedy, J., & Dimitropoulos, A. (2014, 2014/04/01/). Influence of feeding state on neurofunctional differences between individuals who are obese and normal weight: A meta-analysis of neuroimaging studies. *Appetite*, 75, 103-109. <https://doi.org/10.1016/j.appet.2013.12.017>
- Kerr, K. L., Moseman, S. E., Avery, J. A., Bodurka, J., Zucker, N. L., & Simmons, W. K. (2016). Altered Insula Activity during Visceral Interoception in Weight-Restored Patients with Anorexia Nervosa. *Neuropsychopharmacology*, 41(2), 521-528. <https://doi.org/10.1038/npp.2015.174>
- Keiver, A., Pollatos, O., Vermeulen, N., & Grynberg, D. (2015, 2015/12/01/). Interoceptive sensitivity facilitates both antecedent- and response-focused emotion regulation strategies. *Personality and Individual Differences*, 87, 20-23. <https://doi.org/10.1016/j.paid.2015.07.014>
- Khalighinejad, N., Garrett, N., Priestley, L., Lockwood, P., & Rushworth, M. F. S. (2021, 2021/11/03). A habenula-insular circuit encodes the willingness to act. *Nature Communications*, 12(1), 6329. <https://doi.org/10.1038/s41467-021-26569-1>
- Khalsa, S. S., Craske, M. G., Li, W., Vangala, S., Strober, M., & Feusner, J. D. (2015, Nov). Altered interoceptive awareness in anorexia nervosa: Effects of meal anticipation, consumption and bodily arousal. *Int J Eat Disord*, 48(7), 889-897. <https://doi.org/10.1002/eat.22387>
- Kim, J., Zhang, X., Muralidhar, S., LeBlanc, S. A., & Tonegawa, S. (2017, Mar 22). Basolateral to Central Amygdala Neural Circuits for Appetitive Behaviors. *Neuron*, 93(6), 1464-1479.e1465. <https://doi.org/10.1016/j.neuron.2017.02.034>
- Klok, M. D., Jakobsdottir, S., & Drent, M. L. (2007). The role of leptin and ghrelin in the regulation of food intake and body weight in humans: a review. *Obesity Reviews*, 8(1), 21-34. <https://doi.org/10.1111/j.1467-789X.2006.00270.x>

- Knyahnytska, Y. O., Blumberger, D. M., Daskalakis, Z. J., Zomorodi, R., & Kaplan, A. S. (2019). Insula H-coil deep transcranial magnetic stimulation in severe and enduring anorexia nervosa (SE-AN): a pilot study. *Neuropsychiatr Dis Treat*, *15*, 2247-2256. <https://doi.org/10.2147/ndt.S207630>
- Kogo, N., & Trengove, C. (2015). Is predictive coding theory articulated enough to be testable? *Front Comput Neurosci*, *9*, 111. <https://doi.org/10.3389/fncom.2015.00111>
- Koss, M. C. (1986). Pupillary dilation as an index of central nervous system alpha 2-adrenoceptor activation. *Journal of Pharmacological Methods*, *15*(1), 1-19.
- Krettek, J. E., & Price, J. L. (1978, Mar 15). Amygdaloid projections to subcortical structures within the basal forebrain and brainstem in the rat and cat. *J Comp Neurol*, *178*(2), 225-254. <https://doi.org/10.1002/cne.901780204>
- Kringelbach, M. (2015). The pleasure of food: underlying brain mechanisms of eating and other pleasures. *Flavour*, *4*(1), 1-12.
- Kringelbach, M. L., O'Doherty, J., Rolls, E. T., & Andrews, C. (2003, Oct). Activation of the human orbitofrontal cortex to a liquid food stimulus is correlated with its subjective pleasantness. *Cereb Cortex*, *13*(10), 1064-1071. <https://doi.org/10.1093/cercor/13.10.1064>
- Kroemer, N. B., Krebs, L., Kobiella, A., Grimm, O., Vollstädt-Klein, S., Wolfensteller, U., Kling, R., Bidlingmaier, M., Zimmermann, U. S., & Smolka, M. N. (2013, Oct). (Still) longing for food: insulin reactivity modulates response to food pictures. *Hum Brain Mapp*, *34*(10), 2367-2380. <https://doi.org/10.1002/hbm.22071>
- Kucyi, A., & Parvizi, J. (2020, Aug 5). Pupillary Dynamics Link Spontaneous and Task-Evoked Activations Recorded Directly from Human Insula. *J Neurosci*, *40*(32), 6207-6218. <https://doi.org/10.1523/jneurosci.0435-20.2020>
- Kurth, F., Eickhoff, S. B., Schleicher, A., Hoemke, L., Zilles, K., & Amunts, K. (2010, Jun). Cytoarchitecture and probabilistic maps of the human posterior insular cortex. *Cereb Cortex*, *20*(6), 1448-1461. <https://doi.org/10.1093/cercor/bhp208>
- Kurth, F., Zilles, K., Fox, P. T., Laird, A. R., & Eickhoff, S. B. (2010, Jun). A link between the systems: functional differentiation and integration within the human insula revealed by meta-analysis. *Brain Struct Funct*, *214*(5-6), 519-534. <https://doi.org/10.1007/s00429-010-0255-z>
- Kusumoto-Yoshida, I., Liu, H., Chen, B. T., Fontanini, A., & Bonci, A. (2015). Central role for the insular cortex in mediating conditioned responses to anticipatory cues. *Proceedings of the National Academy of Sciences*, *112*(4), 1190-1195. <https://doi.org/10.1073/pnas.1416573112>
- Lachaux, J. P., Rudrauf, D., & Kahane, P. (2003, Jul-Nov). Intracranial EEG and human brain mapping. *J Physiol Paris*, *97*(4-6), 613-628. <https://doi.org/10.1016/j.jphysparis.2004.01.018>
- Lauffs, M. M., Geoghan, S. A., Favrod, O., Herzog, M. H., & Preuschoff, K. (2020, 2020/07/01/). Risk prediction error signaling: A two-component response? *Neuroimage*, *214*, 116766. <https://doi.org/10.1016/j.neuroimage.2020.116766>

- Lavagnino, L., Mwangi, B., Cao, B., Shott, M. E., Soares, J. C., & Frank, G. K. W. (2018, Mar). Cortical thickness patterns as state biomarker of anorexia nervosa. *Int J Eat Disord*, *51*(3), 241-249. <https://doi.org/10.1002/eat.22828>
- Leppanen, J., Brown, D., McLinden, H., Williams, S., & Tchanturia, K. (2022). The Role of Emotion Regulation in Eating Disorders: A Network Meta-Analysis Approach. *Front Psychiatry*, *13*, 793094. <https://doi.org/10.3389/fpsy.2022.793094>
- Levine, D. N. (2007, Feb 15). Sherrington's "The Integrative action of the nervous system": a centennial appraisal. *J Neurol Sci*, *253*(1-2), 1-6. <https://doi.org/10.1016/j.jns.2006.12.002>
- Li, Y., Zhang, T., Li, W., Zhang, J., Jin, Z., & Li, L. (2020, Mar). Linking brain structure and activation in anterior insula cortex to explain the trait empathy for pain. *Hum Brain Mapp*, *41*(4), 1030-1042. <https://doi.org/10.1002/hbm.24858>
- Little, T. J., Horowitz, M., & Feinle-Bisset, C. (2005, Nov). Role of cholecystokinin in appetite control and body weight regulation. *Obes Rev*, *6*(4), 297-306. <https://doi.org/10.1111/j.1467-789X.2005.00212.x>
- Liu, S., Cai, W., Liu, S., Zhang, F., Fulham, M., Feng, D., Pujol, S., & Kikinis, R. (2015, Sep). Multimodal neuroimaging computing: the workflows, methods, and platforms. *Brain Inform*, *2*(3), 181-195. <https://doi.org/10.1007/s40708-015-0020-4>
- Livneh, Y., Ramesh, R. N., Burgess, C. R., Levandowski, K. M., Madara, J. C., Fenselau, H., Goldey, G. J., Diaz, V. E., Jikomes, N., Resch, J. M., Lowell, B. B., & Andermann, M. L. (2017). Homeostatic circuits selectively gate food cue responses in insular cortex. *Nature*, *546*(7660), 611-616. <https://doi.org/10.1038/nature22375>
- Livneh, Y., Sugden, A. U., Madara, J. C., Essner, R. A., Flores, V. I., Sugden, L. A., Resch, J. M., Lowell, B. B., & Andermann, M. L. (2020, Mar 18). Estimation of Current and Future Physiological States in Insular Cortex. *Neuron*, *105*(6), 1094-1111.e1010. <https://doi.org/10.1016/j.neuron.2019.12.027>
- Lopez-Calderon, J., & Luck, S. J. (2014, 2014-April-14). ERPLAB: an open-source toolbox for the analysis of event-related potentials [Technology Report]. *Frontiers in Human Neuroscience*, *8*. <https://doi.org/10.3389/fnhum.2014.00213>
- Lopez-Larson, M. P., Bogorodzki, P., Rogowska, J., McGlade, E., King, J. B., Terry, J., & Yurgelun-Todd, D. (2011, Jun 20). Altered prefrontal and insular cortical thickness in adolescent marijuana users. *Behav Brain Res*, *220*(1), 164-172. <https://doi.org/10.1016/j.bbr.2011.02.001>
- Lovero, K. L., Simmons, A. N., Aron, J. L., & Paulus, M. P. (2009, Apr 15). Anterior insular cortex anticipates impending stimulus significance. *Neuroimage*, *45*(3), 976-983. <https://doi.org/10.1016/j.neuroimage.2008.12.070>
- Luck, S. J. (2014). *An Introduction to the Event-Related Potential Technique, second edition*. MIT Press. <https://books.google.ca/books?id=SzavAwAAQBAJ>



- Malik, S., McGlone, F., Bedrossian, D., & Dagher, A. (2008). Ghrelin modulates brain activity in areas that control appetitive behavior. *Cell Metabolism*, 7(5), 400-409. <https://doi.org/10.1016/j.cmet.2008.03.007>
- Martin, E., Dourish, C. T., Rotshtein, P., Spetter, M. S., & Higgs, S. (2019, 2019/12/01/). Interoception and disordered eating: A systematic review. *Neuroscience & Biobehavioral Reviews*, 107, 166-191. <https://doi.org/10.1016/j.neubiorev.2019.08.020>
- Maxwell, M. A., & Cole, D. A. (2009, Apr). Weight change and appetite disturbance as symptoms of adolescent depression: toward an integrative biopsychosocial model. *Clin Psychol Rev*, 29(3), 260-273. <https://doi.org/10.1016/j.cpr.2009.01.007>
- Mazzola, L., Royet, J. P., Catenoix, H., Montavont, A., Isnard, J., & Mauguière, F. (2017). Gustatory and olfactory responses to stimulation of the human insula. *Annals of Neurology*, 82(3), 360-370. <https://doi.org/10.1002/ana.25010>
- Medalla, M., & Barbas, H. (2014). Specialized prefrontal "auditory fields": organization of primate prefrontal-temporal pathways. *Front Neurosci*, 8, 77. <https://doi.org/10.3389/fnins.2014.00077>
- Mehta, S., Melhorn, S. J., Smeraglio, A., Tyagi, V., Grabowski, T., Schwartz, M. W., & Schur, E. A. (2012, Nov). Regional brain response to visual food cues is a marker of satiety that predicts food choice. *Am J Clin Nutr*, 96(5), 989-999. <https://doi.org/10.3945/ajcn.112.042341>
- Messina, G., De Luca, V., Viggiano, A., Ascione, A., Iannaccone, T., Chieffi, S., & Monda, M. (2013). Autonomic nervous system in the control of energy balance and body weight: personal contributions. *Neurology Research International*, 2013, 639280-639280. <https://doi.org/10.1155/2013/639280>
- Mesulam, M.-M., & Mufson, E. J. (1985). The Insula of Reil in Man and Monkey. In A. Peters & E. G. Jones (Eds.), *Association and Auditory Cortices* (pp. 179-226). Springer US. [https://doi.org/10.1007/978-1-4757-9619-3\\_5](https://doi.org/10.1007/978-1-4757-9619-3_5)
- Mesulam, M. M., & Mufson, E. J. (1982, Nov 20). Insula of the old world monkey. III: Efferent cortical output and comments on function. *J Comp Neurol*, 212(1), 38-52. <https://doi.org/10.1002/cne.902120104>
- Millidge, B., Seth, A. K., & Buckley, C. L. (2021). Predictive Coding: a Theoretical and Experimental Review. *ArXiv, abs/2107.12979*.
- Mirchi, N., Warsi, N. M., Zhang, F., Wong, S. M., Suresh, H., Mithani, K., Erdman, L., & Ibrahim, G. M. (2022). Decoding Intracranial EEG With Machine Learning: A Systematic Review. *Front Hum Neurosci*, 16, 913777. <https://doi.org/10.3389/fnhum.2022.913777>
- Morales, I., & Berridge, K. (2018). Optogenetic stimulation of the orbitofrontal cortex enhances food "liking" vs "wanting. *Neurosci. Meet. Plan. Soc. Neurosci*, 600.
- Morales, I., & Berridge, K. C. (2020). 'Liking' and 'wanting' in eating and food reward: Brain mechanisms and clinical implications. *Physiology & Behavior*, 227, 113152. <https://doi.org/10.1016/j.physbeh.2020.113152>

- Moro, V., Pacella, V., Scandola, M., Besharati, S., Rossato, E., Jenkinson, P. M., & Fotopoulou, A. (2023, Jan 5). A fronto-insular-parietal network for the sense of body ownership. *Cereb Cortex*, 33(3), 512-522. <https://doi.org/10.1093/cercor/bhac081>
- Murdaugh, D. L., Cox, J. E., Cook, E. W., 3rd, & Weller, R. E. (2012, Feb 1). fMRI reactivity to high-calorie food pictures predicts short- and long-term outcome in a weight-loss program. *Neuroimage*, 59(3), 2709-2721. <https://doi.org/10.1016/j.neuroimage.2011.10.071>
- Naqvi, N. H., & Bechara, A. (2010). The insula and drug addiction: an interoceptive view of pleasure, urges, and decision-making. *Brain Structure and Function*, 214(0), 435-450. <https://doi.org/10.1007/s00429-010-0268-7>
- Naqvi, N. H., Gaznick, N., Tranel, D., & Bechara, A. (2014, May). The insula: a critical neural substrate for craving and drug seeking under conflict and risk. *Ann N Y Acad Sci*, 1316, 53-70. <https://doi.org/10.1111/nyas.12415>
- Naqvi, N. H., Rudrauf, D., Damasio, H., & Bechara, A. (2007). Damage to the insula disrupts addiction to cigarette smoking. *Science*, 315(5811), 531-534. <https://doi.org/10.1126/science.1135926>
- Nasreddine, Z. S., Phillips, N. A., Bédirian, V., Charbonneau, S., Whitehead, V., Collin, I., Cummings, J. L., & Chertkow, H. (2005). The Montreal Cognitive Assessment, MoCA: a brief screening tool for mild cognitive impairment. *Journal of American Geriatrics Society*, 53(4), 695-699. <https://doi.org/10.1111/j.1532-5415.2005.53221.x>
- Nauck, M. A., Quast, D. R., Wefers, J., & Meier, J. J. (2021, 2021/04/01/). GLP-1 receptor agonists in the treatment of type 2 diabetes – state-of-the-art. *Molecular Metabolism*, 46, 101102. <https://doi.org/10.1016/j.molmet.2020.101102>
- Nguyen, D. K., Nguyen, D. B., Malak, R., & Bouthillier, A., . (2009). Insular cortex epilepsy: An overview. *Canadian Journal of Neurological Sciences*, 36(Suppl 2), S58-S62.
- Nguyen, D. K., Nguyen, D. B., Malak, R., Leroux, J. M., Carmant, L., Saint-Hilaire, J. M., Giard, N., Cossette, P., & Bouthillier, A. (2009, Mar). Revisiting the role of the insula in refractory partial epilepsy. *Epilepsia*, 50(3), 510-520. <https://doi.org/10.1111/j.1528-1167.2008.01758.x>
- Nitschke, J. B., Dixon, G. E., Sarinopoulos, I., Short, S. J., Cohen, J. D., Smith, E. E., Kosslyn, S. M., Rose, R. M., & Davidson, R. J. (2006). Altering expectancy dampens neural response to aversive taste in primary taste cortex. *Nature Neuroscience*, 9(3), 435-442. <https://doi.org/10.1038/nn1645>
- Nunn, K., Frampton, I., Fuglset, T. S., Törzsök-Sonnevend, M., & Lask, B. (2011). Anorexia nervosa and the insula. *Medical Hypotheses*, 76(3), 353-357. <https://doi.org/10.1016/j.mehy.2010.10.038>
- Oldershaw, A., Lavender, T., Sallis, H., Stahl, D., & Schmidt, U. (2015, Jul). Emotion generation and regulation in anorexia nervosa: a systematic review and meta-analysis of self-report data. *Clin Psychol Rev*, 39, 83-95. <https://doi.org/10.1016/j.cpr.2015.04.005>

- Ongür, D., & Price, J. L. (2000, Mar). The organization of networks within the orbital and medial prefrontal cortex of rats, monkeys and humans. *Cereb Cortex*, 10(3), 206-219. <https://doi.org/10.1093/cercor/10.3.206>
- Oppenheimer, S. M., & Cechetto, D. (2016). The Insular Cortex and the Regulation of Cardiac Function. *Comprehensive Physiology*, 6(2), 1081-1133. <https://doi.org/10.1002/cphy.c140076>
- Oppenheimer, S. M., Gelb, A., Girvin, J. P., & Hachinski, V. C. (1992). Cardiovascular effects of human insular cortex stimulation. *Neurology*, 42(9), 1727-1732.
- Oppenheimer, S. M., Kedem, G., & Martin, W. M. (1996). Left-insular cortex lesions perturb cardiac autonomic tone in humans. *Clinical Autonomic Research*, 6(3), 131-140. <https://doi.org/10.1007/BF02281899>
- Otterbring, T., Folwarczny, M., & Gidlöf, K. (2023, 2023/01/01/). Hunger effects on option quality for hedonic and utilitarian food products. *Food Quality and Preference*, 103, 104693. <https://doi.org/10.1016/j.foodqual.2022.104693>
- Page, K. A., Seo, D., Belfort-DeAguiar, R., Lacadie, C., Dzuira, J., Naik, S., Amarnath, S., Constable, R. T., Sherwin, R. S., & Sinha, R. (2011, Oct). Circulating glucose levels modulate neural control of desire for high-calorie foods in humans. *J Clin Invest*, 121(10), 4161-4169. <https://doi.org/10.1172/jci57873>
- Paulus, M. P., & Khalsa, S. S. (2021, 2021/08/01). When You Don't Feel Right Inside: Homeostatic Dysregulation and the Mid-Insular Cortex in Psychiatric Disorders. *American Journal of Psychiatry*, 178(8), 683-685. <https://doi.org/10.1176/appi.ajp.2021.21060622>
- Paulus, M. P., Tapert, S. F., & Schulteis, G. (2009). The role of interoception and alliesthesia in addiction. *Pharmacology Biochemistry and Behavior*, 94(1), 1-7.
- Peciña, S., & Berridge, K. C. (2005, Dec 14). Hedonic hot spot in nucleus accumbens shell: where do mu-opioids cause increased hedonic impact of sweetness? *J Neurosci*, 25(50), 11777-11786. <https://doi.org/10.1523/jneurosci.2329-05.2005>
- Pelchat, M. L., Johnson, A., Chan, R., Valdez, J., & Ragland, J. D. (2004). Images of desire: Food-craving activation during fMRI. *Neuroimage*, 23(4), 1486-1493. <https://doi.org/10.1016/j.neuroimage.2004.08.023>
- Penfield, W., & Faulk, M. E., Jr. (1955). The insula; further observations on its function. *Brain*, 78(4), 445-470. <https://doi.org/10.1093/brain/78.4.445>
- Penfield, W., & Rasmussen, T. (1950). The Cerebral Cortex of Man: A Clinical Study of Localization of Function. *Journal of the American Medical Association*, 144(16), 1412-1412. <https://doi.org/10.1001/jama.1950.02920160086033>
- Plata-Salamán, C. R., Smith-Swintosky, V. L., & Scott, T. R. (1996, Jun). Gustatory neural coding in the monkey cortex: mixtures. *J Neurophysiol*, 75(6), 2369-2379. <https://doi.org/10.1152/jn.1996.75.6.2369>

- Pollatos, O., Kurz, A.-L., Albrecht, J., Schreder, T., Kleemann, A. M., Schöpf, V., Kopietz, R., Wiesmann, M., & Schandry, R. (2008, 2008/12/01/). Reduced perception of bodily signals in anorexia nervosa. *Eating Behaviors*, 9(4), 381-388. <https://doi.org/10.1016/j.eatbeh.2008.02.001>
- Pollatos, O., Traut-Mattausch, E., Schroeder, H., & Schandry, R. (2007). Interoceptive awareness mediates the relationship between anxiety and the intensity of unpleasant feelings. *Journal of Anxiety Disorders*, 21(7), 931-943. <https://doi.org/10.1016/j.janxdis.2006.12.004>
- Porte, D., Jr., Baskin, D. G., & Schwartz, M. W. (2005, May). Insulin signaling in the central nervous system: a critical role in metabolic homeostasis and disease from *C. elegans* to humans. *Diabetes*, 54(5), 1264-1276. <https://doi.org/10.2337/diabetes.54.5.1264>
- Preuschoff, K., Hart, B. M., & Einhäuser, W. (2011). Pupil Dilation Signals Surprise: Evidence for Noradrenaline's Role in Decision Making. *Frontiers in Neuroscience*, 5(115). <https://doi.org/10.3389/fnins.2011.00115>
- Preuschoff, K., Quartz, S. R., & Brossaerts, P. (2008). Human insula activation reflects risk prediction errors as well as risk. *Journal of Neuroscience*, 28(11), 2745-2752. <https://doi.org/10.1523/JNEUROSCI.4286-07.2008>
- Price, A. E., Stutz, S. J., Hommel, J. D., Anastasio, N. C., & Cunningham, K. A. (2019). Anterior insula activity regulates the associated behaviors of high fat food binge intake and cue reactivity in male rats. *Appetite*, 133, 231-239. <https://doi.org/10.1016/j.appet.2018.11.011>
- Pugnaghi, M., Meletti, S., Castana, L., Francione, S., Nobili, L., Mai, R., & Tassi, L. (2011). Features of somatosensory manifestations induced by intracranial electrical stimulations of the human insula. *Clinical Neurophysiology*, 122(10), 2049-2058. <https://doi.org/10.1016/j.clinph.2011.03.013>
- Puttevils, L., Vanderhasselt, M. A., Horczak, P., & Vervaeke, M. (2021, Aug). Differences in the use of emotion regulation strategies between anorexia and bulimia nervosa: A systematic review and meta-analysis. *Compr Psychiatry*, 109, 152262. <https://doi.org/10.1016/j.comppsy.2021.152262>
- Quabs, J., Caspers, S., Schöne, C., Mohlberg, H., Bludau, S., Dickscheid, T., & Amunts, K. (2022, Oct 15). Cytoarchitecture, probability maps and segregation of the human insula. *Neuroimage*, 260, 119453. <https://doi.org/10.1016/j.neuroimage.2022.119453>
- Quadt, L., Garfinkel, S. N., Mulcahy, J. S., Larsson, D. E., Silva, M., Jones, A. M., Strauss, C., & Critchley, H. D. (2021, Sep). Interoceptive training to target anxiety in autistic adults (ADIE): A single-center, superiority randomized controlled trial. *EclinicalMedicine*, 39, 101042. <https://doi.org/10.1016/j.eclinm.2021.101042>
- Raybould, H. E. (2010, Feb 16). Gut chemosensing: interactions between gut endocrine cells and visceral afferents. *Auton Neurosci*, 153(1-2), 41-46. <https://doi.org/10.1016/j.autneu.2009.07.007>
- Rempel-Clower, N. L., & Barbas, H. (2000, Sep). The laminar pattern of connections between prefrontal and anterior temporal cortices in the Rhesus monkey is related to cortical structure and function. *Cereb Cortex*, 10(9), 851-865. <https://doi.org/10.1093/cercor/10.9.851>

- Ren, X., Ferreira, J. G., Zhou, L., Shammah-Lagnado, S. J., Yeckel, C. W., & de Araujo, I. E. (2010, Jun 9). Nutrient selection in the absence of taste receptor signaling. *J Neurosci*, *30*(23), 8012-8023. <https://doi.org/10.1523/jneurosci.5749-09.2010>
- Roberts, C. A., Giesbrecht, T., Fallon, N., Thomas, A., Mela, D. J., & Kirkham, T. C. (2020, 2020/06/01/). A Systematic Review and Activation Likelihood Estimation Meta-Analysis of fMRI Studies on Sweet Taste in Humans. *The Journal of Nutrition*, *150*(6), 1619-1630. <https://doi.org/10.1093/jn/nxaa071>
- Rodríguez, E. M., Blázquez, J. L., & Guerra, M. (2010, Apr). The design of barriers in the hypothalamus allows the median eminence and the arcuate nucleus to enjoy private milieus: the former opens to the portal blood and the latter to the cerebrospinal fluid. *Peptides*, *31*(4), 757-776. <https://doi.org/10.1016/j.peptides.2010.01.003>
- Rolls, E. T. (2006). Brain mechanisms underlying flavour and appetite. *Philosophical transactions of the Royal Society of London*, *361*(1471), 1123-1136. <https://doi.org/10.1098/rstb.2006.1852>
- Rolls, E. T. (2016). Functions of the anterior insula in taste, autonomic, and related functions. *Brain and Cognition*, *110*, 4-19. <https://doi.org/10.1016/j.bandc.2015.07.002>
- Rolls, E. T., Critchley, H. D., Browning, A. S., Hernadi, I., & Lenard, L. (1999, Feb 15). Responses to the sensory properties of fat of neurons in the primate orbitofrontal cortex. *J Neurosci*, *19*(4), 1532-1540. <https://doi.org/10.1523/jneurosci.19-04-01532.1999>
- Roquet, D., & Conti, F. (2021). Disentangling the Association between the Insula and the Autonomic Nervous System. *The Journal of Neuroscience*, *41*(14), 3051-3053. <https://doi.org/10.1523/jneurosci.2225-20.2021>
- Rothmund, Y., Preuschhof, C., Böhner, G., Bauknecht, H. C., Klingebiel, R., Flor, H., & Klapp, B. F. (2007). Differential activation of the dorsal striatum by high-calorie visual food stimuli in obese individuals. *Neuroimage*, *37*(2), 410-421. <https://doi.org/10.1016/j.neuroimage.2007.05.008>
- Roy, H. A., & Green, A. L. (2019). The Central Autonomic Network and Regulation of Bladder Function. *Front Neurosci*, *13*, 535. <https://doi.org/10.3389/fnins.2019.00535>
- Saga, Y., Ruff, C. C., & Tremblay, L. (2019, Mar). Disturbance of approach-avoidance behaviors in non-human primates by stimulation of the limbic territories of basal ganglia and anterior insula. *Eur J Neurosci*, *49*(5), 687-700. <https://doi.org/10.1111/ejn.14201>
- Sanchez-Lara, K., Sosa-Sanchez, R., Green-Renner, D., Rodríguez, C., Laviano, A., Motola-Kuba, D., & Arrieta, O. (2010). Influence of taste disorders on dietary behaviors in cancer patients under chemotherapy. *Nutrition Journal*, *9*, 15. <https://doi.org/10.1186/1475-2891-9-15>
- Saper, C. B., Chou, T. C., & Elmquist, J. K. (2002, Oct 10). The need to feed: homeostatic and hedonic control of eating. *Neuron*, *36*(2), 199-211. [https://doi.org/10.1016/s0896-6273\(02\)00969-8](https://doi.org/10.1016/s0896-6273(02)00969-8)

- Sarmet, M., Kabani, A., Maragakis, N. J., & Mehta, A. K. (2022). Appetite and quality of life in amyotrophic lateral sclerosis: A scoping review. *Muscle & Nerve*, 66(6), 653-660. <https://doi.org/10.1002/mus.27694>
- Sawada, R., Sato, W., Minemoto, K., & Fushiki, T. (2019, Nov 1). Hunger promotes the detection of high-fat food. *Appetite*, 142, 104377. <https://doi.org/10.1016/j.appet.2019.104377>
- Scharfman, H. E. (2008). Epilepsy as an Example of Neural Plasticity. *Neuroscientist*, 8(2), 154-173. <https://doi.org/10.1177/107385840200800211>
- Schienze, A., Schäfer, A., Hermann, A., & Vaitl, D. (2009). Binge-eating disorder: reward sensitivity and brain activation to images of food. *Biological Psychiatry*, 65(8). <https://doi.org/10.1016/j.biopsych.2008.09.028>
- Schneider, E., Spetter, M. S., Martin, E., Sapey, E., Yip, K. P., Manolopoulos, K. N., Tahrani, A. A., Thomas, J. M., Lee, M., Hallschmid, M., Rotshtein, P., Dourish, C. T., & Higgs, S. (2022, 2022/07/01). The effect of intranasal insulin on appetite and mood in women with and without obesity: an experimental medicine study. *International Journal of Obesity*, 46(7), 1319-1327. <https://doi.org/10.1038/s41366-022-01115-1>
- Schulz, A., Ferreira de Sá, D. S., Dierolf, A. M., Lutz, A., van Dyck, Z., Vögele, C., & Schächinger, H. (2015, May). Short-term food deprivation increases amplitudes of heartbeat-evoked potentials. *Psychophysiology*, 52(5), 695-703. <https://doi.org/10.1111/psyp.12388>
- Schwartz, M. W., Woods, S. C., Porte, D., Seeley, R. J., & Baskin, D. G. (2000, 2000/04/01). Central nervous system control of food intake. *Nature*, 404(6778), 661-671. <https://doi.org/10.1038/35007534>
- Scott, D., & Hiroi, N. (2011, Jun 1). Deconstructing craving: dissociable cortical control of cue reactivity in nicotine addiction. *Biol Psychiatry*, 69(11), 1052-1059. <https://doi.org/10.1016/j.biopsych.2011.01.023>
- Scott, T. R., Plata-Salaman, C. R., Smith, V. L., & Giza, B. K. (1991, Jan). Gustatory neural coding in the monkey cortex: stimulus intensity. *J Neurophysiol*, 65(1), 76-86. <https://doi.org/10.1152/jn.1991.65.1.76>
- Scott, T. R., & Small, D. M. (2009, Jul). The role of the parabrachial nucleus in taste processing and feeding. *Ann N Y Acad Sci*, 1170, 372-377. <https://doi.org/10.1111/j.1749-6632.2009.03906.x>
- Seeley, W. W., Menon, V., Schatzberg, A. F., Keller, J., Glover, G. H., Kenna, H., Reiss, A. L., & Greicius, M. D. (2007, Feb 28). Dissociable intrinsic connectivity networks for salience processing and executive control. *J Neurosci*, 27(9), 2349-2356. <https://doi.org/10.1523/jneurosci.5587-06.2007>
- Shiv, B., & Fedorikhin, A. (1999). Heart and Mind in Conflict: the Interplay of Affect and Cognition in Consumer Decision Making. *Journal of Consumer Research*, 26(3), 278-292. <https://doi.org/10.1086/209563>

- Shura, R. D., Hurley, R. A., & Taber, K. H. (2014). Insular Cortex: Structural and Functional Neuroanatomy. *Journal of Neuropsychiatry and Clinical Neurosciences*, 26(4), 276-282. <https://doi.org/10.1176/appi.neuropsych.260401>
- Simmons, W. K., Burrows, K., Avery, J. A., Kerr, K. L., Bodurka, J., Savage, C. R., & Drevets, W. C. (2016). Depression-Related Increases and Decreases in Appetite: Dissociable Patterns of Aberrant Activity in Reward and Interoceptive Neurocircuitry. *The American Journal of Psychiatry*, 173(4), 418-428. <https://doi.org/10.1176/appi.ajp.2015.15020162>
- Simmons, W. K., Burrows, K., Avery, J. A., Kerr, K. L., Taylor, A., Bodurka, J., Potter, W., Teague, T. K., & Drevets, W. C. (2020, Jul). Appetite changes reveal depression subgroups with distinct endocrine, metabolic, and immune states. *Mol Psychiatry*, 25(7), 1457-1468. <https://doi.org/10.1038/s41380-018-0093-6>
- Simmons, W. K., & DeVile, D. C. (2017, 2017/10/01/). Interoceptive contributions to healthy eating and obesity. *Current Opinion in Psychology*, 17, 106-112. <https://doi.org/10.1016/j.copsyc.2017.07.001>
- Simmons, W. K., Martin, A., & Barsalou, L. W. (2005). Pictures of appetizing foods activate gustatory cortices for taste and reward. *Cerebral Cortex*, 15(10), 1602-1608. <https://doi.org/10.1093/cercor/bhi038>
- Simmons, W. K., Rapuano, K. M., Kallman, S. J., Ingeholm, J. E., Miller, B., Gotts, S. J., Avery, J. A., Hall, K. D., & Martin, A. (2013). Category-specific integration of homeostatic signals in caudal but not rostral human insula. *Nature Neuroscience*, 16(11), 1551-1552. <https://doi.org/10.1038/nn.3535>
- Small, D. M. (2010, Jun). Taste representation in the human insula. *Brain Struct Funct*, 214(5-6), 551-561. <https://doi.org/10.1007/s00429-010-0266-9>
- Small, D. M., Gregory, M. D., Mak, Y. E., Gitelman, D., Mesulam, M. M., & Parrish, T. (2003, 2003/08/14/). Dissociation of Neural Representation of Intensity and Affective Valuation in Human Gustation. *Neuron*, 39(4), 701-711. [https://doi.org/10.1016/S0896-6273\(03\)00467-7](https://doi.org/10.1016/S0896-6273(03)00467-7)
- Small, D. M., Jones-Gotman, M., & Dagher, A. (2003, Aug). Feeding-induced dopamine release in dorsal striatum correlates with meal pleasantness ratings in healthy human volunteers. *Neuroimage*, 19(4), 1709-1715. [https://doi.org/10.1016/S1053-8119\(03\)00253-2](https://doi.org/10.1016/S1053-8119(03)00253-2)
- Small, D. M., & Prescott, J. (2005). Odor/taste integration and the perception of flavor. *Experimental Brain Research*, 166(3-4), 345-357. <https://doi.org/10.1007/s00221-005-2376-9>
- Small, D. M., Zald, D. H., Jones-Gotman, M., Zatorre, R. J., Pardo, J. V., Frey, S., & Petrides, M. (1999). Human cortical gustatory areas: a review of functional neuroimaging data. *NeuroReport*, 10(1), 7-14. <https://doi.org/10.1097/00001756-199901180-00002>
- Small, D. M., Zatorre, R. J., Dagher, A., Evans, A. C., & Jones-Gotman, M. (2001). Changes in brain activity related to eating chocolate: from pleasure to aversion. *Brain*, 124(Pt 9), 1720-1733. <https://doi.org/10.1093/brain/124.9.1720>

- Smink, F. R., van Hoeken, D., & Hoek, H. W. (2012, Aug). Epidemiology of eating disorders: incidence, prevalence and mortality rates. *Curr Psychiatry Rep*, 14(4), 406-414. <https://doi.org/10.1007/s11920-012-0282-y>
- Smith-Swintosky, V. L., Plata-Salaman, C. R., & Scott, T. R. (1991, Oct). Gustatory neural coding in the monkey cortex: stimulus quality. *J Neurophysiol*, 66(4), 1156-1165. <https://doi.org/10.1152/jn.1991.66.4.1156>
- Sobell, L. C., Kwan, E., & Sobell, M. B. (1995). Reliability of a drug history questionnaire (DHQ). *Addictive Behaviors*, 20(2), 233-241. [https://doi.org/10.1016/0306-4603\(94\)00071-9](https://doi.org/10.1016/0306-4603(94)00071-9)
- Spence, C., Motoki, K., & Petit, O. (2022, 2022/12/01/). Factors influencing the visual deliciousness / eye-appeal of food. *Food Quality and Preference*, 102, 104672. <https://doi.org/10.1016/j.foodqual.2022.104672>
- Spetter, M. S., Malekshahi, R., Birbaumer, N., Lührs, M., van der Veer, A. H., Scheffler, K., Spuckti, S., Preissl, H., Veit, R., & Hallschmid, M. (2017, 2017/05/01/). Volitional regulation of brain responses to food stimuli in overweight and obese subjects: A real-time fMRI feedback study. *Appetite*, 112, 188-195. <https://doi.org/10.1016/j.appet.2017.01.032>
- Sridharan, D., Levitin, D. J., & Menon, V. (2008). A critical role for the right fronto-insular cortex in switching between central-executive and default-mode networks. *Proceedings of the National Academy of Sciences*, 105, 12569 - 12574.
- Stein, M. B., Simmons, A. N., Feinstein, J. S., & Paulus, M. P. (2007). Increase amygdala and insula activation during emotion processing in anxiety-prone subjects. *American Journal of Psychiatry*, 164(2), 318-327. <https://doi.org/10.1176/appi.ajp.164.2.318>
- Stephani, C., Fernandez-Baca Vaca, G., Maciunas, R., Koubeissi, M., & Lüders, H. O. (2011). Functional neuroanatomy of the insular lobe. *Brain Structure and Function*, 216(2), 137-149. <https://doi.org/10.1007/s00429-010-0296-3>
- Stern, S. A., Azevedo, E. P., Pomeranz, L. E., Doerig, K. R., Ivan, V. J., & Friedman, J. M. (2021, Jul 6). Top-down control of conditioned overconsumption is mediated by insular cortex Nos1 neurons. *Cell Metab*, 33(7), 1418-1432.e1416. <https://doi.org/10.1016/j.cmet.2021.03.001>
- Stevenson, R. J., Miller, L. A., & McGrillen, K. (2013). The lateralization of gustatory function and the flow of information from tongue to cortex. *Neuropsychologia*, 51, 1408-1416. <https://doi.org/10.1016/j.neuropsychologia.2013.04.010>
- Stevenson, R. J., Miller, L. A., & McGrillen, K. (2015). Perception of odor-induced tastes following insular cortex lesion. *Neurocase*, 21, 33-43. <https://doi.org/10.1080/13554794.2013.860175>
- Steward, T., Picó-Pérez, M., Mata, F., Martínez-Zalacaín, I., Cano, M., Contreras-Rodríguez, O., Fernández-Aranda, F., Yucel, M., Soriano-Mas, C., Verdejo-García, A., & Yuan, J. E. (2016). Emotion Regulation and Excess Weight: Impaired Affective Processing Characterized by Dysfunctional Insula Activation and Connectivity. *PLoS One*, 11(3).



- Stice, E., Burger, K., & Yokum, S. (2013a, Feb 15). Caloric deprivation increases responsivity of attention and reward brain regions to intake, anticipated intake, and images of palatable foods. *Neuroimage*, 67, 322-330. <https://doi.org/10.1016/j.neuroimage.2012.11.028>
- Stice, E., Burger, K. S., & Yokum, S. (2013b, Dec). Relative ability of fat and sugar tastes to activate reward, gustatory, and somatosensory regions. *Am J Clin Nutr*, 98(6), 1377-1384. <https://doi.org/10.3945/ajcn.113.069443>
- Stice, E., & Yokum, S. (2016). Gain in Body Fat Is Associated with Increased Striatal Response to Palatable Food Cues, whereas Body Fat Stability Is Associated with Decreased Striatal Response. *The Journal of neuroscience : the official journal of the Society for Neuroscience*, 36(26), 6949-6956. <https://doi.org/10.1523/JNEUROSCI.4365-15.2016>
- Strigo, I. A., Matthews, S. C., & Simmons, A. N. (2010). Right anterior insula hypoactivity during anticipation of homeostatic shifts in major depressive disorder. *Psychosomatic Medicine*, 72(3), 316-323.
- Stubbs, B., Vancampfort, D., Firth, J., Schuch, F. B., Hallgren, M., Smith, L., Gardner, B., Kahl, K. G., Veronese, N., Solmi, M., Carvalho, A. F., & Koyanagi, A. (2018). Relationship Between Sedentary Behavior and Depression: A Mediation Analysis of Influential Factors Across the Lifespan Among 42,469 People in Low- And Middle-Income Countries. *Journal of affective disorders*, 15(229), 231-238. <https://doi.org/10.1016/j.jad.2017.12.104>
- Suksasilp, C., & Garfinkel, S. N. (2022, Feb). Towards a comprehensive assessment of interoception in a multi-dimensional framework. *Biol Psychol*, 168, 108262. <https://doi.org/10.1016/j.biopsycho.2022.108262>
- Sun, X., Kroemer, N. B., Veldhuizen, M. G., Babbs, A. E., de Araujo, I. E., Gitelman, D. R., Sherwin, R., Sinha, R., & Small, D. M. (2015). Basolateral amygdala response to food cues in the absence of hunger is associated with weight gain susceptibility. *Journal of Neuroscience*, 35(20), 7964-7976. <https://doi.org/10.1523/JNEUROSCI.3884-14.2015>
- Suñer-Soler, R., Grau, A., Gras, M. E., Font-Mayolas, S., Silva, Y., Dávalos, A., Cruz, V., Rodrigo, J., & Serena, J. (2012, Jan). Smoking cessation 1 year poststroke and damage to the insular cortex. *Stroke*, 43(1), 131-136. <https://doi.org/10.1161/strokeaha.111.630004>
- Surbeck, W., Bouthillier, A., Weil, A. G., Crevier, L., Carmant, L., Lortie, A., Major, P., & Nguyen, D. K. (2011, Mar). The combination of subdural and depth electrodes for intracranial EEG investigation of suspected insular (perisylvian) epilepsy. *Epilepsia*, 52(3), 458-466. <https://doi.org/10.1111/j.1528-1167.2010.02910.x>
- Swanson, L. W. (1982, Jul-Dec). The projections of the ventral tegmental area and adjacent regions: a combined fluorescent retrograde tracer and immunofluorescence study in the rat. *Brain Res Bull*, 9(1-6), 321-353. [https://doi.org/10.1016/0361-9230\(82\)90145-9](https://doi.org/10.1016/0361-9230(82)90145-9)
- Tal, A., & Wansink, B. (2013, Jun 24). Fattening fasting: hungry grocery shoppers buy more calories, not more food. *JAMA Intern Med*, 173(12), 1146-1148. <https://doi.org/10.1001/jamainternmed.2013.650>

- Tan, Y., Wei, D., Zhang, M., Yang, J., Jelinčić, V., & Qiu, J. (2018, 2018/11/22). The role of mid-insula in the relationship between cardiac interoceptive attention and anxiety: evidence from an fMRI study. *Scientific Reports*, 8(1), 17280. <https://doi.org/10.1038/s41598-018-35635-6>
- Tang, D. W., Fellows, L. K., & Dagher, A. (2014). Behavioral and Neural Valuation of Foods Is Driven by Implicit Knowledge of Caloric Content. *Psychological Science*, 25(12), 2168-2176. <https://doi.org/10.1177/0956797614552081>
- Tang, D. W., Fellows, L. K., Small, D. M., & Dagher, A. (2012, Jun 6). Food and drug cues activate similar brain regions: a meta-analysis of functional MRI studies. *Physiol Behav*, 106(3), 317-324. <https://doi.org/10.1016/j.physbeh.2012.03.009>
- Tataranni, P. A., Gautier, J. F., Chen, K., Uecker, D., Bandy, A. D., Salbe, R. E., Pratley, M., Lawson, E. M., Reiman, E., & Ravussin, E. (1999). Neuroanatomical correlates of hunger and satiation in humans using positron emission tomography. *Proceedings of the National Academy of Sciences*, 96(8), 4569-4574. <https://doi.org/10.1073/pnas.96.8.4569>
- Tellez, L. A., Han, W., Zhang, X., Ferreira, T. L., Perez, I. O., Shammah-Lagnado, S. J., van den Pol, A. N., & de Araujo, I. E. (2016, 2016/03/01). Separate circuitries encode the hedonic and nutritional values of sugar. *Nature Neuroscience*, 19(3), 465-470. <https://doi.org/10.1038/nn.4224>
- Tendler, A., Barnea Ygael, N., Roth, Y., & Zangen, A. (2016, Oct). Deep transcranial magnetic stimulation (dTMS) - beyond depression. *Expert Rev Med Devices*, 13(10), 987-1000. <https://doi.org/10.1080/17434440.2016.1233812>
- Terasawa, Y., Kurosaki, Y., Ibata, Y., Moriguchi, Y., & Umeda, S. (2015). Attenuated sensitivity to the emotions of others by insular lesion. *Frontiers in Psychology*, 6(1314). <https://doi.org/doi:10.3389/fpsyg.2015.01314>
- Timper, K., & Brüning, J. C. (2017, Jun 1). Hypothalamic circuits regulating appetite and energy homeostasis: pathways to obesity. *Dis Model Mech*, 10(6), 679-689. <https://doi.org/10.1242/dmm.026609>
- Trouche, S., Koren, V., Doig, N. M., Ellender, T. J., El-Gaby, M., Lopes-Dos-Santos, V., Reeve, H. M., Perestenko, P. V., Garas, F. N., Magill, P. J., Sharott, A., & Dupret, D. (2019, Mar 7). A Hippocampus-Accumbens Tripartite Neuronal Motif Guides Appetitive Memory in Space. *Cell*, 176(6), 1393-1406.e1316. <https://doi.org/10.1016/j.cell.2018.12.037>
- Uddin, L. Q. (2015). Salience processing and insular cortical function and dysfunction. *Nature reviews Neuroscience*, 16(1), 55-61. <https://doi.org/10.1038/nrn3857>
- Uddin, L. Q., Nomi, J. S., Hébert-Seropian, B., Ghaziri, J., & Boucher, O. (2017). Structure and Function of the Human Insula. *Journal of Clinical Neurophysiology*, 34(4), 300-306. <https://doi.org/10.1097/WNP.0000000000000377>
- Uher, R., Treasure, J., Heining, M., Brammer, M. J., & Campbell, I. C. (2006, Apr 25). Cerebral processing of food-related stimuli: effects of fasting and gender. *Behav Brain Res*, 169(1), 111-119. <https://doi.org/10.1016/j.bbr.2005.12.008>

- Urstadt, K. R., & Berridge, K. C. (2020). Optogenetic mapping of feeding and self-stimulation within the lateral hypothalamus of the rat. *PLoS One*, 15(1), e0224301. <https://doi.org/10.1371/journal.pone.0224301>
- van der Laan, L. N., de Ridder, D. T. D., Viergever, M. A., & Smeets, P. A. M. (2011, 2011/03/01/). The first taste is always with the eyes: A meta-analysis on the neural correlates of processing visual food cues. *Neuroimage*, 55(1), 296-303. <https://doi.org/10.1016/j.neuroimage.2010.11.055>
- van Meer, F., van der Laan, L. N., Adan, R. A. H., Viergever, M. A., & Smeets, P. A. M. (2015, 2015/01/01/). What you see is what you eat: An ALE meta-analysis of the neural correlates of food viewing in children and adolescents. *Neuroimage*, 104, 35-43. <https://doi.org/10.1016/j.neuroimage.2014.09.069>
- Vargas, E. R., Sörös, P., Shoemaker, K., & Hachinski, V. C. (2016). Human Cerebral Circuitry Related to Cardiac Control: A Neuroimaging Meta-Analysis. *Annals of Neurology*, 79(5), 709-716. <https://doi.org/10.1002/ana.24642>
- Veldhuizen, M. G., Albrecht, J., Zelano, C., Boesveldt, S., Breslin, P., & Lundström, J. N. (2011, Dec). Identification of human gustatory cortex by activation likelihood estimation. *Hum Brain Mapp*, 32(12), 2256-2266. <https://doi.org/10.1002/hbm.21188>
- Veldhuizen, M. G., Bender, G., Constable, R. T., & Small, D. M. (2007). Trying to detect taste in a tasteless solution: modulation of early gustatory cortex by attention to taste. *Chemical Senses*, 32(6), 569-581. <https://doi.org/10.1093/chemse/bjm025>
- Volkow, N. D., Fowler, J. S., Wang, G. J., Baler, R., & Telang, F. (2009, 2009/01/01/). Imaging dopamine's role in drug abuse and addiction. *Neuropharmacology*, 56, 3-8. <https://doi.org/10.1016/j.neuropharm.2008.05.022>
- Volkow, N. D., Michaelides, M., & Baler, R. (2019, Oct 1). The Neuroscience of Drug Reward and Addiction. *Physiol Rev*, 99(4), 2115-2140. <https://doi.org/10.1152/physrev.00014.2018>
- Wall, K. M., Farruggia, M. C., Perszyk, E. E., Kanyambwa, A., Fromm, S., Davis, X. S., Dalenberg, J. R., DiFeliceantonio, A. G., & Small, D. M. (2020, Aug). No evidence for an association between obesity and milkshake liking. *Int J Obes (Lond)*, 44(8), 1668-1677. <https://doi.org/10.1038/s41366-020-0583-x>
- Walton, E., Bernardoni, F., Batury, V.-L., Bahnsen, K., Larivière, S., Abbate-Daga, G., Andres-Perpiña, S., Bang, L., Bischoff-Grethe, A., Brooks, S. J., Campbell, I. C., Cascino, G., Castro-Fornieles, J., Collantoni, E., D'Agata, F., Dahmen, B., Danner, U. N., Favaro, A., Feusner, J. D., Frank, G. K. W., Friederich, H.-C., Graner, J. L., Herpertz-Dahlmann, B., Hess, A., Horndasch, S., Kaplan, A. S., Kaufmann, L.-K., Kaye, W. H., Khalsa, S. S., LaBar, K. S., Lavagnino, L., Lazaro, L., Manara, R., Miles, A. E., Milos, G. F., Monteleone, A. M., Monteleone, P., Mwangi, B., O'Daly, O., Pariente, J., Roesch, J., Schmidt, U. H., Seitz, J., Shott, M. E., Simon, J. J., Smeets, P. A. M., Tamnes, C. K., Tenconi, E., Thomopoulos, S. I., van Elburg, A. A., & Voineskos, A. N. (2022). Brain Structure in Acutely Underweight and Partially Weight-Restored Individuals With Anorexia Nervosa: A Coordinated Analysis by the ENIGMA Eating Disorders Working Group. *Biological Psychiatry*, 92(9), 730-738. <https://doi.org/10.1016/j.biopsych.2022.04.022>

- Wang, G. J., Volkow, N. D., Telang, F., Jayne, M., Ma, J., Rao, M., Zhu, W., Wong, C. T., Pappas, N. R., Geliebter, A., & Fowler, J. S. (2004). Exposure to appetitive food stimuli markedly activates the human brain. *Neuroimage*, *21*(4), 1790-1797. <https://doi.org/10.1016/j.neuroimage.2003.11.026>
- Wang, X., Wu, Q., Egan, L., Gu, X., Liu, P., Gu, H., Yang, Y., Luo, J., Wu, Y., Gao, Z., & Fan, J. (2019, Apr 15). Anterior insular cortex plays a critical role in interoceptive attention. *Elife*, *8*. <https://doi.org/10.7554/eLife.42265>
- Warren, J. M., Smith, N., & Ashwell, M. (2017). A structured literature review on the role of mindfulness, mindful eating and intuitive eating in changing eating behaviours: effectiveness and associated potential mechanisms. *Nutrition Research Reviews*, *30*(2), 272-283. <https://doi.org/10.1017/S0954422417000154>
- Whelan, C. D., Altmann, A., Botía, J. A., Jahanshad, N., Hibar, D. P., Absil, J., Alhusaini, S., Alvim, M. K. M., Auvinen, P., Bartolini, E., Bergo, F. P. G., Bernardes, T., Blackmon, K., Braga, B., Caligiuri, M. E., Calvo, A., Carr, S. J., Chen, J., Chen, S., Cherubini, A., David, P., Domin, M., Foley, S., França, W., Haaker, G., Isaev, D., Keller, S. S., Kotikalapudi, R., Kowalczyk, M. A., Kuzniecky, R., Langner, S., Lenge, M., Leyden, K. M., Liu, M., Loi, R. Q., Martin, P., Mascalchi, M., Morita, M. E., Pariente, J. C., Rodríguez-Cruces, R., Rummel, C., Saavalainen, T., Semmelroch, M. K., Severino, M., Thomas, R. H., Tondelli, M., Tortora, D., Vaudano, A. E., Vivash, L., von Podewils, F., Wagner, J., Weber, B., Yao, Y., Yasuda, C. L., Zhang, G., Bargalló, N., Bender, B., Bernasconi, N., Bernasconi, A., Bernhardt, B. C., Blümcke, I., Carlson, C., Cavalleri, G. L., Cendes, F., Concha, L., Delanty, N., Depondt, C., Devinsky, O., Doherty, C. P., Focke, N. K., Gambardella, A., Guerrini, R., Hamandi, K., Jackson, G. D., Kälviäinen, R., Kochunov, P., Kwan, P., Labate, A., McDonald, C. R., Meletti, S., O'Brien, T. J., Ourselin, S., Richardson, M. P., Striano, P., Thesen, T., Wiest, R., Zhang, J., Vezzani, A., Ryten, M., Thompson, P. M., & Sisodiya, S. M. (2018). Structural brain abnormalities in the common epilepsies assessed in a worldwide ENIGMA study. *Brain*, *141*(2), 391-408. <https://doi.org/10.1093/brain/awx341>
- Wijngaarden, M. A., Veer, I. M., Rombouts, S. A. R. B., van Buchem, M. A., Willems van Dijk, K., Pijl, H., & van der Grond, J. (2015). Obesity is marked by distinct functional connectivity in brain networks involved in food reward and salience. *Behavioural Brain Research*, *287*, 127-134. <https://doi.org/10.1016/j.bbr.2015.03.016>
- Wilson, S., Bladin, P., & Saling, M. (2001). The "burden of normality": Concepts of adjustment after surgery for seizures. *Journal of Neurology, Neurosurgery & Psychiatry*, *70*, 649-656. <https://doi.org/10.1136/jnnp.70.5.649>
- Wistehube, T., Rullmann, M., Wiacek, C., Braun, P., & Pleger, B. (2018, 2018/08/07). Fat perception in the human frontal operculum, insular and somatosensory cortex. *Scientific Reports*, *8*(1), 11825. <https://doi.org/10.1038/s41598-018-30366-0>
- Woods, S. C., Lutz, T. A., Geary, N., & Langhans, W. (2006, Jul 29). Pancreatic signals controlling food intake; insulin, glucagon and amylin. *Philos Trans R Soc Lond B Biol Sci*, *361*(1471), 1219-1235. <https://doi.org/10.1098/rstb.2006.1858>
- Woolley, J. D., Gorno-Tempini, M. L., Seeley, W. W., Rankin, K., Lee, S. S., Matthews, B. R., & Miller, B. L. (2007). Binge eating is associated with right orbitofrontal-insular-striatal atrophy in

frontotemporal dementia. *Neurology*, 69(14), 1424-1433.  
<https://doi.org/10.1212/01.wnl.0000277461.06713.23>

Wright, H., Li, X., Fallon, N. B., Crookall, R., Giesbrecht, T., Thomas, A., Halford, J. C., Harrold, J., & Stancak, A. (2016, May). Differential effects of hunger and satiety on insular cortex and hypothalamic functional connectivity. *Eur J Neurosci*, 43(9), 1181-1189. <https://doi.org/10.1111/ejn.13182>

Wu, Y., Chen, C., Chen, M., Qian, K., Lv, X., Wang, H., Jiang, L., Yu, L., Zhuo, M., & Qiu, S. (2020, 2020/01/31). The anterior insular cortex unilaterally controls feeding in response to aversive visceral stimuli in mice. *Nature Communications*, 11(1), 640. <https://doi.org/10.1038/s41467-020-14281-5>

Ye, L., & Liddle, R. A. (2017, Feb). Gastrointestinal hormones and the gut connectome. *Curr Opin Endocrinol Diabetes Obes*, 24(1), 9-14. <https://doi.org/10.1097/med.0000000000000299>

Yeomans, M. R., Leitch, M., Gould, N. J., & Mobini, S. (2008, Mar 18). Differential hedonic, sensory and behavioral changes associated with flavor-nutrient and flavor-flavor learning. *Physiol Behav*, 93(4-5), 798-806. <https://doi.org/10.1016/j.physbeh.2007.11.041>

Yiannakas, A., & Rosenblum, K. (2017). The Insula and Taste Learning. *Front Mol Neurosci*, 10, 335. <https://doi.org/10.3389/fnmol.2017.00335>

Zabel, R., Ash, S., King, N., Juffs, P., & Bauer, J. (2012, 2012/08/01/). Relationships between appetite and quality of life in hemodialysis patients. *Appetite*, 59(1), 194-199. <https://doi.org/10.1016/j.appet.2012.02.016>

Zamariola, G., Frost, N., Van Oost, A., Corneille, O., & Luminet, O. (2019, Mar 1). Relationship between interoception and emotion regulation: New evidence from mixed methods. *J Affect Disord*, 246, 480-485. <https://doi.org/10.1016/j.jad.2018.12.101>

Zanchi, D., Depoorter, A., Egloff, L., Haller, S., Mählmann, L., Lang, U. E., Drewe, J., Beglinger, C., Schmidt, A., & Borgwardt, S. (2017, 2017/09/01/). The impact of gut hormones on the neural circuit of appetite and satiety: A systematic review. *Neuroscience & Biobehavioral Reviews*, 80, 457-475. <https://doi.org/10.1016/j.neubiorev.2017.06.013>

Zandstra, E. H., De Graaf, C., Mela, D. J., & Van Staveren, W. A. (2000, Jun). Short- and long-term effects of changes in pleasantness on food intake. *Appetite*, 34(3), 253-260. <https://doi.org/10.1006/appe.1999.0304>

Zangen, A., Roth, Y., Voller, B., & Hallett, M. (2005, Apr). Transcranial magnetic stimulation of deep brain regions: evidence for efficacy of the H-coil. *Clin Neurophysiol*, 116(4), 775-779. <https://doi.org/10.1016/j.clinph.2004.11.008>

Zhang, M., & Kelley, A. E. (2000). Enhanced intake of high-fat food following striatal mu-opioid stimulation: microinjection mapping and fos expression. *Neuroscience*, 99(2), 267-277. [https://doi.org/10.1016/s0306-4522\(00\)00198-6](https://doi.org/10.1016/s0306-4522(00)00198-6)

Zhou, Y., Gao, X., Small, D., & Chen, H. (2019). Extreme spicy food cravers displayed increased brain activity in response to pictures of foods containing chili peppers: an fMRI study. *Appetite*, 142.