



THESE

UNIVERSITE TOULOUSE III PAUL SABATIER FACULTE DES SCIENCES PHARMACEUTIQUES

ANNEE : 2015

THESES 2015/TOU3/2015

POUR LE DIPLOME D'ETAT DE DOCTEUR EN PHARMACIE

Présentée et soutenue publiquement

par

Sabine Yazbeck

Les addictions alimentaires

Date de soutenance : 11/03/2015

Directeur de thèse : MONFERRAN Sylvie

JURY

Président : DOISNEAU SIXOU Sophie

Directeur de thèse : MONFERRAN Sylvie

1er assesseur : BARAT Valérie

2ème assesseur : DELCOURT Nicolas



PERSONNEL ENSEIGNANT
de la Faculté des Sciences Pharmaceutiques de l'Université Paul Sabatier
au 1^{er} octobre 2014

Professeurs Émérites

M. BASTIDE R	Pharmacie Clinique
M. BERNADOU J	Chimie Thérapeutique
M. CAMPISTRON G	Physiologie
M. CHAVANT L	Mycologie
Mme FOURASTÉ I	Pharmacognosie
M. MOULIS C	Pharmacognosie
M. ROUGE P	Biologie Cellulaire

Professeurs des Universités

Hospitalo-Universitaires

Universitaires

M. CHATELUT E	Pharmacologie	Mme BARRE A	Biologie
M. FAVRE G	Biochimie	Mme BAZIARD G	Chimie pharmaceutique
M. HOUIN G	Pharmacologie	Mme BENDERBOUS S	Mathématiques – Biostat.
M. PARINI A	Physiologie	M. BENOIST H	Immunologie
M. PASQUIER C (Doyen)	Bactériologie - Virologie	Mme BERNARDES-GÉNISSON V	Chimie thérapeutique
Mme ROQUES C	Bactériologie - Virologie	Mme COUDERC B	Biochimie
Mme ROUSSIN A	Pharmacologie	M. CUSSAC D (Vice-Doyen)	Physiologie
Mme SALLERIN B	Pharmacie Clinique	Mme DOISNEAU-SIXOU S	Biochimie
M. SIÉ P	Hématologie	M. FABRE N	Pharmacognosie
M. VALENTIN A	Parasitologie	M. GAIRIN J-E	Pharmacologie
		Mme MULLER-STAU MONT C	Toxicologie - Sémiologie
		Mme NEPVEU F	Chimie analytique
		M. SALLES B	Toxicologie
		Mme SAUTEREAU A-M	Pharmacie galénique
		M. SÉGUI B	Biologie Cellulaire
		M. SOUCHARD J-P	Chimie analytique
		Mme TABOULET F	Droit Pharmaceutique
		M. VERHAEGHE P	Chimie Thérapeutique

Maîtres de Conférences des Universités

Hospitolo-Universitaires

M. CESTAC P	
Mme GANDIA-MAILLY P (*)	Pharmacie Clinique
Mme JUILLARD-CONDAT B	Pharmacologie
M. PUISSET F	Droit Pharmaceutique
Mme SÉRONIE-VIVIEN S	Pharmacie Clinique
Mme THOMAS F	Biochimie
	Pharmacologie

Universitaires

Mme ARÉLLANO C. (*)	Chimie Thérapeutique
Mme AUTHIER H	Parasitologie
M. BERGÉ M. (*)	Bactériologie - Virologie
Mme BON C	Biophysique
M. BOUJILA J (*)	Chimie analytique
Mme BOUTET E	Toxicologie - Sémiologie
M. BROUILLET F	Pharmacie Galénique
Mme CABOU C	Physiologie
Mme CAZALBOU S (*)	Pharmacie Galénique
Mme CHAPUY-REGAUD S	Bactériologie - Virologie
Mme COSTE A (*)	Parasitologie
M. DELCOURT N	Biochimie
Mme DERAÈVE C	Chimie Thérapeutique
Mme ÉCHINARD-DOUIN V	Physiologie
Mme EL GARAH F	Chimie Pharmaceutique
Mme EL HAGE S	Chimie Pharmaceutique
Mme FALLONE F	Toxicologie
Mme GIROD-FULLANA S (*)	Pharmacie Galénique
Mme HALOVA-LAJOIE B	Chimie Pharmaceutique
Mme JOUANJUS E	Pharmacologie
Mme LAJOIE-MAZENC I	Biochimie
Mme LEFEVRE L	Physiologie
Mme LE LAMER A-C	Pharmacognosie
M. LEMARIE A	Biochimie
M. MARTI G	Pharmacognosie
Mme MIREY G (*)	Toxicologie
Mme MONTFERRAN S	Biochimie
M. Olichon A	Biochimie
M. PÈRE D	Pharmacognosie
Mme PHILIBERT C	Toxicologie
Mme PORTHE G	Immunologie
Mme REYBIER-VUATTOUX K (*)	Chimie Analytique
M. SAINTE-MARIE Y	Physiologie
M. STIGLIANI J-L	Chimie Pharmaceutique
M. SUDOR J	Chimie Analytique
Mme TERRISSE A-D	Hématologie
Mme TOURRETTE A	Pharmacie Galénique
Mme VANSTEELENDT M	Pharmacognosie
Mme WHITE-KONING M	Mathématiques

(*) titulaire de l'habilitation à diriger des recherches (HDR)

Enseignants non titulaires

Assistants Hospitolo-Universitaires

Mme COOL C (**)	Physiologie
Mme FONTAN C	Biophysique
Mme KELLER L	Biochimie
M. PÈRES M. (**)	Immunologie
Mme ROUCH L	Pharmacie Clinique
Mme ROUZAUD-LABORDE C	Pharmacie Clinique

Attaché Temporaire d'Enseignement et de Recherche

Mme PALOQUE L	Parasitologie
Mme GIRARDI C	Pharmacognosie
M IBRAHIM H	Chimie anal. - galénique

(**) Nominé au 1^{er} novembre 2014

Remerciements :

A ma directrice de thèse, Madame Sylvie Monferran :

Je vous remercie d'avoir accepté de diriger ma thèse. Merci pour votre disponibilité, vos conseils et surtout vos encouragements. Je vous adresse mes remerciements les plus sincères. Soyez assurée de ma profonde reconnaissance.

A ma présidente de jury, Madame Sophie Doisneau-Sixou :

Je vous remercie de m'avoir fait l'honneur de présider le jury de cette thèse. Veuillez trouver dans ce travail l'expression de mon profond respect et ma reconnaissance.

Aux membres du jury, Madame Valérie Barat et Monsieur Nicolas Delcourt :

Je vous remercie d'avoir accepté avec beaucoup de gentillesse de participer à ce jury. Veuillez recevoir mes remerciements les plus chaleureux pour l'intérêt que vous portez au sujet de cette thèse.

A mes parents :

Je vous remercie pour votre soutien et votre présence durant toutes ces années qui ont été plus ou moins faciles, malgré les kilomètres qui nous séparaient. Je vous remercie d'avoir toujours cru en moi et de m'avoir encouragé sans cesse sur cette voie qui aboutit ce jour. Un immense merci pour votre amour infini.

A mes sœurs, Sally et Rima, mon frère Ali et mon beau-frère Mohamad :

Je vous remercie de m'avoir accompagné durant toutes mes années d'études, m'offrant amour et support. Merci d'être là et d'être ce que vous êtes.

A Tarek :

Je te remercie pour ta grande patience face à mon caractère changeant lors de la préparation de la thèse. Un grand merci pour tout ce que tu m'apportes. Avec tout mon amour.

A mes amis :

Je vous remercie de votre présence, votre écoute et votre aide durant toutes ces années. Je remercie Camille Sibrac et Rabih Amhaz de leur participation bénévole à ma thèse et leur amour inconditionnel.

Sommaire

I.	Définition de l'addiction.....	9
	1. Définition de l'addiction.....	9
	2. Dépendance à une substance.....	10
	3. Neurobiologie de l'addiction.....	11
	a. Définition du système de récompense.....	11
	b. Les neurotransmetteurs du système de récompense.....	13
	i. La dopamine.....	13
	ii. L'acétylcholine.....	15
	c. Le stress.....	15
	4. Vulnérabilité à l'addiction.....	16
	5. Comorbidité.....	17
	6. L'addiction comportementale.....	17
II.	Addiction alimentaire : définition et relation avec l'obésité.....	20
	1. L'addiction alimentaire.....	20
	a. Définition.....	20
	b. Outil de diagnostic : le Yale Food Addiction Scale (YFAS).....	21
	c. Prévalence de l'addiction alimentaire.....	23
	d. Vulnérabilité et Comorbidité.....	24
	2. L'obésité et addiction alimentaire.....	24
	a. Définition de l'obésité.....	25
	b. Relation addiction-obésité.....	26
III.	Neurobiologie de l'addiction alimentaire.....	30
	1. Consommation alimentaire.....	30
	a. Consommation homéostatique.....	30
	b. Consommation hédonique.....	31
	2. Neurobiologie de la récompense.....	33
	3. Interaction des mécanismes homéostatiques et hédoniques.....	35
	4. Relation addiction classique-addiction alimentaire.....	37
IV.	Craving.....	40
	1. Définition du craving.....	40
	2. Craving alimentaire.....	41
	a. Définition.....	41
	b. Parallélisme et différence avec les cravings aux drogues.....	42
	c. Activation cérébrale.....	43
	3. Les neurotransmetteurs du craving.....	44
	a. Les opiacés endogènes.....	44
	b. La sérotonine.....	45
	c. La leptine.....	45
	d. La dopamine.....	45
	4. Traitement des cravings.....	46
	a. Thérapie cognitive.....	46
	b. Thérapie pharmacologique.....	47

	c. Neurostimulation non-invasive.....	47
	5. Prévention.....	49
V.	Tolérance.....	51
	1. Définition de la tolérance.....	51
	2. Tolérance alimentaire chez les animaux.....	52
	3. Tolérance alimentaire chez l'Homme.....	54
VI.	Sevrage.....	56
	1. Définition du sevrage.....	56
	a. Sevrage à une substance.....	56
	b. Sevrage à un comportement.....	56
	2. Neurobiologie du sevrage.....	57
	3. Sevrage alimentaire.....	58
	a. Sevrage aux aliments sucrés.....	58
	i. Chez les animaux.....	59
	ii. Chez l'Homme.....	61
	b. Sevrage aux aliments salés.....	62
	i. Chez les animaux.....	62
	ii. Chez l'Homme.....	62
	c. Sevrage aux aliments gras.....	64
	i. Chez les animaux.....	64
	ii. Chez l'Homme.....	66
VII.	Autres critères de diagnostic.....	67
	1. Impulsivité et autocontrôle.....	67
	a. Définition.....	67
	b. Neurobiologie.....	68
	2. Efforts infructueux pour réduire ou contrôler la consommation.....	68
	3. Temps consacré aux activités nécessaires à l'obtention, la consommation de la nourriture et la récupération.....	69
	4. Renoncer à d'autres activités importantes.....	69
	5. Continuer la consommation malgré les problèmes physiques et psychologiques qui en résultent.....	70
VIII.	Conclusion.....	71

I. Définition de l'addiction

1. Définition de l'addiction

L'addiction est définie comme la dépendance d'une personne soit à une substance (cocaïne, alcool, nicotine ...), soit à une activité génératrice de plaisir (jeu pathologique, shopping, sport, salons UV...), dont elle ne peut plus se passer en dépit de sa propre volonté. Il s'agit d'une conduite qui repose sur une envie répétée et irréprouvable, en dépit de la motivation et des efforts du sujet pour s'y soustraire. Le sujet se livre à son addiction malgré la conscience aiguë qu'il a — le plus souvent — d'abus et de perte de sa liberté d'action, ou de leur éventualité.

Histoire et Etymologie

Le mot « addiction » a pour étymologie *addictus* qui, en latin, signifie « adonné à ». Ce terme était utilisé en droit romain pour désigner la situation du débiteur qui, incapable de payer ses dettes, se trouvait « adonné » à son créancier. Ce dernier avait alors le droit de disposer entièrement de sa personne comme d'un esclave (1). Par la suite, dans la langue anglaise, dès le XIV^{ème} siècle, « addiction » a pu désigner la relation contractuelle de soumission d'un apprenti à son maître, puis se rapprocher peu à peu du sens moderne, en désignant des passions nourries et moralement répréhensibles. Plus récemment, le terme addiction a fait son apparition dans le monde anglo-saxon : il a servi, et sert toujours, à désigner la situation des toxicomanes qui s'adonnent à la drogue. L'équivalent du mot « addiction » en français serait l'« assuétude » qui veut également dire dépendance.

« Addiction » et « dépendance » sont souvent interchangeables dans la littérature et sont utilisés comme synonymes. Or il existe une nuance entre ces deux termes qu'il est nécessaire d'éclaircir. Le concept de la dépendance fait intervenir deux notions : la dépendance physique et la dépendance psychique ou comportementale. Or le terme « addiction » a tendance à être utilisé pour désigner uniquement le volet comportemental du phénomène de dépendance. Cette distinction est particulièrement importante lors des traitements médicamenteux prolongés par des médicaments à propriétés addictogènes (2). Par exemple, les patients traités par des opiacés analgésiques à long terme vont développer une dépendance physique normale et attendue qu'on ne cherche pas à éviter. En revanche des manifestations de dépendance psychique/comportementale sont considérées comme indésirables et l'objectif est de les éviter.

Ces deux termes seront tout de même utilisés comme synonymes dans ce qui suit vu la vulgarisation du terme « addiction » et son utilisation commune dans le domaine de l'addictologie. Je traiterai dans un premier temps les dépendances à une substance avant de traiter les dépendances liées à des activités stimulantes.

2. Dépendance à une substance

La DSM (Diagnostic and Statistical Manual of Mental Disorders) ou « Manuel diagnostique et statistique des troubles mentaux » est un ouvrage de référence publié par la Société Américaine de Psychiatrie qui définit les critères de diagnostic des troubles mentaux. Ce manuel est modifié régulièrement suivant l'évolution des études et statistiques collectées dans les hôpitaux (3). Dans la 5ème édition de la DSM sortie en 2013 l'addiction est définie comme suit :

« Une utilisation inadéquate d'une substance conduisant à une détresse cliniquement significative qui se manifeste par un ou plusieurs des signes suivants, sur une période de 12 mois :

- ❖ La tolérance*, aussi désignée par le mot « accoutumance », est le processus d'adaptation du corps à une substance donnée. Ainsi l'administration chronique d'une substance résulte d'une réponse décroissante à chaque administration. Il sera alors nécessaire d'augmenter la posologie pour avoir un même effet recherché.
- ❖ La sensation de manque qui se manifeste par un syndrome de sevrage*, ensemble de symptômes survenant lors d'un arrêt partiel ou complet d'une substance psychoactive consommée de façon répétée et habituellement prolongée ou massive.
- ❖ L'utilisation de la substance en une plus grande quantité et sur une période plus longue que celle prévue.
- ❖ Le craving : de l'anglais « désir ardent, appétit insatiable », représente une impulsion vécue sur un instant donné, véhiculant une envie de consommation d'un produit psychoactif et sa recherche compulsive ou encore de l'accomplissement d'un comportement.
- ❖ Les efforts infructueux pour réduire ou contrôler l'utilisation.
- ❖ La chronophagie : temps considérable nécessaire à la recherche, l'utilisation, et la récupération suite à l'utilisation de la substance.
- ❖ L'abandon d'autres activités : renoncer à des activités sociales, professionnelles ou à des loisirs importants en raison de l'utilisation de la substance.
- ❖ L'utilisation persistante malgré la connaissance des problèmes physiques ou psychiques causés ou aggravés par la substance.
- ❖ L'utilisation malgré les problèmes relationnels qui en résultent.
- ❖ L'impossibilité de remplir ses obligations (au travail, à l'école ou chez soi).
- ❖ L'utilisation récurrente dans des situations dangereuses.

*Ces deux critères seuls ne sont pas valables dans le cadre d'un traitement prescrit et suivi par un médecin »

Les cliniciens pourront déterminer la sévérité de la dépendance en se basant sur le nombre de symptômes identifiés : deux ou trois symptômes indiquent une légère dépendance ; quatre ou cinq symptômes indiquent un usage modéré de la substance,

et au-delà de six symptômes on se trouve dans la catégorie de problèmes graves de toxicomanie.

3. Neurobiologie de l'addiction

a. Définition du système de récompense

Le système de récompense est un système fonctionnel fondamental des mammifères, situé au niveau du cerveau. Ce circuit est indispensable à la survie : il a comme rôle de procurer la motivation nécessaire à la réalisation d'actions ou de comportements adaptés qui sont naturellement gratifiants tel que manger, boire, avoir des instincts parentaux ou même construire des relations humaines (4), permettant de préserver la personne et de l'espèce. Ce système a trois composantes essentielles :

- La composante affective (ou « liking ») : responsable du sentiment de plaisir dû à l'obtention/la consommation/l'accomplissement de la récompense (exemple : le plaisir gustatif ou sexuel) et du sentiment du déplaisir (due à une punition, comme la douleur).
- La composante motivationnelle (ou « wanting ») : correspond à la motivation pour obtenir la récompense ou éviter la punition. La motivation est déclenchée par la détection de l'objet du désir par nos organes sensoriels (goût, vue..) ou par sa représentation mentale (imagination)
- La composante cognitive (ou « learning ») : correspond à l'apprentissage

Dans l'intérêt de cet exposé, ces différentes composantes seront plus détaillées dans la partie qui traitera de la récompense spécifique à la consommation des aliments.

Certaines substances vont agir directement au niveau du système de récompense, sans passer par le comportement « gratifiant » : ce sont les substances addictives tels que les opioïdes, certains psychotropes et l'alcool. On peut constater que les perturbations au niveau du système de récompense sont à l'origine des troubles du comportement et des troubles de la dépendance (5).

La découverte du système de récompense a été possible grâce à l'expérience d'Olds et Milner, faite en 1954. L'expérience consistait à implanter des électrodes directement dans différentes parties du cerveau des rats, d'y envoyer des décharges électriques et d'observer l'effet produit. Ils ont constaté que, selon l'endroit où était implantée l'électrode, les rats évitaient ou revenaient vers les endroits où les décharges étaient administrées (6). Cela signifie que la stimulation de certaines régions cérébrales va produire une expérience agréable pour les rats qui motivera les rats à revenir à l'endroit associé au sentiment de plaisir pour revivre cette expérience ou à l'éviter si celle-ci a été désagréable. Si l'électrode est bien placée sur sa cible au niveau du circuit de récompense, le plaisir déclenché est tellement intense que le rat va « ignorer la nourriture facilement accessible, l'eau, les jouets et les rats du sexe opposé sexuellement réceptifs afin de se re-procurer la récompense (4) ». Le rat est même prêt à subir des obstacles douloureux et aversifs pour atteindre son objectif.

Puisque les drogues vont activer des circuits équivalents chez l'homme et procurer cette même récompense, on peut facilement comprendre l'aspect addictif de ces substances.

Le centre de récompense est aussi appelé système mésocorticolimbique. Les structures neuronales impliquées dans le renforcement positif (récompense/plaisir) du système de récompense sont situées en position latérale, le long du **faisceau médian du télencéphale**. Ces structures sont : l'aire tegmentale ventrale (ATV), le pallidum ventral, le noyau accumbens (NAcc), l'hypothalamus latéral, le septum et le cortex préfrontal (CF) (7). Ces régions sont reliées par le faisceau médian du télencéphale dit aussi le faisceau du plaisir ou de la récompense puisque son activation mène à la répétition de l'action gratifiante pour en consolider les traces nerveuses. L'aire tegmentale ventrale (ATV), reçoit l'information de plusieurs autres régions qui l'informent du niveau de satisfaction des besoins fondamentaux ou plus spécifiquement humains. À l'arrivée d'un signal annonçant une récompense, l'activité de l'aire tegmentale ventrale (ATV) se trouve augmentée. Le signal est ensuite transmis au noyau accumbens via des connexions dopaminergiques. Des circuits dopaminergiques vont également lier l'ATV au cortex préfrontal (région responsable de la mémoire, du raisonnement et la focalisation de l'attention). Un autre lien existe entre le noyau accumbens et le pallidum ventral grâce à des projections qui utilisent le GABA, la substance P et l'enképhaline en tant que neurotransmetteurs (4).

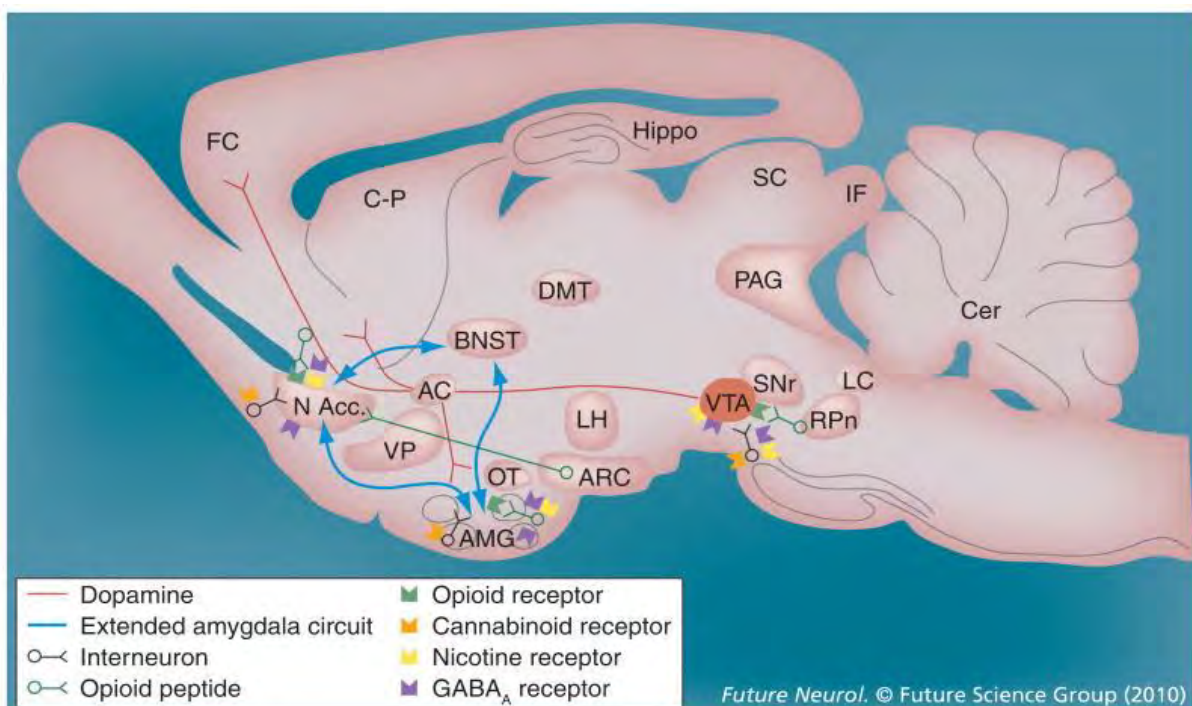


Figure 1: Les réseaux de neurotransmetteurs et récepteurs impliqués dans l'effet de renforcement des stupéfiants. AMG: amygdale, FC: cortex frontal, Hippo: hippocampe, MFB: medial forebrain bundle (faisceau du cerveau antérieur aussi désigné comme faisceau de récompense), N Acc: noyau accumbens, VTA: aire tegmentale ventral (8).

Ce sont donc essentiellement, mais pas uniquement, les neurones dopaminergiques qui relient les trois centres principaux de la récompense (ATV, NAcc et CF) et dont l'activation sera responsable de la transmission du message de récompense. D'autres systèmes vont moduler l'activité au sein de ce circuit tel que le système cholinergique, endorphinergique, glutamatergique, dynorphinergique, sérotoninergique, GABAergique ou les systèmes véhiculant la substance P. Les substances addictives vont agir sur plusieurs points au niveau des neurones responsables de la transmission du message de la récompense, activant ainsi ce système et délivrant le « high » (qui est un sentiment de plaisir et de détente qui résulte de la prise de la drogue). Par exemple, les barbituriques, benzodiazépines, cannabinoïdes, l'éthanol, la nicotine et les opiacés vont agir au niveau des synapses associées à l'aire tegmentale ventrale.

b. Les neurotransmetteurs du système de récompense

i. La dopamine

La dopamine est un neurotransmetteur appartenant à la famille des catécholamines, issu de l'acide aminé tyrosine. Dans le système nerveux central, elle est principalement produite dans la substance noire et l'aire tegmentale ventrale (ATV). Il s'agit d'un neurotransmetteur prédominant dans le cerveau des mammifères, où il contrôle une grande variété de fonctions telles que l'activité locomotrice, la cognition, l'émotion, la motivation, la prise de nourriture et la régulation endocrinienne. Sa dérégulation est responsable de plusieurs pathologies dont le Parkinson, la schizophrénie ou encore maladie de Gilles de la Tourette (9). Les agonistes de la dopamine sont des substances qui ont la capacité de se fixer sur les mêmes récepteurs que la dopamine et de produire, au moins en partie, les mêmes effets. Par exemple, des agonistes tels que la bromocriptine ou le ropinirole sont utilisés dans la maladie de Parkinson pour réduire l'hypokinésie (diminution de l'activité motrice d'un membre ou organe). Les antagonistes ont également la capacité de se fixer sur les récepteurs de la dopamine mais vont cette fois l'empêcher de produire tout ou une partie de ses effets habituels. Par exemple, des antagonistes tels que la clozapine ou le sulpiride sont utilisés pour bloquer les hallucinations et les délires chez les personnes schizophrènes.

On connaît actuellement cinq types de récepteurs à la dopamine, codés par cinq gènes différents. Ce sont tous des récepteurs couplés aux protéines G (RCPG), formés par des protéines comportant sept hélices transmembranaires. Les RCPG sont essentiellement là pour moduler l'activité des neurones postsynaptiques en modifiant leur mode de traitement de l'information. Les récepteurs dopaminergiques sont classés en deux familles suivant la nature de la protéine G à laquelle ils sont couplés :

- la famille des récepteurs type D₁ qui comprend les récepteurs D₁ et D₅ couplés à la protéine G_s qui augmente l'adénylate cyclase
- la famille des récepteurs type D₂ qui comprend les récepteurs D₂ D₃ et D₄ couplés à la protéine G_i qui diminue l'adénylate cyclase.

Le **tableau 1** résume leur distribution au niveau du système nerveux central.

Famille type D ₁		Famille type D ₂		
D ₁	D ₅	D ₂	D ₃	D ₄
Noyau accumbens, tubercules olfactives, striatum, système limbique	Hippocampe, thalamus, hypothalamus	Noyau accumbens, tubercules olfactives, striatum ventral, substance noire	Amygdale, hippocampe, cortex frontal, hypothalamus, striatum ventral	Amygdale, cortex frontal, hippocampe, hypothalamus

Tableau 1 : Localisations des récepteurs dopaminergiques (9).

La dopamine est un neurotransmetteur essentiel au sein du système de récompense surtout dans les circuits qui lient l'ATV au noyau accumbens. Son rôle a été démontré en mesurant son taux au niveau du noyau accumbens chez des rats qui s'auto-injectent volontairement de la cocaïne : son taux extracellulaire s'élève significativement (jusqu'à 200%) suivant l'administration de la cocaïne chez les rats, et la chute de ce taux permet de prévoir la prochaine auto-injection (10). De plus, les antagonistes de la dopamine, injectés chez les rats produisent une contre-motivation ou une motivation négative, ce qui veut dire que les rats vont activement éviter ce type d'injection. Ces antagonistes vont produire le même effet aversif chez l'Homme. Enfin il existe une corrélation entre le taux de dopamine et la dose auto-injectée de drogue addictive. Quand on injecte des antagonistes de la dopamine chez des rats on constate une augmentation de la dose auto-administrée de la drogue pour compenser la baisse de la valeur plaisante de cette drogue jusqu'à l'arrêt total de l'injection quand les antagonistes bloquent complètement la récompense induite par la drogue. Presque toutes les drogues à capacité addictive ont la propriété d'augmenter la sécrétion de la dopamine au sein du circuit de récompense (11). Par exemple la cocaïne augmente le taux de dopamine au niveau du noyau accumbens et de l'amygdale en agissant directement sur les neurones dopaminergiques. Les opioïdes vont activer les récepteurs opioïdes au niveau du noyau accumbens, de l'amygdale et de l'ATV mais vont aussi faciliter la sécrétion de la dopamine au niveau de l'ATV et du noyau accumbens (8). Le plaisir que procurent ces drogues étant beaucoup plus intense que les récompenses naturelles que chaque personne ressent au quotidien, les toxicomanes seront dans une recherche continuelle de ce « high » (4).

Il a été suggéré que les dépendances sont dues à des altérations au niveau du système de récompense. En se basant sur les constats évoqués ci-dessus à propos du rôle de la dopamine on peut supposer que les toxicomanes vont naître avec (prédisposition génétique) ou acquérir une déficience dopaminergique (que ce soit au niveau du taux de la dopamine ou de ses récepteurs) et donc de l'état hédonique générale ce qui a comme conséquence l'utilisation des substances addictives pour relever cet état et pallier à ce manque. Plusieurs hypothèses seront proposées pour déterminer les mécanismes exacts impliqués dans cette « carence en récompense »

(12). Certaines vont mettre en cause une insuffisance des récepteurs dopaminergiques D₂ et d'autres une diminution de la performance des récepteurs D₃ ou alors une diminution du taux présynaptique de la dopamine au niveau du système de récompense et plus spécifiquement au niveau du noyau accumbens (4).

ii. L'acétylcholine

L'acétylcholine (ACh) a été l'un des premiers neurotransmetteurs identifiés dans le système nerveux et fut l'objet d'études pionnières qui conduisirent à la formulation des grands principes de la neurotransmission. Au niveau central, il est essentiellement impliqué dans la mémoire et l'apprentissage. Les récepteurs cholinergiques sont de deux types : nicotiques et muscariniques. Ce sont les récepteurs nicotiques neuronaux de l'acétylcholine (AChR) qui sont traditionnellement associés au système de récompense et au renforcement de l'addiction. Il s'agit de récepteurs ionotropes (ouverture d'un canal ionique suite à la liaison d'un messenger chimique ou neurotransmetteur) qui se composent de combinaisons pentamériques donc de 5 sous-unités α et β . Ces récepteurs sont très largement exprimés au niveau des neurones dopaminergiques de l'aire tegmentale ventrale, surtout dans sa partie postérieure qui se projette ensuite sur le noyau accumbens. Ils sont également exprimés sur les interneurons GABAergiques et les neurones glutamatergiques qui vont moduler la transmission dopaminergique au niveau de l'ATV (13). Les agonistes et antagonistes de ces récepteurs auront donc une influence directe ou indirecte sur l'inhibition/l'activation de la libération de la dopamine.

c. Le stress

Le second accusé de l'addiction est le stress. On appelle stressant tout évènement physiquement ou psychologiquement contraignant, difficile ou accablant qui déclenche un processus neurologique d'adaptation afin de retrouver l'homéostasie ou la stabilité. Les deux voies qui sont activées suite à un stress sont : {1} l'axe hypothalamo-hypophyso-surrénalien dans lequel la corticolibérine (CRH : corticotropin-releasing hormone) est sécrétée par le noyau para-ventriculaire de l'hypothalamus, ce qui déclenche la libération de la corticostimuline (ACTH : adrenocorticotrophin hormone) par l'hypophyse et par conséquent la sécrétion des glucocorticoïdes par la glande surrénale et {2} le système nerveux autonome formé par le système sympatho-adrénergique médullaire et les systèmes parasympathiques (14) (15). Le stress va également induire la sécrétion de dopamine mésolimbique ainsi que des catécholamines et des opiacés endogènes et cela dans le but d'améliorer l'adaptation du corps à la situation stressante (16).

Les personnes qui auront des mécanismes d'adaptation defectueux vont chercher des substances externes qui les aident à accomplir ce que leur corps ne réussit pas : revenir à l'état de sérénité. Le stress chronique modifie en parallèle le fonctionnement du système de récompense : il augmente sa sensibilité aux effets stimulants des stupéfiants ce qui motive les personnes fragilisées ainsi à avoir recours aux drogues. Que ce soit au niveau comportemental ou neurobiologique il existe souvent des corrélations entre les maltraitements, les abus physiques/psychologiques

et les troubles de stress posttraumatique d'un côté et les comportements addictifs d'un autre côté (17) (18).

4. Vulnérabilité à l'addiction

La prédisposition génétique et l'environnement sont deux facteurs qui influencent la vulnérabilité de certaines personnes à l'addiction.

Il est possible de créer, par sélectivité génétique, des rats ayant une préférence accrue aux drogues et une facilité à s'engager dans des comportements addictifs. Chez l'Homme, les études chez les jumeaux, les familles, les adoptions vont démontrer une implication de la génétique dans les addictions (4). Par exemple, les études menées chez des parents alcooliques et leurs enfants, montrent que, par rapport à des enfants contrôle (n'ayant pas de parents alcooliques), les enfants des alcooliques ont un risque plus élevé de devenir eux-mêmes alcoolodépendants (le taux pouvant atteindre 50% chez les hommes). Ce risque est également accru chez des enfants issus de familles ayant des problèmes de dépendance aux opioïdes, au cannabis et à la cocaïne (19). Les études chez les familles qui adoptent un ou plusieurs enfants sont encore plus intéressantes. D'un côté elles permettent de déterminer l'influence génétique en comparant les comportements des enfants à ceux de leurs parents biologiques. D'un autre côté, elles permettent d'enquêter sur l'influence environnementale en comparant les comportements des enfants et de leurs parents adoptifs. D'un point de vue génétique, une étude a été conduite chez des enfants qui ont été adoptés dans les 6 mois après leur naissance et n'ayant jamais eu de contact avec leurs parents biologiques qui sont alcoolodépendants ; 18% (contre 5% chez les enfants contrôle) seront alcoolodépendants (19).

Il existe une interdépendance de la génétique et de l'environnement quant à l'héritabilité des addictions. L'épigénétique représente « l'ensemble des mécanismes moléculaires ayant lieu au niveau du génome et de la régulation de l'expression des gènes qui peuvent être influencés par l'environnement et l'histoire individuelle ainsi qu'être potentiellement transmissibles d'une génération à l'autre, sans altérations des séquences nucléotidiques (ADN) et avec un caractère réversible ». Puisque certains gènes sont impliqués dans la transmission du phénotype « vulnérabilité aux addictions », on peut émettre l'hypothèse que l'expression de ces gènes est dépendante des mécanismes épigénétiques et donc de l'environnement. Le mot « environnement » dans ce contexte peut avoir plusieurs dimensions : il peut s'agir du statut socio-culturel de l'individu, le quartier dans lequel il habite, le voisinage et les contacts sociaux, l'expérience personnelle, la situation matrimoniale etc...Par exemple, l'héritabilité de l'alcoolisme est beaucoup plus élevée chez les femmes célibataires d'âge moyen (76%) que chez les femmes plus jeunes et mariées (30%). Dans ce cas le statut marital va amortir l'impact de la prédisposition génétique à l'alcoolisme (19). Un dernier exemple montrant l'influence génétique-environnement sur le développement des addictions vient d'une étude qui va mettre en corrélation le temps passé avec des parents fumeurs et le risque de léguer ce comportement addictif. Plus les enfants passent du temps avec ou sont surveillés par leurs parents et plus ils ont un risque de devenir fumeurs. Ce résultat suggère une possible

implication de « l'imposition de restrictions » par les parents en tant que facteur environnemental (19). Chez les animaux, des études conduites chez des singes vont reproduire ces résultats. Il existe une corrélation entre le rang social au sein de la hiérarchie, le taux de dopamine striatal et le développement d'une addiction à la cocaïne (20).

5. Comorbidité

On appelle comorbidité l'association d'un ou plusieurs troubles à un trouble ou maladie primaire, sans causalité établie entre les deux (contrairement aux complications qui sont des conséquences directes de la maladie). Certains traits de caractère ou troubles physiques ou psychiatriques chez une personne permettent de prévoir une vulnérabilité ou une prédisposition à l'addiction. Parmi ces traits on peut citer : impulsivité, recherche continue de sensation intense, recherche de nouveauté (personnes ayant le « goût de la nouveauté » ou le « plaisir de changer »). Parmi les troubles on cite : troubles du comportement antisocial¹ (surtout chez les adolescents), troubles anxieux et dépressifs et troubles de déficit de l'attention avec ou sans hyperactivité (TDAH) (4). D'autres troubles psychiatriques tels que les troubles psychotiques (schizophrénie par exemple), les troubles de l'humeur (personne bipolaire, syndrome de stress post-traumatique et les troubles de personnalité vont souvent accompagner les troubles addictifs et nécessitent une adaptation de l'approche thérapeutique des maladies co-occurentes (21). Ces troubles précèdent le plus souvent le développement de l'addiction mais peuvent aussi se développer bien après son apparition.

6. L'addiction comportementale

Le terme « addiction comportementale » a fait une apparition récente dans la littérature. On parle d'addiction comportementale quand la personne s'adonne à une pratique, un objet, une situation dont la répétition compulsive est incontrôlable et est poursuivie malgré les conséquences destructives qui en résultent. Le comportement a pour but de procurer un plaisir mais aussi d'éliminer des inconforts internes qui tourmentent l'individu. Le corps est soumis à une contrainte irrésistible et le comportement devient le seul refuge de la personne qui fuit sa souffrance psychique. Parmi les comportements qui peuvent devenir addictifs on peut citer ceux issus du développement d'outils technologiques dans la société moderne tels que la dépendance aux jeux vidéo, aux jeux d'argent, à la télévision, l'utilisation constante des appareils électroniques dont les smartphones, la connexion aux réseaux sociaux via internet... D'autres comportements sont le résultat de l'impact qu'ont les médias sur la perception de soi et l'image corporelle : l'exercice physique et le sport intense peuvent devenir des troubles addictifs dans une recherche continue de rentrer dans les normes et de satisfaire la société, l'achat compulsif fréquent chez les femmes mais identifié chez les hommes aussi, ou les pratiques répétitives telles que la visite des

¹ Le comportement antisocial est un comportement manquant de considération pour les autres individus, aussi bien intentionnellement que par négligence. Un comportement antisocial persistant est l'un des symptômes du trouble de la personnalité antisociale.

salons esthétiques, les salons UV ou mêmes les chirurgies esthétiques, sans oublier l'addiction alimentaire et l'addiction aux rapports sexuels.

En 1990, Goodman va proposer une définition des critères de diagnostic d'une addiction comportementale, en s'inspirant du DSM III-R (22). Les critères sont les suivants :

- A. L'impossibilité de résister aux impulsions à réaliser ce type de comportement.
- B. La sensation croissante de tension précédant immédiatement le début du comportement.
- C. Le plaisir ou le soulagement pendant la réalisation du comportement.
- D. La sensation de perte de contrôle pendant le comportement.
- E. La présence d'au moins cinq des neuf critères suivants :
 - 1. La personne est souvent préoccupée par le comportement et/ou des activités préparant le comportement
 - 2. L'engagement fréquent dans le comportement (d'intensité croissante) et sur une durée plus longue que celle prévue initialement
 - 3. Les tentatives répétées de diminuer, de contrôler ou d'arrêter le comportement
 - 4. Le temps important consacré aux activités nécessaires au comportement, au comportement en soi ou à se remettre des effets du comportement
 - 5. L'augmentation de la fréquence des épisodes lorsque la personne doit accomplir des obligations professionnelles, scolaires ou universitaires, familiales ou sociales
 - 6. Des activités sociales, professionnelles ou des loisirs sont diminués ou abandonnés à cause du comportement
 - 7. La poursuite du comportement malgré la conscience du sujet des problèmes sociaux, financiers, psychologiques ou physiques causés ou aggravés par le comportement
 - 8. Le développement d'une tolérance : besoin d'augmenter l'intensité ou la fréquence des épisodes afin d'atteindre l'effet désiré ou un effet diminué si le comportement reste au même niveau d'intensité
 - 9. Agitation ou irritabilité si impossibilité d'accomplir le comportement
- F. Certains symptômes durent depuis au moins un mois ou sont survenus de façon répétée sur une période plus longue

Une addiction, qu'elle soit classique ou comportementale est une addiction chimique : la première résulte de changements neurologiques dues à des substances chimiques exogènes alors que dans la deuxième, ce sont des substances endogènes qui vont apporter ces changements. Le premier comportement qui sera classé sous cette catégorie dans la DSM 5 en 2013 est l'addiction au jeu (23).

Le diagnostic du jeu pathologique repose sur une liste de critères très rapprochés de ceux décrits dans la définition de Godman des addictions comportementales. Cela a permis un élargissement de la notion d'addiction pour une meilleure prise en charge et prévention de ces maladies. Le problème qui se pose ce jour est la limite qu'il faut donner au terme addiction comportementale. Est-ce que chaque comportement excessif pourra être classé dans cette catégorie ? Sinon, comment faire la différence entre l'un et l'autre ?

L'addiction alimentaire, avec celle sexuelle ont été au centre de débats ces dernières années. La DSM 5 a décidé que les études à ce jour n'apportent pas assez de preuves pour introduire ces troubles dans la catégorie des addictions comportementales.

II. Addiction Alimentaire : définition et relation avec l'obésité

1. L'addiction alimentaire

a. Définition

Bien que les addictions comportementales, comme le jeu pathologique, soient classées parmi les troubles mentaux addictifs dans la DSM, l'addiction alimentaire n'a toujours pas été reconnue comme maladie clinique. Cela veut dire qu'il n'existe pas une définition unique et universelle de l'addiction alimentaire. L'addiction alimentaire est une consommation excessive et incontrôlable de certains types d'aliments. Il s'agit d'un comportement compulsif, répétitif, avec une fréquence qui augmente au fil du temps (tolérance) malgré les effets néfastes qui en résultent (malaise, obésité...). La diminution ou l'arrêt de la consommation de ces aliments entraîne un état de mal-être qui est suivi par le « craving » de ces aliments. Le craving va replonger la personne dans son addiction entretenant ainsi le comportement compulsif.

La première question qui se pose en abordant ce sujet est : est-ce que la nourriture est addictive ? Dire qu'un aliment est addictif implique qu'il contient des ingrédients et/ou une propriété inhérente ayant la capacité de rendre les personnes sensibles dépendantes à cet aliment de la même façon que les substances addictives. Certains aliments ont un effet récompensant et renforçant et vont procurer un plaisir lors de leur consommation : il s'agit des aliments dits « palatables ». Le mot palatable désigne un aliment ayant un goût décrit comme « agréable ». Le goût est le sens qui permet d'identifier les substances chimiques sous forme de solutions par l'intermédiaire de récepteurs situés sur la langue. Selon le récepteur activé, on distingue cinq saveurs de base qui sont : le sucré, le salé, l'amer, l'acide et l'umami². D'un point de vu évolutionniste, le plaisir gustatif augmente la motivation chez l'être humain afin d'optimiser la recherche et l'approvisionnement alimentaire nécessaire à la survie. Or, l'augmentation de la consommation du sucre, le passage de la graisse animale à celle végétale et l'industrialisation de la fabrication de la nourriture ont augmenté largement la disponibilité des aliments palatables (24). Cette accessibilité des aliments riches et caloriques semble perturber les centres cérébraux de récompense et les mécanismes d'homéostasie contribuant ainsi à l'apparition d'une addiction alimentaire (25). Malgré la tendance actuelle à traiter l'addiction alimentaire comme une addiction à tel ou tel nutriment (ou un mélange de plusieurs nutriments), il n'a pas été prouvé que dans des conditions physiologiques normales une personne puisse devenir dépendante à un nutriment en particulier. La qualité du régime alimentaire et de ses composants va certes influencer l'addiction mais plusieurs autres facteurs vont y contribuer.

Le comportement de la personne vis-à-vis de la nourriture, le déficit du système de récompense, la réponse aux situations aversives et au stress, l'alternation entre

² L'umami se traduit généralement par *savoureux*

des phases de privation et des phases d'hyperphagie... sont tous des éléments qui seront traités dans le but de comprendre les mécanismes à l'origine de l'addiction alimentaire. Le seul outil de diagnostic d'une addiction alimentaire (l'YFAS, cf. chapitre II.1.b) est un questionnaire qui explore les comportements alimentaires, sans l'attacher à un nutriment spécifique.

Cependant on trouve assez de données, que ce soit chez l'animal ou chez l'Homme, compatibles avec la théorie de « comportement alimentaire addictif » (26). C'est donc le comportement, comme le jeu pathologique, qui peut devenir addictif chez les personnes prédisposées. Dans notre exposé, l'addiction alimentaire sera considérée comme un mélange complexe d'addictions : une addiction comportementale influencée par certaines catégories d'aliments.

b. Outil de diagnostic : le Yale Food Addiction Scale (YFAS)

L'échelle YFAS est le premier outil conçu pour identifier les personnes souffrantes de dépendance alimentaire. Ce questionnaire est basé sur les critères de diagnostic de la dépendance à une substance selon la DSM-IV (cf. chapitre I.1) et des échelles utilisées pour évaluer d'autres addictions comportementales telles que le jeu pathologique ou l'addiction aux relations sexuelles et à l'exercice. Suite à une validation préliminaire, plusieurs études ont cherché à adapter cette échelle aux enfants (27) ou aux patients qui ont subi des chirurgies de l'obésité (dans le but de perdre du poids) (28).

Le questionnaire comprend 25 questions qui explorent les habitudes alimentaires au cours des 12 derniers mois. Les catégories de réponses proposées sont la fréquence (classement qui va de « jamais » à « 4 fois par jour » ou « toujours ») et la dichotomie (« oui » ou « non ») (29). Quelques exemples de questions figurent dans le **Tableau 2**. Le diagnostic d'une dépendance alimentaire peut être fait selon les critères de DSM-IV si au moins trois des sept critères sont remplis dans les 12 derniers mois et si en plus ces symptômes sont à la base d'une détresse chez le patient ou une altération de sa vie sociale, professionnelle ou dans d'autres domaines importants de sa vie. Les aliments concernés par les questions du YFAS sont les aliments palatables riches en calories. Cependant aucune « substance » d'abus n'est définie. Cela indique que, selon le YFAS, l'addiction alimentaire est classifiée parmi les addictions comportementales et non pas les toxicomanies classiques.

L'adhérence stricte aux critères utilisés pour les « troubles liés aux substances » ne suffit sans doute pas à saisir toutes les dimensions de l'addiction alimentaire, dont les dimensions comportementales et cognitives. Par exemple, pour le jeu pathologique, des critères spécifiques à ce comportement ont été posés dans la DSM-V et qui ne reposent qu'en partie sur ceux qui définissent les « troubles de dépendance aux substances ». Ainsi des symptômes spécifiques du trouble comportemental sont mentionnés tel que « après avoir perdu de l'argent au jeu, revient un autre jour pour regagner l'argent » ou alors « compte sur les autres pour avoir de l'argent qui lui permet de résoudre les problèmes financiers dus aux jeux ». En 2013, une révision des

critères de diagnostic et d'évaluation de la sévérité des addictions est conduite et 4 nouveaux critères ont été rajoutés (23). Il est donc clair que des recherches complémentaires seront nécessaires pour caractériser les phénotypes des personnes souffrantes d'addiction alimentaire dans le but de délimiter cliniquement ces troubles et définir des critères stricts de diagnostic, tout en tenant compte des évolutions dans le domaine des addictions.

Dans les 12 derniers mois	Jamais	1 fois/ mois	2-4 fois/ mois	2-3 fois/ semaine	4+fois/ semaine, tous les jours
1. Je trouve que lorsque je commence à manger certains aliments, je finis par manger beaucoup plus que prévu	0	1	2	3	4
2. Je trouve que je continue à consommer certains aliments, même si je n'ai plus faim	0	1	2	3	4
3. Je mange au point où je me sens physiquement malade	0	1	2	3	4
4. Ne pas manger certains types d'aliments ou de diminuer la consommation de certains types d'aliments est quelque chose qui m'inquiète	0	1	2	3	4
5. Je passe beaucoup de temps à me sentir léthargique ou fatigué d'avoir trop manger	0	1	2	3	4
6. Je trouve que je mange constamment certains aliments tout au long de la journée	0	1	2	3	4

7. Je trouve que lorsque certains aliments sont indisponibles, je me mets en quatre pour les obtenir. Par exemple, je me rends au magasin pour acheter certains aliments, même si d'autres options s'offrent à moi à la maison.	0	1	2	3	4
8. Il y a eu des moments où j'ai consommé certains aliments si souvent ou en de telles quantités que j'ai commencé à manger de la nourriture à la place de travailler, passer du temps avec ma famille ou avec des amis, ou d'exercer d'autres activités importantes ou des loisirs.	0	1	2	3	4
10. Il y a eu des fois où j'ai évité d'assister à des événements professionnels ou sociaux où certains aliments étaient disponibles, par peur de trop en manger.	0	1	2	3	4
12. J'ai eu des symptômes de sevrage tels que l'agitation, l'anxiété, ou d'autres symptômes physiques quand j'ai diminué ou arrêté de manger certains aliments	0	1	2	3	4

Tableau 2 : traduction de quelques questions du YFAS (29).

c. Prévalence de l'addiction alimentaire

La prévalence est un outil de mesure statistique qui renseigne le nombre de personnes atteintes par une certaine maladie à un moment donné. Un examen systématique de la littérature a été réalisé pour identifier les études publiées qui ont utilisé le YFAS pour évaluer la prévalence du diagnostic de l'addiction ou des symptômes qui lui sont caractéristiques. Les 25 études choisies sont situées entre l'année de l'élaboration de l'outil, soit 2009, et Juillet 2014 (30). Les résultats de cette méta-analyse sont listés ci-dessous :

- La prévalence moyenne pondérée du diagnostic de l'addiction alimentaire dans des échantillons de la population adulte était de 19,9%.

- Cette prévalence est doublée dans un échantillon de population en surpoids/obèse par rapport à celle ayant un IMC sain (24.9% et 11.1% respectivement) et chez les femmes par rapport aux hommes (12.2% et 6.4% respectivement).
- La prévalence de l'addiction alimentaire est plus élevée chez les adultes de plus de 35 ans que chez adultes de moins de 35 ans (22,2% et 17,0% respectivement).
- Cette prévalence est plus élevée chez un échantillon de population présentant des troubles alimentaires (57.6%) par rapport aux personnes qui n'ont aucun diagnostic clinique de troubles alimentaires (16.2%).
- Le symptôme le plus fréquemment signalé dans 70% des études est « un désir persistant ou des tentatives infructueuses de diminuer la prise alimentaire ».

d. Vulnérabilité et comorbidité

On a déjà établi l'implication de la génétique dans la transmission, au sein d'une famille, de la vulnérabilité aux addictions chez les toxicomanes. Des études sur l'addiction alimentaire au sein d'une famille ou chez des jumeaux ne sont pas encore réalisées. Il est de même pour des études qui explorent la relation entre les addictions alimentaires et le statut socio-économique. Si on se base sur les similarités entre les toxicomanes et les personnes obèses d'un côté et les personnes atteintes d'une addiction alimentaire d'un autre côté, on peut émettre l'hypothèse que l'addiction alimentaire sera plus présente chez des personnes appartenant à des catégories socio-économiques basses (25).

Quant à la comorbidité, il existe une forte association entre l'addiction alimentaire, l'obésité et certains troubles alimentaires tel que le syndrome d'hyperphagie ou encore la boulimie. Cette association sera traitée dans la partie suivante. Sans que ces termes soient synonymes, il est certain qu'il existe un chevauchement de ces maladies et une coexistence dans plusieurs cas. En se basant sur ces similarités on peut en dégager d'autres comorbidités. Le stress, l'anxiété et l'humeur dépressive sont tous associés à des comportements alimentaires addictifs (31). Par exemple, chez les adolescents et adultes atteints de boulimie ou du syndrome d'hyperphagie la prévalence de la dépression, des troubles bipolaires, les troubles anxieux ou encore de l'abus de drogues et d'alcool est augmentée par rapport aux individus ne présentant aucun trouble alimentaire. De plus, le taux élevé d'idées suicidaires chez les personnes présentant des troubles alimentaires attestent de la sévérité des troubles psychiatriques concomitants. Cette comorbidité psychiatrique est associée à un mauvais pronostic dans les traitements à long terme.

2. L'obésité et addiction alimentaire

Les aliments concernés par les addictions alimentaires sont les aliments palatables qui sont en général des aliments riches en calories (25). L'addiction alimentaire étant une maladie de consommation excessive de ces aliments on peut

poser la théorie que les personnes qui en sont atteints ont une forte chance d'être en surpoids ou même obèses. C'est pour cette raison qu'il est intéressant de définir l'obésité et ses conséquences et de déterminer s'il existe une relation entre les addictions alimentaires et la montée rapide de la prévalence de l'obésité dans la population mondiale.

a. Définition de l'obésité

L'obésité correspond à un excès de poids, plus précisément à un excès de masse grasse. Pour caractériser l'obésité on utilise l'indice de masse corporelle (IMC) : il se calcule en divisant le poids en kg par le carré de la taille en cm. Les valeurs normales sont incluses entre 20 et 25. Au-delà de 25 on parle de surpoids et au-delà de 30 on parle d'obésité. Toutefois l'IMC n'est pas un moyen de mesure universel : il n'est pas applicable chez les enfants, les sportifs de haut niveau et les femmes enceintes. D'autres critères tels que le tour de taille peuvent aussi caractériser l'obésité, indépendamment de l'IMC. Le tour de taille est supérieur à 88 cm chez les femmes obèses et à 100 cm chez les hommes obèses.

L'obésité peut avoir des conséquences néfastes sur la santé. Elle peut entraîner un diabète de type 2, une hypertension artérielle, une dyslipidémie (excès de lipides dans le sang), des maladies cardio-vasculaires, un syndrome d'apnée du sommeil, et certains cancers. L'obésité a également d'importantes conséquences psychologiques telles que la dépression, le mal-être, la perturbation de l'image du corps et le sentiment d'exclusion. Les personnes obèses sont souvent sujettes à des discriminations et des intolérances sociales qui renforcent leur sentiment de mise à l'écart. Un récapitulatif des conséquences est présenté dans le **Tableau 3**.

Psychosociales	Altération de la qualité de vie, discrimination, préjudice ; altération de l'image et de l'estime de soi, conséquences des régimes restrictifs.
Cardiovasculaires	Insuffisance coronaire, hypertension artérielle, accidents vasculaires cérébraux, thromboses veineuses profondes, embolies pulmonaires, insuffisances cardiaques, dysfonction végétative, insuffisance respiratoire.
Respiratoires	Syndrome d'apnée du sommeil; hypoventilation alvéolaire; hypertension artérielle pulmonaire.
Ostéoarticulaires	Gonarthrose, lombalgies, troubles de la statique.
Digestives	Lithiase biliaire, stéatose hépatique, reflux gastro-œsophagien.
Cancers	Homme : prostate, colorectal, voies biliaires.
	Femme : endomètre, voies biliaires, col utérin, ovaires, seins, colorectal.

Métaboliques	Insulinorésistance, diabète de type 2, dyslipidémie, hyperuricémie, goutte, altérations de l'hémostase : fibrinolyse, PAI1.
Endocriniennes	Infertilité, dysovulation.
Rénales	Protéinurie, glomérulosclérose
Autres	Hypersudation, lympho-œdème, œdèmes, hypertension intracrânienne, complications obstétricales, risque opératoire.

Tableau 3 : Principales complications des obésités et pathologies associées (32).

C'est une maladie qui concerne toute la planète. L'Organisation Mondiale de la Santé (OMS) estime que 35% des adultes dans le monde sont soit en surpoids soit obèses. Ce chiffre a doublé depuis 1980 (33). En France, l'obésité concerne 15% des adultes en 2012, contre seulement 6,1% en 1980 (34). L'augmentation de la prévalence est observée chez toutes les tranches d'âge, les seniors inclus.

Ces chiffres inquiétants, malgré des efforts sérieux et continus en matière d'exercice et d'alimentation, ont poussé plusieurs chercheurs à explorer les causes de cette augmentation au-delà de la simple équation « déséquilibre entre apports et dépenses ». Des théories de prédisposition génétique, d'anomalie cellulaire du tissu adipeux (32), de l'augmentation de l'âge des mères, du manque de sommeil et de l'existence de molécules obésogènes (33) ont été examinées et quelques fois confirmées. La conclusion est unanime : il s'agit d'une maladie multifactorielle, variable d'une personne à l'autre. Plus on comprend les causes de cette maladie, plus la prise en charge est complète et adaptée. C'est dans cet objectif qu'on étudie aujourd'hui la possibilité de l'existence d'une addiction à certains aliments qui contribuerait à engendrer ou à aggraver l'obésité chez certains individus.

b. Relation addiction-obésité

Dans la littérature, les termes « obésité » et « addictions alimentaires » sont souvent interchangeables. Cela est probablement dû à la définition commune qui regroupe l'obésité, l'addiction en générale et alimentaire spécifiquement. Il s'agit d'un déséquilibre de la réponse cérébrale au niveau du système de récompense aux stimuli externes. C'est suite à l'exploration de la dimension addictive de l'obésité que cette définition a été posée (35).

D'un point de vue génétique, il n'est plus suffisant d'explorer, seuls, les gènes liés à la régulation homéostatique de la consommation alimentaire. Il est nécessaire d'inclure des gènes qui modulent notre réponse à l'environnement. Ainsi, le gène DRD2 Taq I allèle A1 impliqué dans la neurotransmission de la dopamine est associé à l'obésité mais aussi l'addiction. Il est de même pour certains gènes se trouvant à l'intersection entre la récompense et les voies homéostatiques comme le récepteur cannabinoïde 1 (CNR1) dont la variation est associée au risque d'obésité ainsi qu'aux

addictions. La liste des similarités addiction-obésité s'étend sur les aspects neurobiologiques (avec un rôle important de la dopamine au niveau du centre de récompense) et comportementaux (motivation, maîtrise de soi et capacité de résister aux tentations).

Il est donc légitime de poser la question de l'étendue de l'implication des mécanismes addictifs dans le développement de l'obésité. Il est également important de savoir si toutes les personnes obèses peuvent être classées comme dépendants aux aliments. Pour répondre à ces multiples questions, une étude a été faite en 2013 afin d'explorer l'association addiction alimentaire-obésité (36) :

- Le groupe de participants est classé (selon l'IMC en premier puis selon le pourcentage de masse grasse) en 2 groupes : sous-poids/poids normal et surpoids/obèse. La prévalence de l'addiction alimentaire est significativement plus importante chez le groupe des personnes en surpoids/obèses (**Tableau 4**).
- Lorsque les personnes ayant un résultat positif au YFAS (donc une addiction alimentaire confirmée) sont classées en fonction de leur IMC, 88,6% étaient en surpoids / obèses et seulement 11,4% avaient un poids sous la normal ou normal. Leur classification selon le pourcentage de masse grasse donne des résultats similaires avec 80% en surpoids/obèses contre 20% à poids normal ou en sous-poids.
- Il existe une forte corrélation positive entre les mesures liées à l'obésité (IMC, poids, tour de taille, tour des hanches, pourcentage de graisse corporelle, mesure précise de la composition corporelle) et le nombre de symptômes constatés dans les YFAS.
- Un des objectifs de cette étude était également de déterminer la différence dans les habitudes alimentaires entre les personnes dépendantes ou pas à l'alimentation. L'alimentation des personnes dépendante était formée majoritairement par des aliments riches en calories provenant des lipides et protéines. Cela confirme l'implication des aliments palatables dans les formes compulsives de surconsommation alimentaire comme l'addiction alimentaire.

		Tout l'échantillon(%)	Sexe féminin(%)	Sexe masculin(%)
Statut de l'obésité selon IMC	Poids normal/ sous-poids	1.6	1.5	1.9
	Surpoids/ obèse	7.7	11.4	3.3
Statut de l'obésité selon pourcentage de masse grasse	Poids normal/ souspoids	2.9	3.7	1.3
	Surpoids/ obèse	6.8	8.7	3.8

Tableau 4 : Prévalence de l'addiction alimentaire selon le sexe et la situation d'obésité (36). Quelle que soit la classification choisie (par IMC ou par pourcentage de masse grasse) la prévalence de l'addiction alimentaire est multipliée par 3 à 10 dans la population obèse. Lorsque l'échantillon est réparti selon le sexe, cette tendance ne reste significative que chez les femmes dont l'obésité est déterminée par l'IMC.

Ce qu'on peut en déduire c'est que 1) toutes les personnes obèses ne sont pas dépendantes aux aliments, 2) la plupart des personnes qui ont une addiction alimentaire sont obèses, 3) il existe un sous-groupe de personnes obèses qui sont dépendantes aux aliments, 4) il existe une relation directe entre la sévérité de l'obésité et la présence d'une addiction alimentaire.

D'autres études vont confirmer ces constats. Une étude chez 96 personnes obèses présentant un BED (Binge-Eating-Disorder) ou une hyperphagie va étudier la prévalence de l'addiction alimentaire chez ce groupe de personne et sa relation à la sévérité de l'hyperphagie (37). 41.5% des participants ont un résultat positif au YFAS donc sont classés comme dépendants alimentaires, avec une moyenne de quatre symptômes identifiés (le seuil étant à 3 symptômes). Ainsi on retrouve une superposition entre la population obèse (ici, ayant des troubles alimentaires autres) et la population dépendante à l'alimentation. De plus, l'addiction alimentaire est associée à la précocité de l'âge de survenue du premier épisode d'hyperphagie et de la fréquence de ces épisodes : ici encore l'addiction va déterminer la sévérité de l'obésité et des troubles associés. Elle est d'ailleurs associée à un plus grand taux de dépression, de troubles émotionnels, de troubles de comportement alimentaire et une faible estime de soi (37) (38).

Ces données, sans être nombreuses, font l'ébauche d'une nouvelle conception de l'obésité. Voir l'obésité comme un trouble mental et le résultat d'une addiction alimentaire implique une mise en question des moyens de prévention et de traitement employés à ce jour. D'ailleurs, les interventions de santé publique qui ont été efficaces dans la réduction de l'impact des substances addictives peuvent avoir un rôle dans le ciblage de l'obésité et des maladies associées. Sans amoindrir le rôle du choix et de la volonté personnelle, une part de la responsabilité doit être transférée aux industries alimentaires qui misent de plus en plus sur la palatabilité de la nourriture au détriment de leurs propriétés nutritives.

Maintenant qu'une relation entre l'addiction alimentaire et les troubles alimentaires conduisant à l'obésité a été montrée, on peut déduire que l'addiction constituera un facteur aggravant de l'obésité et de ses conséquences sur la santé. Le danger qui menace la population globale explique l'acharnement des scientifiques dans leur travail sur les addictions alimentaires et leur degré de similitudes avec les dépendances connues dans leurs dimensions physiques et psychologiques. Le parallélisme entre les addictions alimentaires et les dépendances aux substances sera établi en explorant les mécanismes neurobiologiques conduisant aux deux types d'addiction, en se focalisant essentiellement sur le système de récompense. Les mécanismes du craving, tolérance et sevrage seront aussi comparés vu leur implication importante dans le développement, le maintien et les rechutes des addictions.

III. Neurobiologie de l'addiction alimentaire

1. Consommation alimentaire

Pour expliquer comment le fait de se nourrir puisse devenir un acte addictif il est indispensable de comprendre le lien entre l'alimentation et le système de récompense. Dans un premier temps on va distinguer deux types de comportements alimentaires : la consommation homéostatique et la consommation hédonique.

a. Consommation homéostatique :

La consommation homéostatique est la consommation qui est gouvernée par des signaux liés aux besoins énergétiques d'un corps (25). Dans le contexte d'une faim homéostatique, la nourriture est un équilibre entre les glucides, lipides, protéines, vitamines et minéraux nécessaires à la survie d'un animal. Les mammifères ont en plus besoin de la nourriture comme source d'énergie pour leur permettre de maintenir une température corporelle stable même dans les conditions climatiques les plus hostiles (39). Un certain plaisir va accompagner la consommation homéostatique puisqu'on élimine la sensation de faim. Avoir un ventre plein peut en soi être une récompense (40). La régulation de la faim homéostatique est un phénomène neurologique complexe bien détaillé dans plusieurs articles (41) (42). Dans l'intérêt de cet exposé, seuls certains aspects de cette régulation seront développés. Les deux hormones qui ont un rôle essentiel dans la régulation de la faim et la satiété sont la leptine et la ghréline.

La leptine est une hormone peptidique synthétisée par les adipocytes. Elle a été découverte en 1994 dans le cadre de l'étude des gènes qui déterminent l'obésité chez les rats (43). Le gène qui code la leptine est l'« OB ». La leptine est indétectable dans le sérum lorsque des mutations touchent ce gène. La carence en leptine donne des rats obèses, diabétiques, inactifs et ayant plusieurs dérégulations neuroendocriniennes (44). Cela explique la dénomination « leptine » inspirée du mot grec « leptos » qui veut dire « mince ». Toutes ces perturbations sont réversibles par la simple administration de l'hormone manquante. Son taux augmente chez les animaux nourris, et est faible chez les animaux qui sont privés de nourriture (45). Elle a plusieurs récepteurs cérébraux qui sont situés essentiellement au niveau de l'hypothalamus (40).

La ghréline est une hormone sécrétée principalement par l'estomac et stimule l'appétit. Son taux plasmatique va augmenter chez les animaux en privation de nourriture et atteint un pic en préprandial chez l'Homme montrant ainsi son rôle dans l'initiation d'un repas (48). La concentration plasmatique diminue rapidement juste après le repas. La ghréline agit directement sur une population de neurones hypothalamiques contenant les neurotransmetteurs peptidiques appelés neuropeptides Y (NPY) et l'agouti-related protein AgRP.

D'autres signaux impliqués dans la régulation de la consommation alimentaire sont : 1) La cholécystokinine, sécrétée par le duodénum et ayant une action anorexigène, 2) Le glucagon-like-peptide-1 (GLP1) sécrété par l'iléon qui fait aussi partie des hormones de la satiété, 3) Le peptide YY (PYY) sécrété par la paroi gastro-intestinale qui inhibe la consommation alimentaire, 4) au niveau central, plus spécifiquement au niveau de la zone latérale de l'hypothalamus, on trouve la melanin-concentrating-hormon (MCH) et l'orexine, des hormones stimulateurs d'appétit (40).

b. Consommation hédonique

Vu l'importance d'une bonne alimentation, et pour maintenir une motivation chez l'animal et chez l'homme vis-à-vis de la recherche et la consommation de la nourriture, l'évolution neurobiologique du système nerveux a associé le comportement « manger » à une récompense. Certaines pensent que « si les mécanismes homéostatiques étaient les seuls à contrôler la consommation alimentaire, presque tout le monde serait à son poids idéal, et manger serait considéré comme respirer, une action nécessaire mais inintéressante » (40). Or ce n'est pas le cas : on dépense beaucoup d'argent pour se faire plaisir dans des restaurants. Cuisiner est souvent associé à l'amour, la festivité, la famille. Certaines cultures vont même jusqu'à affirmer que « le meilleur accès au cœur d'un homme est la bonne cuisine ». La preuve ultime de la faim hédonique c'est l'acte de manger sans en ressentir le besoin et donc sans avoir une vraie sensation de faim, ce qu'on nomme souvent « la gourmandise ». La nourriture consommée lors de ces faims hédoniques est une nourriture palatable riche en calories. Qu'est ce qui rend cette nourriture appétissante même sans faim ? Et comment le cerveau-il perçoit cette palatabilité? Voilà deux questions qui nous permettront d'établir un lien entre le système de récompense et la nourriture.

La récompense ressentie lors de la consommation d'un aliment est modulable selon ses indices de palatabilité, surtout le goût et l'odeur. C'est ce qui fait qu'une personne peut consommer certains aliments au-delà de sa faim physique, alors que les aliments qui ont mauvais goût/odeur sont évités même si la personne ou l'animal est privé de nourriture. Il s'agit d'un comportement adaptatif qui permet la survie d'une espèce qui va associer le mauvais goût à un danger tel que le poison ou la nourriture périmée et pourrie et le bon goût à des valeurs nutritives nécessaires au bon fonctionnement de leur corps. Les voies neurologiques qui vont transformer un certain goût en un sentiment de plaisir ou d'aversion sont en cours d'études avec l'implication de plusieurs zones subcorticales (40).

Berridge est le premier à donner deux dimensions à la récompense liée à la nourriture : la **composante hédonique/ affective** (appelée "liking" ou aimer) qui incorpore les propriétés sensorielle d'un aliment (palatabilité) mais aussi l'état physiologique (faim et satiété) de la personne et son histoire associative (association aliment-récompense) et la **composante incitative/ motivationnelle** (appelée « wanting ») (46). Les deux dimensions sont régies par des processus neurologiques distincts, ce qui fait qu'on peut les dissocier mais la présence des deux est indispensable pour avoir une récompense complète. Cette dichotomie dans la théorie

de récompense est aussi bien applicable pour la nourriture que pour les comportements et substances addictogènes.

Le « wanting » ou le fait de vouloir consommer un aliment est le résultat d'une association entre des signaux ou indices externes en relation avec un aliment et la motivation de le consommer. C'est un phénomène psychologiquement et neurologiquement distinct du « liking » même s'ils apparaissent souvent d'une façon concomitante. Une association est créée entre un stimulus et une récompense selon le concept de « conditionnement classique » ou « conditionnement pavlovien » : ce concept va inclure cinq variantes :

- Stimulus neutre (SN) : qui initialement ne déclenche aucun réflexe
- Stimulus inconditionné (SI): déclenche une réponse réflexe, sans apprentissage préalable
- Réponse inconditionnelle : déclenché par un SI par réflexe
- Stimulus conditionnel (SC) : stimulus initialement neutre mais qui, après conditionnement va déclencher une réponse conditionnelle lorsqu'il a été associé à un SI
- Réponse conditionnelle : une réponse déclenchée par un SC lorsqu'il a été associé à un SI

Pour donner un exemple :

- Avant l'apprentissage : SI → RI. Exemple : la nourriture (SI) provoque la salivation (RI) chez le chien
- Durant l'apprentissage : SI+ SN → RI. Le son d'une cloche (SN) précède la présentation de la nourriture (SI), et la salivation va suivre (RI).
- Après l'apprentissage : SC → RC. La cloche seule (à la base un SN, devenu un SC) va déclencher la salivation (devenu un RC) chez le chien.

C'est de cette façon que des éléments associés à un plat (odeur, visuel, pièce ...) peuvent devenir des déclencheurs du « wanting » de cet aliment. Quand ces indices sont associés au sentiment de récompense, ils deviennent des stimuli attrayants et accrocheurs. La récompense, ainsi que le stimulus, deviennent des outils motivationnels de la consommation: plus on avance dans l'apprentissage, plus la valeur incitative des aliments et leurs éléments associés va augmenter (47). Cela peut expliquer la surconsommation de certains aliments, dans un certain contexte, sans que le besoin métabolique de ces aliments soit présent (25). Il s'agit du même processus qui associe certains endroits/personnes/environnement/conditions à la consommation d'une drogue : cela explique les rechutes chez un toxicomane guéri lorsqu'il s'expose à ces stimuli (48). Ce « wanting » ou vouloir est une récompense partielle qui sera complétée lorsqu'elle s'associe à un plaisir sensoriel qu'est le « liking » ou aimer. Le « liking » seul représente un état affectif déclenché par la consommation en soi de la nourriture mais qui ne donne aucune dimension motivationnelle à l'acquisition d'un aliment (47).

Le « liking » est une évaluation immédiate et involontaire du goût avec le niveau d'acceptabilité négative ou positive. Les premières expériences qui vont mesurer le plaisir engendré par différents aliments, conduites chez l'Homme aussi bien que chez l'animal, sont celles qui observent les expressions faciales en réaction à plusieurs saveurs, sucrées ou amères. Ainsi, chez l'enfant, le goût sucré provoque une légère protrusion de la langue, une expression détendue et parfois un retournement au niveau des coins de la bouche alors qu'un goût amer est accompagné de grimaces, de détournements, de tentatives de crachat et de mouvements repoussants des mains. On trouve des résultats similaires chez plusieurs espèces telles que les orangs-outans, les chimpanzés, les singes et même les rats et les souris. Cela indique que ces espèces ont des circuits cérébraux proches quant à la perception des goûts et qu'il y a une grande chance que les mécanismes cérébraux découverts chez les rats puissent être appliqués chez l'espèce humaine (46).

La perception de la palatabilité ou le « liking » est modulable par plusieurs facteurs tels que l'état physiologique (la faim et la satiété), la satiété sensoriellement spécifique (phénomène qui décrit la diminution du plaisir due à la consommation d'un aliment et le renouvellement de l'appétit lors de l'exposition à un autre goût ou type d'aliment), appétit ciblé ou spécifique (envie d'un aliment salé par exemple), les associations aversives (un goût qui a donné une nausée lors de son essai), etc...(46).

2. Neurobiologie de la récompense

La récompense liée à la nourriture va activer plusieurs régions cérébrales : les circuits neuronaux activés par le « liking » et le « wanting » sont distincts mais se croisent sur plusieurs parties. Une récompense due au goût sucré, comme une injection intraveineuse de la cocaïne ou « gagner de l'argent », vont activer plusieurs structures du cerveau comme le cortex orbito-frontal, le cortex cingulaire antérieur et l'insula mais aussi des structures sous corticales telles que le noyau accumbens, le pallidum ventral, l'aire tegmentaire ventrale ainsi que des projections du circuit mésolimbique et l'amygdale (5).

Liking ou aimer

Les neurotransmetteurs qui vont véhiculer la sensation de plaisir sont les **opioïdes**, les endocannabinoïdes et les GABA : ils vont agir au sein de structures limbiques spécifiques. Ces structures seront nommées les « hedonic hotspots » ou les points chauds/ zones sensibles hédoniques. Cette appellation est due à l'implication de ces zones dans la génération et l'augmentation du « liking » et par conséquent du plaisir. Une illustration de ces zones est présente dans la **Figure 2** ci-après (47) (5). Un des hotspots se trouve au niveau du noyau accumbens, plus précisément dans le quadrant rostro-dorsale de sa coquille. Ce hotspot représente 10% de la totalité du noyau. Les neurotransmetteurs responsables du renforcement du plaisir à ce point sont les opioïdes. Un autre hotspot se trouve au niveau de la moitié postérieure du pallidum ventral. Des micro-injections d'un agoniste du récepteur opioïdes mu (DAMGO) vont doubler, même tripler, les réactions de « liking » au goût sucré. Ces

mêmes micro-injections vont aussi doubler les « wanting » donc stimuler la consommation alimentaire.

Wanting ou vouloir

Contrairement au « liking », les régions cérébrales responsables du « wanting » sont plus largement distribuées et plus facilement activées. Les mécanismes neurochimiques du « wanting » sont très nombreux et diversifiés, ce qui peut expliquer le phénomène de vouloir une récompense sans forcément l'aimer. Les opioïdes, la dopamine et les glutamates vont tous contribuer à l'activation des systèmes chimiques du « wanting ». Une manipulation pharmacologique de ces neurotransmetteurs peut faire varier le « wanting » indépendamment du « liking ». Par exemple, la suppression de la dopamine endogène réduit la motivation de la réalisation de l'acte de récompense (manger par exemple) sans changer le plaisir induit par l'acte (le « liking »). Des modèles d'addiction montrent une augmentation progressive du « wanting » qui génère une prise compulsive de la drogue sans que l'effet de la drogue en soi soit apprécié.

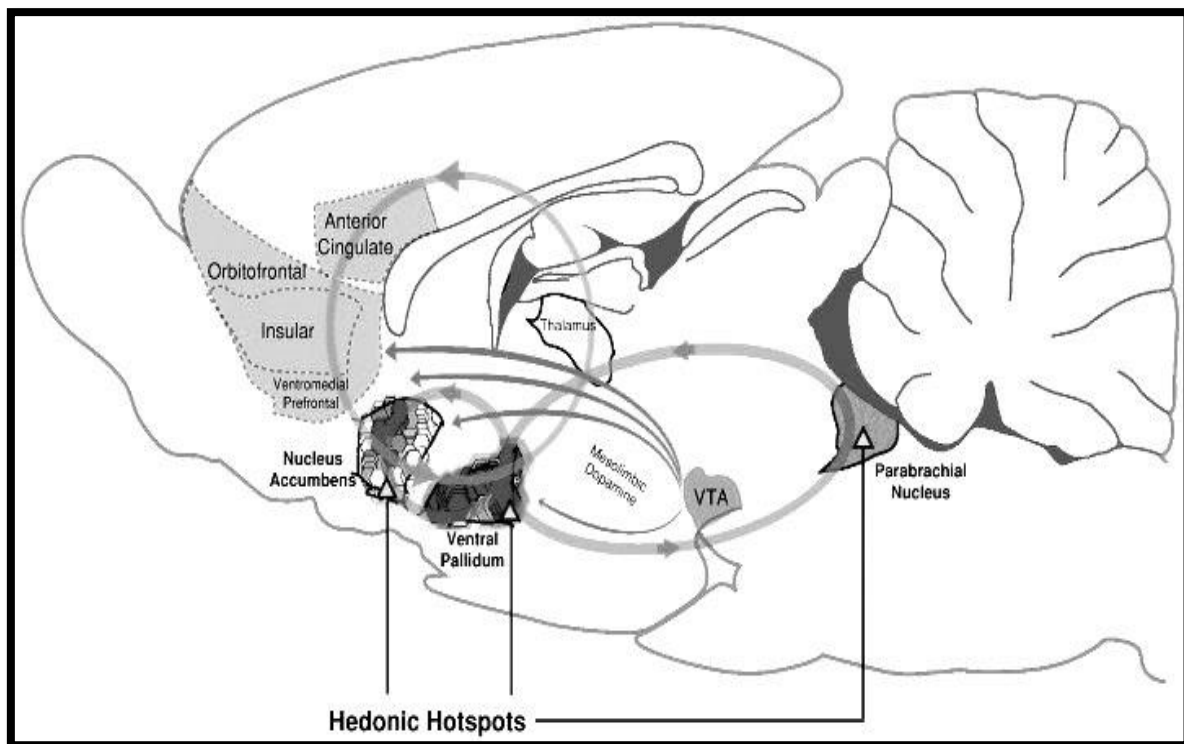


Figure 2 : Hotspots hédoniques et circuits hédoniques. Les hotspots sont présentés dans le noyau accumbens, le pallidum ventral et le noyau parabrachial du tronc cérébral où les opioïdes et autres neurotransmetteurs amplifient les réactions de « liking » (47).

3. Interaction des mécanismes homéostatiques et hédoniques

La régulation du comportement alimentaire dans un corps sain est indispensable pour le maintien d'un poids normal durant la vie adulte. Or l'augmentation de la disponibilité des aliments palatables, a contribué à une surconsommation alimentaire et à l'apparition de comportements rappelant l'addiction. Avant de pouvoir faire un parallélisme entre une addiction connue et celle alimentaire, il est important de comprendre l'interconnexion des différents mécanismes qui contrôlent l'appétit et la consommation alimentaire dans ses dimensions hédoniques et homéostatiques.

Le premier exemple de cette interaction est l'influence qu'ont certaines hormones de l'homéostasie sur la perception des propriétés sensorielles d'un aliment : goût, vue, odorat... Ces propriétés vont, comme discuté plus haut, contribuer au plaisir engendré par la consommation de l'aliment. Chez des rats déficients en leptine on constate que l'aliment est retrouvé plus rapidement par rapport aux rats contrôle. La leptine va agir via ses récepteurs au niveau de la muqueuse nasale pour diminuer la perception olfactive de la nourriture (49). L'insuline possède également cette propriété. La leptine agit également comme régulateur de goût en diminuant la perception de la saveur sucrée chez les rats (50). D'autres hormones vont également avoir la propriété de modulation des saveurs. Les souris dépourvues du récepteur GLP-1 (GLP-1R) ont une sensibilité diminuée au goût sucré, mais une amélioration du goût umami. Cela veut dire qu'en altérant une perception sensorielle, ici du sucre, la GLP-1 peut augmenter la consommation d'aliments sucrés, tout en diminuant la consommation d'aliments plus savoureux. D'autres substrats de la consommation homéostatique tel que le peptide vasoactif intestinal (VIP), qui est un peptide qui agit au niveau de l'intestin pour moduler sa motricité, peut aussi diminuer la prise alimentaire en diminuant la perception du goût sucré (12).

Au-delà de la perception des propriétés sensorielles de l'aliment en soi, les hormones de l'homéostasie peuvent moduler les circuits mésolimbiques donc la signalisation dopaminergique. Ainsi, l'activation des récepteurs de la leptine a comme résultat une augmentation de la sécrétion de la dopamine au niveau du noyau accumbens. Inversement, les antagonistes de la leptine, en agissant au niveau des récepteurs centraux vont diminuer la sécrétion de la dopamine et par conséquent augmenter l'apport alimentaire et en particulier les aliments sucrés. La leptine agit directement au niveau de ses récepteurs centraux mais peut aussi avoir comme intermédiaire d'autres hormones de l'homéostasie telles que l'orexine (12). La ghréline a aussi un rôle dans la régulation de la consommation hédonique : des souris ayant des gènes qui codent pour des récepteurs défectueux de la ghréline, ou injectées par des antagonistes périphériques de ces récepteurs vont diminuer, même supprimer, la consommation d'aliments palatables par comparaison aux rats contrôle. De plus on remarque l'absence de sécrétion de dopamine au niveau du noyau accumbens suite à la consommation d'aliments palatables chez les souris traitées par un antagoniste des récepteurs à la ghréline, le SGH-R1A (51).

Après avoir vu comment les signaux métaboliques peuvent influencer les fonctions cérébrales supérieures, je vais décrire comment le système de récompense et cognitif va moduler l'homéostasie. Les premières constatations ont été faites chez des rats obèses qui ont un profil d'expression hypothalamique qui est censé signaler une réduction de l'apport alimentaire. Malgré cela, les rats s'engageaient dans des hyperphagies et devenaient obèses en consommant une grande quantité d'aliments riches en gras et en sucre. Cela veut dire que les signaux métaboliques qui indiquent un état de satiété et même de surplus nutritionnel sont incapables de freiner l'hyperphagie chez ces rats. Certains facteurs auront donc la capacité de passer outre la régulation « homéostatique » de la consommation alimentaire et du poids corporel.

L'hypothalamus étant le centre primordial de la régulation homéostatique, les études vont se focaliser sur les projections entre le centre hédonique de la régulation alimentaire et l'hypothalamus. Parmi ces projections, la première qu'on peut citer est celle des nerfs qui transportent les propriétés sensorielles des aliments tels que le goût et l'odorat. Ces nerfs sont susceptibles de perturber la relation entre les disponibilités externes et les besoins internes en aliments comme vu dans l'exemple des rats hyperphagiques. D'autres projections telles que celles qui relient le cortex cérébral, l'amygdale et l'hippocampe à l'hypothalamus peuvent aussi jouer un rôle dans l'inhibition cognitive des signaux de satiété métabolique. L'hypothalamus est également relié directement au noyau accumbens qui est un hotspot responsable de la modulation de la valeur de récompense de la nourriture. Dans cette voie, une élévation chronique de la signalisation des récepteurs opioïdes au niveau du noyau accumbens peut être en partie responsable de l'hyperphagie (12).

Les interactions entre les deux systèmes régulateurs de l'apport alimentaire ainsi que les facteurs influençant cet apport sont représentés dans la **Figure 3**.

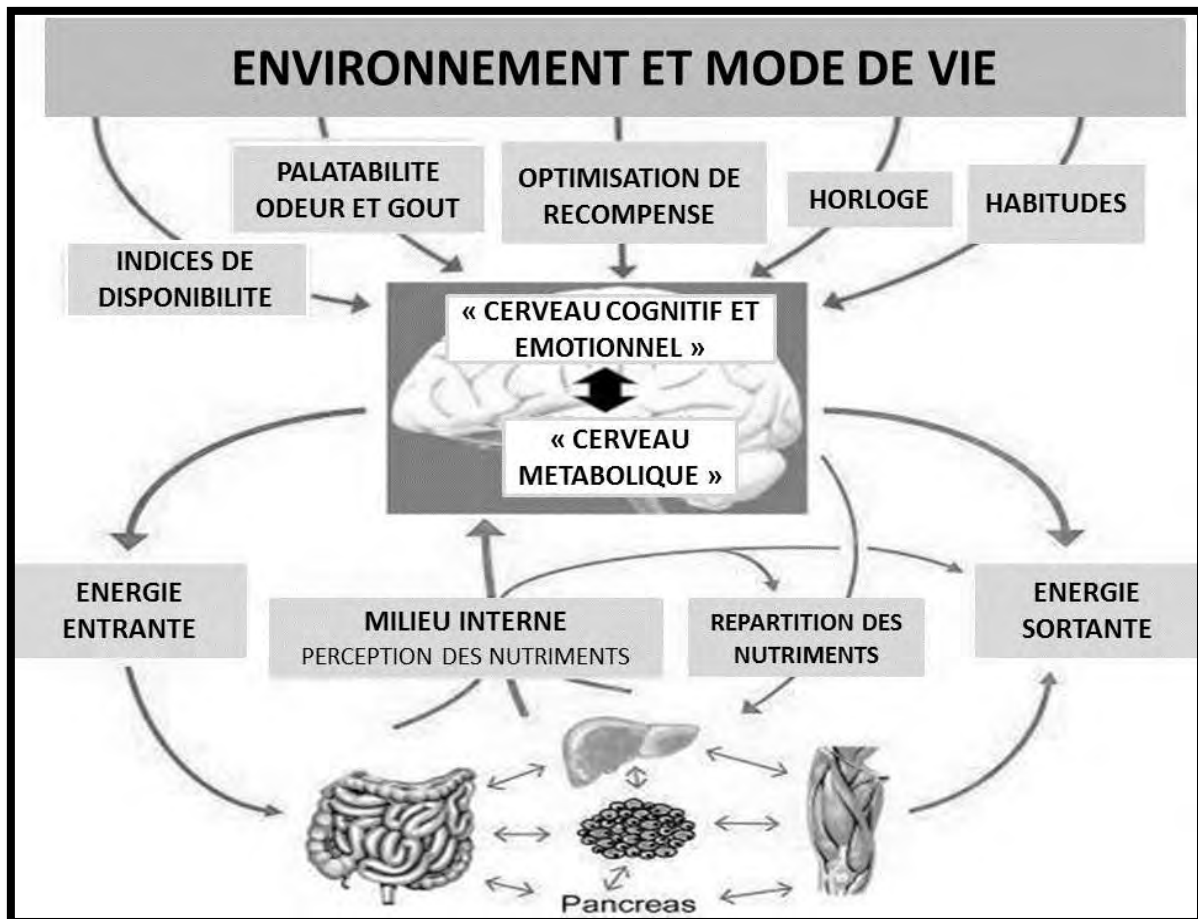


Figure 3 : Diagramme schématisant les principaux facteurs déterminant le contrôle neurologique de l'appétit et la régulation des apports d'énergie. Le cerveau contrôle le milieu interne via des mécanismes hormonaux et neuronaux de détection des nutriments. Il est sous l'influence constante de l'environnement et du mode de vie. Les deux flux d'information sont intégrés pour générer le comportement adaptatif (apport de nourriture) et les réponses autonomes/endocriniennes déterminant la répartition des nutriments, la dépense énergétique et le bilan énergétique global (12).

4. Relation addiction classique-addiction alimentaire

Au niveau neurobiologique on trouvera plusieurs zones de chevauchement des circuits qui régulent l'apport alimentaire d'une part et l'addiction d'une autre part. Ces chevauchements concernent essentiellement les systèmes de récompense et donc la consommation hédonique des aliments. C'est en se focalisant sur ces zones qu'on pourra démontrer l'existence de mécanismes qui transforment « manger » d'un simple acte de mâcher et avaler un aliment dans le but de se nourrir en un besoin compulsif de consommer certains aliments.

La première mise en relation des troubles alimentaires et des addictions est issue des observations des régimes alimentaires des drogués et leur relation à la

nourriture. Mark S. Gold (52), qui a travaillé pendant trente ans avec les toxicomanes, a constaté une relation entre l'abus des drogues et le besoin de manger. Par exemple, les personnes dépendantes à la cocaïne sont souvent très maigres et mal nourries : la consommation de la cocaïne donnait un sentiment de bien-être intense mais réduisait tellement l'appétit que les toxicomanes oubliaient souvent de se nourrir. Il est de même pour les fumeurs qui arrivent à perdre du poids et maintenir cette perte du moment qu'ils continuent à fumer. Chez les utilisateurs de la méthamphétamine, il constate une indifférence vis-à-vis de la nourriture. Dans les trois cas on a une perturbation de la perception de la nourriture et les facteurs qui lui sont associés. Gold raconte dans son article une anecdote qui illustre parfaitement la relation drogue-nourriture. Dans le cadre de son travail avec les toxicomanes, une tempête de neige a empêché l'accessibilité, pendant trois jours, de plusieurs patients à leur méthadone, traitement de substitution aux opiacés. Interrogés sur les moyens employés pour pouvoir tenir trois jours sans leur dose de traitement, presque tous décrivent des tentatives de substitution de la drogue par le sucre. Certains ont adopté l'hyperphagie; d'autres vont manger, boire ou même s'injecter du sucre dilué dans le but d'atténuer le syndrome de sevrage. Ces comportements inexplicables à l'époque ont trouvé des justifications aujourd'hui: les propriétés hédoniques du sucre et des aliments palatables, quoique plus faible que ceux des drogues, peuvent atténuer le manque en activant les mêmes centres de récompense et de plaisir activés par ces drogues.

On a déjà établi que les drogues sont responsables de la sécrétion de la dopamine dans le noyau accumbens (11), et que la dopamine est également sécrétée en réponse à la consommation des aliments palatables. Ces résultats suggèrent qu'il existe des substrats neuraux communs ou des circuits communs pour les addictions alimentaires et les addictions classiques et que les deux vont dépendre des circuits dopaminergiques. Une surconsommation chronique d'aliments palatables va diminuer l'activité au niveau des circuits dopaminergiques de la récompense. Il s'agit d'un des mécanismes fréquemment rencontré dans les addictions aux drogues. Cette baisse d'activité est due soit à une diminution de la disponibilité des récepteurs dopaminergiques D₂, soit à une diminution de sécrétion de la dopamine. En effet, on trouve chez les personnes obèses une plus faible disponibilité des récepteurs D₂ au niveau du striatum comparés aux non-obèses, et cela est directement corrélé à l'IMC de l'individu. Cette variation du niveau d'activité est particulièrement prononcé chez les personnes ayant le polymorphisme Taq1A A1 des récepteurs D₂ ou l'allèle 7R des récepteurs D₄ entre autres (31). Ainsi, les données génétiques suggèrent une prédisposition à la prise de poids chez les personnes à faible signalisation dopaminergique au niveau du striatum et l'hypothèse que ces personnes surconsomment de la nourriture dans une tentative de compenser le déficit du système de récompense. La disponibilité des récepteurs D₂ au niveau du striatum chez les personnes obèses est directement corrélée au métabolisme glucidique dans les régions cortico-frontales (qui sont les cortex préfrontal dorsolatéral, orbitofrontal et cingulaire antérieur) responsables du contrôle inhibiteur. Cette corrélation suggère que les altérations dopaminergiques peuvent conduire à un contrôle inhibiteur affaibli quant à la prise alimentaire et augmente le risque de surconsommation alimentaire.

Cependant les circuits dopaminergiques ne sont pas les seuls à procurer des arguments de similarités entre une addiction classique et une addiction alimentaire. Des similitudes ont été constatées au niveau de l'activation cérébrale qui suit l'exposition à des indices liés à la nourriture ou à la drogue d'addiction. En anticipation de la consommation de la drogue ou nourriture, certaines régions sont spécifiquement activées chez les personnes dépendantes par rapport aux personnes non-dépendantes. Par exemple, les personnes dépendantes à une substance montrent une plus grande activation dans les régions du cerveau qui codent la valeur de la récompense en réponse à un stimulus comme le cortex orbitofrontal, ainsi qu'au niveau de l'amygdale, le cortex insulaire, le striatum, le cortex cingulaire et le cortex préfrontal dorsolatéral (53). Pour déterminer si ces mêmes régions sont activées chez les patients ayant un score positif au YFAS, une étude va explorer leur activation en réponse à des stimuli alimentaires. Les participants sont demandés de s'abstenir de manger dans les six heures précédant l'expérience. Ils sont ensuite introduits dans un scanner et vont recevoir un stimulus visuel (photo d'un milkshake au chocolat ou photo d'un verre d'eau) suivi par un stimulus gustatif (un tube va délivrer le goût correspondant à la photo sur un segment de la langue). Une corrélation positive est constatée entre les scores du YFAS et l'activation de la partie gauche du cortex cingulaire antérieur, de l'amygdale et du cortex orbitofrontal. De plus, le groupe ayant un score plus élevé au YFAS (3 symptômes ou plus) présente une plus grande activation au niveau du cortex préfrontal dorsolatéral et le noyau caudé. Les scores élevés de l'addiction alimentaire sont donc associés à une plus grande activation des régions qui jouent un rôle dans le codage de la valeur de la motivation liée au stimulus alimentaire. Chacune de ces régions va jouer un rôle différent dans l'addiction alimentaire : par exemple le cortex cingulaire antérieur et le cortex orbitofrontal sont impliqués dans la motivation de consommer un aliment (ainsi que de consommer une substance chez les personnes dépendantes). Le cortex préfrontal dorsolatéral est lui associé à la mémoire, le « control attentionnel »³ et le comportement orienté vers un but. Ces informations sont intéressantes à retenir parce qu'elles peuvent constituer une base dans l'étude des moyens de prévention ou traitement des addictions alimentaires. Ainsi, des personnes ayant des scores élevés au YFAS peuvent contrer une motivation accrue à consommer un aliment en mettant en œuvre des stratégies d'autocontrôle.

Des preuves supplémentaires appuyant l'hypothèse de la similitude des processus impliqués dans le développement et le maintien d'une addiction à une substance et une addiction alimentaire seront fournies dans les parties suivantes qui seront spécifiques aux différentes dimensions de l'addiction telles que le craving, la tolérance et le sevrage.

³ Le contrôle attentionnel désigne la capacité d'une personne à choisir d'accorder de l'attention ou d'ignorer quelque chose.

IV. Craving

1. Définition du craving

Le « craving » a récemment ressurgi dans le domaine de l'addictologie comme étant une base essentielle dans la physiologie de l'addiction avec son inclusion dans la DSM-V comme un symptôme clinique clé des troubles addictifs. Ce regain d'intérêt est en partie due aux nouvelles preuves neurobiologiques concernant l'activation cérébrale par le craving et sa relation aux processus d'abus de drogue, les rechute et au rétablissement suite aux traitements. Jusqu'à ce jour il n'existe pas d'instrument universel qui permet d'évaluer le sentiment de « craving » indépendamment de la substance ou du comportement addictif. On peut trouver plusieurs questionnaires d'auto-évaluation du « craving » chez les alcooliques et les fumeurs (54) (55). Les questions portent essentiellement sur l'intensité et la fréquence du désir, les éléments, épisodes ou états déclencheurs du sentiment, l'effort impliqué dans la résistance au craving, le rôle de l'intention... Les quatre dimensions essentiels à évaluer et qui sont le point commun de tous ces questionnaires sont ; 1) L'envie/désir (« liking »), 2) le vouloir (« wanting »), 3) l'urgence et 4) les besoins.

Pour pouvoir comprendre l'origine comportementale du « craving » il est indispensable, dans un premier lieu, de développer ce que Berridge appelle la théorie de l'*incentive sensitization*, (« sensibilisation à la motivation » en français) (56). L'*incentive sensitization* représente la dimension motivationnelle du « wanting ». Il s'agit d'une théorie biopsychologique de l'addiction. Selon cette théorie, le comportement addictif est essentiellement dû à des adaptations progressives et persistantes suite à un abus répétitif et chronique de drogue. La sensibilisation du système neurologique par les drogues a comme résultat une amélioration/renforcement pathologique de l'*incentive salience* que le cerveau va attribuer au comportement de la prise de drogue. Cela veut dire qu'avec l'abus chronique d'une drogue, le comportement de prise de drogue et tous les stimuli associés à cette prise vont devenir de plus en plus attrayant. Le simple « wanting » va évoluer vers un « craving » obsessionnel traduit par une recherche et prise compulsive de la drogue. Le « wanting » étant dissocié du « liking », ce dernier n'est pas concerné par le processus de sensibilisation. Pour donner un exemple concret : au bout d'un certain temps, un toxicomane arrête de sentir le plaisir procuré par la drogue (diminution de « liking ») mais continue de la consommer par une force inconsciente qui contrôle son comportement, le « wanting » pathologique ou le « craving ». La persistance de cette sensibilisation, qui rend l'individu hypersensible à la drogue et ses stimuli associés, même après des années d'abstinence serait responsable des rechutes des toxicomanes guéris.

2. Craving alimentaire

a. Définition

Le craving alimentaire est défini comme étant un désir intense de consommer un aliment, qui est le plus souvent palatable. La survenue du craving est associée à une multitude de déclencheurs tels que les modifications biologiques liées à la menstruation, les altérations de l'humeur (dépression, tristesse) et les stimuli sensoriels (odeurs, photos, imaginations) (57). La différence entre une simple envie ou même une faim et un « craving » est d'un côté l'intensité du sentiment et de l'autre sa spécificité (58). La faim est satisfaite en mangeant n'importe quel aliment, alors que les cravings ne sont apaisés que si des conditions sensorielles et alimentaires spécifiques sont remplies. Il faut savoir que les personnes qui ont des scores d'YFAS élevés ont des scores plus élevés dans le Food Cravings Questionnaire-Trait (cf. annexe 1), questionnaire d'évaluation des cravings. Les cravings sont souvent associés au grignotage, à la diminution de la volonté de restriction alimentaire et des crises d'hyperphagie. Donc comme pour les drogues, un sentiment de craving est presque toujours suivi d'une consommation de la nourriture désirée.

Mais les cravings, dans un cadre non pathologique, ont aussi un aspect positif : favoriser une plus grande variété dans le choix des aliments dans des conditions de restriction alimentaire (59). Une des théories qui essayent d'expliquer le craving alimentaire est celle qui associe sa survenue à un déficit calorique ou nutritionnel. Selon cette théorie, le craving va remplir une fonction homéostatique responsable de combler les besoins physiologiques de l'individu. Cette théorie sera vite critiquée et réfutée par des nouvelles études qui vont dissocier la notion de craving de celle des besoins énergétiques et nutritionnels. Pour démontrer la différence entre ces deux phénomènes une étude a été conduite par Pelchat et Schaefer (59) : pour cela les participants suivent pendant une semaine un régime alimentaire normal, varié et non restrictif (c'est la période de référence) suivi par une semaine d'alimentation monotone basée sur une boisson substitutive de repas à la vanille. L'apport calorique au cours de la période de monotonie a été adapté à la période de référence en utilisant le journal quotidien de prise alimentaire et les besoins caloriques en fonction de la taille et du poids. Après avoir défini le craving aux participants, celui-ci a été évalué grâce à un questionnaire élaboré spécifiquement pour cette étude qui inclut également le Dutch Eating Behavior Questionnaire (DEBQ) avec ses trois sous-échelles : se retenir de consommer les aliments, consommation émotionnelle et consommation malgré l'absence de faim, en réponse à des stimuli sensoriels. Les résultats montrent une grande augmentation du taux des cravings sur la période monotone malgré le fait que les besoins nutritionnels soient satisfaits et que la sensation de faim soit absente. De plus, 76% des aliments désirés sont des aliments palatables. Ces résultats montrent que la privation nutritionnelle ou calorique ne sont pas des conditions indispensables à la survenue des cravings et que la monotonie sensorielle seule peut en être la cause.

b. Parallélisme et différence avec les cravings aux drogues

Différences

Dans la définition de Berridge, le craving et le liking qui sont initialement liés dans les premiers stades d'une addiction, peuvent se dissocier à long terme et devenir deux phénomènes distincts. Or, pour les récompenses naturelles comme la nourriture, le liking et le craving sont plus étroitement liés. En effet, les aliments les plus désirés dans les cravings sont aussi des aliments très palatables donc bien appréciés et le goût est susceptible d'être une condition pour le développement des cravings (58). Les aliments les plus désirés sont divisés en quatre catégories : aliments riches en gras (exemple : poulet frit, saucisses, poisson frit, hot-dogs), les sucreries (exemple : brownies, biscuits, bonbons, chocolat), les féculents (exemple : pains, riz, gaufres) et les fast-foods caloriques servis dans les restaurant (exemple : hamburger, pizzas, frites, chips) (60). Il est à noter que la majorité des aliments désirés sont des aliments qui ont été industriellement traités dans le but d'améliorer leur palatabilité par l'ajout de sucre, gras ou sel, ce qui peut avoir une incidence sur les niveaux de craving.

Similarités

Les craving alimentaires sont étroitement liés à l'image qu'on possède de l'aliment désiré. Il existe même une corrélation entre l'intensité d'un craving et la vivacité avec laquelle l'individu peut imaginer un scénario lié à la consommation d'un aliment en particulier (61). De plus, les enquêtes sur les cravings quotidiens montrent que l'utilisation des termes d'imagerie est très fréquente : des phrases telles que « Je peux très bien imaginer (pizza/barre de chocolat...) dans ma tête » sont souvent utilisées. Les deux propriétés sensorielles d'un aliment les plus imaginées sont le visuel et l'odeur. Des résultats similaires ont été constatés dans les cravings de l'alcool, du tabac et des autres drogues.

Pendant une phase de craving, les autres fonctions cognitives sont ralenties et la personne reste distraite jusqu'à l'accomplissement de l'acte désiré. Dans une étude, les participants doivent s'abstenir de consommer du chocolat dans les 24 heures précédant l'expérience. Le craving est déclenché en leur présentant leur chocolat préféré. Il est demandé ensuite de mémoriser une série de mots tout en résolvant une équation mathématique. Contrairement aux participants contrôle, les personnes en phase de craving au chocolat auront un temps de réaction plus lent, se rappellent de moins de mots et sont plus lents à résoudre les équations mathématiques. Certains de ces résultats sont reproduits chez les fumeurs en craving d'une cigarette : ils auront un temps de réaction plus lent et une diminution de la mémoire de travail (61).

La fréquence et l'intensité des cravings ainsi que la motivation associée à l'acquisition de l'objet désiré vont diminuer avec l'âge. Plusieurs études vont confirmer cette corrélation négative entre l'âge et les cravings (58). Il en découle que les personnes plus âgées sont plus susceptibles de déclarer pouvoir résister à un craving et substituer la consommation de l'aliment désiré par une autre activité. Cela est également vrai pour l'alcool : on trouve moins d'alcooliques modérés et sévères chez les personnes plus âgées chez qui l'abstinence devient plus gérable.

c. Activation cérébrale

On est déjà établi le rôle des cravings dans l'entretien des addictions et les rechutes chez les toxicomanes d'un côté, et leur rôle dans les troubles alimentaires, la surconsommation de nourriture et l'obésité d'un autre côté. Au vu de l'importance des cravings dans les processus addictifs, il était indispensable de concevoir des techniques de mesure et d'évaluation de ces cravings qui vont permettre d'approfondir notre compréhension des mécanismes biologiques et neurologiques impliqués et d'imaginer des moyens thérapeutiques plus efficaces. C'est grâce à l'évolution dans le domaine de l'imagerie cérébrale que l'exploration des circuits neurologiques activés lors des craving a été possible. Plusieurs études vont suggérer que les cravings, quelle que soit la substance ou le comportement convoités, sont tous gérés par les mêmes régions cérébrales.

Les chercheurs ont utilisé l'imagerie par résonance magnétique (IRM) pour étudier les centres activés lors d'un sentiment de craving d'un plat préféré (62). Les participants sont divisés en deux groupes : un groupe qui suit un régime monotone pendant 1,5 jour (boisson substitutive de repas, complète sur le plan nutritionnel, goût vanille) et l'autre groupe garde son alimentation normale. La boisson vanillée est testée par tous les participants avant l'expérience. Au bout de ce jour et demi, il est demandé aux participants d'entrer dans un scanner et d'imaginer la boisson vanillée afin d'établir une ligne de base. Ils imaginent ensuite la version parfaite de deux de leurs plats préférés pendant 20 secondes chacun. En contrastant les images obtenues chez les personnes n'ayant pas reportés des sentiments de cravings et ceux chez qui le sentiment était présent on obtient le résultat illustré dans **Figure 4** ci-après : l'hippocampe, le cortex insulaire et le noyau caudé sont les zones les plus stimulées lors du sentiment de craving alimentaire, les mêmes qu'on trouve chez les toxicomanes en association avec ce même sentiment (58).

Ces zones sont interconnectées et chacune va contribuer à une étape de l'élaboration du sentiment de craving (62). La stimulation de l'**hippocampe** a des propriétés incitatives : les stimuli liés à un comportement sont à ce niveau associés à la récompense et la mémoire de ce comportement acquiert un rôle plus important que le comportement en soi dans le déclenchement de la recherche de la récompense. Cela va expliquer pourquoi les signes sensoriels sont des déclencheurs puissants des cravings. Quant au **cortex insulaire**, il est connu pour sa perception des signaux gustatifs, olfactifs et viscéraux et son implication dans la mémoire de goût et l'expérience émotionnelle. Donc, l'activation observée dans cette région pourrait (comme l'activation de l'hippocampe) représenter la mémoire des stimuli. Le **noyau caudé**, ainsi que le cortex insulaire sont tous deux suspectés de jouer un rôle dans la perception de la palatabilité et le plaisir procuré par un aliment.

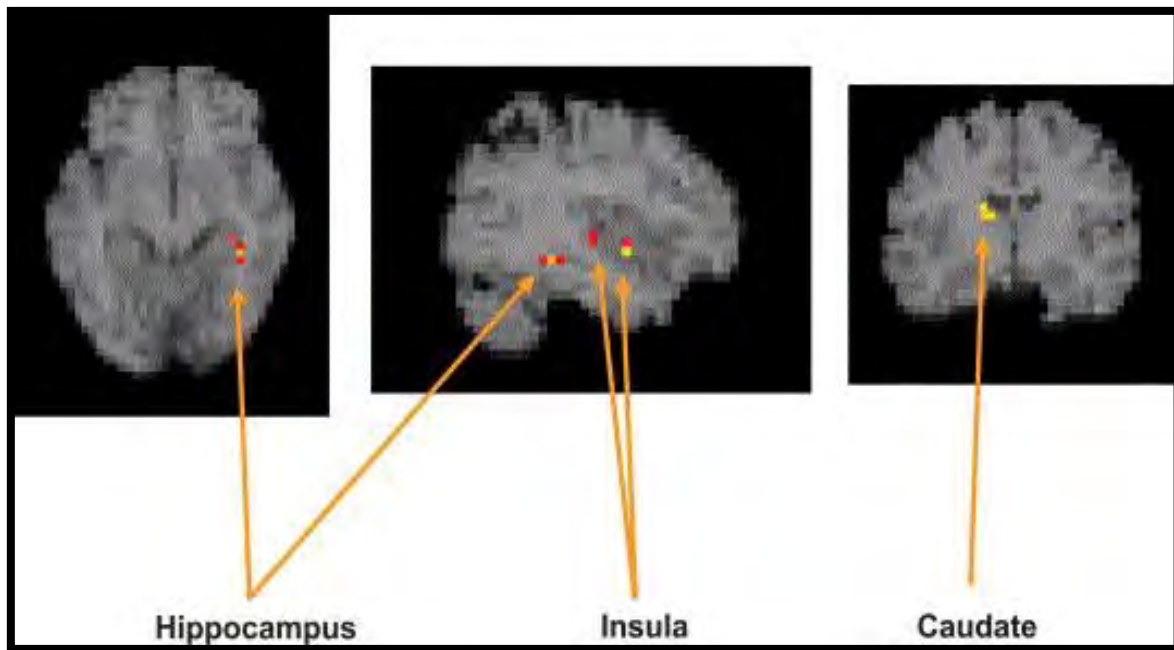


Figure 4 : Zones d'activation spécifique au craving. Obtenues par double soustraction (62) : (zones activées lorsque les sujets suivant le régime alimentaire monotone pensent à leur aliment désiré moins les zones activées lorsque ces sujets pensent à la boisson vanillée) – (zones activées lorsque les sujets suivant le régime normal pensent à leur aliment désiré moins les zones activées lorsque ces sujets pensent à la boisson vanillée).

3. Les neurotransmetteurs du craving

Pour aller plus loin on peut étudier les neurotransmetteurs communs impliqués dans le phénomène de craving chez les toxicomanes et les dépendants alimentaires.

a. Les opiacés endogènes

Les opiacés endogènes sont impliqués dans plusieurs types de dépendances. En plus de celles évidentes liés aux opioïdes, elles jouent également un rôle dans les addictions à la nicotine et à l'alcool (58). Or les opiacés endogènes sont des médiateurs de la récompense liée à la nourriture. La première preuve de la relation opiacés/aliments est l'effet antalgique du sucre constaté chez les enfants lors de la poussée dentaire. Une relation entre les opiacés et les craving alimentaires a également été établie : l'augmentation du taux d'opiacés endogènes serait liée à la survenue des craving et par conséquent à l'ingestion d'une plus grande quantité d'aliments (63). D'ailleurs une administration de la Naloxone, un antagoniste des récepteurs opiacés, réduit la consommation de certains type d'aliments et modifie le plaisir lié aux aliments et au sucre en particulier (64).

b. La sérotonine

La sérotonine est un régulateur important de l'appétit, de l'humeur et de la préférence de certains aliments. Des taux faibles en sérotonine vont stimuler l'appétit et une préférence pour les glucides. Certains chercheurs ont proposé la théorie sérotoninergique pour expliquer les cravings aux glucides communs chez les personnes anxieuses. Ainsi le stress chronique fait baisser le taux de sérotonine ce qui va déclencher les cravings et par conséquent la consommation des glucides dans une tentative d'automédication pour améliorer l'état émotionnel général. Or les variations des taux de la sérotonine vont également influencer la consommation/administration de l'alcool, de la morphine et de l'amphétamine (65).

c. La leptine

La leptine est une hormone peptidique synthétisée par les adipocytes. Son implication dans la régulation de la satiété et la consommation d'aliments a déjà été discutée plus haut (cf. chapitre I.1). Une étude récente a établi une relation positive entre des taux élevés de leptine ainsi que de la ghréline, les craving sucrés, la circonférence des hanches, et une composition corporelle altérée chez les femmes stressées, sans pour autant expliquer la causalité (66). Dans une étude similaire chez les adolescents obèses, les auteurs établissent une relation entre les changements métaboliques liés à l'obésité et les altérations neurologiques qui en résultent (67). Ainsi, la leptine est mesurée chez les adolescents consommant des aliments riches en calories, et le résultat est obtenu par comparaison aux sujets contrôle. Il a été constaté une corrélation positive entre des taux plasmatique élevés de la leptine et une hyperréactivité des circuits neuronaux au niveau de l'hypothalamus, le putamen, le noyau caudé, l'amygdale, le noyau insulaire. Ce taux élevé de la leptine serait lié à une résistance à la leptine ou à une altération dans la signalisation de la leptine. Cela aura comme conséquence une réponse exagérée dans les circuits de la motivation-récompense ce qui se traduit par un renforcement des cravings et une plus grande consommation des aliments palatables.

Or la leptine est étroitement liée aux cravings chez les fumeurs et les alcoolique: son taux s'élève pendant les phases d'abstinence ce qui perturbe le système mésolimbique et accentue le sentiment de craving et induit des rechute chez les personnes en sevrage (68) (69).

d. La dopamine

La dopamine est largement responsable de l'*incentive salience* dont on a parlé précédemment (cf. chapitre IV.1). Elle est responsable, dans les cas non pathologiques, de la dimension « wanting » de la récompense liée à la nourriture, donc de la motivation qui permet l'acquisition de l'objet ou du comportement désiré. Le « craving » étant une variable pathologique du « wanting », une accentuation de la valeur de ce « wanting » qui pousse l'individu de chercher compulsivement le sujet de son désir, on peut supposer que la dopamine va y jouer un rôle critique.

4. Traitement des cravings

a. Thérapie cognitive

La thérapie cognitive ou la psychothérapie cognitivo-comportementale est une approche thérapeutique centrée principalement sur l'ICI et le MAINTENANT et qui applique les principes de la méthodologie scientifique dans le traitement des problèmes psychopathologiques. Elle postule que les émotions et comportements sont davantage déterminés par *l'interprétation* que les individus donnent à un événement que par l'événement lui-même. C'est une thérapie brève qui vise à remplacer les idées négatives et les comportements inadaptés par des pensées et des réactions en adéquation avec la réalité.

Le principe de la thérapie cognitive est qu'on peut surmonter la tentation irrésistible de consommer des aliments palatables en restructurant activement la façon dont on pense à la nourriture (70). Des recherches ont identifié trois types de stratégies de contrôle cognitif à court terme qui ont pour objectif de moduler les réponses émotionnelles. 1) *La régulation positive*, qui augmente l'intensité des réponses, 2) *La réévaluation cognitive*, qui change la façon de perception des indices déclencheurs d'une émotion en changeant son impact émotionnel et 3) *La suppression*, qui est liée à l'inhibition active des pensées et des réactions émotionnelles. C'est l'activité mésocorticolimbique, responsable de la motivation appétitive, qui est visée par la thérapie cognitive. Pour tester l'efficacité de cette thérapie dans la modulation du système mésocorticolimbique et donc des cravings, l'étude suivante a été conduite. Quatorze personnes regardent une série de photographies d'aliments palatables et ensuite doivent soit 1) imaginer l'odeur/la texture/le goût agréable d'un aliment (*régulation positive*), soit 2) inhiber immédiatement toutes les pensées concernant la palatabilité des aliments et le craving de ces aliments (*suppression*), soit 3) se concentrer sur des significations alternatives des indices alimentaires présentés, comme par exemple la conséquence à long terme de la consommation de cette nourriture sur la santé. L'évaluation des effets à court terme de ces techniques est possible grâce aux mesures d'auto-évaluation des cravings et l'imagerie cérébrale (IRM). Les résultats d'auto-évaluation indiquent que la régulation positive va augmenter les craving et sont corrélés avec les résultats des IRM qui montrent une augmentation de l'activité mésocorticolimbique. La *suppression* va diminuer l'activité au niveau de l'aire tegmentale ventrale et le striatum ventral d'une façon plus efficace que la *réévaluation cognitive*. Ces résultats indiquent que les stratégies de contrôle cognitif peuvent moduler les cravings alimentaires en modulant les circuits mésocorticolimbiques. En s'entraînant activement à restructurer la façon dont on pense à la nourriture et modifier les associations cognitives indice-récompense, les cravings et les comportements alimentaires peuvent être modifiés voire supprimés. Or l'efficacité à long terme de ces stratégies n'est pas encore claire : les recherches à venir devront explorer les conséquences à long terme et les circonstances qui peuvent altérer cette efficacité.

b. Thérapie pharmacologique

Il n'y a à ce jour aucun traitement officiel pour les cravings mais plusieurs molécules se sont montrées efficaces dans la réduction et le contrôle des craving et donc des impulsions alimentaires qui les suivent.

Une des théories du craving alimentaire est la diminution des taux de la sérotonine qui a comme conséquence l'augmentation de la préférence des glucides et donc leur consommation. Il est donc cohérent de trouver des études qui vont explorer les effets des agonistes sérotoninergique sur la fréquence et l'intensité des cravings et les comportements qui en découlent. L'administration d'un agoniste pur de la sérotonine, l'Isomerid (D-fenfluramine) a comme conséquence la suppression sélective de la consommation des glucides : la consommation de collations riches en glucides diminue de 40% et le taux des glucides par repas diminue de 20 à 25% avec une altération de l'apport en protéine (71). Dans des études plus récentes, la fluoxétine, un inhibiteur puissant de la recapture de la sérotonine, est capable de réduire les cravings et les épisodes d'hyperphagie qui y sont associés.

c. Neurostimulation non-invasive

La stimulation magnétique transcrânienne (TMS) et la stimulation transcrânienne à courant continu (tDCS) sont deux techniques qui ont révélé leur capacité de modifier l'activité cérébrale. Les deux techniques vont induire de faibles courants électriques dans le cerveau qui vont altérer la décharge neuronale (72). Les deux techniques peuvent exercer des effets excitateurs ou inhibiteurs dans le cerveau, en fonction de la fréquence de la stimulation : les basse fréquences (<1 Hz) auront en général des effets inhibiteurs, alors que les hautes fréquences (> 5 Hz) auront des effets excitateurs. Elles sont utilisées dans le diagnostic de certaines fonctions neurologiques notamment des lésions causées par un AVC ou une sclérose en plaque. Elles sont également utilisées à des fins thérapeutiques dans un nombre de pathologies neurologiques comme les fibromyalgies, les douleurs neuropathiques ou encore la maladie de Parkinson ainsi que dans des pathologies psychiatriques comme la schizophrénie, la dépression et l'addiction.

La TMS consiste à induire un courant électrique dans le cerveau en utilisant des champs magnétiques générés en dehors du cerveau, près du cuir chevelu. Sa caractéristique essentielle est l'utilisation de l'électricité pour générer un champ magnétique changeant rapidement, ce qui à son tour produit des impulsions électriques dans le cerveau. Cette technique est illustrée dans la **Figure 5**.

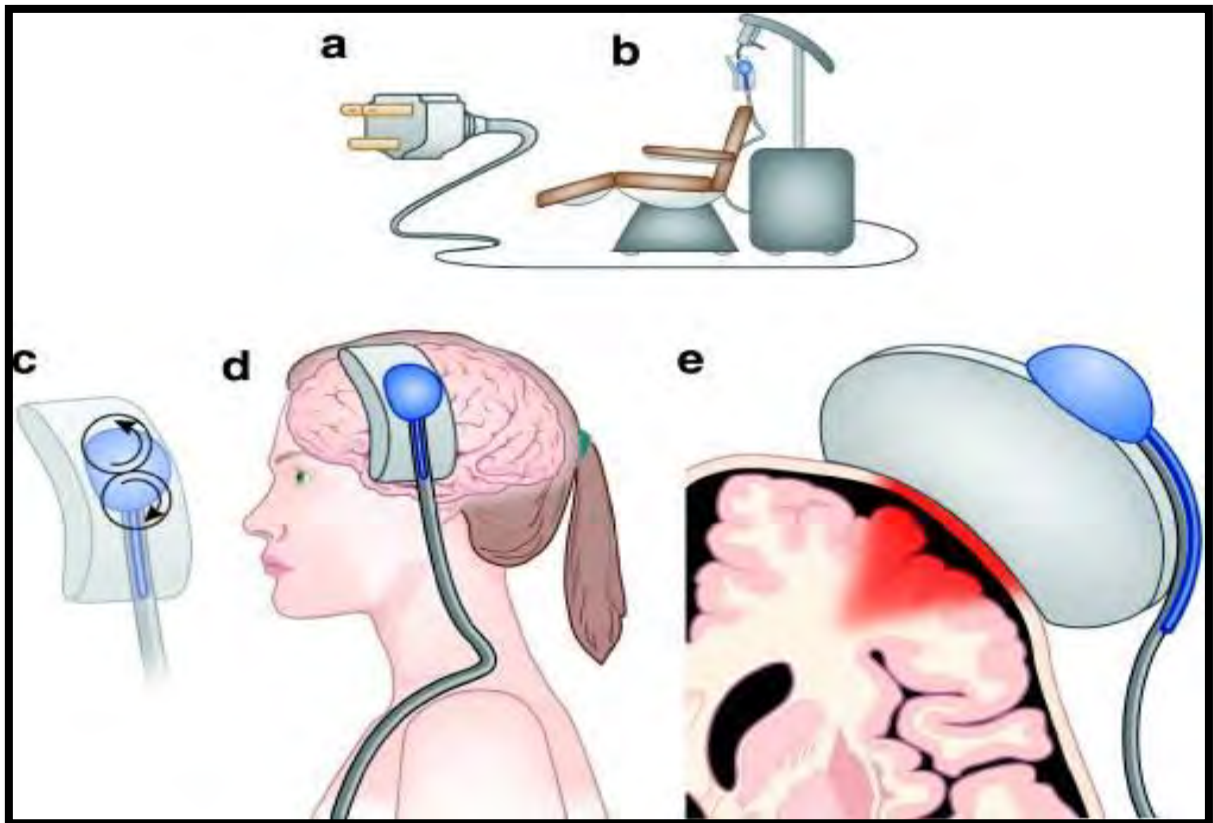


Figure 5 : Stimulation magnétique transcraniale (73).

La tDCS est une technique qui utilise deux électrodes, une anode et une cathode, qui sont positionnés sur le crâne en fonction des régions dont on souhaite influencer le fonctionnement. La tDCS fonctionne par l'induction d'un courant électrique d'un à deux milliampères d'amplitude pour une durée de dix à trente minutes, passant de l'anode vers la cathode à travers des tissus entre les deux électrodes. Les effets observés sont la conséquence de l'hyperexcitabilité des neurones causée par l'anode ou l'hypoexcitabilité par la cathode. Cette méthode est illustrée sur la **Figure 6**.

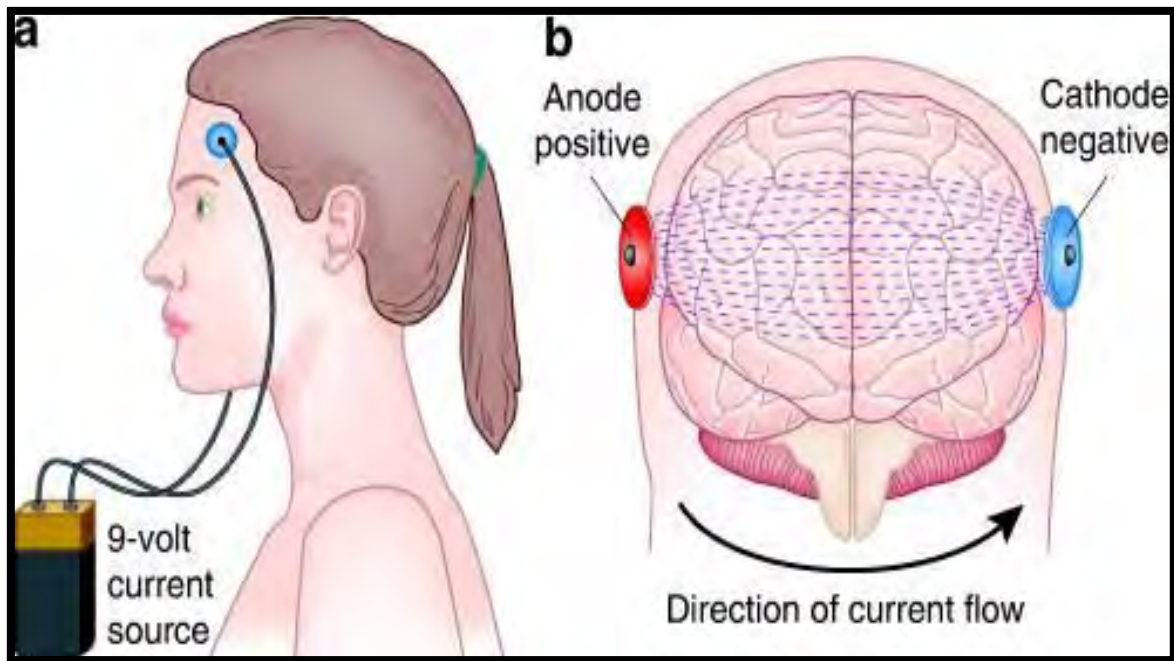


Figure 6 : Stimulation transcrânienne à courant continu (73).

Parmi les régions impliquées dans les craving, on trouve le cortex préfrontal dorso-latéral (DLPFC). Une réaction réduite aux aliments et leurs stimuli est constatée au niveau du cortex préfrontal chez les personnes obèses. Une hypo-activation du cortex préfrontal est liée à un contrôle inhibiteur déficient et une hyper-activation du DLPFC en réaction aux aliments et leurs stimuli est impliquée dans les cravings alimentaires. Des études récentes montrent que la stimulation de la DLPFC peut diminuer considérablement les cravings alimentaires mais aussi les cravings chez les dépendants à la nicotine, l'alcool, le cannabis et la cocaïne (72). Une consommation répétée des drogues ou des aliments palatables conduit à des neuro-adaptations qui vont entraîner la diminution de la sécrétion de la dopamine. Deux mécanismes possibles par lesquels la neurostimulation peut diminuer les niveaux de craving ont été proposés : 1) la connexion DLPFC – aire tegmentale ventrale (VTA) peut augmenter le taux de dopamine dans les projections VTA – striatum ventral, une zone qui joue un rôle important dans le traitement de l'information de la récompense ou 2) la stimulation de la DLPFC stimule les fibres glutamatergiques qui déversent dans des terminaux contenant de la dopamine au niveau du striatum ventral, augmentant ainsi la sécrétion de la dopamine. La neurostimulation peut également augmenter le contrôle cognitif et le fonctionnement cognitif en général ce qui est important dans la prévention des rechutes. Ainsi, elle peut s'associer à la thérapie cognitive afin d'optimiser ses résultats.

5. Prévention

Les aliments qui sont désirés dans un épisode de craving sont en général les aliments palatables. Afin de perdre de poids, on vise en premier de supprimer ce type de nourriture qui est riche en calories « vides », donc responsable d'une prise de poids

sans avoir une vraie valeur nutritive. Se restreindre volontairement, pendant un régime strict, de consommer les aliments palatables préférés est associé à des niveaux plus élevés de craving. Après avoir fait une distinction entre les participants qui suivent un régime amaigrissant pour perdre du poids et ceux qui surveillent leur alimentation pour ne pas en prendre, une étude enquête sur l'influence des régimes sur les cravings alimentaires (74). Les femmes suivant le régime amaigrissant ont déclaré avoir eu des épisodes de cravings d'une plus grande intensité et auxquels il était plus difficile de résister par rapport aux femmes qui ne suivaient aucun régime. Les cravings se portaient sur les aliments que les femmes mangeaient moins ou pas du tout. De plus, les cravings survenait en absence de faim et sans que leur humeur soit particulièrement perturbée. Eviter de consommer le ou les aliment(s) préféré(s) va augmenter le désir que l'individu a de les consommer via des processus physiologique et cognitif : les désirs se transforment en cravings intenses et irrésistibles. Un moyen de prévenir donc ces craving serait d'éviter d'osciller entre des épisodes d'hyperconsommation et de forte restriction. Une méthode plus adaptée serait de rééquilibrer progressivement son régime alimentaire sans avoir comme but de se priver de tous les aliments préférés tout en limitant leur consommation.

Le conditionnement joue un rôle important dans l'addiction en général et les cravings en particulier et les réponses aux stimuli associés à une drogue (ou à un comportement) persistent même après une abstinence prolongée. Les cravings, comme discuté plus haut, sont déclenchés plus par les stimuli liés à un aliment que l'aliment en soi. Les stimuli peuvent être les propriétés sensorielles de ces aliments (odeur, goût, présentation) : dans ce cas il faut identifier les aliments responsables du craving et puis s'empêcher de les acheter/les avoir chez soi ou d'aller dans des endroits où ils sont susceptibles d'être disponibles. Les stimuli peuvent aussi être des endroits, par exemple des restaurants/cafés/bistrot/cinéma préférés, qui devront également être évités. Et enfin ils peuvent être des situations telles que des réunions de travail, de famille etc... Dans tous les cas, il faut savoir identifier l'élément qui va déclencher les cravings afin de pouvoir, dans la mesure du possible, diminuer ou éliminer l'apparition de cet élément au quotidien.

On trouve dans la littérature électronique plusieurs techniques qui peuvent réduire la fréquence des cravings et les magazines sont inondés de conseils pour éviter la survenue des cravings. Certains pensent que le yoga est le moyen incontournable pour prévenir les cravings puisqu'il va détendre et éloigner le stress, un déclencheur possible des envies incontrôlables. Des astuces sont au rendez-vous telles que : bien dormir, prendre un petit déjeuner équilibré, distinguer faim/craving, prévoir les repas à l'avance, incorporer une portion limitée de l'aliment désiré au milieu d'un repas, substituer par des aliments à valeur nutritionnelle plus intéressante, faire du sport, éviter l'ennui ... Or aucune de ces méthodes n'est scientifiquement testée et leur efficacité reste pour le moment mise en question.

V. Tolérance

1. Définition de la tolérance

La tolérance ou l'accoutumance du corps à un produit s'exprime par la diminution de l'effet produit par cette substance suite à une administration répétée ou prolongée. Cela aura comme conséquence une augmentation progressive de la dose ou de la fréquence de prise afin de retrouver cet effet. En augmentant la dose, la personne s'expose davantage à des risques pour la santé allant jusqu'au surdosage dangereux ou mortel. Il existe deux types de tolérance : pharmacodynamique et pharmacocinétique.

La tolérance pharmacocinétique, aussi appelée tolérance métabolique, est due à des changements au niveau de l'assimilation de la substance administrée. On observe par exemple une diminution de l'absorption de la substance ou une augmentation de sa métabolisation et de sa dégradation par les enzymes correspondantes (exemple : induction hépatique). Il peut aussi s'agir d'une altération de la répartition de la substance dans les différents tissus ou compartiments corporels (75). Cela a pour résultat qu'une moindre dose va atteindre le site d'action de la substance (76).

La tolérance pharmacodynamique est le résultat de la modification de la sensibilité des neurones, des récepteurs ou des processus neurochimiques qui limitent l'action d'une substance (75). Dans ce cas c'est l'effet de la substance qui varie et non pas sa concentration. Par exemple la tolérance aux opioïdes s'observe au niveau cellulaire par des internalisations des récepteurs aux opioïdes (appelée désensibilisation) ou par une diminution du nombre de ces récepteurs (appelée aussi régulation négative) (76) (77). Dans la **Figure 7** sont illustrés plusieurs mécanismes qui participent à la tolérance aux opioïdes sont.

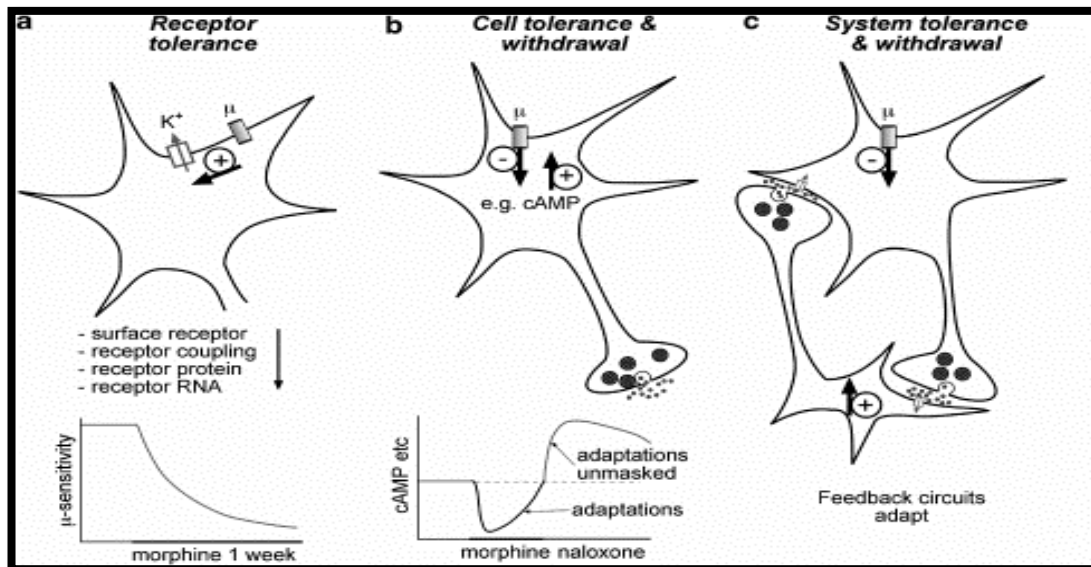


Figure 7 : Les adaptations du système nerveux en présence des opioïdes (78).

La partie a) décrit la tolérance au niveau du récepteur ou la diminution de la capacité de transmission du signal activateur. Elle est essentiellement due à la diminution de l'expression du récepteur au niveau de la surface cellulaire ou à une diminution de la capacité de liaison aux autres récepteurs de la cellule et/ou à ses molécules effectrices en intracellulaire. La partie b) montre la contribution des cascades de signalisation intracellulaire, en particulier celles liées à l'AMPc dans le développement de la tolérance au niveau des neurones sensibles aux opioïdes. Et enfin, la partie c) montre le développement de réseau glial qui exerce un rétrocontrôle négatif sur les neurones activés par les opioïdes (78).

La tolérance est un des symptômes évalué par le YFAS et, associé au sevrage, constitue un élément essentiel pour la compréhension de l'addiction alimentaire. La sévérité de ces deux symptômes sera proportionnelle à la difficulté que va avoir une personne dépendante à la nourriture à effectuer des changements dans ses habitudes alimentaires. Il est donc indispensable qu'ils soient ciblés par les éventuelles stratégies proposées pour traiter les addictions alimentaires.

2. Tolérance alimentaire chez les animaux

Pour créer une dépendance chez les rats, le groupe expérimental (*Daily intermittent sucrose* ou accès intermittent au sucre) est maintenu à un régime alternant 12 heures de jeûne suivies de 12 heures d'accès à une solution à 10% de saccharose ainsi qu'à une nourriture normale (79). L'expérience est conduite sur 21 jours. Les groupes contrôle sont au nombre de trois : i) des rats (*Sucrose twice*) qui alternent 12 heures de privation et 12 heures d'accès à une nourriture normale (dite *chow*) avec 1 heure d'accès à la solution sucrée le jour 1 et 21, ii) des rats (*Daily Ad libitum Sucrose*) qui ont accès en continu à la solution sucrée et à la nourriture et iii) des rats (*Daily intermittent Chow*) qui alternent 12 heures de jeûne et 12 heures d'accès à la nourriture sans la solution sucrée. Les résultats de la prise du sucre et de nourriture chez ces

quatre groupes sont présentés sur la **Figure 8**. Les rats dépendants au sucre (*Daily intermittent sucrose*) augmentent significativement la quantité de sucre consommée dans la première heure d'accès à la solution sucrée et la quantité totale de sucre ingérée. Chez ce groupe et pendant la première heure d'accès à la solution sucrée, la quantité de sucre ingérée passe de 13.3 ± 1 ml le jour 1 (égale à la quantité ingérée chez les groupes de contrôle), à 20 ± 1 ml le jour 21. Chez le même groupe d'accès intermittent au sucre la quantité totale de sucre ingérée passe de 37 ± 4 ml le jour 1 à 112 ± 15 ml le jour 21 alors qu'aucune augmentation significative n'est observée chez le groupe Daily ad libitum sucrose.

Ces expériences nous permettent de faire deux grandes constatations : 1) l'apparition de l'addiction à un aliment, ici le sucre, peut être le résultat d'une succession de phase de privation/restriction suivie d'une reprise de cet aliment d'une façon excessive et 2) comme pour les drogues, les rats vont augmenter progressivement la quantité de sucre ingérée pour atteindre le même niveau de satisfaction.

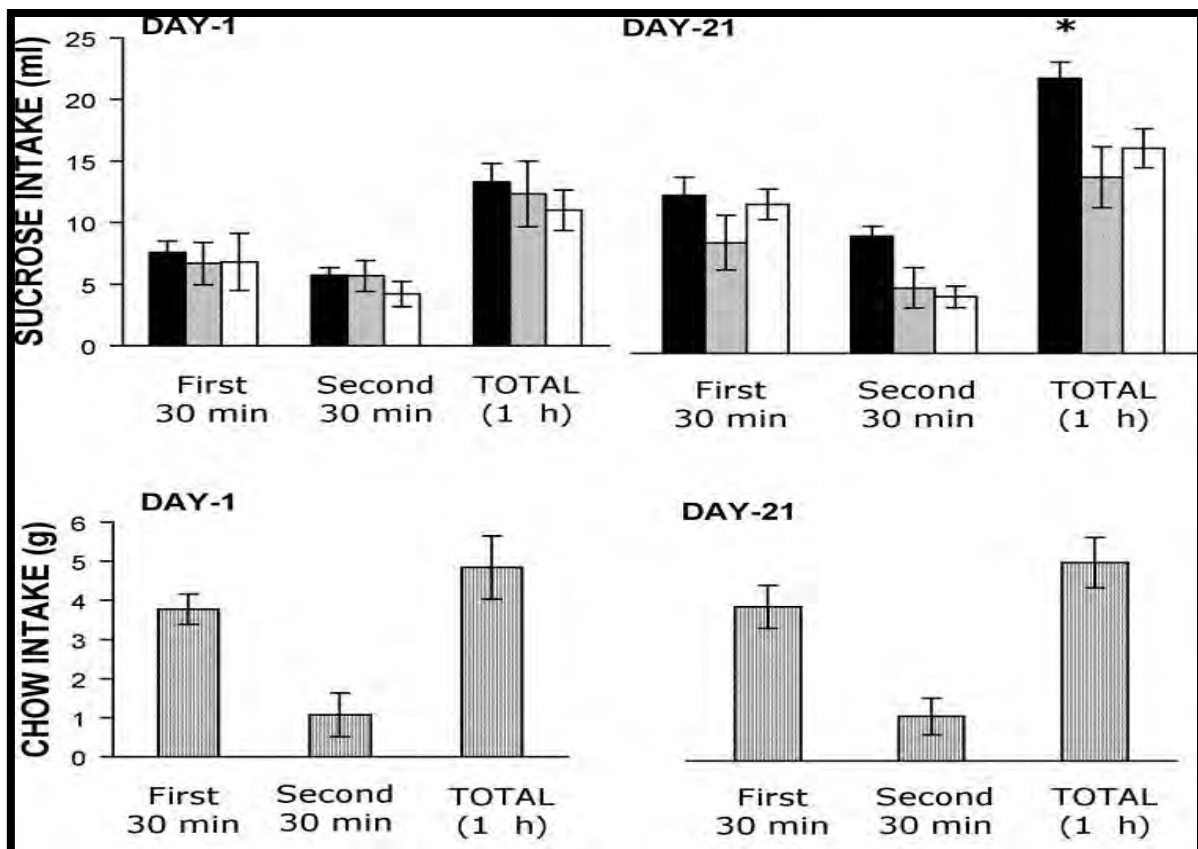


Figure 8 : Apport en sucre (sucrose intake) et en nourriture (chow intake) le jour 1 et le jour 21 de l'expérience. En noir : le groupe d'accès intermittent au sucre), en gris : le groupe Sucrose twice (le jour 1 et 21 seulement), et en blanc le groupe Daily ad libitum sucrose. En dessous, on a le groupe Daily intermittent chow.

Pour mieux comprendre les causes de cette augmentation progressive de la consommation du sucre il est intéressant d'étudier si un neurotransmetteur peut être à l'origine de cette augmentation. L'acétylcholine (ACh) est un neurotransmetteur responsable de la satiété. En mesurant de l'ACh chez les rats du groupe Daily intermittent sucrose on observe une augmentation du délai de sécrétion de l'ACh chez les rats dépendants au sucre par rapport aux groupes contrôle. Le retard de la sécrétion de l'ACh fait que les rats vont boire plus de la solution de saccharose avant de sentir l'effet de la satiété et le besoin d'arrêter. Il peut s'agir d'un des mécanismes à l'origine du développement d'une tolérance au sucre (79).

3. Tolérance alimentaire chez l'Homme

A la différence des substances addictives comme l'alcool ou la nicotine qui sont consommées pour la première fois à l'adolescence ou à l'âge adulte, les aliments palatables sont consommés tôt durant l'enfance (80). Cela peut expliquer le peu de recherches menées chez l'Homme sur la tolérance et le sevrage dans le cadre d'une addiction alimentaire. Les habitudes alimentaires durant l'enfance ne sont presque jamais examinées (à quelques exceptions près) sous l'angle d'un développement d'une sorte de tolérance. Cependant quelques études suggèrent que la tolérance peut se développer durant les premières années de la vie d'une personne. Par exemple, l'effet analgésique du sucre pour les douleurs mineures chez le nourrisson va disparaître au bout de quelques mois et n'apparaît plus à 18 mois, quand la consommation du sucre devient régulière. Le moment idéal pour mener des études sur la tolérance serait alors pendant la petite enfance.

Il y a eu très peu d'études directes de la tolérance mais on peut trouver certains indices parmi les études des réponses biologiques en anticipation d'une prise alimentaire. Quand une personne est exposée à des stimuli alimentaires, les signaux de pré-consommation ainsi que les indices d'un début de consommation vont conduire à des modifications biologiques qui vont préparer le corps à la digestion et l'assimilation de la nourriture consommée. Cette réponse anticipatoire aussi appelée la phase céphalique de la sécrétion gastrique apparaît avant même que la nourriture atteigne l'estomac. C'est le résultat de la pensée, la vue, l'odorat ou le goût de l'appétit : plus l'appétit est grand et plus ces stimuli sont intenses. Parmi les réponses on trouve la sécrétion compensatoire d'insuline qui est comparable à des réponses compensatoires en anticipation d'une drogue. La sécrétion d'insuline va conduire à une diminution de la glycémie qui peut entraîner la nécessité d'augmenter la quantité de sucre consommée pour obtenir les effets attendus.

D'autres preuves de l'existence d'une tolérance aux aliments chez l'Homme sont trouvées chez les personnes souffrantes du syndrome d'hyperphagie incontrôlée et font donc régulièrement des épisodes de surconsommation alimentaire. La fréquence ainsi que la sévérité des épisodes vont augmenter avec la chronicisation de la maladie (81). Cela est également vrai chez les patients boulimiques. Dans une affiche présentée à la Conférence Internationale des Troubles alimentaires à Baltimore, Brown et ses collègues montrent que les boulimiques vont voir la fréquence et la quantité de leurs épisodes d'hyperphagie augmentés avec le temps. Plus encore, ils

vont déclarer avoir des épisodes qui durent plus longtemps et un sentiment croissant de perte de contrôle pendant l'épisode. D'autres études peuvent démontrer indirectement l'existence d'une tolérance aux aliments : 1) mettre en corrélation un IMC élevé avec la fréquence et la sévérité des épisodes d'hyperphagie (81) (10) et 2) une grande majorité des personnes qui font des épisodes réguliers d'hyperphagie déclarent avoir été obèses avant l'apparition de ce désordre ce qui suggère qu'une alimentation riche en calorie invite à une plus grande consommation et est responsable de l'apparition de ce désordre (82).

Reste à trouver chez l'homme les mécanismes neurobiologiques qui sont responsables du développement d'une tolérance aux aliments, surtout les aliments palatables. La bibliographie qui traite directement la tolérance dans le cadre de l'addiction alimentaire est encore pauvre. Le syndrome de sevrage, défini comme l'ensemble de symptômes qui apparaissent à la diminution ou l'arrêt d'une substance ou comportement responsable d'une addiction, est une conséquence directe de la tolérance développée. En attendant l'évolution dans l'étude de la tolérance en soi, on se penchera sur ce syndrome de sevrage qui lui est beaucoup mieux compris à ce jour.

VI. Sevrage

1. Définition du sevrage

a. Sevrage à une substance

Le sevrage peut se référer à toute sorte de séparation, mais est plus communément utilisé pour décrire le groupe de symptômes qui surviennent lors d'un arrêt progressif ou brutal de dosages durant des prises de médicaments, d'alcool, de drogues/substances associées ou d'un comportement addictif. Qui dit sevrage suppose donc une dépendance physique et/ou psychique préalable à la substance ou l'acte en question.

Dans le domaine de la dépendance à une substance, l'OMS va définir le syndrome de sevrage comme un « ensemble de symptômes qui se regroupent de diverses manières et dont la gravité est variable. Ils surviennent lors d'un sevrage complet ou partiel d'une substance psychoactive consommée de façon répétée et habituellement prolongée ou massive » (33). Les symptômes sont variables et dépendent de la drogue consommée ; ils peuvent être d'ordre neurologique (central ou périphérique), neuropsychique, neurovégétatif et/ou métabolique. L'intensité du syndrome de sevrage est généralement liée à la durée et au degré d'addiction. Les symptômes de sevrage aux opiacés apparaissent dans les quelques minutes à quelques jours après l'arrêt de la substance. Par exemple, les effets d'un sevrage à l'héroïne commencent à se faire sentir entre six et douze heures après la dernière prise et disparaissent en une semaine. On peut parler de sevrage si au moins trois des symptômes suivants sont présents : dysphorie ou sentiment de malaise et d'anxiété, nausées/vomissements, douleurs musculaires, larmoiement ou rhinorrhée, mydriase, horripilation⁴, transpiration, diarrhée, bâillements, insomnie et fièvre (83).

b. Sevrage à un comportement

Comme la drogue, un comportement peut créer une dépendance et par conséquence un syndrome de sevrage dans le cas de la diminution ou l'arrêt de ce comportement. Chez les personnes souffrantes d'addiction pathologique aux jeux, les seules symptômes dans la DSM qui décrivent le syndrome de sevrage sont l'irritabilité et l'agitation (83). Or, certaines études explorent la possibilité d'élargir ce critère afin d'inclure d'autres symptômes. Pour cela, des joueurs adultes recrutés dans la population générale participent à un entretien téléphonique sur le jeu pathologique et les comportements associés (84). 41% des participants décrivent des symptômes autres que l'irritabilité et l'agitation : des sentiments de colère, de culpabilité, de dépression et de désespoir vont surgir lors d'une diminution ou l'arrêt du jeu. Un éventuel vocabulaire spécifique pour décrire ces symptômes sera nécessaire s'il faut les inclure dans les critères de la DSM. Dans une autre étude, ce sont des symptômes

⁴ L'horripilation désigne l'érection des poils de la tête ou du corps, communément appelée la « chair de poule ».

physiques qui peuvent apparaître lors d'un sevrage au jeu. 65% des joueurs participants déclarent avoir connu au moins un des symptômes suivants : insomnie, maux de tête, maux de ventre ou diarrhée, perte d'appétit, fatigue, tachycardie ou palpitations, tremblements, crampes et myalgie, troubles respiratoires, fièvre et sudation (85). De futures études seront nécessaires pour comprendre tous les aspects d'un sevrage à un comportement et définir les symptômes attribuables au sevrage aux addictions comportementales en général et ceux spécifiques du jeu pathologique.

2. Neurobiologie du sevrage

Au plan neurologique, les systèmes qui sont susceptibles de participer au phénomène du sevrage à des substances addictives sont les systèmes cholinergiques et dopaminergiques. Les perturbations cholinergiques sont couplées à celles dopaminergiques au sein de ce que les scientifiques appellent la balance DA/ACh (86). Durant le syndrome de sevrage aux opiacés, l'augmentation du taux d'acétylcholine est associée à une baisse concomitante de la dopamine extracellulaire. Ces variations de la balance DA/ACh sont également trouvées durant le sevrage à d'autres drogues telles que la nicotine et l'alcool.

Pour explorer l'implication du système cholinergique dans le sevrage aux opiacés, une expérience a utilisé la microdialyse⁵ pour analyser les taux d'acétylcholine au niveau du noyau accumbens (87). Des rats sont soumis à un traitement aigu et chronique à la morphine suivi par un sevrage précipité par la Naloxone, un antagoniste des récepteurs opioïdes. Au jour 8, l'injection en systémique de la Naloxone chez les rats rendus dépendants à la morphine a comme résultat l'apparition d'un syndrome de sevrage caractéristique des opiacés avec notamment des secouements sévères (comparés à ceux d'un chien mouillé), des diarrhées et des claquements des dents. Le taux d'ACh est significativement augmenté chez les rats dépendants comme on peut l'observer dans la **Figure 9**.

⁵ La microdialyse est une technique qui permet de mesurer la concentration des substances chimiques dans le milieu extracellulaire sans avoir recours à une extraction tissulaire.

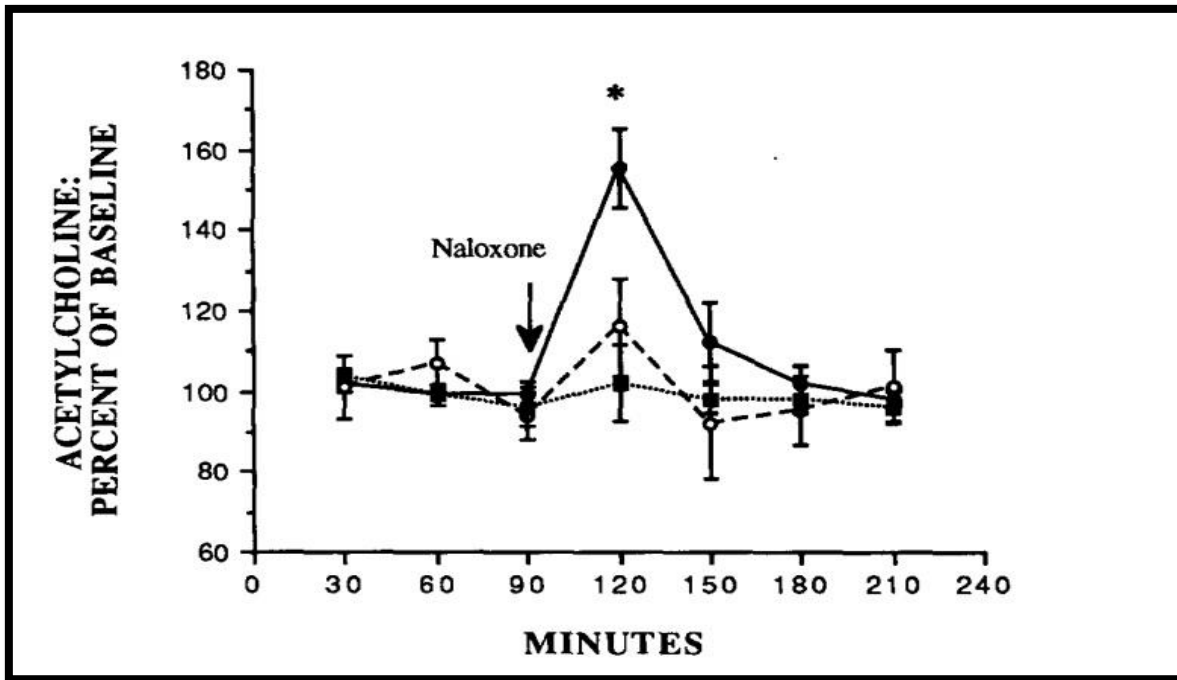


Figure 9: L'acétylcholine dans le noyau accumbens après l'injection de la Naloxone chez les rats dépendants ou non dépendants à la morphine. Le cercle noir représente les rats dépendants (Jour 8), le cercle blanc représente les rats non dépendants (Jour 1), et le carré noir représente les rats préalablement injectés par la Clonidine (agoniste adrénergique qui atténue les symptômes de sevrage chez l'Homme). La Naloxone augmente significativement (55%) l'ACh extracellulaire chez les rats qui ont reçu des injections quotidiennes de morphine pendant 7 jours par rapport aux rats qui sont injectés par la Naloxone au premier jour (16%). La clonidine atténue l'augmentation de l'acétylcholine d'où son rôle dans les désintoxications aux opiacés.

Les opiacés ont une action inhibitrice profonde sur les neurones cholinergiques périphériques et centraux, et pendant un sevrage les neurones cholinergiques vont contribuer d'une façon significative à l'apparition des symptômes comportementaux et autonomes. Ces résultats combinés à d'autres tels que la baisse du taux de l'ACh à l'administration de la morphine, la similarité entre les symptômes d'un sevrage précipité par la Naloxone et ceux constatés lors de l'injection d'un agent cholinergique...suggèrent que l'acétylcholine contribue à l'aspect aversif du syndrome de sevrage.

3. Sevrage alimentaire

a. Sevrage aux aliments sucrés

Dans toutes les cellules à respiration aérobie le glucose dégradé par un processus de glycolyse est transformé en pyruvate (25). L'oxydation du pyruvate est une étape indispensable au cycle de Krebs qui aboutit à la formation d'énergie sous

forme d'ATP. Cela explique l'importance des saccharides dans notre alimentation quotidienne et notre capacité à identifier leur présence dans certains aliments par leur goût perçu comme sucré. Cette préférence du sucre ou du goût sucré est également trouvée chez les rats montrant ainsi un caractère inné dans la motivation de consommer du sucre. Or, dans certaines situations, la relation vis-à-vis du sucre devient pathologique et sa consommation devient compulsive avec des conséquences graves sur la psychologie et la santé de la personne.

i. Chez les animaux

Conformément à l'hypothèse d'addiction alimentaire que nous essayons d'évaluer, de nombreuses études ont observé chez les animaux -- soumis à des conditions particulières d'alimentation -- des signes physiques et comportementaux qui vont mimer le syndrome de sevrage.

Des rats qui ont un accès intermittent à une solution sucrée (12h de privation suivie de 12h d'accès à la nourriture et à la solution sucrée) vont exhiber une symptomatologie semblable à celle présente chez les rats en sevrage aux opiacés: cela inclut des claquements de dents, tremblements des pattes et des secouements de la tête. Cette symptomatologie apparaît soit après l'injection de Naloxone sous 12 heures ou d'une façon spontanée sous 24-36 heures (31). Des constatations équivalentes sont obtenues chez des rats qui reçoivent 5 jours d'alimentation normale puis deux jours d'accès à une nourriture plus préférée et palatable, les cookies. Quand les cookies ne sont plus accessibles, les rats montrent des signes ascendants d'anxiété par comparaison au groupe contrôle. Ces mêmes rats vont éventuellement devenir obèses et diminuer la proportion de la nourriture moins préférée plus nutritive, au détriment des aliments plus palatables (88). Il a été suggéré que le sucre va activer des voies opioïdes endogènes avec des conséquences analogues à celles qui surviennent après la consommation de drogues. Cependant, ces données ne signifient pas nécessairement que les voies sont activées par une *substance*. Certains comportements peuvent également recruter des systèmes opioïdes endogènes (25). Des futures études seront nécessaires pour déterminer lesquels du sucre, du comportement ou de l'association des deux dans certaines circonstances est responsable de l'activation des voies opioïdes endogènes et du sevrage qui résulte de l'abstinence.

En plus de l'anxiété, on peut observer chez les rats en sevrage à la nourriture sucrée une diminution de l'apport alimentaire, une diminution de la motivation pour obtenir une nourriture moins palatable ainsi qu'une dépression (89). L'étude de cette dernière a été faite chez des rats qui alternent 5 jours de nourriture classique et deux jours de nourriture sucrée par comparaison à des rats qui sont nourris uniformément sur les 7 jours. Le niveau de dépression est mesuré grâce à deux méthodes : le test de nage forcé et la quantité de saccharose consommée. Les résultats sont les suivants : 1) augmentation (jusqu'à 187%) de l'immobilité chez les rats en sevrage comparé aux rats contrôle, réversible quand les rats consomment à nouveau la

nourriture palatable ; 2) une anhédonie⁶ est constatée suite à une diminution de la consommation de la nourriture classique durant les périodes de sevrage. Donc, comme pour le sevrage aux drogues, le sevrage alimentaire est responsable d'une dépression. Cet effet négatif sera fui par la consommation continue et ascendante d'aliments palatables.

Quant au rôle de la balance Acétylcholine/dopamine dans le sevrage, il a été étudié en mesurant ces deux neurotransmetteurs chez les rats qui ont un accès intermittent au sucre (12h privation/ 12h saccharose) (90). Au 28^{ème} jour de l'expérience, suite aux 12 heures de privation normales, 24 heures supplémentaires de jeûne sont imposées aux rats. Les taux extracellulaires d'acétylcholine et de dopamine au niveau du noyau accumbens sont mesurés à 24h de jeûne puis à 36h. Les résultats sont illustrés dans la **Figure 10**. A 24 heures, 1) la sécrétion de dopamine est significativement diminuée chez le groupe qui a un accès intermittent à la nourriture et le sucre comparé aux groupes contrôle; et 2) l'acétylcholine extracellulaire est beaucoup plus élevée chez le premier groupe par rapport aux groupes contrôle. A 36 heures, la dopamine revient au niveau de base chez les 2 groupes de contrôle alors qu'elle continue à baisser chez le premier groupe, reproduisant ainsi les résultats constatés chez les rats en sevrage aux opiacés (87). La présence du sucre semble indispensable pour créer cet état puisque la dopamine varie peu ou pas chez les groupes à accès intermittent à la nourriture seule. Cette balance dopamine/acétylcholine est donc impliquée, comme pour les drogues, dans la création de l'état anxieux caractéristique du syndrome de sevrage.

⁶ L'anhédonie est un symptôme typique de la dépression qui désigne l'insensibilité au plaisir ou l'incapacité de ressentir des émotions positive.

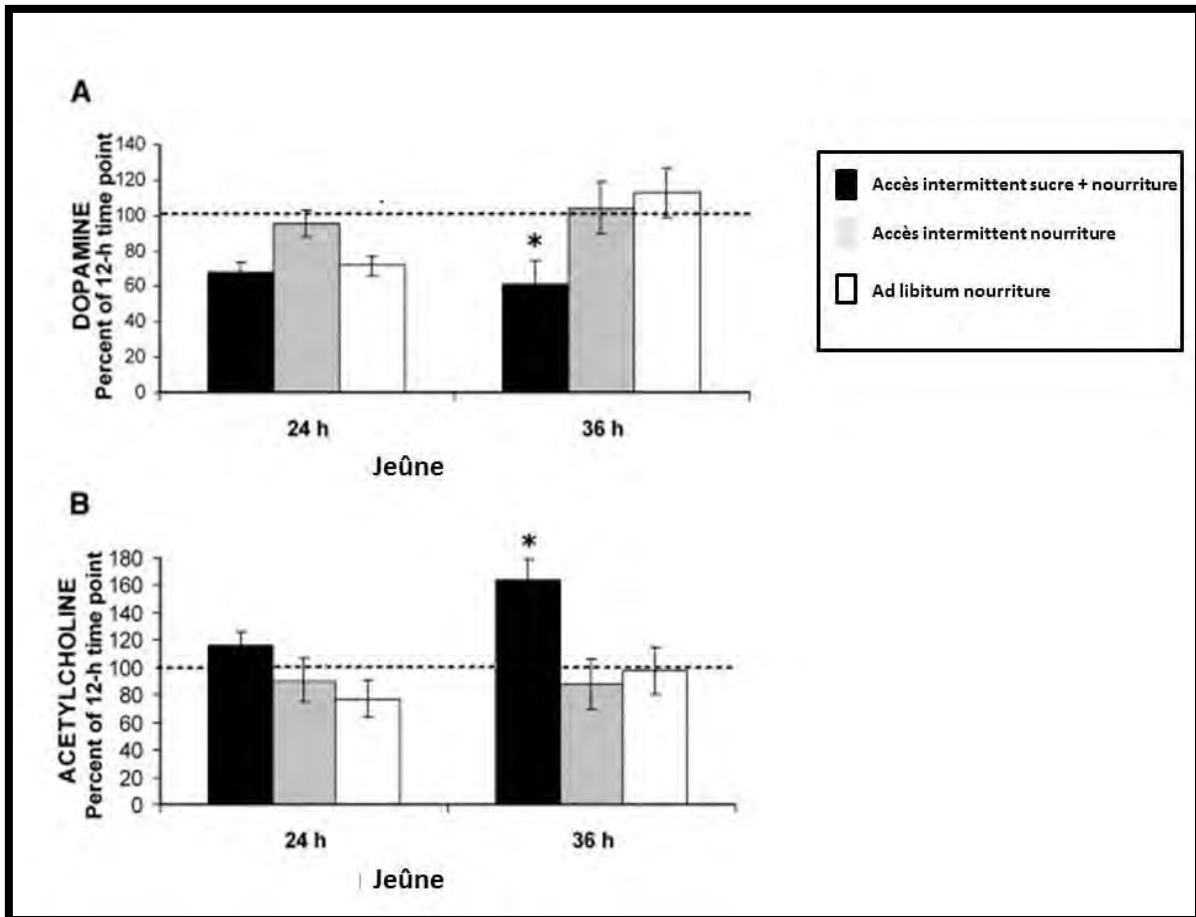


Figure 10 : Dopamine et acétylcholine extracellulaires au niveau du noyau accumbens après 24h puis 36h de jeûne (90).

ii. Chez l'Homme

Le meilleur exemple des addictions sucrées chez l'Homme est l'addiction au chocolat. La première utilisation du terme « chocolisme » date de 1968 selon Merriam-Webster (91). Le « chocolisme » désigne les personnes qui ne peuvent se passer de leur dose quotidienne de chocolat. On trouve beaucoup d'exemples de livres dans la littérature qui s'adressent à ces personnes (92) (93). Des études ont été faites pour comprendre le rôle que joue le chocolat dans la vie de ces « chocoliques » et si son absence provoque un syndrome de sevrage. Chez un groupe de personnes qui s'auto-déclarent dépendants aux chocolats, une série de questionnaires va quantifier la consommation de chocolat et les sentiments qui résultent d'une tentative de diminution ou d'arrêt de cette consommation (94). 66% des participants décrivent une irritabilité, un sentiment d'être privés, une colère et une tristesse à la diminution ou l'arrêt du chocolat. Des résultats similaires sont reproduits dans plusieurs études (95). Le chocolat n'est pas le seul aliment « sucré » qui peut être responsable d'une addiction et par conséquent d'un syndrome de sevrage. Les glucides peuvent avoir le même effet. Par exemple, dans son livre sur le régime hyper-protéiné, Atkins averti le lecteur que la baisse brutale d'apport en glucide peut provoquer de la fatigue, de la faiblesse,

des palpitations, des maux de tête et des sueurs froides (80). Cependant, les preuves tangibles de la présence d'un syndrome de sevrage lié à l'addiction aux aliments sucrés ne sont pas encore trouvées. La littérature manque aussi en terme de processus neurobiologique impliqué dans l'apparition de ce syndrome dans certains cas chez l'Homme. Des prochaines études devront mettre en corrélation les symptômes de sevrage constatés grâce au YFAS et des modifications physiologiques et neurologiques qui en sont responsables.

b. Sevrage aux aliments salés

L'hypothèse de l'addiction aux aliments salés a été élaborée en 2009 par Cocores et Gold (96). Selon cette théorie, le sel va agir comme un agoniste des récepteurs opioïdes endogènes. La consommation du sel va donc produire une récompense hédonique perçue par le corps comme un plaisir. Quand les aliments salés sont consommés d'une façon chronique et excessive on va apercevoir une augmentation de la tolérance qui se manifeste par la surconsommation de ces aliments. Ces aliments étant également riches en calories on observera l'augmentation de l'apport calorique et par conséquent du poids pouvant conduire à une obésité. Associé à la tolérance on trouve alors le sevrage qui survient lors de la diminution ou l'arrêt des aliments salés. Ce syndrome de sevrage se présente par des cravings/préférences/besoins/faim pour des aliments salés. C'est ce syndrome qui nous intéresse dans notre partie ainsi que ses mécanismes neurobiologiques sous-jacents.

i. Chez les animaux

Chez les rats, une déplétion sodique peut être induite en utilisant soit le furosémide (97), qui est un diurétique à propriété hyponatrémisante, soit la désoxycorticostérone (98), qui est une hormone stéroïde sécrétée par le cortex surrénal et ayant un rôle déterminant dans la rétention de sodium. Pour tester la variation de l'humeur des rats, des électrodes sont implantées dans la partie latérale de l'hypothalamus (97). Le choix de ce site est dû aux précédentes études qui confirment l'implication de l'hypothalamus dans la production du plaisir qui conduit à un comportement d'autostimulation chez les rats. La déplétion sodique a comme résultat la diminution de la réponse aux stimulations électriques par rapport à la réponse de base du groupe de rat en déplétion et le groupe contrôle. Cette diminution de réponse indique une anhédonie. La déplétion sodique va également produire des altérations cardiovasculaires. Les variations du rythme cardiaque constatées sont semblables à celles trouvées chez les modèles de rats en dépression.

ii. Chez l'Homme

L'effet d'une déplétion sodique chez l'Homme a été observé pour la première fois en 1936 par McCance (99). En suivant un régime sans sel et en provoquant la transpiration, les sujets mettent 7 jours pour devenir déficients en sodium. Les symptômes décrits par les sujets sont : perte d'appétit, anhédonie, difficulté à se concentrer et une fatigue générale. Une étude plus récente a été conduite chez des

sujets diagnostiqués avec un syndrome de fatigue chronique (SFC). Il s'agit d'un trouble qui se caractérise par une fatigue persistante et inexplicée, associée à un étourdissement, une difficulté à se concentrer, une myalgie et un malaise généralisé et cela sur une durée d'au moins 6 mois (100). 61% des sujets se sont imposés, préalablement à l'apparition de leur SFC, un régime faible en sodium afin de préserver leur santé. Le traitement proposé est une levée de la restriction sodique auto-imposée associée à une administration de la fludrocortisone qui a des propriétés de rétention sodique. A la fin de l'étude 76% des sujets présentent une amélioration des signes cliniques et de l'humeur en général (101).

Pour tester la relation entre l'addiction et la surconsommation des aliments salés, une étude est conduite chez des individus dépendants en grande majorité à l'oxycodone (les autres dépendances sont : héroïne, méthadone, buprenex et hydrocodone). La détoxification se fait avec la Suboxone (buprénorphine et naloxone) chez 52% des sujets et d'autres substitutifs détoxifiants sont utilisés pour éliminer l'implication des composants de la Suboxone dans les résultats obtenus (qui seront donc le groupe « contrôle »). On observe chez ces sujets une association entre le sevrage aux opioïdes et l'augmentation de la consommation de la nourriture salée et de la prise de poids. Cela peut s'expliquer par une tentative instinctive des sujets de s'automédiquer par le sel pour compenser le manque ressenti (96). L'étude va même proposer des critères d'identification de la phase de sevrage aux aliments salés qui sont consommés excessivement et sur une période prolongée. Parmi les symptômes, qui vont apparaître dans les quelques heures jusqu'à quelques jours suivant la réduction ou l'arrêt de la consommation d'aliments salés, on trouve :

- Faim ciblée sur la nourriture salée ;
- Difficulté à se concentrer, manque de motivation ;
- Irritabilité, agitation, tension ;
- Baisse de l'énergie, fatigue, sommeil, douleurs musculaires ;
- Maux de tête ;
- Nausée ;
- Etourdissement ;
- Augmentation de la transpiration ;

Le but de cette hypothèse est d'expliquer le besoin croissant des populations en sels qui paraît lié à la surconsommation alimentaire qui conduit à l'obésité. Or, que ce soit au niveau clinique ou expérimental, cette hypothèse n'a toujours pas été confirmée malgré l'intérêt qu'elle présente pour la politique générale de prévention et de traitement des troubles alimentaires et en particulier ceux qui conduisent à l'obésité. Une focalisation sur l'addiction en soi serait nécessaire et non pas sur les symptômes qui en découlent (surconsommation et obésité). Par exemple, parmi les moyens de prévention qui pourront être proposés, on trouve : la diminution du taux de sodium dans les produits alimentaires industrialisés, la diminution ou arrêt du sel pendant la grossesse ou aussi la diminution du sel dans les aliments servis dans les cantines des écoles et des lieux de travail...

c. Sevrage aux aliments gras

i. Chez les animaux

Contrairement à ce qu'on a vu plus haut, les rats qui ont un accès intermittent (12h ou 2h) au gras végétal, ne semblent pas développer une tolérance au gras puisque lors de son arrêt on ne retrouve pas un syndrome de sevrage semblable à celui constaté chez les rats dépendants au sucre ou au sel (102).

D'autres études ont été conduites chez des souris qui, pendant 4 semaines, ont un accès illimité à une alimentation riche en graisse et ensuite en sont privés (103). Quand la nourriture riche en gras est remplacée par la nourriture classique (dite *chow*), des changements comportementaux, physiques et biochimiques sont constatés. Les rats en sevrage vont perdre du poids dans les 24 heures suivant l'arrêt de la nourriture préférée et vont continuer à en perdre dans la semaine qui suit. La diminution de l'apport calorique et la perte de poids qui en découle sont le résultat d'une diminution du stimulus récompensant qui procure la motivation nécessaire à la consommation alimentaire. L'anxiété est également mesurée au moyen de toute une batterie de tests notamment par la mesure de la variation du bol fécal présent sur la **Figure 11**. Dans un nouvel environnement, des rats qui sont stressés vont produire une plus grande quantité d'excrément. Les rats en sevrage ont un bol fécal significativement plus élevé que les groupes contrôle, indiquant une anxiété croissante chez ce groupe privé de l'objet de son addiction. Cette perturbation du transit intestinal est un signe spécifique au sevrage aux aliments gras puisqu'il n'existe pas dans les groupes de rats en sevrage aux glucides.

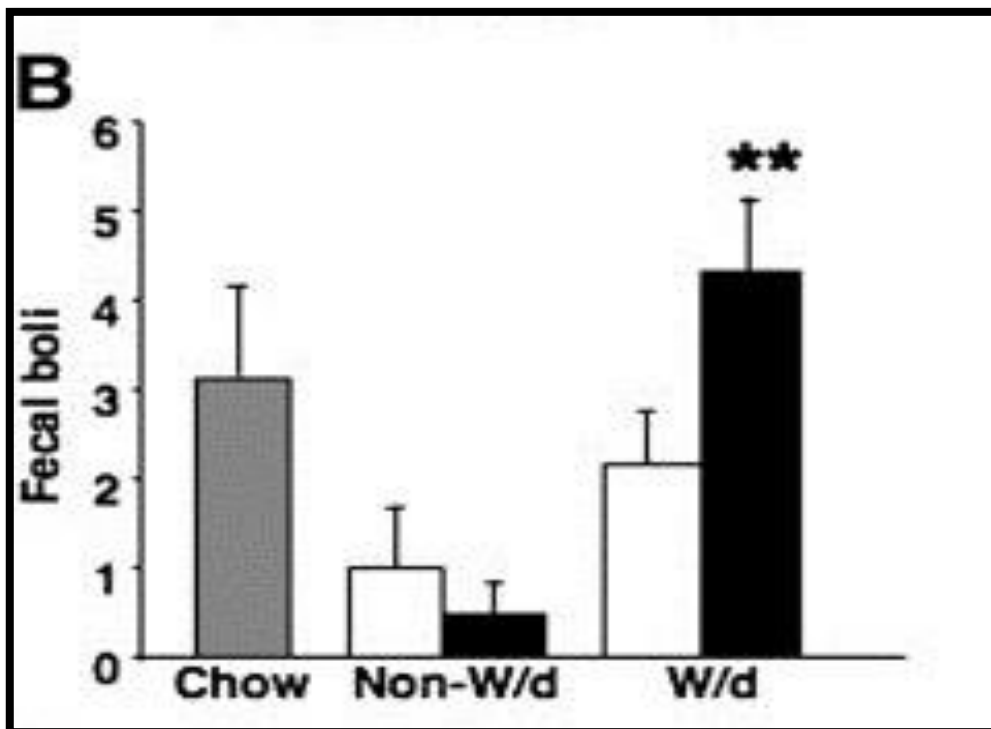


Figure 11: Production du bol fécal chez les rats suivant une alimentation classique (Chow), les rats ayant accès à leur nourriture préférée (Non-W/d) et les rats en sevrage de leur nourriture préférée (W/d) (103). En noire : rats consommant des aliments riche en gras. En blanc : rats consommant des aliments riche en glucides.

Pour tester la limite de la motivation à chercher et consommer la nourriture préférée, les rats pourront choisir l'un des deux environnements suivants pour se nourrir : un espace ouvert et fortement éclairé mais qui leur permet d'accéder à la nourriture préférée (riche en gras) ou un espace fermé et moins aversif où se trouve une nourriture classique (chow). Les rats en sevrage sont prêts à s'exposer pendant une plus grande période à l'environnement aversif afin de consommer la nourriture préférée et cela comparé aux groupes contrôle.

Pour explorer les changements biochimiques et moléculaires qui peuvent expliquer les comportements addictifs constatés, l'étude s'intéresse à la corticolibérine (CRH). Les résultats sont résumés dans la **Figure 12**. Le taux de la CRH diminue suite à l'exposition à la nourriture riche en gras mais augmente significativement chez les rats en sevrage aigu au gras. Cette augmentation de la CRH est constatée également dans les syndromes de sevrage liés à plusieurs drogues et suspectée d'être responsable de l'élévation du niveau d'anxiété qui accompagne le sevrage. Il s'agit d'une étape dans la compréhension des comportements addictifs qui peuvent apparaître vis-à-vis de la nourriture riche en gras et qui sont responsables de sa surconsommation compulsive.

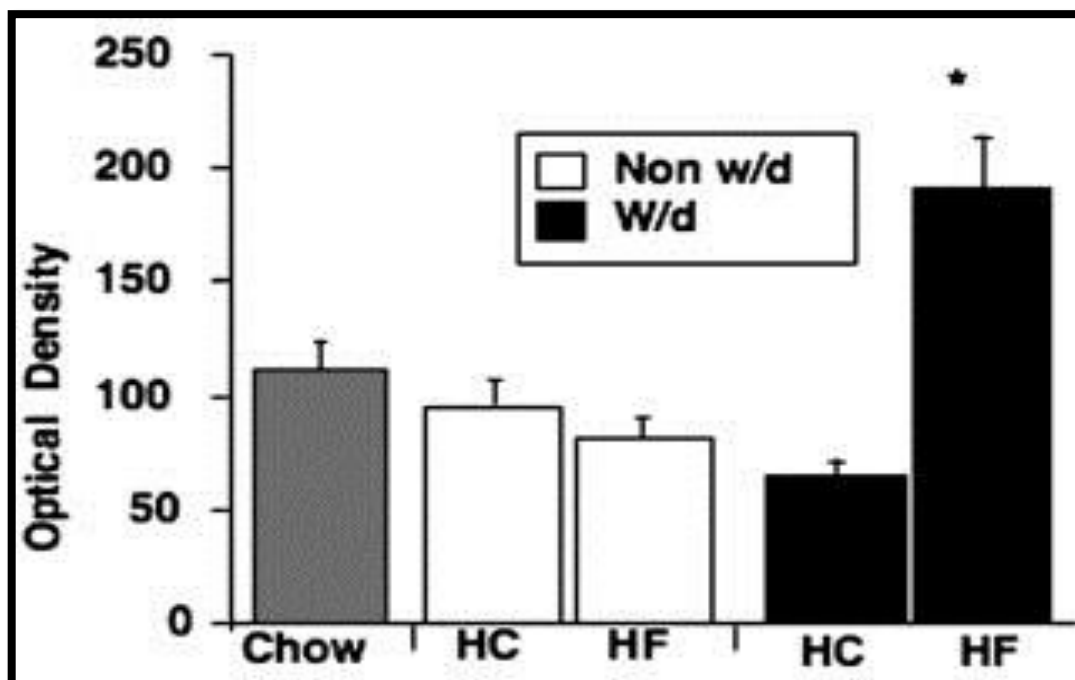


Figure 12: Expression de la corticolibérine (CRH) au niveau du noyau central de l'amygdale. Chow : accès illimité à la nourriture classique. HF : alimentation riche en gras. HC : alimentation riche en glucides. Non w/d : rats ayant accès à leur nourriture préférée. W/d : rats en sevrage (103).

ii. Chez l'Homme

Des expériences ont également été conduites chez l'Homme dans perspective d'observer les changements comportementaux chez les personnes en sevrage au gras (104). Pour cela, un groupe de 20 personnes suivent pendant un mois un régime riche en graisse (41%). Les sujets baissent ensuite le pourcentage de gras à 25% seulement. A l'évaluation mensuelle, on constate une augmentation de la colère, de l'hostilité et de l'anxiété chez les sujets à 25% de gras par comparaison aux personnes qui ont gardé 41% de gras tout au long de l'expérience. Comme pour les autres sous-catégories de l'addiction alimentaire, les recherches restent limitées et les preuves peu tangibles. Cela est probablement dû à l'impossibilité de reproduire les mêmes conditions d'alimentation chez l'Homme qui aura tendance à consommer des aliments combinant plusieurs macronutriments et chez qui les addictions ne sont pas dues spécifiquement à un seul macronutriment mais l'association des deux ou trois catégories alimentaires.

VII. Autres critères de diagnostic

1. Impulsivité et autocontrôle

a. Définition

Presque toutes les espèces vivantes font régulièrement des décisions qui promettent un avantage à court terme, mais qui s'avèrent être préjudiciables sur le long terme. Cela qui explique la mise en place de moyens qui permettent de gérer les tentations qui auront des résultats non souhaitables à long terme (105). L'impulsivité serait donc définie comme la préférence d'un choix qui amène à une petite mais rapide récompense en faisant abstraction des conséquences à long terme. L'autocontrôle, au contraire, serait de privilégier une plus grande récompense mais qui sera différée dans le temps. L'excès d'impulsivité, associé à une désinhibition comportementale, est considéré comme pathologique et constitue un symptôme clé dans un grand nombre de pathologies tels que les troubles de déficit de l'attention avec ou sans hyperactivité, le jeu pathologique et la toxicomanie. L'autocontrôle peut être un acte passif qui dans ce cas est le résultat d'un manque d'impulsivité, ou alors une décision active qui engage des mécanismes cognitifs complexes de contrôle.

Dans le domaine de l'addictologie, la perte de contrôle chez un toxicomane est représentée par la consommation d'une substance sur une période plus longue ou dans des quantités plus importantes que celles prévues initialement. Sur le plan alimentaire, elle est représentée par un épisode d'hyperphagie qui présente un ou plusieurs des caractères suivants (80) :

- Manger beaucoup plus rapidement que la normale
- Manger jusqu'à se sentir désagréablement plein
- Manger malgré l'absence d'une sensation de faim
- Manger seul à cause de l'embarras
- Avoir des sentiments de dégoûts, de culpabilité ou de dépression après la fin de l'épisode

On peut trouver ces épisodes chez les personnes boulimiques ou présentant un syndrome d'hyperphagie mais pas seulement. Ainsi, 9% de la population ayant un IMC normal et 21 % des femmes en surpoids peuvent s'engager occasionnellement dans des épisodes d'hyperphagie. Ainsi, le phénomène de perte de contrôle qui est un des critères de diagnostic de l'addiction peut être retranscrit dans le cadre d'une addiction alimentaire. Pour que cela soit possible, il est indispensable d'explorer les processus neurologiques responsables de ces pertes de contrôle et de déterminer leur dimension addictive.

b. Neurobiologie

D'un point de vue neurobiologique, plusieurs régions cérébrales sont impliquées dans le processus d'autocontrôle, la plus documentée étant le cortex orbitofrontal. D'autres régions telles que le noyau accumbens, l'amygdale et le noyau subthalamique peuvent aussi jouer des rôles divers dans le contrôle du comportement impulsif. Des patients ayant des lésions au niveau du cortex préfrontal ventromédian, qui est une partie du cortex orbitofrontal sont des personnes qui ont tendance à écarter ou à négliger les conséquences à long terme de leurs décisions, qu'elles soient positives ou négatives (105). Chez les toxicomanes, une baisse d'activité au niveau de la partie latérale du cortex orbitofrontal suggère un moindre contrôle inhibiteur en réponse à des indices associés à une récompense (53). Une étude tente de déterminer si les patients qui souffrent d'une addiction alimentaire ont également des altérations au niveau des centres d'impulsivité et d'autocontrôle. Il a été constaté une activation réduite au niveau de la partie latérale du cortex orbitofrontal chez les personnes ayant des scores élevés au YFAS suggérant une baisse du contrôle inhibiteur lors de la consommation d'aliments palatables.

2. Efforts infructueux pour réduire ou contrôler la consommation

Le désir de réduire ou d'arrêter la consommation de certains aliments est omniprésent dans notre société (80). Aux Etats Unis, 33 milliard de dollars sont dépensés tous les ans sur les programmes et les produits alimentaires qui promettent des pertes de poids énormes et durables. Mais quel que soit la méthode employée pour diminuer ou arrêter la surconsommation alimentaire, il est aujourd'hui connu que environ 80% des personnes vont reprendre leur poids initial voire même quelques kilos en plus dans 5 ans qui suivent le régime. Cet énorme taux d'échec témoigne de la difficulté que rencontrent les personnes essayant de perdre du poids malgré un désir authentique et des efforts continus. Parmi ces difficultés, on peut trouver des vulnérabilités métaboliques héréditaires (telles que les gènes qui affectent la croissance des cellules adipeuses, un poids élevé à la naissance...) ou alors un environnement « obésogène » caractérisé par une abondance d'aliments palatables riches en calories et vides en valeur nutritive ainsi qu'un mode de vie sédentaire (croissance des métiers bureautique qui nécessitent d'être assis pendant de longues heures...).

Pour savoir si l'addiction alimentaire constitue un obstacle supplémentaire et participe aux échecs des personnes dépendantes, une étude a été faite chez des adultes commençant un programme de perte de poids, ayant ou pas une addiction aux aliments (106). 57 personnes ont participé à cette étude avec une majorité féminine, tous en surpoids ou obèses avec un IMC moyen de 38.2. Parmi les 57 participants, 11 sont classés dépendants alimentaires selon les critères de diagnostic du YFAS. Les résultats montrent que des scores plus élevés aux YFAS sont négativement corrélés au pourcentage de perte de poids. Le critère « Efforts infructueux pour réduire ou

contrôler la consommation » est donc clairement rempli dans le cadre de l'addiction alimentaire.

3. Temps consacré aux activités nécessaires à l'obtention, la consommation de la nourriture et la récupération

On a précédemment vu que la nourriture la plus susceptible d'être impliquée dans les addictions alimentaires est la nourriture palatable. D'un point de vue économique, cette nourriture est facilement abordable et son prix peut même devenir un facteur d'attraction par comparaison à des aliments plus riches en nutriments mais moins caloriques. De plus, il s'agit d'aliments ubiquitaires qu'on peut trouver dans n'importe quel marché, magasin ou restaurant. Ils sont souvent présents sous leurs formes finis et peu ou pas de préparation sera nécessaire avant leur consommation. Au vu de ces caractéristiques des aliments palatables, objets de l'addiction, il a été soutenu que le critère « beaucoup de temps consacré à l'obtention et la consommation de la substance » qui constitue un critère de diagnostic d'une toxicomanie ne peut pas être applicable dans l'addiction alimentaire (80). L'objet de l'addiction alimentaire étant, comme la nicotine, légale, facilement disponible et socialement acceptable, ce critère peut être considéré sans grande importance. Cela dit, et malgré la grande disponibilité, il n'est pas rare que des gens fassent un grand effort pour obtenir un aliment préféré même si des alternatives plus saines sont déjà disponibles. Par exemple, sortir en pleine nuit et conduire jusqu'à l'autre bout de la ville pour acheter l'aliment qui va apaiser ses « cravings ». Malgré l'abondance de ce type d'anecdotes, il n'existe pas à ce jour un travail documenté qui rend compte de la validité et de leur intérêt dans le diagnostic des addictions alimentaires.

Le temps passé dans la récupération peut être représenté par le temps que passe les personnes à balancer leurs habitudes alimentaires par des régimes plus ou moins contraignants, à identifier/chercher/acheter des aliments ou des médicaments miracles qui aident dans la perte de poids et le contrôle des besoins compulsifs, à se préoccuper de leur poids, à lire tous les livres/articles/histoires qui procurent des conseils pour optimiser la perte de poids et le contrôle des cravings, à résoudre les affections psychologiques et physique qui résultent d'une surconsommation alimentaire qui entre autre peut conduire à un surpoids voire une obésité... Le temps passé dans la récupération est donc un critère plus pertinent que le temps consacré à l'obtention et la consommation de la nourriture et peut avoir un plus grand impact sur la qualité de vie des patients.

4. Renoncer à d'autres activités importantes

On a déjà vu qu'avoir une addiction signifie s'engager dans des activités chronophages qui tournent autour de l'objet de l'addiction. Cela implique l'élimination d'autres activités moins plaisantes pour se consacrer à la satisfaction des cravings, quelques soit la vraie importance de ces activités écartées. De plus, une des conséquences majeures de la surconsommation alimentaire est l'obésité. Pour plusieurs raisons, certaines physiques et mécaniques et d'autres psychologiques,

l'obésité s'associe très vite à la sédentarité. Les personnes en surpoids ou obèses sont vite fatiguées et s'éloignent des activités qui nécessitent un effort physique. Ils vont également exprimer des sentiments de culpabilité, de honte et de dépression qui font diminuer leur motivation de communiquer avec le monde extérieur.

Des études en laboratoires ont constatés que les personnes obèses préfèrent la consommation d'aliments malsains malgré la disponibilité d'alternatives plus nutritives ou d'autres activités sédentaires agréables (80). Si l'activité agréable simple (sédentaire) est éliminée pour consacrer le temps à la consommation alimentaire, on en déduit que les autres activités qui nécessitent plus d'effort, d'engagement et d'attention seront tout autant diminuées voire éliminées. Mais des recherches supplémentaires seront nécessaires pour déterminer dans quelle mesure la surconsommation d'aliments peut envahir la vie des dépendants alimentaires et se substituer à des activités plus importantes.

5. Continuer la consommation malgré les problèmes physiques et psychologiques qui en résultent

La preuve que ce critère est bien rempli dans le cadre des addictions alimentaires est le nombre croissant des personnes obèses (cf. chapitre II.2).

VIII. Conclusion

Malgré les multiples complications associées aux troubles de comportement alimentaire en général, et l'obésité en particulier, leurs origines restent à ce jour en grande partie mal connues. Parmi ces étiologies, on trouve la théorie de l'addiction alimentaire qu'on a essayé d'évaluer tout au long de ce mémoire. Ainsi, la surconsommation alimentaire n'est plus perçue comme un choix conscient ou une mauvaise gestion des habitudes alimentaires mais une vraie addiction qui hôte les personnes souffrantes de leur liberté tout en les enfonçant dans des complications infinies.

D'un point de vue neurobiologique, les addictions trouvent leur source dans le centre de récompense dont la fonction première est de gérer les motivations et assurer la survie de l'espèce. Que ce soit dans l'addiction aux drogues ou l'addiction à la nourriture, ce centre est détourné de sa fonction. La nourriture palatable, au-delà du plaisir qu'elle occasionne, se transforme en drogue indispensable. Elle est utilisée pour pallier à un manque dopaminergique et provoque une réponse accrue dans certaines régions du circuit de la récompense de la même façon que les substances addictogènes. Les personnes dépendantes vont développer une tolérance vis-à-vis de cette nourriture palatable qui sera consommée en quantité de plus en plus volumineuse. L'indisponibilité de la nourriture provoque un syndrome de sevrage qui mime en grande partie un sevrage aux opiacés. La personne essaiera d'éviter le malaise éprouvé lors du sevrage quelles que soient les conséquences. Des cravings sont également ressentis : ils sont spécifiques à une catégorie d'aliment et peuvent devenir envahissants en empêchant la personne d'accomplir toute autre tâche tant que le besoin n'a pas été satisfait.

D'un point de vue comportemental, l'addiction alimentaire est ressentie comme une perte de maîtrise de soi, une perte de contrôle et une perte de liberté. Des efforts continus pour changer son comportement sont déployés mais la personne dépendante est souvent confrontée à son incapacité de s'extraire à ce cycle vicieux. Des sommes considérables sont dépensées quotidiennement dans les régimes alimentaires, les produits d'amaigrissement ainsi que les chirurgies d'amaigrissement témoignant d'une volonté authentique de perdre du poids. La personne dépendante va même jusqu'à abandonner toute autre activité pour engager dans son addiction ou essayer de s'en débarrasser. Or le taux croissant des personnes obèses est une preuve intangible de l'échec des moyens employés pour traiter cette addiction. Ainsi, la dépendance alimentaire rejoint celle aux drogues en répondant à des multiples critères figurant dans la définition de l'addiction selon la DSM.

Bien évidemment, toutes les personnes obèses ne souffrent pas d'une addiction alimentaire et cette théorie n'apporte pas une solution à tous les problèmes de surpoids. Mais la validation de cette théorie changera la façon de voir et donc de traiter une grande proportion des personnes obèses. En incluant l'obésité dans un contexte addictif, les professionnels de santé seront mieux armés pour lutter contre cette maladie et ses conséquences. Des solutions qui adressent plus spécifiquement les symptômes de l'addiction pourront être proposées et testées afin d'optimiser la prise

en charge de l'obésité. De plus, si cette théorie est confirmée, cela aura un impact sur la façon de fabriquer, de mettre sur le marché, de promouvoir et même de taxer les aliments palatable responsables de l'apparition et de l'entretien de l'addiction alimentaire.

Bibliographie

1. Les addictions - livre - Editions Armand Colin. [Internet]. [cité 25 nov 2014]. Disponible sur: <http://www.armand-colin.com/livre/395135/les-addictions.php>
2. O'Brien MD, Ph.D. ,Charles, Volkow MD, Nora, Li MD TK. What's in a Word? Addiction Versus Dependence in DSM-V. *Am J Psychiatry*. 2006;163(5):764-5.
3. <http://www.psychiatry.org/practice/dsm> Consulté le 08/01/2015.
4. Gardner EL. Addiction and Brain Reward and Antireward Pathways. *Adv Psychosom Med Basel*. 2011;30:22-60.
5. Berridge KC, Robinson TE, Aldridge JW. Dissecting components of reward: 'liking', 'wanting', and learning. *Curr Opin Pharmacol*. 2009;9(1):65-73.
6. Olds J, Milner P. Positive reinforcement produced by electrical stimulation of septal area and other regions of rat brain. *J Comp Physiol Psychol*. 1954;47(6):419-27.
7. Volman SF, Lammel S, Margolis EB, Kim Y, Richard JM, Roitman MF, et al. New Insights into the Specificity and Plasticity of Reward and Aversion Encoding in the Mesolimbic System. *J Neurosci*. 2013;33(45):17569-76.
8. Koob GF. Addiction is a reward deficit and stress surfeit disorder. *Addict Disord Behav Dyscontrol*. 2013;4:72.
9. Missale C, Nash SR, Robinson SW, Jaber M, Caron MG. Dopamine receptors: from structure to function. *Physiol Rev*. 1998;78(1):189-225.
10. Wise RA R, Newton P, Leeb K, Burnette B, Pocock D, Justice JJ. Fluctuations in nucleus accumbens dopamine concentration during intravenous cocaine self- administration in rats. *Psychopharmacology*. 1995;10-20.
11. Gardner EL. What We Have Learned about Addiction from Animal Models of Drug Self-Administration. *Am J Addict*. 2000;9(4):285-313.
12. Berthoud H-R. Metabolic and hedonic drives in the neural control of appetite: who is the boss? *Curr Opin Neurobiol*. 2011;21(6):888-96.
13. Leslie FM, Mojica CY, Reynaga DD. Nicotinic Receptors in Addiction Pathways. *Mol Pharmacol*. 2013;83(4):753-8.
14. Sinha R. Chronic Stress, Drug Use, and Vulnerability to Addiction. *Ann N Y Acad Sci*. 2008;1141(1):105-30.
15. Sinha R, Jastreboff AM. Stress as a Common Risk Factor for Obesity and Addiction. *Biol Psychiatry*. 2013;73(9):827-35.

16. Sinha R. How does stress increase risk of drug abuse and relapse? *Psychopharmacology (Berl)*. 2001;158(4):343-59.
17. Dembo R, Dertke M, Borders S, Washburn M, Schmeidler J. The relationship between physical and sexual abuse and tobacco, alcohol, and illicit drug use among youths in a juvenile detention center. *Int J Addict*. 1988;23(4):351-78.
18. Breslau N, Davis GC, Schultz LR. Posttraumatic stress disorder and the incidence of nicotine, alcohol, and other drug disorders in persons who have experienced trauma. *Arch Gen Psychiatry*. 2003;60(3):289-94.
19. Agrawal A, Lynskey MT. Are there genetic influences on addiction: evidence from family, adoption and twin studies. *Addiction*. 2008;103(7):1069-81.
20. Morgan D, Grant KA, Gage HD, Mach RH, Kaplan JR, Prioleau O, et al. Social dominance in monkeys: dopamine D2 receptors and cocaine self-administration. *Nat Neurosci*. 2002;5(2):169-74.
21. Brady KT, Verduin ML, Tolliver BK. Treatment of patients comorbid for addiction and other psychiatric disorders. *Curr Psychiatry Rep*. 2007;9(5):374-80.
22. Goodman A. Addiction: definition and implications. *Br J Addict*. 1990;85(11):1403-8.
23. [http://www.dsm5.org/Documents/Substance Use Disorder Fact Sheet.pdf](http://www.dsm5.org/Documents/Substance%20Use%20Disorder%20Fact%20Sheet.pdf) Consulté le 12/11/2014.
24. Bilton R. Averting comfortable lifestyle crises. *Sci Prog*. 2013;96(Pt 4):319-68.
25. Hebebrand J, Albayrak O, Adan R, Antel J, Dieguez C, de Jong J, et al. « Eating addiction », rather than « food addiction », better captures addictive-like eating behavior. *Neurosci Biobehav Rev*. 2014;
26. Grant JE, Potenza MN, Weinstein A, Gorelick DA. Introduction to Behavioral Addictions. *Am J Drug Alcohol Abuse*. 2010;36(5):233-41.
27. Gearhardt AN, Roberto CA, Seaman MJ, Corbin WR, Brownell KD. Preliminary validation of the Yale Food Addiction Scale for children. *Eat Behav*. 2013;14(4):508-12.
28. Clark SM, Saules KK. Validation of the Yale Food Addiction Scale among a weight-loss surgery population. *Eat Behav*. 2013;14(2):216-9.
29. Meule A, Gearhardt AN. Five years of the Yale Food Addiction Scale: Taking stock and moving forward. *Curr Addict Rep*. 2014;1(3):193-205.
30. Pursey K, Stanwell P, Gearhardt A, Collins C, Burrows T. The Prevalence of Food Addiction as Assessed by the Yale Food Addiction Scale: A Systematic Review. *Nutrients*. 2014;6(10):4552-90.

31. Parylak SL, Koob GF, Zorrilla EP. The dark side of food addiction. *Physiol Behav.* 2011;104(1):149-56.
32. Basdevant A. [Obesity epidemic: origins and consequences]. *C R Biol.* 2006;329(8):562-9; discussion 653-5.
33. <http://www.who.int/mediacentre/factsheets/fs311/fr/> Consulté le 19/09/14.
34. <http://www.inserm.fr/thematiques/circulation-metabolisme-nutrition/dossiers-d-information/obesite> Consulté le 19/09/2014.
35. Volkow ND, Wang G-J, Tomasi D, Baler RD. The addictive dimensionality of obesity. *Biol Psychiatry.* 2013;73(9):811-8.
36. Pedram P, Wadden D, Amini P, Gulliver W, Randell E, Cahill F, et al. Food Addiction: Its Prevalence and Significant Association with Obesity in the General Population. *Ye J, éditeur. PLoS ONE.* 2013;8(9):e74832.
37. Gearhardt AN, White MA, Masheb RM, Grilo CM. An examination of food addiction in a racially diverse sample of obese patients with binge eating disorder in primary care settings. *Compr Psychiatry.* 2013;54(5):500-5.
38. Gearhardt AN, White MA, Masheb RM, Morgan PT, Crosby RD, Grilo CM. An examination of the food addiction construct in obese patients with binge eating disorder. *Int J Eat Disord.* 2012;45(5):657-63.
39. Kringelbach ML. Food for thought: hedonic experience beyond homeostasis in the human brain. *Neuroscience.* 2004;126(4):807-19.
40. Saper CB, Chou TC, Elmquist JK. The Need to Feed. *Neuron.* 2002;36(2):199-211.
41. Ahima RS, Saper CB, Flier JS, Elmquist JK. Leptin regulation of neuroendocrine systems. *Front Neuroendocrinol.* 2000;21(3):263-307.
42. Barsh GS, Schwartz MW. Genetic approaches to studying energy balance: perception and integration. *Nat Rev Genet.* 2002;3(8):589-600.
43. Zhang Y, Proenca R, Maffei M, Barone M, Leopold L, Friedman JM. Positional cloning of the mouse obese gene and its human homologue. *Nature.* 1994;372(6505):425-32.
44. Elias CF, Lee C, Kelly J, Aschkenasi C, Ahima RS, Couceyro PR, et al. Leptin Activates Hypothalamic CART Neurons Projecting to the Spinal Cord. *Neuron.* 1998;21(6):1375-85.
45. Frederich RC, Löllmann B, Hamann A, Napolitano-Rosen A, Kahn BB, Lowell BB, et al. Expression of ob mRNA and its encoded protein in rodents. Impact of nutrition and obesity. *J Clin Invest.* 1995;96(3):1658-63.
46. Berridge KC. Food reward: Brain substrates of wanting and liking. *Neurosci Biobehav Rev.* 1996;20(1):1-25.

47. Berridge KC. 'Liking' and 'wanting' food rewards: Brain substrates and roles in eating disorders. *Physiol Behav.* 2009;97(5):537-50.
48. Zhang J, Berridge KC, Tindell AJ, Smith KS, Aldridge JW. A Neural Computational Model of Incentive Saliency. Friston KJ, éditeur. *PLoS Comput Biol.* 2009;5(7):e1000437.
49. Getchell TV, Kwong K, Saunders CP, Stromberg AJ, Getchell ML. Leptin regulates olfactory-mediated behavior in ob/ob mice. *Physiol Behav.* 2006;87(5):848-56.
50. Ninomiya Y, Shigemura N, Yasumatsu K, Ohta R, Sugimoto K, Nakashima K, et al. Leptin and sweet taste. *Vitam Horm.* 2002;64:221-48.
51. Egecioglu E, Jerlhag E, Salomé N, Skibicka KP, Haage D, Bohlooly-Y M, et al. Ghrelin increases intake of rewarding food in rodents. *Addict Biol.* 2010;15(3):304-11.
52. Gold MS. From bedside to bench and back again: A 30-year saga. *Physiol Behav.* 2011;104(1):157-61.
53. Gearhardt AN, Yokum S, Orr PT, Stice E, Corbin WR, Brownell KD. Neural correlates of food addiction. *Arch Gen Psychiatry.* 2011;68(8):808-16.
54. Anton RF, Moak DH, Latham P. The Obsessive Compulsive Drinking Scale: a self-rated instrument for the quantification of thoughts about alcohol and drinking behavior. *Alcohol Clin Exp Res.* 1995;19(1):92-9.
55. Cox LS, Tiffany ST, Christen AG. Evaluation of the brief questionnaire of smoking urges (QSU-brief) in laboratory and clinical settings. *Nicotine Tob Res Off J Soc Res Nicotine Tob.* 2001;3(1):7-16.
56. Robinson TE, Berridge KC. The neural basis of drug craving: An incentive-sensitization theory of addiction. *Brain Res Rev.* 1993;18(3):247-91.
57. Tiggemann M, Kemps E. The phenomenology of food cravings: The role of mental imagery. *Appetite.* 2005;45(3):305-13.
58. Pelchat ML. Of human bondage: food craving, obsession, compulsion, and addiction. *Physiol Behav.* 2002;76(3):347-52.
59. Pelchat ML, Schaefer S. Dietary monotony and food cravings in young and elderly adults. *Physiol Behav.* 2000;68(3):353-9.
60. Gearhardt AN, Rizk MT, Treat TA. The association of food characteristics and individual differences with ratings of craving and liking. *Appetite.* 2014;79:166-73.
61. Kemps E, Tiggemann M. A Cognitive Experimental Approach to Understanding and Reducing Food Cravings. *Curr Dir Psychol Sci.* 2010;19(2):86-90.
62. Pelchat ML, Johnson A, Chan R, Valdez J, Ragland JD. Images of desire: food-craving activation during fMRI. *NeuroImage.* 2004;23(4):1486-93.

63. Mercer ME, Holder MD. Food cravings, endogenous opioid peptides, and food intake: a review. *Appetite*. 1997;29(3):325-52.
64. Drewnowski A, Krahn DD, Demitrack MA, Nairn K, Gosnell BA. Naloxone, an opiate blocker, reduces the consumption of sweet high-fat foods in obese and lean female binge eaters. *Am J Clin Nutr*. 1995;61(6):1206-12.
65. Ventura T, Santander J, Torres R, Contreras AM. Neurobiologic basis of craving for carbohydrates. *Nutr Burbank Los Angel Cty Calif*. 2014;30(3):252-6.
66. Macedo DM, Diez-Garcia RW. Sweet craving and ghrelin and leptin levels in women during stress. *Appetite*. 2014;80:264-70.
67. Jastreboff AM, Lacadie C, Seo D, Kubat J, Name MAV, Giannini C, et al. Leptin Is Associated With Exaggerated Brain Reward and Emotion Responses to Food Images in Adolescent Obesity. *Diabetes Care*. 2014;37(11):3061-8.
68. Von der Goltz C, Koopmann A, Dinter C, Richter A, Rockenbach C, Grosshans M, et al. Orexin and leptin are associated with nicotine craving: a link between smoking, appetite and reward. *Psychoneuroendocrinology*. 2010;35(4):570-7.
69. Aguiar-Nemer AS, Toffolo MCF, da Silva CJ, Laranjeira R, Silva-Fonseca VA. Leptin influence in craving and relapse of alcoholics and smokers. *J Clin Med Res*. 2013;5(3):164-7.
70. Siep N, Roefs A, Roebroek A, Havermans R, Bonte M, Jansen A. Fighting food temptations: The modulating effects of short-term cognitive reappraisal, suppression and up-regulation on mesocorticolimbic activity related to appetitive motivation. *NeuroImage*. 2012;60(1):213-20.
71. Wurtman RJ, Wurtman JJ. Carbohydrate craving, obesity and brain serotonin. *Appetite*. 1986;7, Supplement:99-103.
72. Jansen JM, Daams JG, Koeter MWJ, Veltman DJ, van den Brink W, Goudriaan AE. Effects of non-invasive neurostimulation on craving: a meta-analysis. *Neurosci Biobehav Rev*. 2013;37(10 Pt 2):2472-80.
73. George MS, Aston-Jones G. Noninvasive techniques for probing neurocircuitry and treating illness: vagus nerve stimulation (VNS), transcranial magnetic stimulation (TMS) and transcranial direct current stimulation (tDCS). *Neuropsychopharmacology*. 2010;35(1):301-16.
74. Massey A, Hill AJ. Dieting and food craving. A descriptive, quasi-prospective study. *Appetite*. 2012;58(3):781-5.
75. Rizzoli P, Loder EW. Tolerance to the Beneficial Effects of Prophylactic Migraine Drugs: A Systematic Review of Causes and Mechanisms. *Headache J Head Face Pain*. 2011;51(8):1323-35.
76. Al-Hasan YM, Krishnan HR, Ghezzi A, Prado FJ, Robles RB, Atkinson NS. Tolerance to Anesthesia Depends on Synaptic Proteins. *Behav Genet*. 2011;41(5):734-45.

77. Jenkins IA. Tolerance and addiction; the patient, the parent or the clinician? *Pediatr Anesth.* 2011;21(7):794-9.
78. Christie MJ. Cellular neuroadaptations to chronic opioids: tolerance, withdrawal and addiction: Mechanisms of opioid addiction. *Br J Pharmacol.* 2009;154(2):384-96.
79. Rada P, Avena NM, Hoebel BG. Daily bingeing on sugar repeatedly releases dopamine in the accumbens shell. *Neuroscience.* 2005;134(3):737-44.
80. Gearhardt AN, Corbin WR, Brownell KD. Food addiction: an examination of the diagnostic criteria for dependence. *J Addict Med.* 2009;3(1):1-7.
81. Davis C, Carter JC. Compulsive overeating as an addiction disorder. A review of theory and evidence. *Appetite.* 2009;53(1):1-8.
82. Reas DL, Grilo CM. Timing and sequence of the onset of overweight, dieting, and binge eating in overweight patients with binge eating disorder. *Int J Eat Disord.* 2007;40(2):165-70.
83. Association AP. *The Diagnostic and Statistical Manual of Mental Disorders, Fifth Edition.: DSM 5.* 2013. 970 p.
84. Cunningham-Williams RM, Gattis MN, Dore PM, Shi P, Spitznagel EL. Towards DSM-V: considering other withdrawal-like symptoms of pathological gambling disorder. *Int J Methods Psychiatr Res.* 2009;18(1):13-22.
85. Rosenthal RJ, Lesieur HR. Self-Reported Withdrawal Symptoms and Pathological Gambling. *Am J Addict.* 1992;1(2):150-4.
86. Avena NM, Rada PV. Cholinergic modulation of food and drug satiety and withdrawal. *Physiol Behav.* 2012;106(3):332-6.
87. Rada P, Pothos E, Mark GP, Hoebel BG. Microdialysis evidence that acetylcholine in the nucleus accumbens is involved in morphine withdrawal and its treatment with clonidine. *Brain Res.* 1991;561(2):354-6.
88. Cottone P, Sabino V, Steardo L, Zorrilla EP. Consummatory, anxiety-related and metabolic adaptations in female rats with alternating access to preferred food. *Psychoneuroendocrinology.* 2009;34(1):38-49.
89. Iemolo A, Valenza M, Tozier L, Knapp CM, Kornetsky C, Steardo L, et al. Withdrawal from chronic, intermittent access to a highly palatable food induces depressive-like behavior in compulsive eating rats. *Behav Pharmacol.* 2012;23(5-6):593-602.
90. Avena NM, Bocarsly ME, Rada P, Kim A, Hoebel BG. After daily bingeing on a sucrose solution, food deprivation induces anxiety and accumbens dopamine/acetylcholine imbalance. *Physiol Behav.* 2008;94(3):309-15.
91. www.merriam-webster.com.

92. Virtue D. *The Chocoholic's Dream Diet*. Bantam Books; 1990. 178 p.
93. Wharton SM, Wharton S. *Spoil Yourself: A Chocoholic Guide to Melbourne*. Chocolate Press; 2002. 127 p.
94. Hetherington MM, Macdiarmid JI. « Chocolate Addiction »: a Preliminary Study of its Description and its Relationship to Problem Eating. *Appetite*. 1993;21(3):233-46.
95. Tuomisto T, Hetherington MM, Morris M-F, Tuomisto MT, Turjanmaa V, Lappalainen R. Psychological and physiological characteristics of sweet food « addiction ». *Int J Eat Disord*. 1999;25(2):169-75.
96. Cocores JA, Gold MS. The Salted Food Addiction Hypothesis may explain overeating and the obesity epidemic. *Med Hypotheses*. 2009;73(6):892-9.
97. Grippo AJ, Moffitt JA, Beltz TG, Johnson AK. Reduced hedonic behavior and altered cardiovascular function induced by mild sodium depletion in rats. *Behav Neurosci*. 2006;120(5):1133-43.
98. Morris MJ, Na ES, Grippo AJ, Johnson AK. The effects of deoxycorticosterone-induced sodium appetite on hedonic behaviors in the rat. *Behav Neurosci*. 2006;120(3):571-9.
99. McCance RA. Proceedings of the Royal Society of London. Series B--Biological Sciences, Volume 119, 1935-1936: Experimental sodium chloride deficiency in man. *Nutr Rev*. 1990;48(3):145-7.
100. Morris MJ, Na ES, Johnson AK. Salt craving: the psychobiology of pathogenic sodium intake. *Physiol Behav*. 2008;94(5):709-21.
101. Bou-Halaigah I, Rowe PC, Kan J, Calkins H. The relationship between neurally mediated hypotension and the chronic fatigue syndrome. *JAMA*. 1995;274(12):961-7.
102. Bocarsly ME, Berner LA, Hoebel BG, Avena NM. Rats that binge eat fat-rich food do not show somatic signs or anxiety associated with opiate-like withdrawal: Implications for nutrient-specific food addiction behaviors. *Physiol Behav*. 2011;104(5):865-72.
103. Teegarden SL, Bale TL. Decreases in Dietary Preference Produce Increased Emotionality and Risk for Dietary Relapse. *Biol Psychiatry*. 2007;61(9):1021-9.
104. Wells AS, Read NW, Laugharne JD, Ahluwalia NS. Alterations in mood after changing to a low-fat diet. *Br J Nutr*. 1998;79(1):23-30.
105. Kalenscher T, Ohmann T, Güntürkün O. The neuroscience of impulsive and self-controlled decisions. *Int J Psychophysiol*. 2006;62(2):203-11.
106. Burmeister JM, Hinman N, Koball A, Hoffmann DA, Carels RA. Food addiction in adults seeking weight loss treatment. Implications for psychosocial health and weight loss. *Appetite*. 2013;60(1):103-10.

ANNEXE 1

Food Cravings Questionnaire-Trait

Il s'agit d'un questionnaire de 39 items qui demande aux participants d'indiquer, sur une échelle de 6, la fréquence à laquelle ils ressentent les craving (allant de jamais à toujours). Il se compose de plusieurs échelles qui évaluent :

- L'intention et la planification de la consommation alimentaire
- L'anticipation d'un renforcement positif qui peut résulter de la consommation
- L'anticipation du soulagement des états et des sentiments négatifs à la suite de la consommation
- Manque de contrôle sur l'alimentation
- Préoccupation par la nourriture
- Le craving en tant qu'état physiologique (faim)
- Les émotions ressenties avant ou pendant les fringales ou manger
- les indices qui peuvent déclencher des fringales
- Culpabilité

FACTORS, ITEMS, AND ITEM FACTOR LOADINGS FOR FOOD CRAVINGS QUESTIONNAIRE-TRAIT

Having Intentions and Plans to Consume Food

5. Food cravings invariably make me think of ways to get what I want to eat.

18. Whenever I have cravings, I find myself making plans to eat.

23. When I crave certain foods, I usually try to eat them as soon as I can.

Anticipation of Positive Reinforcement That May Result From Eating

9. I eat to feel better.

10. Sometimes, eating makes things seem just perfect.

15. Eating what I crave makes me feel better.

24. When I eat what I crave I feel great.

38. When I eat food, I feel comforted.

Anticipation of Relief From Negative States and Feelings as a Result of Eating

16. When I satisfy a craving I feel less depressed.

19. Eating calms me down.

21. I feel less anxious after I eat.

Lack of Control Over Eating

2. When I crave something, I know I won't be able to stop eating once I start.

3. If I eat what I am craving, I often lose control and eat too much.

22. If I get what I am craving I cannot stop myself from eating it.

25. I have no will power to resist my food crave.

26. Once I start eating, I have trouble stopping.

29. If I give in to a food craving, all control is lost.

Thoughts or Preoccupation With Food

6. I feel like I have food on my mind all the time.

8. I find myself preoccupied with food.

27. I can't stop thinking about eating no matter how hard I try.

28. I spend a lot of time thinking about whatever it is I will eat next.

31. I daydream about food.

32. Whenever I have a food craving, I keep on thinking about eating until I actually eat the food.

33. If I am craving something, thoughts of eating it consume me,

Craving as a Physiological State

11. Thinking about my favorite foods makes my mouth water.

12. I crave foods when my stomach is empty.

13. I feel as if my body asks me for certain foods.

14. I get so hungry that my stomach seems like a bottomless pit.

Emotions That May Be Experienced Before or During Food Cravings or Eating

20. I crave foods when I feel bored, angry, or sad.

30. When I'm stressed out, I crave food.*

34. My emotions often make me want to eat.

39. I crave foods when I'm upset.*

Cues That May Trigger Food Cravings

1. Being with someone who is eating often makes me hungry.

35. Whenever I go to a buffet I end up eating more than what I needed.

36. It is hard for me to resist the temptation to eat appetizing foods that are in my reach.

37. When I am with someone who is overeating, I usually overeat too.

Guilt From Cravings and/or for Giving Into Them

4. I hate it when I give in to cravings.

7. I often feel guilty for craving certain foods.

17. When I eat what I am craving I feel guilty about myself

TITRE et RESUME en anglais :

Food addiction

Despite the many complications associated with eating disorders in general and obesity in particular, the origins of these disorders remain to this day largely unknown. Food addiction has been proposed as one of the causes of these disorders. In this paper I evaluated the validity of the term “food addiction”. To do so, a meta-analysis of articles dealing with various dimensions of food addiction was conducted. The results of this analysis are also compared with conventional addictions to determine the degree of similarity of these two types of dependency. Whether on neurobiological or behavioral level, this paper shows a great similarity in the processes leading to the development and maintenance of the two addictions, as well as those leading to relapses. An update of the perception of obesity as a mental disorder seems necessary to optimize the healthcare plan and improve prognosis.

RESUME en français :

Malgré les multiples complications associées aux troubles de comportement alimentaire en général, et l'obésité en particulier, leurs origines restent à ce jour en grande partie mal connues. Parmi ces étiologies, on trouve la théorie de l'addiction alimentaire qu'on a essayé d'évaluer tout au long de ce mémoire. Pour cela une méta-analyse des articles traitant des différentes dimensions de l'addiction alimentaire est conduite. Ces résultats sont également mis en relation avec les addictions classiques pour comprendre le degré de similitudes de ces deux types de dépendance. Que ce soit au niveau neurobiologique ou comportemental, on a constaté grande ressemblance au niveau des processus conduisant au développement et maintien des deux addictions, ainsi que les causes de rechute des personnes guéries. Une mise à jour de la perception de l'obésité en tant que trouble mentale sera nécessaire afin de d'optimiser sa prise en charge et d'améliorer son pronostic.

_TITRE et résumé en anglais au recto de la dernière page

Mots clés:

Addiction alimentaire ; addiction ; système de récompense; dopamine ; aliments palatables ; toxicomanie ; tolérance ; sevrage alimentaire ; craving ; craving alimentaire ; obésité

Discipline administrative : Sciences pharmaceutiques
