



HAL
open science

Repenser la désinhibition alimentaire dans l'obésité, sous l'angle de l'hypothèse de l'addiction à l'alimentation

Sylvain Iceta

► To cite this version:

Sylvain Iceta. Repenser la désinhibition alimentaire dans l'obésité, sous l'angle de l'hypothèse de l'addiction à l'alimentation. Neurosciences. Université Lyon 1 - Claude Bernard, 2019. Français. NNT: . tel-02012620v2

HAL Id: tel-02012620

<https://theses.hal.science/tel-02012620v2>

Submitted on 22 Feb 2019

HAL is a multi-disciplinary open access archive for the deposit and dissemination of scientific research documents, whether they are published or not. The documents may come from teaching and research institutions in France or abroad, or from public or private research centers.

L'archive ouverte pluridisciplinaire **HAL**, est destinée au dépôt et à la diffusion de documents scientifiques de niveau recherche, publiés ou non, émanant des établissements d'enseignement et de recherche français ou étrangers, des laboratoires publics ou privés.

N°d'ordre NNT :
2019LYSE1003



THESE de DOCTORAT DE L'UNIVERSITE DE LYON

opérée au sein de

l'Université Claude Bernard Lyon 1

Ecole Doctorale ED 476 – NSCo

École Doctorale Neurosciences et Cognition

Spécialité de doctorat : Neurosciences

Soutenue publiquement le 14/01/2019, par :

Sylvain ICETA

Repenser la désinhibition alimentaire dans l'obésité, sous l'angle de l'hypothèse de l'addiction à l'alimentation

Devant le jury composé de :

Pr Sébastien GUILLAUME	PU-PH	Université de Montpellier	Rapporteur
Pr Catherine MASSOUBRE	PU-PH	Université de Saint Etienne	Rapporteuse
Pr Martine LAVILLE	PU-PH	Université Lyon 1	Examinatrice
Dr Judith ARON WISNEWSKY	MCU-PH	Sorbonne Université	Examinatrice
Pr Pierre FOURNERET	PU-PH	Université Lyon 1	Membre Invité
Pr Emmanuel POULET	PU-PH	Université Lyon 1	Directeur de thèse
Pr Emmanuel DISSE	PU-PH	Université Lyon 1	Co-directeur de thèse

UNIVERSITE CLAUDE BERNARD - LYON 1

Président de l'Université

M. le Professeur Frédéric FLEURY

Président du Conseil Académique

M. le Professeur Hamda BEN HADID

Vice-président du Conseil d'Administration

M. le Professeur Didier REVEL

Vice-président du Conseil Formation et Vie Universitaire

M. le Professeur Philippe CHEVALIER

Vice-président de la Commission Recherche

M. Fabrice VALLÉE

Directeur Général des Services

M. Alain HELLEU

COMPOSANTES SANTE

Faculté de Médecine Lyon Est – Claude Bernard

Directeur : M. le Professeur J. ETIENNE

Faculté de Médecine et de Maïeutique Lyon Sud – Charles Mérieux

Directeur : Mme la Professeure C. BURILLON

Faculté d'Odontologie

Directeur : M. le Professeur D. BOURGEOIS

Institut des Sciences Pharmaceutiques et Biologiques

Directeur : Mme la Professeure C. VINCIGUERRA

Institut des Sciences et Techniques de la Réadaptation

Directeur : M. le Professeur Y. MATILLON

Département de formation et Centre de Recherche en Biologie Humaine

Directeur : Mme la Professeure A-M. SCHOTT

COMPOSANTES ET DEPARTEMENTS DE SCIENCES ET TECHNOLOGIE

Faculté des Sciences et Technologies

Directeur : M. F. DE MARCHI

Département Biologie

Directeur : M. le Professeur F. THEVENARD

Département Chimie Biochimie

Directeur : Mme C. FELIX

Département GEP

Directeur : M. Hassan HAMMOURI

Département Informatique

Directeur : M. le Professeur S. AKKOUCHE

Département Mathématiques

Directeur : M. le Professeur G. TOMANOV

Département Mécanique

Directeur : M. le Professeur H. BEN HADID

Département Physique

Directeur : M. le Professeur J-C PLENET

UFR Sciences et Techniques des Activités Physiques et Sportives

Directeur : M. Y. VANPOULLE

Observatoire des Sciences de l'Univers de Lyon

Directeur : M. B. GUIDERDONI

Polytech Lyon

Directeur : M. le Professeur E. PERRIN

Ecole Supérieure de Chimie Physique Electronique

Directeur : M. G. PIGNAULT

Institut Universitaire de Technologie de Lyon 1

Directeur : M. le Professeur C. VITON

Ecole Supérieure du Professorat et de l'Education

Directeur : M. le Professeur A. MOUGNIOTTE

Institut de Science Financière et d'Assurances

Directeur : M. N. LEBOISNE

Résumé :

L'addiction à l'alimentation (AA) est un concept ancien, mais encore sujet de controverses qui toucherait 18 à 24 % des obèses. Dans cette thèse, nous nous sommes intéressés aux intrications entre régulations du comportement alimentaire, addiction et AA, afin de mieux comprendre les mécanismes liés à la désinhibition de la prise alimentaire.

Notre travail a conduit à plusieurs résultats : 1) Une revue de la littérature a permis de montrer l'existence d'interactions étroites entre les niveaux de régulation du comportement alimentaire et comment AA pourrait en être un exemple de dérégulation. 2) Une étude de cohorte a permis de démontrer l'existence de caractéristiques cliniques communes entre addictions et AA et celle d'un probable transfert d'addiction de la nicotine vers l'alimentation. 3) Sur le plan expérimental, nous avons montré qu'il existe des perturbations des potentiels évoqués cognitifs P300 et N200, dans l'obésité et la désinhibition alimentaire, proches de celles observées dans les addictions. 4) Enfin, nos résultats suggèrent le rôle potentiel de la ghréline comme marqueur de risque de troubles du comportement alimentaire.

Ce travail ouvre des perspectives sur le plan expérimental, avec la suggestion de groupes contrôles plus pertinents, sur le plan clinique, avec la création d'un potentiel test de dépistage rapide et sur le plan thérapeutique, avec la mise en place d'un essai thérapeutique par tDCS.

Mots clés : Obésité ; Addiction à l'alimentation ; Comportement alimentaire ; désinhibition ; Potentiels évoqués cognitifs ; Ghréline; Dépistage

Abstract:

Food addiction (FA) is an old concept, but still subject to controversy. It affects 18 to 24% of obese people. In this thesis, we are interested in overlaps between food behavior regulation, addiction and FA, in order to better understand the mechanisms linked to food intake disinhibition.

Our work leads to several results: 1) A review of the literature has shown the existence of close interactions between eating behavior regulation levels and how FA could be an example of their disturbance. 2) A cohort study demonstrated the existence of common clinical features between addiction and FA and a probable addiction transfer from nicotine to food. 3) From an experimental point of view, we have shown that there are disturbances of P300 and N200 ERP, in obesity and food disinhibition, close to those observed in addictions. 4) Finally, our results suggest the potential role of ghrelin as a marker for eating disorders increased risk.

This work opens experimental perspectives, with the suggestion of more relevant control groups; clinical perspectives, with the creation of a screening tool; therapeutics perspectives, with the establishment of a therapeutic trial by tDCS.

Keywords: Obesity; Food Addiction; Food behavior; disinhibition; Event Related Potential; Ghrelin; Screening

Affiliation :

Équipe PsyR2 – Centre de Recherche en Neurosciences de Lyon (CRNL)
INSERM U1028 / CNRS UMR 5292 / UCBL1
CH Le Vinatier
95 Boulevard Pinel - BP 300 39
69678 BRON Cedex

À Fabrice, Cassandre et Cyrielle

À ma famille et mes amis

À mes maîtres et pairs,
Et tout particulièrement à mes directeurs de thèse

À la Sagesse, la Force et la Beauté, qui animent nos cœurs

Merci

Table des matières

TABLE DES MATIERES	- 9 -
INTRODUCTION.....	- 13 -
CONTEXTE BIBLIOGRAPHIQUE	- 19 -
I. FONDEMENTS DU COMPORTEMENT ALIMENTAIRE.....	- 21 -
A. UN MODELE A 3 ETAGES	- 21 -
B. MECANISMES DE REGULATION HOMEOSTASIQUE	- 26 -
C. MECANISMES DE REGULATION HEDONIQUE	- 33 -
D. MECANISMES DE REGULATION COGNITIFS	- 38 -
E. DES INTERACTIONS MULTIPLES ENTRE LES SYSTEMES DE REGULATIONS	- 45 -
F. EN RESUME	- 51 -
II. LE CONCEPT D'ADDICTION À L'ALIMENTATION	- 52 -
A. LES TROUBLES DE L'USAGE DES SUBSTANCES	- 53 -
B. L'HYPOTHESE DE L'ADDICTION A L'ALIMENTATION	- 72 -
C. EN RESUME	- 80 -
OBJECTIFS DU TRAVAIL.....	- 81 -
PREMIÈRE ÉTUDE	- 85 -
DESCRIPTION ÉTUDE 1.....	- 87 -
I. JUSTIFICATION DE L'ÉTUDE	- 89 -
II. HYPOTHESE ET OBJECTIFS.....	- 90 -
A. HYPOTHESE DE RECHERCHE	- 90 -
B. OBJECTIF PRINCIPAL	- 90 -
C. OBJECTIFS SECONDAIRES	- 90 -
III. MATERIEL ET METHODE	- 91 -
A. POPULATION	- 91 -
B. DESIGN DE L'ÉTUDE	- 91 -
C. ASPECTS ETHIQUES	- 97 -
D. ANALYSES STATISTIQUES	- 97 -
RÉSULTATS ÉTUDE 1	- 99 -
I. ANALYSE SUR LA BASE DU QUESTIONNAIRE DO-IT	- 102 -
A. POPULATION DE L'ÉTUDE	- 102 -
B. COMORBIDITES PSYCHIATRIQUES	- 103 -
C. FACTEURS DECLENCHANTS DE LA PRISE DE POIDS	- 104 -
D. HABITUDES ET COMPORTEMENTS ALIMENTAIRES	- 106 -
E. COMORBIDITES SOMATIQUES	- 107 -
F. ACTIVITE PHYSIQUE	- 107 -
II. MARQUEURS BIOLOGIQUES ET CORRELATIONS	- 109 -
A. ANALYSE DES VARIABLES ET DE LA DISTRIBUTION	- 109 -
B. RESULTATS DE LA COMPARAISON DES MOYENNES INTERGROUPES	- 110 -
C. ANALYSES DE CORRELATIONS POUR LE SCORE BES	- 111 -
III. VERS UN TEST DE DEPISTAGE RAPIDE DE L'ADDICTION A L'ALIMENTATION.....	- 113 -
A. IDENTIFICATION DES PARAMETRES DISCRIMINANTS	- 113 -
B. CHOIX DE L'ALGORITHME PREDICTIF	- 114 -
C. CHOIX DES ITEMS DE L'OUTIL PREDICTIF	- 115 -
D. CONSTRUCTION DE L'OUTIL PREDICTIF	- 116 -
IV. RESUME DES PRINCIPAUX RESULTATS.....	- 120 -

DEUXIÈME ÉTUDE.....	- 121 -
DESCRIPTION ÉTUDE 2.....	- 123 -
I. RATIONNEL DE L'ÉTUDE.....	- 125 -
II. HYPOTHESE ET OBJECTIFS.....	- 127 -
A. HYPOTHESE DE RECHERCHE	- 127 -
B. OBJECTIF PRINCIPAL	- 127 -
C. OBJECTIFS SECONDAIRES	- 127 -
III. MATERIEL ET METHODE.....	- 128 -
A. PLAN DE L'ÉTUDE	- 128 -
B. DEFINITION DE LA POPULATION	- 128 -
C. DEROULEMENT DE L'ÉTUDE ET METHODOLOGIE	- 131 -
D. CRITERES D'ÉVALUATION	- 134 -
E. PROCEDURES TECHNIQUES	- 134 -
F. ANALYSES STATISTIQUES	- 136 -
RÉSULTATS ÉTUDE 2.....	- 137 -
I. BIAIS ATTENTIONNEL ET REPONSE INHIBITRICE DANS L'OBÉSITÉ SEVÈRE AVEC DÉSINHIBITION ALIMENTAIRE : ÉTUDE DES POTENTIELS EVOQUÉS COGNITIF P300 ET N200.....	- 139 -
A. PROBLEMATIQUE ET OBJECTIF DU TRAVAIL	- 139 -
B. CONCLUSION	- 140 -
C. ARTICLE	- 141 -
II. LA GHRÉLINE PLASMATIQUE EST UN INDICATEUR DU RISQUE DE TROUBLES DU COMPORTEMENT ALIMENTAIRE CHEZ LES FEMMES OBESES.....	- 167 -
A. PROBLEMATIQUE ET OBJECTIF DU TRAVAIL	- 167 -
B. CONCLUSION	- 168 -
C. ARTICLE	- 169 -
DISCUSSION GÉNÉRALE.....	- 177 -
A. ÉTUDE 1 : APPROCHE CLINIQUE	- 179 -
B. ÉTUDE 2 : APPROCHE EXPERIMENTALE	- 186 -
C. UN FACTEUR DE CONFUSION : L'OBESITE	- 190 -
PERSPECTIVES.....	- 191 -
A. PERSPECTIVES EXPERIMENTALES	- 193 -
B. PERSPECTIVES CLINIQUES	- 194 -
C. PERSPECTIVES THERAPEUTIQUES	- 195 -
CONCLUSIONS.....	- 199 -
RÉFÉRENCES BIBLIOGRAPHIQUES.....	- 203 -
ANNEXES.....	- 229 -
ANNEXE 1 : YFAS, VERSION FRANÇAISE.....	- 231 -
ANNEXE 2 : MYFAS, VERSION FRANÇAISE.....	- 234 -
ANNEXE 3 : YFAS 2.0, VERSION FRANÇAISE.....	236
ANNEXE 4 : FORMULAIRE DE DEMANDE DE PRISE EN CHARGE CIO LYON SUD.....	- 241 -
ANNEXE 5 : QUESTIONNAIRE DO-IT.....	- 242 -
ANNEXE 6 : QUESTIONNAIRE DE RICCI-GANON.....	- 247 -
ANNEXE 7 : QUESTIONNAIRE DE LEHMANN ET GOLAY.....	- 248 -
ANNEXE 8 : BINGE EATING SCALE, VERSION FRANÇAISE.....	- 250 -

« Si aucune réponse solitaire ne peut tout résoudre, la somme de réponses, collectivement peut transformer le réel. »

Olivier BERUT, *La joie d'être au monde*

« N'entreprends jamais ce que tu ne connais pas ;
mais apprends tout ce qu'il faut que tu saches,
et tu passeras la vie la plus heureuse. »

Pythagore, *Les vers d'Or*

INTRODUCTION

L'Organisation Mondiale de la Santé (OMS) définit l'obésité et le surpoids comme « une accumulation anormale ou excessive de graisse qui présente un risque pour la santé » (1). Toujours selon l'OMS, le nombre de personnes souffrant d'obésité dans le monde a presque triplé depuis 1975. En 2016, environ 39% de la population mondiale était en surpoids et 13% était obèse (2). En France, l'étude la plus récente rapporte que 15 à 16% de la population adulte est obèse (3,4). L'obésité est reconnue comme une maladie chronique sans tendance spontanée vers la guérison mais également comme un facteur de risque majeur pour de nombreuses maladies chroniques (diabète, maladies cardiovasculaires, certains cancers...). Les comorbidités psychiatriques sont fréquentes (50 à 60% des sujets souffrant d'obésité) avec notamment des troubles de l'humeur, des troubles anxieux, des troubles du comportement alimentaire (5)... Cette forte association entre obésité et troubles psychiatriques serait liée à des recouvrements dans les perturbations des mécanismes physiopathologiques en jeu dans ces troubles (6). L'obésité représente donc un enjeu majeur de santé publique nécessitant une meilleure compréhension de ses mécanismes et le développement de nouvelles stratégies de prise en charge dans le but de diminuer sa prévalence et ses conséquences.

De multiples mécanismes contribuent à la vulnérabilité des sujets à devenir obèses ; citons les facteurs génétiques, développementaux ou environnementaux. Ces différents facteurs sont susceptibles d'interagir entre eux pour produire un déséquilibre énergétique durable et notamment un phénotype comportemental de suralimentation conduisant à l'obésité. Il est évident que la suralimentation, et l'obésité qui en découle, font intervenir des mécanismes qui outrepassent les besoins énergétiques. En effet, chez l'homme, la prise alimentaire, initialement dévolue au maintien de la vie, est devenue un comportement hautement élaboré impliquant des messages sociaux et culturels, mais aussi des composantes émotionnelles et cognitives, plus ou moins acquises précocement (7). Ces dimensions cognitives et émotionnelles de la prise alimentaire, essentiellement humaine, peuvent prendre le pas sur les mécanismes de régulation liés aux besoins énergétiques et jouer un rôle critique dans le développement d'une balance énergétique positive, menant à l'obésité.

Depuis le début du 21^{ème} siècle, parmi les différentes hypothèses physiopathologiques de l'obésité proposées par les scientifiques, une semble occuper le devant de la scène. La suralimentation, objectivable chez bon nombre de sujets obèses, partagerait des similarités avec la perte de contrôle et les comportements compulsifs des sujets présentant un trouble de l'usage

des substances (8). L'idée qu'un processus addictif contribuerait à la suralimentation et à l'obésité n'est cependant pas nouvelle. Le concept de dépendance alimentaire aurait été proposé à l'origine par Theron Randolph en 1956, en faisant référence à des comportements alimentaires excessifs et compulsifs qu'il rapprochait de ceux observés avec l'alcool (9). Dans son travail il décrit l'existence de symptômes de sevrage, plus fréquent dans la nuit ou tôt le matin, et dont la survenue dépend de la fréquence, de la quantité et de la rapidité des aliments consommés. Ce phénomène observé concernait surtout la consommation de maïs, blé, café, lait, œufs et pommes de terre (9).

Les recherches dans ce domaine ont pris un essor important grâce à la mise au point, en 2009, par Ashley Gearhardt, d'un auto-questionnaire d'évaluation de l'addiction alimentaire : la Yale Food Addiction Scale (10). La YFAS est aujourd'hui l'outil le plus utilisé pour identifier les personnes présentant des habitudes de consommation alimentaire proches des comportements observés dans les domaines classiques du mésusage des substances. L'échelle YFAS a été mise à jour en 2016, dans une version longue (11) et une version brève à des fins de dépistage (12), pour correspondre aux nouveaux critères diagnostiques du DSM-5. Ces échelles, dans leurs traductions françaises, sont disponibles en [Annexe 1, 2 et 3](#). Les recherches récentes se sont donc concentrées sur la mise en avant des similarités psychopathologiques, neurobiologiques et neurocognitives entre certains comportements alimentaires pathologiques et les troubles de l'usage des substances.

L'environnement dans lequel nous évoluons impacte nos prises alimentaires. Le concept d'« environnement obésogène », introduit par Swinburn en 1999 (13), désigne « un environnement qui favorise la prise de poids et qui ne favorise pas la perte de poids », que ce soit à la maison, au travail, à l'école ou lors de nos déplacements. Nous évoluerions actuellement dans un environnement de plus en plus obésogène. De nombreuses études et rapports recommandent d'ailleurs des interventions de prévention populationnelle de l'obésité à l'échelle de notre écosystème (14,15). Dans l'environnement obésogène moderne, les signaux alimentaires « extérieurs » joueraient un rôle crucial dans le développement de l'obésité en surpassant nos signaux « internes » de faim et de satiété, impliqués dans le contrôle homéostatique de notre prise alimentaire (16), conduisant ainsi à une suralimentation. Ces mécanismes, ainsi que leurs dérèglements en réponse aux signaux alimentaires « extérieurs », restent encore mal connus et font l'objet d'intenses recherches.

Dans cet environnement obésogène, de pléthore alimentaire et d'immédiateté de la mise à disposition alimentaire, un des enjeux actuels est de comprendre et d'identifier la susceptibilité de certaines personnes par rapport à d'autres à développer une prise alimentaire excessive, « désinhibé », pouvant conduire au surpoids et à l'obésité. Par analogie, l'hypothèse de l'addiction à l'alimentation apporte des perspectives de compréhension intéressante.

En effet, dans les troubles de l'usage des substances, il est démontré que la saillance d'un type spécifique de récompense (substance chimique ou comportement) devient exagérée par rapport aux autres récompenses disponibles dans l'environnement (17). Il s'y associe également des difficultés à contrôler la consommation de la substance (18). Cette difficulté de contrôle serait principalement liée à un échec du contrôle cognitif (19), en particulier du contrôle inhibiteur, une caractéristique également observée dans l'obésité, en particulier lorsque celle-ci est associée à une perturbation du comportement alimentaire (18,20,21). L'identification de processus neurocognitifs ou neurobiologiques communs entre l'obésité et les troubles de l'usage des substances pourrait mener à une meilleure compréhension des mécanismes menant à la désinhibition du comportement alimentaire dans un environnement favorable.

Notre hypothèse de recherche est donc qu'il existe, chez le sujet souffrant d'obésité, un chevauchement entre les perturbations neurocognitives et neurobiologiques observées dans les troubles de l'usage de substance et les mécanismes conduisant à la désinhibition du comportement alimentaire.

Afin d'explorer cette hypothèse nous réaliserons, dans une première partie, une revue de la littérature sur les données actuellement disponibles concernant les mécanismes neurobiologiques et neurocognitifs contrôlant la prise alimentaire « physiologique ». Afin de faciliter la lecture de cette revue de la littérature nous organiserons l'exploration des fondements du contrôle de la prise alimentaire à travers un modèle à trois composantes : le système homéostatique, le système hédonique et le système cognitif. Cette première partie de notre revue nous conduira à explorer la question des troubles de l'usage des substances comme modèle de perturbation du « Liking / Wanting », du rôle des fonctions cognitives dans ces troubles et des données récentes sur l'hypothèse de l'addiction à l'alimentation. Dans une seconde partie, nous explorerons, à l'aide d'une étude de cohorte, l'importance du concept d'addiction à l'alimentation dans une population de sujets adultes souffrant d'obésité morbide

et étudierons la co-existence de complications psychiatriques, métaboliques et endocriniennes. Dans une troisième partie, nous présenteront notre étude portant sur l'évaluation des potentiels évoqués cognitifs dans le cadre de la désinhibition alimentaire chez le sujet obèse. Avant de conclure ce travail, nous discuterons nos résultats et leurs limites, ainsi que les perspectives thérapeutiques potentielles, notamment l'intérêt de mettre en place d'un protocole de neurostimulation visant l'impulsivité et le craving alimentaire.

CONTEXTE
BIBLIOGRAPHIQUE

I. FONDEMENTS DU COMPORTEMENT ALIMENTAIRE

A. Un modèle à 3 étages

La « balance énergétique » est un concept clef dans l'étude du comportement alimentaire. Il domine depuis des années la modélisation de la régulation de la prise alimentaire. La balance énergétique comprend, d'un côté, les apports nutritionnels (ingests) et de l'autre, les dépenses énergétiques de l'organisme (métabolisme de base, exercice physique...). Par la suite, la notion de réserve de stockage est venue s'ajouter à ce modèle. Tout notre organisme est impliqué dans le maintien d'une stabilité de cette balance d'énergie, indispensable à notre survie, selon les principes d'une régulation à l'homéostasie (tout comme la régulation de notre température ou de l'alternance veille/sommeil). Les mécanismes de contrôle ou de régulation qui s'appliquent à notre balance énergétique auraient pour buts d'assurer les ajustements physiologiques nécessaires pour le maintien de l'équilibre énergétique. Un déséquilibre de notre balance énergétique qui conduirait à positiver chroniquement le bilan d'énergie (excès d'apports et/ou un défaut de dépenses) aboutira à une prise de poids et, sur le long cours, à un surpoids, voire une obésité (22).

Ce système d'équilibre entrées/sorties serait finement régulé et serait le moteur de notre comportement alimentaire. Au fur et à mesure des recherches, de nombreux mécanismes sont venus complexifier la modélisation de ce système de régulation. Cependant, il convient d'emblée de souligner que ce système, aussi utile soit-il à la compréhension du comportement alimentaire, ne peut le résumer. En effet, si une balance énergétique fonctionnelle gouvernait seule les choses, nous aurions une adaptation permanente des apports aux dépenses (et/ou inversement) et donc l'impossibilité de voir se développer une obésité. Ainsi, la régulation du comportement alimentaire ne peut s'appréhender uniquement à travers une vision de régulation énergétique et doit prendre en compte des aspects d'interactions plus complexes. Il s'agit notamment des perturbations de l'attribution hédonique, des cognitions et de l'influence d'un environnement obésogène puissant (tant sur l'augmentation des apports alimentaires que sur la diminution de la dépense énergétique).

Le comportement alimentaire est ainsi influencé positivement ou négativement par la « biologie », mais n'est pas réglé par celle-ci (22,23). Afin de modéliser les interactions impliquées dans la régulation du comportement alimentaire nous proposons un modèle synthétique à « 3 étages ou systèmes » (cf Figure 1). Les aspects affectif ou émotionnel, sont également impliqués et pourraient être considérés comme un 4^{ème} système. Cependant, nous avons pris le parti de ne pas les inclure dans le champ de cette thèse.

Les signaux environnementaux, telles que l'heure de la journée ou la disponibilité des aliments, ainsi que les signaux homéostatiques transmettant des informations sur l'état énergétique de l'organisme, sont intégrés par le système nerveux central (SNC), au niveau de l'hypothalamus. Il s'agit du premier système de notre modèle. Ces signaux périphériques, nutritionnels (glucose, acides gras,...) ou hormonaux (hormones intestinales, adipokines, etc..) informent le SNC de l'état des réserves d'énergie via une action directe sur l'hypothalamus (interaction hormone-récepteur hypothalamique) ou indirectement via l'activation des fibres afférentes du nerf vague se projetant sur le tronc cérébral et activant secondairement les zones hypothalamiques contrôlant la prise alimentaire (24). Ce système peut être qualifié de système de régulation homéostatique (cf « I.B Mécanismes de régulation homéostasique »).

Une partie de la régulation du comportement alimentaire peut être considérée comme « non homéostatique ». Elle va constituer le deuxième système de notre modèle. Elle est, par exemple, liée à l'intégration des signaux sensoriels, mais aussi à l'attribution d'une valeur hédonique aux aliments et à l'activation du circuit de la récompense. Il est démontré de longue date que la vue et / ou l'odeur d'un aliment déclenche(nt) des réactions de salivation accrues (25,26) et qu'à mesure que l'ingestion de nourriture a lieu, les signaux de la cavité buccale (texture et goût des aliments) influencent la palatabilité (caractère agréable au palais) et le désir de manger (27). Ce phénomène de palatabilité est modulé par l'attribution d'une valeur hédonique donnée à chaque aliment. Celle-ci repose principalement sur les systèmes opioïde et dopaminergique, au sein du système de la récompense, comprenant plusieurs structures mésolimbiques, notamment l'aire tegmentale ventrale, le striatum ventrale et le noyau accumbens ainsi que le cortex pré-frontal (18,28-30). Au-delà de l'attribution hédonique, appelé aussi « Liking », l'activation de ce système va induire une tendance à l'action, le « Wanting ». Ainsi, une nourriture palatable peut être séduisante, au-delà de ses vertus nutritives et aboutir à un comportement de consommation (alimentation hédonique, voire addiction à l'alimentation), pouvant outrepasser la faim et ce malgré les possibles conséquences

négligentes de cette surconsommation pour l'organisme (29). Les mécanismes impliqués seront détaillés dans la partie « I.C : Mécanismes de régulation hédonique » de ce travail.

Le dernier étage de notre modèle repose, comme pour presque tout comportement, sur l'implication des fonctions cognitives dans la modulation de la tendance à l'action induite par le système de la récompense. Cette question n'est pas nouvelle dans le domaine du comportement alimentaire. Mogenson et al., au début des années 80, a déjà évoqué la nécessité de mieux comprendre l'interface fonctionnelle entre le circuit de la récompense et le système moteur (31) ce qui donna une place centrale, dans leurs travaux, au noyau accumbens (NAcc). Il proposa d'ailleurs un modèle dans lequel l'initiation de l'action par les structures limbiques du cerveau antérieur (qualifié de « cerveau émotionnel ») serait en relation avec l'initiation de l'action par des processus cognitifs impliquant une expérience et un apprentissage antérieurs. Le « cerveau émotionnel » et le « cerveau cognitif » interagissent ensemble pour l'initiation de la réponse motrice (31). Le rôle du NAcc dans la prise de décision a, depuis, bien été établi (32–35) ; il contribue à l'exécution d'actions motivées par le « liking », mais également au phénomène d'apprentissage, notamment le renforcement positif (35). Il agit d'ailleurs plutôt comme modulateur (amplificateur de la réponse motrice). Il va intégrer les informations et interagir avec un ensemble de systèmes connexes, dont le cortex pré-frontal (34). En effet, la prise de décision est un processus exécutif dont le cortex pré-frontal est le « chef d'orchestre ». Les fonctions exécutives seraient à l'interface entre le niveau de la métacognition et de l'introspection (« self reflectiveness ») et le niveau des informations sensorielles et biologiques (36) . Le terme « fonctions exécutives » (parfois appelées contrôle exécutif ou contrôle cognitif) regroupe des processus cognitifs de haut niveau qui contrôlent / modulent les processus de niveaux inférieurs au service d'un comportement dirigé vers un objectif (37–39). Elles vont modérer les relations entre les intentions, les désirs ou les attitudes automatiques et les comportements réels. Les capacités de mise à jour, d'inhibition et de changement contribuent à la réussite du comportement alimentaire, mais aussi à ses perturbations pouvant conduire à l'obésité et aux troubles du comportement alimentaire (40,41). Ces fonctions exécutives jouent donc un rôle essentiel dans le contrôle de la prise alimentaire et ses perturbations (cf « I.D Mécanismes de régulation cognitifs »).

En quelques mots :

La compréhension des mécanismes de régulation de la prise alimentaire fait l'objet d'une littérature abondante et variée. Les hypothèses dans le domaine sont en constante évolution. Nous sommes notamment passés d'une vision de régulation type entrées / sorties (appelée balance énergétique) à une vision de co-régulations des systèmes homéostatique, hédonique et cognitif. Ce modèle présente certaines limites, notamment la non-prise en compte des aspects émotionnels et culturels de la prise alimentaire.

C'est ce dernier modèle, à 3 systèmes principaux, que nous avons choisi pour la mise en ordre des principales hypothèses actuelles, que nous détaillons dans la sous-section suivante.

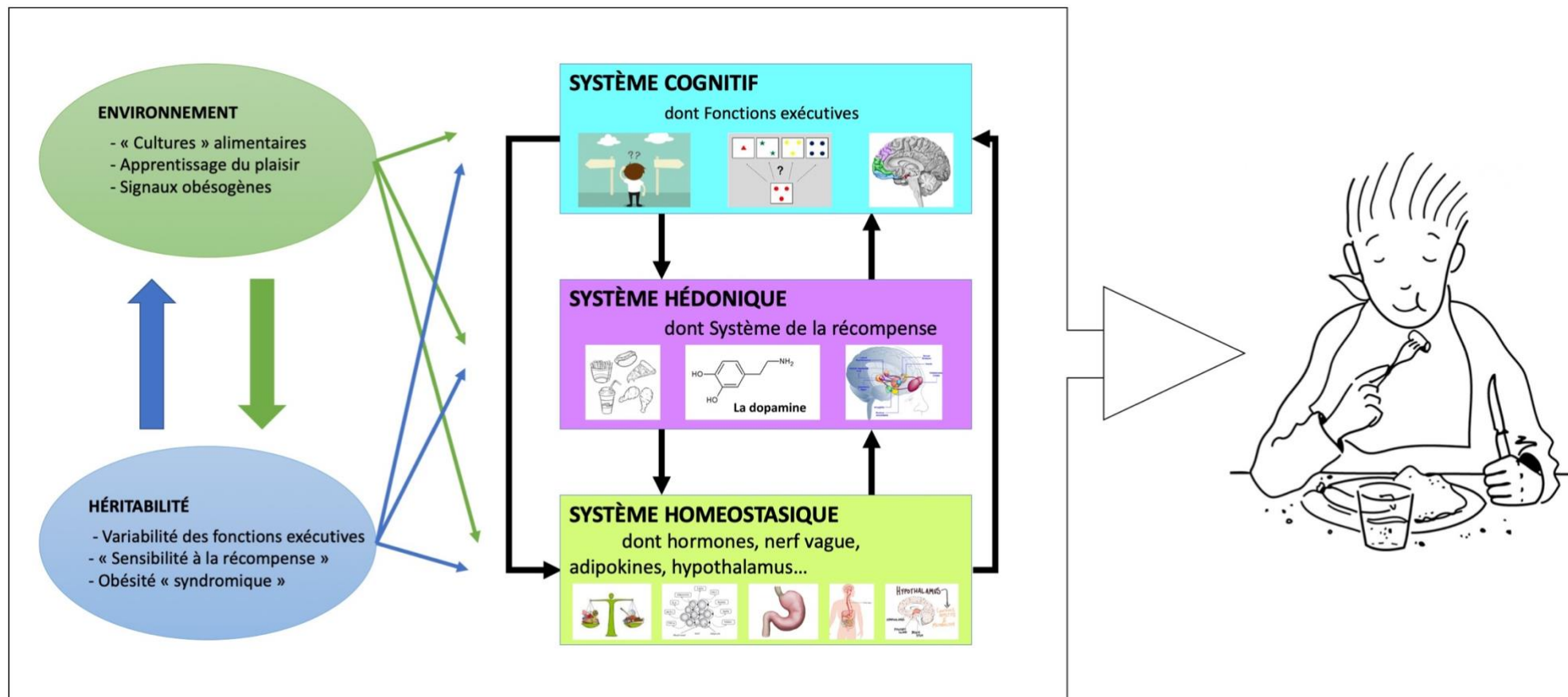


Figure 1 : Modélisation des systèmes de contrôles impliqués dans la prise alimentaire, et leurs interactions.

B. Mécanismes de régulation homéostatique

R. Neumann en 1902 a été l'un des premiers à étudier les mécanismes de régulation qui permettent l'homéostasie du poids corporel (42). Dans les années 1930 à 1950, des expériences de lésions cérébrales chez les rats ont identifié certains noyaux de l'hypothalamus, comme structures importantes de la régulation du comportement alimentaire (29). Par exemple, l'absence du noyau ventromédian de l'hypothalamus provoque une obésité chez le rat (43) alors que l'absence de l'hypothalamus latéral provoque une diminution de la faim (44). Dans les suites de ces découvertes, la régulation hypothalamique a majoritairement dominé la littérature, opposant notamment l'hypothalamus latéral à l'origine des signaux de faim et l'hypothalamus ventromédian à l'origine de la satiété (31). La découverte dans les années 1990, d'abord de la leptine, puis de nombreuses autres hormones et neuropeptides, a permis d'affiner notre compréhension des maillons et de leurs interactions responsables de la modulation homéostatique de la prise alimentaire. Ces mécanismes peuvent être schématiquement divisés en 2 groupes : les régulateurs du système nerveux central (SNC) et les régulateurs périphériques. De nombreuses revues de la littérature ont été publiées dans les 5 dernières années à ce sujet (28,30,45–54).

a) Les régulateurs du système nerveux central

Le tronc cérébral joue un rôle important dans cette régulation homéostatique. Les neurones du tronc cérébral apportent une contribution essentielle par l'intégration des informations périphériques (50). Les signaux afférents véhiculés par le nerf glossopharyngien et le nerf vague, et transmis au tronc cérébral, comprennent des indications sur le goût, la distension gastrique ainsi que des informations sur les taux de glucose et de lipides contenus dans le foie (50,54). L'intégration dans le tronc cérébral des informations véhiculées par les hormones intestinales circulantes se fait via la zone postrema. La zone postrema est un organe circum-ventriculaire située en dehors de la barrière hématoencéphalique (55). Les neurones de la région postrema vont réagir aux hormones intestinales circulantes, telles que la cholécystokinine et le GLP-1 (cf «I.E.e) Autres signaux »). Le complexe vagal dorsal est un module clé pour l'intégration des signaux, notamment par sa projection dans l'hypothalamus.

À l'étage du dessus, l'hypothalamus a une importance capitale dans la régulation centrale de l'appétit (56), et plus spécifiquement un noyau gris hypothalamique : le noyau arqué. Le noyau arqué hypothalamique comprend deux populations neuronales impliquées dans cette régulation. Le noyau arqué contient ainsi les deux populations de neurones, dites de « premier ordre » et qui sont impliquées dans l'intégration des signaux périphériques de faim et de satiété (57). Ce sont en quelques sortes les sentinelles du SNC quant à l'état métabolique de l'organisme (58), sensibles aux signaux hormonaux et nutritionnels. Cette population de premier ordre se compose de deux sous-populations neuronales d'intérêt. La première, les neurones à Neuropeptide Y (NPY) et Agouti Related Peptide (AgRP) qui stimulent la prise alimentaire (voie orexigène) ; la seconde avec les neurones à Pro-Opiomélanocortine (POMC) et Cocaine and Amphetamine Related Transcript (CART) qui représentent la voie anorexigène, encore appelée voie des mélanocortines. Ces derniers neurones sécrètent l'alpha Mélanocyte Stimulating Hormone (α MSH), neuromédiateur chef de file des mélanocortines, qui inhibe la prise alimentaire (39).

Ces deux sous-populations neuronales interagissent de manière antagoniste et se projettent vers des neurones de « second ordre » localisés dans le noyau paraventriculaire (PVN), le noyau ventromédian (VMN) et l'hypothalamus latéral (LH). Ces interactions sont représentées sur la Figure 2.

Au niveau du noyau paraventriculaire sont présents des neurones à corticotropin releasing factor (CRF) et thyrotropine-releasing hormone (TRH). Ces neurones expriment des récepteurs aux mélanocortines dont l' α MSH est un agoniste. L'activation de ces récepteurs est à l'origine de l'effet anorexigène (39). Le NPY et l'AgRP ont une action orexigène par inhibition des neurones à CRH au niveau du noyau paraventriculaire (et par une inhibition directe des neurones à POMC du noyau arqué). Cette action orexigène passe aussi par l'effet antagoniste de l'AgRP sur les récepteurs à la mélanocortine (57). L'hypothalamus latéral contient des neurones exprimant les orexines A et B, peptides orexigènes, ainsi que la melanin-concentrating hormone (MCH).

La voie des mélanocortines est essentielle dans la régulation de la prise alimentaire et constitue un des maillons faibles du système. En effet, toute mutation génétique sur cette voie (POMC, PC1, BDNF, MC4R) induira une perte complète de la satiété et une obésité majeure. Les mutations du gène codant pour un des récepteurs à la mélanocortine (MC4R) sont d'ailleurs

à l'origine de la forme d'obésité monogénique la plus fréquente chez l'homme (59). Notons que les mutations sur la voie NPY/Orexine, stimulant l'appétit, n'induisent pas, à l'inverse, de phénotype particulier chez l'animal, probablement du fait de redondances de cette voie, indispensable à la survie.

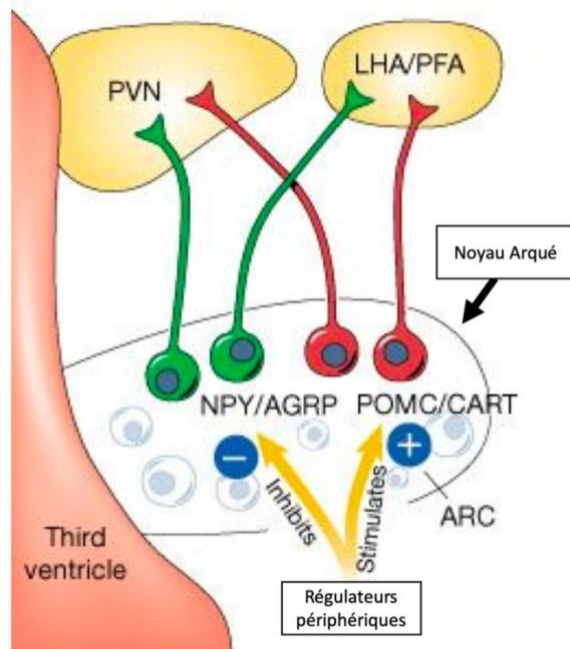


Figure 2 : Représentation schématique simplifiée du fonctionnement du noyau arqué. Les populations de neurones de premier ordre NPY/AGRP (vert) et POMC/CART (rouge) dans le noyau arqué (ARC) sont régulées par les signaux périphériques et sont projetées vers le noyau paraventriculaire (PVN), l'aire périfornicale (PFA) et l'hypothalamus latéral (LHA), localisations hypothalamiques des neurones de second ordre, produisant des neuropeptides impliqués dans la régulation de l'apport alimentaire et de l'homéostasie énergétique. Modifié à partir de Schwartz et al. (60)

b) Les régulateurs périphériques

Le tissu adipeux

Le tissu adipeux est le principal réservoir d'énergie de l'organisme et se compose de différents types de tissu adipeux : le tissu adipeux blanc et le tissu adipeux brun. Ces tissus sont directement régulés par le système nerveux autonome (61). L'innervation sympathique a une action plutôt catabolique (lipolyse), et l'activation parasympathique a une action plutôt anabolique (absorption de glucose et d'acides gras stimulés par l'insuline). La régulation du fonctionnement du tissu adipeux ne se limite pas au contrôle par le système nerveux autonome, un certain nombre de cytokines et de neuropeptides y jouent également un rôle important (62).

Le tissu adipeux aide à l'intégration des signaux endocriniens, métaboliques et inflammatoires pour contrôler l'homéostasie énergétique, notamment via la production d'« adipokines » telles que la leptine, l'adiponectine, la résistine, la visfatine et le TNF-alpha (54,62).

La leptine

La leptine, qui inhibe la prise alimentaire est produite presque exclusivement par le tissu adipeux blanc (63). Chez la souris, l'injection de leptine induit une diminution de la prise alimentaire et du poids corporel, ainsi qu'une augmentation de la dépense énergétique (64,65).

Bien que la leptine circulante se lie principalement au niveau hypothalamique, les récepteurs de la leptine sont exprimés dans plusieurs sites extra-hypothalamiques, y compris le tronc cérébral. Les neurones sensibles à la leptine dans le noyau arqué comprennent à la fois les neurones NPY/AgRP (action inhibitrice) et les neurones POMC/CART (action stimulatrice). La leptine a d'ailleurs une action dépolarisante directe sur les neurones POMC qui expriment son récepteur (66). La leptine stimule également d'autres peptides anorexigènes tels que la CRH et le CART, entraînant des effets cataboliques d'action prolongée et une diminution de l'apport alimentaire avec une dépense énergétique accrue (67).

La ghréline

Si son existence avait été devinée dans les années 1980 (68), il a fallu attendre la fin du siècle pour qu'elle soit identifiée (69). La ghréline est un peptide de 28 AA synthétisé majoritairement par les cellules XA-like du fundus gastrique, mais aussi en faible quantité par les cellules nerveuses spécifiques de l'hypothalamus et les cellules pancréatiques de l'îlot de Langerhans. Son taux augmente sous l'effet d'une privation de nourriture chez les animaux (69) et atteint, chez l'homme, son maximum avant les repas (70,71), pour s'effondrer après la prise alimentaire et ré-augmenter progressivement jusqu'au prochain repas. Son administration aiguë périphérique ou centrale chez le rat induit une prise alimentaire et son administration chronique augmente l'adiposité. Elle est actuellement considérée comme la seule hormone orexigène de l'organisme.

Ses récepteurs sont exprimés en périphérie et surtout dans le système nerveux central (72). Dans le noyau arqué, ils sont exprimés sur les neurones NPY/AgRP où la ghréline stimule l'expression du NPY (67,72,73) et induit une inhibition synergique des neurones à POMC (74).

Certaines observations suggèrent que la ghréline jouerait également un rôle clé dans la motivation à se nourrir. Elle pourrait notamment interagir avec l'amygdale, le cortex orbital et le striatum (75). La ghréline présenterait également des interactions avec le système endocannabinoïdes (46). Ces systèmes sont impliqués dans la régulation non homéostatique de la prise alimentaire et le système de la récompense (Cf I.C Mécanismes de régulation hédonique).

L'insuline

L'insuline est une hormone sécrétée par les cellules β des ilots de Langerhans du pancréas. La sécrétion d'insuline est stimulée par l'arrivée du glucose dans la circulation portale. Ses concentrations augmentent avec l'IMC, et ses effets centraux sont assez similaires à ceux de la leptine (67). Les souris dépourvues de récepteurs à l'insuline dans le SNC développent une hyperphagie et une augmentation du tissu adipeux, alors que les agonistes de l'insuline exercent l'effet inverse (76).

L'insuline a donc une action anorexigène qui passerait par l'hypothalamus (77). Comme la leptine, l'insuline cérébrale inhibe l'expression du NPY et active celle de la POMC. Lorsque le gène codant pour le récepteur à l'insuline au niveau du SNC est invalidé chez l'animal, il développe une hyperphagie et une obésité (78). Cependant, chez les patients souffrant d'obésité on observe une persistance des comportements hyperphagiques malgré des taux élevés circulants de cette hormone, phénomène pouvant s'intégrer dans le concept d'insulino-résistance.

Le GLP-1

Le glucagon-like peptide-1 (GLP-1) a été identifié comme une hormone circulante produite par l'intestin grêle en réponse à l'alimentation (incrétine) et pouvant activer la zone postrema. La libération de GLP-1 est déclenchée par l'ingestion de glucides, de lipides et de protéines et semble refléter, au moins en partie, la détection directe des nutriments par les processus apicaux des cellules L intestinales (79). Chez l'homme, l'administration de GLP-1 périphérique à des sujets normaux et diabétiques provoque la satiété et réduit la consommation de nourriture (80). Les effets du GLP-1 sur l'appétit pourraient être médiés en partie par l'inhibition de la vidange gastrique, des effets directs sur le contrôle de la satiété et l'induction

d'un renforcement gustatif aversif (81). En périphérie, le GLP-1 stimule la lipolyse, l'expression de l'adiponectine et augmente la dépense énergétique via la thermogénèse (54).

Autres signaux

Le peptide YY (PYY) a récemment été reconnu comme une autre hormone intestinale susceptible de réguler la prise de nourriture. Le PYY est libéré des cellules entéro-endocrines dans l'intestin grêle et inhibe la prise alimentaire chez les rongeurs et les humains (67). Il présente un effet satiétogène. Bien que le mécanisme d'action ne soit pas complètement élucidé, PYY semble inhiber les neurones NPY/AgRP et activer les neurones POMC/CART dans le noyau arqué via ses récepteurs Y2. La perfusion de PYY à des doses physiologiques inhibe la vidange gastrique ainsi que la sécrétion d'acide gastrique et la sécrétion exocrine pancréatique (82,83).

La cholécystokinine (CCK) est un peptide synthétisé par l'intestin et le cerveau et peut être considérée comme un « facteur de satiété » physiologique (84,85). Sa fonction première est de diminuer l'apport alimentaire, mais il inhibe également la vidange gastrique, favorise les sécrétions pancréatiques et provoque la contraction de la vésicule biliaire (84). La CCK possède deux types de récepteurs : les récepteurs CCK-1 et les récepteurs CCK-2. Les récepteurs CCK-1 sont situés sur les fibres afférentes du vagal dans le corps de l'estomac et sur le sphincter pylorique de l'estomac. Lors de leur activation, ces afférences vagales peuvent transmettre des informations au cerveau, entraînant une inhibition de la prise de nourriture (86,87). De plus, il est prouvé que la cholécystokinine peut provoquer la libération de CRH dans l'hypothalamus, ce qui contribue à une diminution de l'appétit (88).

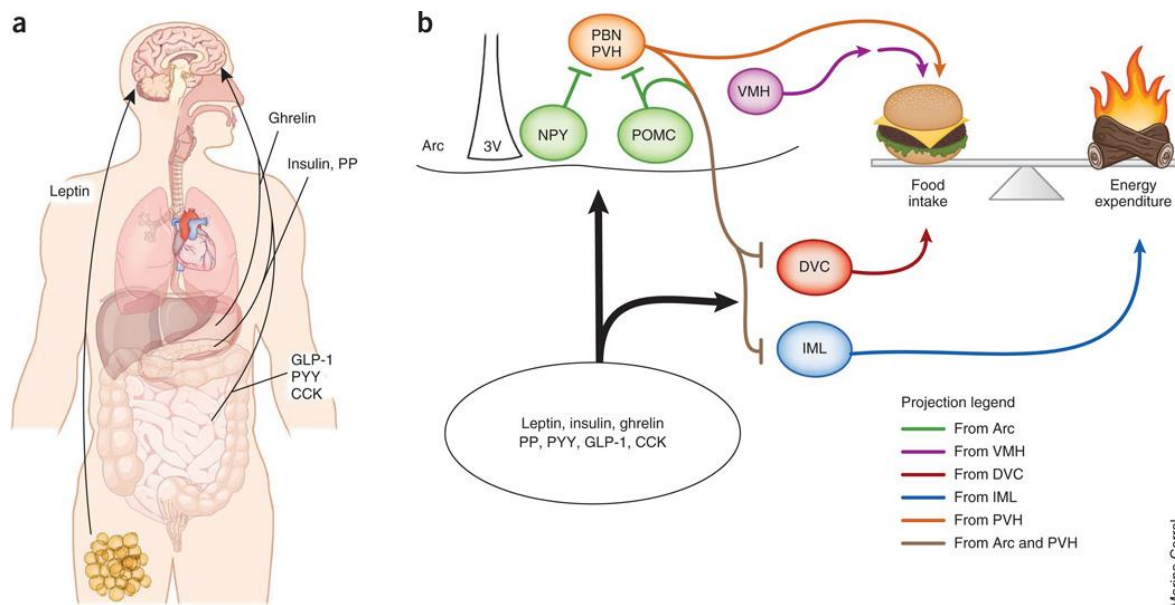


Figure 3 : Vue schématique de la régulation homéostatique de la prise alimentaire, issue de Williams & Elmquist (53).

(a) Il a été démontré que de multiples facteurs périphériques modifiaient l'apport alimentaire et la dépense énergétique en raison d'effets directs sur le SNC.

(b) Les preuves suggèrent que la signalisation par la mélanocortine régule ces processus physiologiques au moyen de projections neuronales distinctes provenant des neurones POMC du noyau arcué (Arc). En fin de compte, les neurones exprimant le récepteur MC4 (MC4R) en aval des neurones POMC agissent pour supprimer la prise de nourriture et augmenter la dépense énergétique. Les neurones NPY/AgRP hypothalamiques, le noyau paraventriculaire des neurones de l'hypothalamus (PVH) et du VMH, ainsi que les neurones de la CVC du cerveau postérieur, du noyau parabrachial (PBN) et de la colonne de cellules intermédiaires de la moelle épinière (IML), régulent également ou contre-régulent ces activités. PP, polypeptide pancréatique ; PYY, peptide YY ; 3V, troisième ventricule.

En quelques mots :

La régulation homéostatique a principalement lieu au niveau hypothalamique (cf Figure 3). Elle implique notamment les neurones de « premier ordre » à NPY/AgRP (voie orexigène) et POMC/CART (voie anorexigène). Ces deux sous-populations neuronales interagissent de manière antagoniste et se projettent vers des neurones de « second ordre » localisés dans le noyau paraventriculaire (PVN), le noyau ventromédian (VMN) et l'hypothalamus latéral (LH). Différentes hormones périphériques vont interagir avec ce système, en informant l'hypothalamus de l'état des réserves énergétiques de l'organisme, notamment la leptine, l'insuline, le GLP-1, la CCK (anorexigène et/ou satiétogène) et la ghréline (orexigène).

Les connaissances dans le domaine restent encore incomplètes et surtout issues de modèles animaux.

C. Mécanismes de régulation hédonique

Le deuxième système impliqué dans le contrôle de la prise alimentaire correspond à la régulation hédonique, définie initialement par opposition à la régulation homéostatique, mais avec laquelle les interactions sont réciproques et nombreuses.

a) Les 3 composantes du système hédonique : liking/wanting/learning

La régulation hédonique de l'alimentation, donc de la récompense associée à la prise alimentaire, peut être envisagée comme comprenant trois composantes essentielles selon le modèle décrit il y a 10 ans par Berridge et al (89). La première, le « liking » est la composante « affective » ou « hédonique ». Elle correspond au sentiment de plaisir lié à l'obtention de la récompense (ou de déplaisir lié à un stimulus aversif). La seconde composante est le « wanting » ou la composante motivationnelle. Elle correspond à la motivation pour obtenir la récompense (ou éviter la punition), déclenchée par la perception de l'objet du désir ou sa représentation mentale. Elle est donc la tendance à l'action induite par le stimulus. Le craving, par simplification, pourrait être considéré comme la composante pathologique du wanting. Enfin, la dernière composante est le learning (parfois aussi appelé à de façon confuse la composante cognitive). Elle correspond à l'apprentissage de l'association stimulus/réponse. Cette modélisation est habituellement considérée comme valable, quelle que soit la récompense proposée.

La composante hédonique ou « Liking »

La sensation gustative évoquée par un aliment en bouche résulte de la stimulation à la fois des appareils gustatifs et olfactifs, à l'origine d'une sensation complexe qualifiée de « flaveur ». Il existe 3 systèmes chémo-sensoriels stimulés au cours de la prise alimentaire et contribuant à la sensation de flaveur : l'olfaction, la gustation et la chémo sensibilité trigéminale (90). Cette intégration est un phénomène multisensoriel complexe, dont la description étendue n'est pas l'objet de cette thèse. Retenons simplement que la flaveur, qui inclut la notion de valeur affective (91), va amorcer un ensemble d'encodages centraux, incluant le système de la récompense, et aboutissant à la notion de palatabilité (92).

La palatabilité peut être définie comme la récompense hédonique fournie par les aliments et les liquides. Elle dépend également de l'état de l'individu à l'instant t (et va donc intégrer une partie des informations de la régulation homéostatique). Par exemple, la palatabilité est minimale après la consommation d'un aliment et maximale en cas de privation. La palatabilité va donc inclure les notions de « liking » et de « learning » évoquées dans le modèle de Berridge. Elle peut créer une faim hédonique indépendante des exigences homéostatiques (93). Les études actuelles montrent que la palatabilité d'un aliment est sous la dominante principale du système opioïde. Les opiacés jouent un rôle important dans les aspects hédoniques des mécanismes de consommation et de récompense (94–96). La régulation hédonique de l'alimentation, nous y reviendrons, va aboutir à l'activation de la voie dopaminergique mésolimbique, ainsi que l'aire tegmentale ventrale et le noyau accumbens (97).

Les recherches récentes ont permis d'identifier différents « ilots cérébraux de plaisir », points chauds hédoniques ou « hedonic hot spots », reliés entre eux et situés notamment dans le cerveau limbique et dans le tronc cérébral (noyau accumbens, pallidum ventral, amygdale, voire dans certaines régions corticales). Il semble que ce système de « hedonic hot spots » soit en réalité à bien différencier de la voie mésolimbique qui, elle, serait plus responsable du wanting (98), cf Figure 4. Les neurotransmetteurs associés à ces points chauds sont principalement les opiacés et les endocannabinoïdes. Les opiacés endogènes ont une action régulatrice sur les voies mésolimbiques (97). L'activation endogène des récepteurs opioïdes ou cannabinoïdes peut stimuler en partie l'appétit en renforçant le goût et la perception de palatabilité des aliments (89,99). L'utilisation d'antagonistes aux opiacés induit, quant à elle, une diminution de la consommation de nourriture chez les patients maigres et obèses (100).

[La composante motivationnelle ou « wanting »](#)

Le « wanting » correspond à la motivation à consommer un aliment. Berridge introduit ici le concept « d'incentive salience », soit la valeur incitative d'un stimulus, c'est-à-dire son pouvoir à inciter à consommer un aliment, qui se renforce avec l'apprentissage (55). Cette distinction entre le plaisir et la motivation explique la possibilité de vouloir une récompense sans forcément l'apprécier et donc l'existence de désirs irrationnels dans certaines conduites addictives (58).

La composante motivationnelle fait intervenir de manière prépondérante le système dopaminergique mésolimbique comprenant l'aire tegmentale ventrale et ses projections au niveau du noyau accumbens et du cortex préfrontal (101).

L'apprentissage ou « Learning »

Le « learning » fait intervenir la mémoire associative et la prédiction de la récompense par apprentissage. Un apprentissage de type pavlovien peut être à l'origine d'associations entre un stimulus et une prise alimentaire ou un type de récompense alimentaire. Les représentations internes de l'alimentation en général ou d'un aliment spécifique, font intervenir des structures corticales comme le cortex orbitofrontal, le cortex cingulaire antérieur et l'insula.

À première vue, la tendance à l'action déclenchée par des signaux pavloviens de récompense peut sembler être simplement apprise (en raison d'associations conditionnées ou de souvenirs déclenchés par un signal). Cependant, ces associations dites pavloviennes ne vont, en réalité, que représenter la moitié de l'input nécessaire à la génération du processus de motivation pavlovien de la « saillance incitative » évoquée plus haut (102). L'autre moitié proviendrait de l'état neurobiologique des circuits mésocorticolimbiques au moment de la nouvelle rencontre avec le stimulus. Cet état peut être influencé par des prises de substances, les états d'appétit et satiété, les états de stress, etc. Cette combinaison peut élever, abaisser, voire annuler complètement la valeur de motivation apprise précédemment (103).

La mémorisation des représentations en lien avec la nourriture fait donc intervenir plusieurs structures comme l'hippocampe impliqué dans la mémoire spatiale et épisodique, l'amygdale intervenant dans l'apprentissage émotionnel, le striatum intervenant dans l'apprentissage des habitudes et les projections des voies dopaminergiques mesocorticolimbiques. Le cortex préfrontal va, par la suite, participer à la prise de décision et l'exécution de la prise alimentaire (102,103).

b) Limites de ce modèle

Les notions de « liking » et « wanting » sont souvent source de confusions, car faisant référence à deux niveaux de compréhension : le niveau explicite et le niveau implicite. On entend par « explicite » l’aspect subjectif que regroupent ces termes dans le langage courant, incluant les aspects cognitifs associés. Cependant, tous les comportements ne sont pas soumis à un contrôle conscient. On fait alors référence à la notion de « liking » et « wanting » implicite. L’aboutissement psychologique et comportemental serait donc la résultante des niveaux implicites (automatique, subconscient) et explicites (subjectif, conscient). Le lien entre les formes subjectives et comportementales (explicites) du « liking » et « wanting » et leurs fondements neuronaux sont encore mal compris et impliquent certainement le recrutement de zones cérébrales supplémentaires liées aux évaluations cognitives et à l’expérience consciente (104–106) ; tandis que leurs aspects implicites semblent plus connus, notamment par analogie avec les troubles de l’usage des substances et la découverte des « hedonic hot spots ».

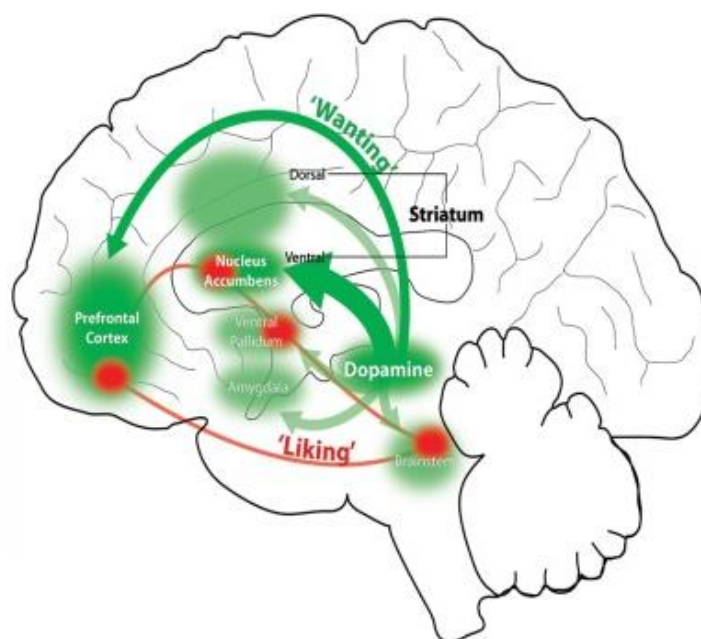


Figure 4 : Représentation des circuits neuronaux engagés dans le « liking » et le « wanting » d’après Berridge (107). Les circuits mésocorticolimbiques robustes et volumineux peuvent générer un « wanting » (vert) intense, comprenant à la fois des projections de dopamine mésolimbique et un grand nombre de structures cibles. En comparaison, le « liking » est véhiculé par un ensemble plus petit et relativement fragile de « points chauds hédoniques », qui sont répartis dans le cerveau, mais agissent comme un réseau intégré.

En quelques mots :

Ainsi, sur le plan neurobiologique, la composante motivationnelle et la composante du plaisir font intervenir des structures et des mécanismes différents, le système dopaminergique méso-striatal surtout, mais pas exclusivement pour l'un, et les systèmes opioïde et cannabinoïde, essentiellement, mais pas exclusivement pour l'autre.

Cependant, sur le plan clinique, les deux sont associés dans le phénomène de récompense alimentaire et surviennent généralement de manière simultanée. De plus, un ensemble d'autres fonctions va être activé, notamment les fonctions cognitives, pour passer d'une « tendance à l'action » à « une action consciente ».

D. Mécanismes de régulation cognitifs

La mise en place d'un comportement alimentaire (ou son échec comme dans de nombreuses tentatives de « régime ») nécessite une part consciente dans l'action, au-delà des processus de régulation des systèmes homéostatique ou hédoniques. Cette part consciente va être fortement sous la dépendance des fonctions cognitives, notamment des fonctions exécutives.

a) Définition des fonctions exécutives

La notion de fonction exécutive est une notion générique englobant des processus cognitifs interdépendants d'ordre supérieur qui permettent de prendre, consciemment des décisions d'actions orientées vers un objectif (37,38). Les fonctions exécutives sont à la base de nombreux comportements adaptatifs et d'autorégulations (108). Ces fonctions présentent une grande variabilité interindividuelle et sont hautement hérissables (37). La capacité à mettre à jour la mémoire de travail, d'empêcher les impulsions et de déplacer l'attention d'un groupe de tâches à un autre sont établies comme étant les principales fonctions exécutives (37,109).

La fonction de mise à jour (« Updating ») permet de surveiller et encoder les informations entrantes afin de déterminer leurs pertinences. Elle permet de remplacer les informations qui ne sont plus pertinentes par des informations plus récentes et plus pertinentes dans la mémoire de travail (110).

La fonction d'inhibition correspond à la suppression ou à la résistance à une réponse prépotente (automatique) afin de produire une réponse moins automatique mais adaptée aux tâches à réaliser et à l'environnement (110).

La capacité de flexibilité (ou « Shifting ») est la possibilité de basculer entre des ensembles de tâches ou des règles de réponse (par exemple, passer de la lecture de cette thèse passionnante à la réponse à un courrier électronique urgent et inversement) (110).

Pour mesurer les fonctions exécutives, différentes tâches expérimentales sont aujourd'hui couramment utilisées et validées notamment : l'Operation Span Task (111), la tâche de Stroop (112), le Go / NoGo (113), le Trail Making Test (114), le Stop Signal Task (115) et le Wisconsin Card Sorting Task (116). Chacune de ces tâches mesure un ou plusieurs composants, à des degrés différents. L'Operation Span Task reflète la fonction de mise à jour ; le Stroop, le Go / NoGo et le SST mesurent plus spécifiquement l'inhibition ; le Trail Making test correspond au « shifting » ; tandis que le Wisconsin Sorting Task exploite une combinaison de ces fonctions exécutives (117).

Bien que souvent résumées, à tort, à l'implication des lobes frontaux, les fonctions exécutives impliquent aussi le cortex dorso latéral pré-frontal, les noyaux gris centraux et le thalamus (117,118). Royall et al. ont proposé un modèle à trois circuits (118). Ces circuits prennent naissance dans le lobe frontal et envoient des projections aux ganglions de la base et au thalamus:

- le circuit dorso-latéral-préfrontal qui serait impliqué dans les fonctions de planification, de sélection des objectifs, de changement de paramètres, de mémoire de travail et d'auto surveillance ;
- le circuit orbitofrontal latéral impliqué dans l'évaluation des risques et l'inhibition des réponses comportementales inappropriées ;
- le circuit cingulaire antérieur qui fonctionnerait en surveillant le comportement et en corrigeant les erreurs.

Collette et al. dans une étude en tomographie par émission de positrons (TEP), ont constaté que des zones du cerveau sont communément activées par les trois principales fonctions exécutives. Il s'agissait de la région postérieure du gyrus pariétal supérieur gauche et du sulcus intrapariétal droit. Simultanément, chaque processus distinct activait des régions spécifiques. Les processus de mise à jour étaient associés à une activation bilatérale des zones antérieure et postérieure, tandis que des processus de « shifting » activaient le lobe pariétal et les gyri gauche médian et frontal inférieur. Les processus inhibiteurs étaient associés, eux, à l'activation du gyrus orbitofrontal droit (119). Une des hypothèses sous-tendant ces activations est le fait que les zones pariétales sont impliquées dans des processus attentionnels plus fondamentaux nécessaires à l'action dirigée (117,119).

b) Implication des fonctions exécutives dans la prise alimentaire

Les fonctions exécutives sont fortement impliquées dans l'inhibition des réponses habituelles et dans la résistance aux stimuli attractifs (120,121). On imagine donc d'emblée les implications potentielles des fonctions exécutives dans le comportement alimentaire, en particulier dans l'obésité.

Les relations entre fonctions exécutives et comportements alimentaires sont complexes et bidirectionnelles. Les modes de vie sains, y compris les régimes alimentaires sains, ont pour effet une meilleure préservation des fonctions exécutives jusqu'à un âge avancé (120). Les fonctions exécutives jouent également un rôle dans la détermination du comportement alimentaire, notamment comme un modérateur des processus engagés dans la prise alimentaire (40). Les fonctions exécutives peuvent également être influencées par des variables extérieures, temporairement comme par la consommation d'alcool ou la charge cognitive (40).

Rôle de la mémoire de travail

Goldschmidt et al. ont étudié l'association entre les fonctions exécutives, y compris la capacité de la mémoire de travail, et le poids chez les enfants. Ils ont émis l'hypothèse que les enfants en surpoids présenteraient des atteintes plus élevées des fonctions exécutives et ceci de façon d'autant plus prononcée qu'ils déclaraient souffrir d'un sentiment de perte de contrôle. Sur l'ensemble des fonctions exécutives mesurées, les résultats n'ont révélé des associations significatives que pour le surpoids et les fonctions de planification et de mémoire de travail (122). Il est important de souligner que seuls les enfants présentant un surpoids et une désinhibition alimentaire avaient une atteinte de leur mémoire de travail.

Cette mémoire de travail semble également jouer un rôle essentiel lors de la mise en place d'une rééquilibration alimentaire. Whitelock et al. ont montré que les personnes « réussissant » un régime auraient des capacités de mémoire de travail visuo-spatiales plus importantes, ce qui leur permettrait de mieux gérer leurs craving alimentaires. Leurs résultats montrent une association positive entre les capacités de mémoire de travail et le pourcentage d'ingestion d'aliments à faible teneur en énergie (123).

Il a aussi été montré que face à l'opportunité de consommer des sucreries tentantes, les personnes ayant une capacité de mémoire de travail élevée agissaient plus en conformité avec l'objectif de renoncer aux sucreries, tandis que les personnes ayant une faible capacité de mémoire de travail agissaient plus en conformité avec leurs réactions automatiques face à l'alimentation (124,125).

Un des facteurs pouvant réduire temporairement la capacité de mémoire de travail est la charge cognitive (c-a-d le nombre et l'intensité de l'ensemble des sollicitations cognitives à l'instant t). Ward et Mann ont démontré qu'une majoration de la charge cognitive pouvait induire une majoration de la consommation d'aliments riches en calories (126). À noter, le stress ou l'intoxication alcoolique peuvent être fonctionnellement équivalents aux effets de la charge cognitive (108).

Rôle du contrôle inhibiteur

Il s'agit sûrement d'une des fonctions les plus étudiées dans le domaine du comportement alimentaire. Un contrôle inhibiteur peu élevé serait associé à de mauvaises habitudes alimentaires telles que l'hyperphagie (127), surtout en réponse à des signaux alimentaires externes (food cues) ou aux états émotionnels négatifs (128). Des capacités d'inhibition faibles exposent à un risque de surpoids et d'obésité plus élevé, et ceci dès l'enfance (127,129–131).

Il est particulièrement intéressant de souligner qu'un contrôle inhibiteur plus faible semble être associé à une consommation accrue d'aliments considérés comme peu sains pour la santé, mais n'affecte pas la consommation d'aliments sains. Le contrôle inhibiteur atténuerait également l'impact des attitudes automatiques à l'égard de la consommation d'aliments à valeurs hédoniques fortes tels que les bonbons ou les snacking par exemple (124,130). Un défaut d'inhibition associé à un wanting implicite fort serait associé à une prise de poids plus importante (130). Un contrôle inhibiteur fort serait associé à une fréquence moindre de consommation d'aliments riches en matières grasses, même après ajustement sur l'âge et sur les fonctions cognitives générales (132). Allom et Mullan ont montré que le niveau de contrôle inhibiteur pouvait prédire le niveau de consommation en graisses saturées, mais pas celui des fruits et des légumes (133). A l'inverse l'importance de la consommation en fruits et légumes serait corrélée à la mémoire de travail.

Les données actuelles suggèrent donc que le contrôle inhibiteur est essentiel dans l'arrêt d'une réponse de type « wanting », tels que la limitation de la consommation d'aliments riches en calories, alors que pour la mise en œuvre de comportements nécessitant l'initiation d'une réponse, tels que l'augmentation des fruits et des légumes, c'est la mémoire de travail qui joue un rôle clé (40,133). En d'autres termes, les personnes présentant la combinaison « fortes impulsions aux grignotages et contrôle inhibiteur faible » seraient les plus susceptibles de prendre du poids. A l'inverse, un contrôle inhibiteur de bonne qualité peut permettre d'arrêter efficacement des tendances à l'action prépotentes (telles que déchirer ce sac de chips et les mettre dans la bouche tout en regardant la télévision) et donc de favoriser une perte de poids.

Rôle de la flexibilité ou « shifting »

L'autorégulation d'un comportement implique en réalité un compromis entre la poursuite d'un objectif ou d'une série de tâches (« rigidité» ou «persistance») et la possibilité de changer de série de tâches et de s'ouvrir à d'autres solutions («flexibilité»).

Comparativement à la capacité de la mémoire de travail et au contrôle inhibiteur, le « shifting » fait l'objet de moins de travaux scientifiques. Il semble que l'atteinte de la flexibilité cognitive soit principalement objectivée dans les états de dénutrition ou de surnutrition avancés, associés à des troubles du comportement alimentaire (134,135). Ainsi, le changement de moyens, contrairement au changement d'objectif, peut faciliter l'autorégulation de divers comportements liés à la santé, notamment le comportement alimentaire, mais les preuves restent rares (40).

Assez logiquement, c'est dans le cadre de la rééquilibration d'alimentaire que l'impact de la flexibilité a été le plus étudié. Cette flexibilité va permettre l'exploration, et surtout la diversification, des stratégies de perte pondérale mais aussi la possibilité de préserver des moments de prise alimentaire plus caloriques sans se désengager complètement de l'objectif de perte pondérale, que ce soit sous forme de « cheat meal » (136,137) ou lors des week-ends (138). C'est bien là la source des nouvelles approches diététiques, flexibles, qui sont venues mettre un frein aux approches rigides et restrictives.

c) La notion de biais attentionnel

Parmi les autres grandes fonctions cognitives il semble intéressant de considérer la notion de fonction attentionnelle et tout particulièrement le biais attentionnel. La notion de biais attentionnel fait référence à l'attribution différentielle de l'attention à des stimuli particuliers et représente une facette de l'attention sélective (139).

En réalité la notion de biais attentionnel recouvre un ensemble de sous-fonctions, dont notre compréhension est encore partielle. L'engagement attentionnel (« Facilitated attentional engagement ») est la rapidité avec laquelle l'attention est attirée vers un stimulus saillant (par exemple, un aliment préféré) par rapport à d'autres stimuli non saillants. Le désengagement attentionnel (« attentional disengagement ») est la capacité à déplacer l'attention sur un nouveau stimulus, une fois l'attention engagé sur un stimulus saillant. Enfin, l'évitement attentionnel (« attentional avoidance ») correspond à l'attribution préférentielle de l'attention loin des stimuli saillants (140). Selon une approche procédurale (théorie du traitement de l'information de Shiffrin & Schneider (141)), le traitement cognitif automatique «de bas en haut» (« bottom-up ») part du stimulus et se produit sans but ni conscience, tandis que le traitement cognitif stratégique «de haut en bas» (« top-down ») est orienté vers un objectif et dépend de la conscience. L'engagement attentionnel serait «ascendant» et impliquerait des étapes de traitement automatique tandis que le désengagement et l'évitement attentionnels semblent résulter principalement de mécanismes de traitement «descendants» (139,142,143).

Le rôle potentiel du biais attentionnel dans l'obésité a été identifié dès 1971, lorsque Schacter nota que les individus obèses étaient hypersensibles et «plus efficaces dans le traitement de l'information» des stimuli alimentaires environnementaux que les individus de poids normal (144). Plus récemment, le modèle à double processus (« dual process model ») propose l'interaction de deux processus d'ordre supérieur dans la modulation de comportements tels que la consommation alimentaire. Un biais attentionnel envers les signaux alimentaires et un déficit de maîtrise de soi (fonctions exécutives) entraîneraient une incapacité à résister aux tentations (145–148). Cette fonction attentionnelle se trouve au carrefour entre le système hédonique et système cognitif. Des atteintes du biais attentionnel participent assurément aux troubles de l'usage des substances (149) mais aussi à l'hyperphagie boulimique (139).

En quelques mots :

Les fonctions cognitives permettent de passer d'un comportement automatique, prépotent, à un comportement dirigé, conscient. Ces fonctions impliquent le circuit dorso-latéral-préfrontal (planification, sélection des objectifs, changement de paramètres, de mémoire de travail et d'auto-surveillance), le circuit orbitofrontal latéral (évaluation des risques et inhibition des réponses comportementales) et le cortex cingulaire antérieur (surveillance et correction des comportements).

Les fonctions exécutives majoritairement impliquées dans le système de contrôle cognitif de la prise alimentaire sont la mémoire de travail, le contrôle inhibiteur, la flexibilité et les fonctions attentionnelles (biais). Bien qu'impliquées dans la régulation physiologique du comportement alimentaire, c'est surtout dans ses aspects pathologiques que ces fonctions ont été étudiées.

E. Des interactions multiples entre les systèmes de régulations

Les signaux métaboliques et hormonaux associés à la régulation homéostatique vont interagir sur les deux autres systèmes de notre modèle, de façon plus ou moins connue. Il est par exemple bien établi que le jeûne va augmenter la valeur incitative de la nourriture (150–153) alors que la satiété va quant à elle diminuer la réponse des circuits de la récompense (154,155). Ces effets sont probablement dus à aux interactions entre les signaux métaboliques, tels que les signaux leptine, ghréline, insuline, GLP-1 et les systèmes de régulation hédonique et cognitif (156,157).

a) La leptine

Chez l'animal, la leptine pourrait moduler la perception du goût sucré via les cellules gustatives linguales sensibles à la leptine (158) et l'olfaction en modifiant la production de mucus dans les cellules muqueuses olfactives (159).

La stimulation des récepteurs à la leptine diminuerait la libération de dopamine dans le noyau accumbens, alors que leurs inhibitions augmenteraient la libération de dopamine ainsi que la wanting pour le sucre et l'augmentation de la prise alimentaire (160,161). La supplémentation en leptine chez deux patients souffrant d'un déficit congénital en leptine semble diminuer la perception de la récompense alimentaire tout en améliorant la réponse aux signaux de satiété générés lors de la consommation alimentaire (162).

L'administration de leptine chez la souris diminue l'activité du système dopaminergique mésolimbique (163). Cette modulation se produirait non seulement par une action directe de la leptine sur les neurones à dopamine, mais également par l'intermédiaire de neurones exprimant l'orexine et la neurotensine situés dans l'hypothalamus latéral (164). Les neurones dopaminergiques sensibles à la leptine se projettent principalement sur les neurones exprimant CART localisés dans l'amygdale centrale, mais pas sur le noyau accumbens (165). Ces neurones seraient impliqués dans le traitement de stimuli aversifs et dans l'anxiété, la dépression et les réactions au stress (165). Enfin, l'administration systémique de leptine chez des rats induit une stimulation de l'expression du transporteur de la dopamine et de la tyrosine hydroxylase dans le noyau accumbens (166). Cependant, l'inverse a été observé chez les souris

ob/ob déficientes en leptine : à savoir une augmentation de la disponibilité de récepteurs à la dopamine (D2) après un traitement par leptine recombinante, suggérant une occupation plus faible de ces récepteurs par la dopamine endogène (167). Malheureusement, aucune de ces études n'a évalué les effets sur la consommation ou les préférences alimentaires, laissant ouverte la question ultime de savoir si la leptine diminue la prise alimentaire motivée par la récompense en inhibant la transmission de la dopamine ou en rendant la transmission de la dopamine plus efficace (157).

Les preuves que la leptine a des effets sur la cognition sont de plus en plus nombreuses (157,168,169). Au niveau cellulaire, la leptine joue un rôle dans la plasticité synaptique hippocampique, notamment dans la potentialisation à long terme (LTP) (170,171). L'administration de leptine chez les rongeurs améliorerait la mémoire et les apprentissages (168,172). A l'inverse, les performances cognitives sont altérées dans des modèles de rongeurs avec déficit en leptine (173), et chez l'homme (174), surtout au cours du vieillissement (175,176). De plus, la supplémentation en leptine chez des adultes déficients induirait une diminution de l'activation neuronale induite par la présentation d'image alimentaire dans les cortex insulaire, pariétal et temporal, mais augmentait l'activation dans le cortex préfrontal (177). La leptine pourrait donc jouer un rôle dans les processus cognitifs inhibiteurs liés à la satiété (155,156). L'administration de leptine dans l'hippocampe ventral de rats inhiberait la consolidation mnésique de la localisation spatiale d'une récompense alimentaire (178). Les effets de la leptine sur le comportement alimentaire pourraient donc en partie être liés à des effets sur la récupération des souvenirs alimentaires.

b) La ghréline

Il semble qu'à l'inverse de la leptine, la ghréline stimulerait l'activité dopaminergique (179) et augmenterait la réponse au saccharose chez le rat lorsqu'elle est injectée par voie périphérique ou directement dans l'aire tegmentale ventrale (180–182). Chez l'homme, il a également été démontré que la ghréline augmentait la réponse neurale aux images d'aliments dans le cortex orbitofrontal (OFC) et le striatum (75).

Chez la souris, la ghréline améliore l'apprentissage spatial et la formation de la mémoire, notamment en favorisant la synaptogénese hippocampique (183). La ghréline, par son action sur l'hippocampe ventral, améliorerait l'apprentissage de la récompense et les

comportements de wanting (178,183), notamment par l'intermédiaire de la voie orexine (184). L'administration de ghréline chez l'homme améliorerait la mémorisation d'images d'aliments par rapport à des images contrôles (75) et augmenterait l'activation hippocampique lors de l'affichage d'images alimentaires (185). Cependant, il ne semble pas exister de relation claire entre le niveau des fonctions cognitives et les taux sériques de ghréline (186–188).

Par ailleurs, des études récentes ont montré le rôle de la ghréline dans les consommations alimentaires émotionnelles. Raspopow et al (189) ont montré que le taux plasmatique de ghréline diminue après consommation alimentaire chez des patients avec une alimentation peu émotionnelle alors qu'il ne diminue pas chez des personnes ayant une alimentation émotionnelle forte. On retrouve également des taux plasmatiques augmentés de ghréline dans des conditions de stress à la fois chez les rats et chez les humains ce qui suggère un rôle de la ghréline dans la réponse / protection vis-à-vis du stress. Cela pourrait participer aux consommations alimentaires « anxiolytiques » observées en conditions de stress (190).

c) L'insuline

Chez l'homme, l'hyperinsulinémie temporaire, comme observée en postprandial semble diminuer les capacités olfactives et contribuer à l'induction de la satiété (191).

La stimulation spécifique des récepteurs cérébraux de l'insuline diminue l'activité des circuits dopaminergiques mésolimbiques et réduit la récompense alimentaire (192,193). L'insuline, chez les sujets sains, peut diminuer le niveau de récompense générée par la consommation d'un repas riche en énergie (194). Par ailleurs, l'administration intranasale d'insuline, toujours chez les sujets sains, réduirait la consommation d'aliments palatables en postprandial (195). L'insuline fonctionne donc, sur le cerveau, probablement comme un retro-signal négatif, informant des niveaux de graisse corporelle (196).

Une forte densité de récepteurs à l'insuline est exprimée dans le cortex cérébral, l'hippocampe, le cervelet et l'hypothalamus (197). L'administration d'insuline, dans les ventricules cérébraux chez des rats et en intranasal chez l'homme, augmente les taux d'insuline dans le cerveau et améliore les fonctions cognitives (198), tout particulièrement la mémoire (199,200). Les études en IRMf montrent que l'insuline modifie l'activité cérébrale du cortex préfrontal (201). De plus, les résultats d'essais cliniques portant sur les effets de l'insuline

intranasale chez des patients atteints d'un déficit cognitif léger (MCI) ou de la maladie d'Alzheimer suggèrent des améliorations de la mémoire de travail verbale et visuo-spatiale (202–204). En outre, l'insulinorésistance centrale semble être associée à une altération des performances cognitives (205,206). L'insulinorésistance, comme on l'observe dans le diabète de type 2, semble également être un facteur de risque pour le développement de troubles démentiels (207). Ces atteintes impliqueraient potentiellement une altération de la plasticité synaptique hippocampique (208). L'impact réel de ces effets procognitifs sur le comportement alimentaire chez l'homme est difficile à déterminer.

d) Le GLP-1

Les récepteurs du GLP-1 sont également exprimés dans les papilles gustatives des mammifères. Les souris dépourvues du récepteur du GLP-1 (GLP-1R) présentent une réduction de la sensibilité au goût sucré, mais un rehaussement du goût de l'umami (goût donné par le glutamate) (209). Ces résultats suggèrent que par des altérations de la perception sensorielle, le GLP-1 pourrait augmenter l'apport en aliments sucrés, mais réduire la consommation d'aliments ayant des propriétés plus salées (157).

Des études sur les rongeurs ont récemment permis de mieux comprendre le rôle de la signalisation du GLP-1 sur les comportements alimentaires, notamment via le système de la récompense (81,210,211). Chez le rat, l'activation des récepteurs du GLP-1, dans la région tegmentale ventrale et le noyau accumbens, limite la consommation d'aliments très palatables et denses en énergie, sans affecter la consommation des aliments du régime standard (210). Ces données suggèrent que l'action du GLP-1 dans le système mésolimbique pourrait avoir un effet sélectif sur la réduction de la récompense liée aux aliments fortement palatable. Allant dans le même sens, il a été montré que le liraglutide, un analogue du GLP-1, pourrait modifier l'activité des circuits de la récompense chez des patients atteints de diabète de type 2 (212).

Sur le plan cognitif, les souris knock-out GLP-1R présentent une altération de l'apprentissage de la reconnaissance d'objets (213). Le liraglutide semble pouvoir améliorer la mémoire dans un modèle murin de la maladie d'Alzheimer (214). Le liraglutide fait d'ailleurs l'objet d'intérêts croissants dans le traitement de la maladie d'Alzheimer (215).

e) Autres signaux

Les endocannabinoïdes

L'administration d'endocannabinoïdes de synthèse augmente l'activité électrique des cellules du goût et la réponse nerveuse gustative, uniquement pour les stimuli sucrés (216), ce qui suggère que les endocannabinoïdes pourraient communiquer un besoin métabolique en améliorant la perception sucrée d'un aliment.

Les neurotransmetteurs

La transmission sérotoninergique affecterait également le comportement alimentaire par une action à la fois au niveau hypothalamique mais également sur le système de contrôle hédonique de la prise alimentaire (156). La voie des mélanocortines, au niveau du noyau arqué serait probablement un des réseaux clé impliqués dans l'effet anorexigène des agonistes de la 5-HT, notamment de la lorcaserine, agoniste 5-HT_{2C} (217–219). Les récepteurs 5-HT_{2C} exprimés dans l'aire tegmentale ventrale (Bubar et Cunningham, 2007) moduleraient l'activité dopaminergique du noyau accumbens en altérant le wanting induit chez le rat (220,221). La méta-chlorophénylpipérazine (mCPP), agoniste des récepteurs 5-HT_{2C}, entraînerait une réduction marquée de l'activité dans toutes les régions cérébrales associées à la récompense alimentaire (222,223). Ces données suggèrent un rôle des mécanismes des récepteurs 5-HT_{2C} dans l'inhibition de la récompense alimentaire, en particulier après avoir mangé.

En quelques mots :

Les preuves d'interactions entre les 3 systèmes de contrôle de la régulation alimentaire sont de plus en plus nombreuses.

La leptine par exemple semble diminuer la perception de la récompense alimentaire et améliorer la réponse aux signaux de satiété. Elle jouerait également un rôle dans les phénomènes de mémorisation et dans les processus cognitifs inhibiteurs. À l'inverse la ghréline favoriserait l'activation du système de la récompense. Ses effets au niveau cognitif sont moins documentés. Elle serait plutôt en relation avec un 4^{ème} système qui pourrait être celui des émotions. L'insuline fonctionnerait probablement comme une voie de signalisation rétroactive négative selon les niveaux de graisse corporelle. Elle favoriserait le système « anti-reward ». L'insuline influencerait la plasticité synaptique hippocampique et donc la mémoire de travail. Les analogues du GLP-1 montrent un effet sélectif sur la réduction de la récompense liée aux aliments fortement palatables et sur la mémoire.

De nouveau, les démonstrations de ces interactions sont principalement basées sur des études chez le rongeur et non chez l'homme et une grande partie de ces interactions reste encore à découvrir.

F. En résumé

Le contrôle physiologique de la prise alimentaire a fait l'objet de nombreuses études scientifiques sur les 3 dernières décades, mais le puzzle est incomplet et sa complexité reste entière. Nous proposons dans ce travail de partir d'une modélisation à 3 systèmes des mécanismes influençant le contrôle de la prise alimentaire : les systèmes de régulations homéostatique, hédonique et cognitive. Comme nous l'avons vu, chacun de ces systèmes de régulation possède ses substrats et ses effecteurs propres. Cependant, et comme c'est le plus souvent le cas en physiologie humaine, ces systèmes vont interagir entre eux et se co-réguler.

Ainsi chacun des effecteurs principaux de ces différents systèmes semble à même de piloter les réactions de son propre système mais aussi de moduler le fonctionnement des autres compartiments.

L'ensemble des données étudiées et rapportées dans cette première sous-partie, nous conduit à souligner deux éléments :

- Le système de la récompense, et notamment le « Liking / Wanting », a majoritairement été considéré comme jouant un rôle clé d'interfaçage entre les deux autres étages de la régulation du comportement alimentaire.

- L'impact des systèmes de régulation homéostatique et hédonique sur le système cognitif est encore peu étudié.

Il découle assez logiquement de ces deux observations, qu'un parallèle peut être fait entre le modèle de contrôle de la prise alimentaire et le modèle des troubles de l'usage des substances. En effet, ces derniers reposent sur de fortes perturbations du système de la récompense et ont déjà bénéficié d'études importantes dans le domaine des perturbations cognitives associées.

II. LE CONCEPT D'ADDICTION À L'ALIMENTATION

Le terme « addiction » vient du latin « addictus » qui est le substantif d'addicto et qui signifie « adonné à » ou « esclave pour dette ». Dans le droit romain, ce terme était utilisé pour décrire la condition de celui qui, endetté et dans l'impossibilité de payer autrement sa dette, se trouvait après décision judiciaire, « adonné » à son créancier qui avait alors l'entière disposition de sa personne comme d'un esclave (224). Il s'agit donc d'un état de privation de liberté du fait d'une contrainte par corps, « donner son corps en gage pour une dette impayée » (225). Cette idée de privation de la liberté (de s'abstenir) est au centre du concept d'addiction.

Selon l'OMS, la dépendance, terme introduit en 1964, se définit par un « ensemble de phénomènes comportementaux, cognitifs et physiologiques dans lesquels l'utilisation d'une substance psychoactive spécifique ou d'une catégorie de substances entraîne un désinvestissement progressif des autres activités ». Dans la nouvelle version du DSM-5 publiée en 2013 par l'*American Psychiatric Association*, les diagnostics d'abus et de dépendance à une substance ont été combinés en une seule entité intitulée « Troubles liés à l'usage d'une substance et autres troubles addictifs » (226). Cette nouvelle classification regroupe un ensemble de symptômes communs à toute situation de dépendance et sous-tendus par des mécanismes neurobiologiques, également communs.

Ces troubles ont en commun l'activation de manière importante et directe du système de la récompense, et un faible niveau d'autocontrôle (dysfonctionnement dans le contrôle inhibiteur). Ces deux mécanismes (système de la récompense et contrôle inhibiteur) jouent également un rôle important dans le contrôle du comportement alimentaire. L'étude du concept de troubles de l'usage des substances, des mécanismes physiopathologiques en jeu dans ces pathologies et de l'addiction à l'alimentation pourrait nous permettre de mieux comprendre les interactions entre les systèmes de contrôle de la prise alimentaire.

A. Les troubles de l'usage des substances

a) Définitions

D'une manière générale, l'addiction peut être considérée comme une maladie chronique caractérisée par l'implication irrésistible et compulsive dans une activité ou l'usage d'une substance, la perte de contrôle du comportement ou de la consommation et le rétrécissement progressif de l'éventail des conduites, en raison de la focalisation excessive, voire exclusive, sur l'objet de la dépendance (227).

Le diagnostic de dépendance selon la CIM 10 nécessite au moins 3 des manifestations suivantes, qui doivent avoir été présentes en même temps au cours de la dernière année (228) :

- désir puissant ou compulsif d'utiliser une substance psychoactive,
- difficultés à contrôler l'utilisation de la substance (début ou interruption de la consommation ou niveaux d'utilisation),
- syndrome de sevrage physiologique quand le sujet diminue ou arrête la consommation d'une substance psychoactive, comme en témoignent la survenue d'un syndrome de sevrage caractéristique de la substance ou l'utilisation de la même substance (ou d'une substance apparentée) pour soulager ou éviter les symptômes de sevrage,
- mise en évidence d'une tolérance aux effets de la substance psychoactive : le sujet a besoin d'une quantité plus importante de la substance pour obtenir l'effet désiré (certains sujets dépendants de l'alcool ou des opiacés peuvent consommer des doses quotidiennes qui seraient létales ou incapacitantes chez les sujets non dépendants),
- abandon progressif d'autres sources de plaisir et d'intérêts au profit de l'utilisation de la substance psychoactive, et augmentation du temps passé à se procurer la substance, la consommer, ou récupérer de ses effets,
- poursuite de la consommation de la substance malgré la survenue de conséquences manifestement nocives (par exemple atteinte hépatique due à des excès alcooliques, épisode dépressif après une consommation importante ou altération du fonctionnement cognitif liée à la consommation d'une substance). On doit s'efforcer de préciser que le sujet était au courant, ou qu'il aurait dû être au courant, de la nature et de la gravité des conséquences nocives.

La classification du DSM-5 propose une nouvelle classification des troubles de l'usage d'une substance en passant d'une approche catégorielle à une approche plus dimensionnelle. Elle introduit également une forme de continuum de sévérité.

Les onze critères pour les troubles liés à la consommation d'une substance sont regroupés en quatre catégories de comportements :

- réduction du contrôle sur la consommation d'une substance (critères 1 à 4),
- altération du fonctionnement social (critères 5 à 7),
- consommation à risque de la substance (critères 8 à 9),
- critères pharmacologiques (critères 10 et 11).

Ces onze critères diagnostiques regroupent les anciens critères de l'abus et de dépendance combinés, avec le retrait du critère de problèmes légaux récurrents et l'ajout du critère du craving (critère 4), définis comme un désir impérieux et irrésistible de consommer la substance ou de réaliser le comportement dont le sujet est dépendant.

Le diagnostic est associé à un continuum de sévérité : le seuil diagnostique est atteint lorsque le sujet présente 2 critères sur 11 au cours des 12 derniers mois et sera considéré comme sévère lorsque 6 critères au moins sont présents (70). L'ensemble des critères diagnostiques proposés par le DSM-5 sont présentés dans le Tableau 1.

Critères de Troubles liés à l'usage d'une substance ; DSM 5:

A. Utilisation inadaptée d'une substance conduisant à une dégradation ou à une détresse cliniquement significative

B. Se manifestant par au moins 2 des signes suivants survenant au cours d'une période d'un an :

1. la substance est souvent prise en quantité plus importante et pendant une période plus longue que prévue,
2. il y a un désir persistant ou des effets infructueux pour arrêter ou contrôler l'usage de la substance,
3. beaucoup de temps est passé à se procurer la substance, à la consommer ou à récupérer de ses effets,
4. l'usage répété de la substance aboutit à l'incapacité de remplir des obligations majeures au travail, à l'école ou à la maison (ex : absences répétées ou mauvaises performances au travail en rapport avec l'usage de la substance, absences répétées en rapport avec la substance, suspensions ou exclusion de l'école, négligence des enfants ou du ménage),
5. l'usage de la substance est poursuivi malgré des problèmes sociaux ou interpersonnels persistants ou récurrents, causés ou aggravés par les effets de la substance,
6. d'importantes activités sociales, professionnelles ou de loisir sont arrêtées ou réduites à cause de l'usage de la substance,
7. usage répété de la substance dans des situations dans lesquelles celui-ci est physiquement dangereux (ex : conduite automobile ou d'une machine malgré l'altération des capacités par la substance),
8. L'usage de la substance est poursuivi malgré l'existence de problèmes physiques ou psychologiques persistants ou récurrents vraisemblablement provoqués ou aggravés par la substance,
9. tolérance, définie par l'un ou l'autre des signes suivants : a. Besoin d'augmenter notablement les quantités de substance pour atteindre l'intoxication ou les effets désirés, b. Effet notablement diminué lors de l'usage continu des mêmes quantités de substance,
10. sevrage se manifestant par l'un des signes suivants : a. Syndrome de sevrage caractéristique de la substance, b. La même substance (ou une substance étroitement apparentée) est consommée pour soulager ou éviter les symptômes de sevrage,
11. existence d'un craving ou d'un désir fort ou d'une pulsion à consommer une substance.

Présence de 2 à 3 critères : ADDICTION LÉGÈRE

Présence de 4 à 5 critères : ADDICTION MODÉRÉE

Présence de 6 critères ou plus : ADDICTION SÉVÈRE

Tableau 1 : Tableau présentant l'ensemble des critères définis par le DSM-5 pour le trouble de l'usage d'une substance (226)

b) La place centrale du système de la récompense

La première découverte du système de la récompense date de l'expérience d'Olds et Milner en 1954 (229). Au cours de cette expérience, des électrodes ont été implantées directement au niveau de différentes parties du cerveau des rats. En appuyant sur un levier, le rat pouvait stimuler lui-même les décharges. Selon l'endroit où étaient implantées les électrodes, les rats évitaient ou revenaient vers l'endroit où la décharge avait été administrée. Lors d'implantation au niveau de l'hypothalamus et de l'aire tegmentale ventrale, le rat va jusqu'à ignorer tout autre plaisir pour recevoir de nouveau la décharge électrique à l'origine de la sensation de plaisir (140). Milner introduit alors l'expression de « centre du plaisir du cerveau », qui sera remplacée par le terme « système » à mesure que de nouvelles voies neuronales seront découvertes.

En effet, dans les années qui suivent, les différentes études chez l'animal et chez l'homme (incluant des recherches dans plusieurs disciplines comme l'anatomie, la neurobiologie, la neuropharmacologie et la neuro-imagerie) ont permis de découvrir les différentes structures en interrelation impliquées dans ce système de la récompense (cf **Figure 5**).

Parmi les principaux centres du circuit de la récompense, on retrouve l'aire tegmentale ventrale, groupe de neurones qui se situe dans le mésencéphale et qui contient en particulier des neurones dopaminergiques. Elle reçoit les signaux annonçant une récompense de plusieurs régions cérébrales, dont l'hypothalamus. L'augmentation de son activité provoque une modification de la libération de dopamine, qui se projette dans le noyau accumbens principalement, mais aussi au niveau du cortex préfrontal, de l'hippocampe et du complexe amygdalien. Le cortex préfrontal est impliqué dans la motivation, la prise de décision et la focalisation de l'attention. Ces différentes aires renvoient alors des informations vers les centres régulateurs de la mémoire (hippocampe), des émotions (noyau accumbens et complexe amygdalien) et des fonctions neurovégétatives de l'organisme (hypothalamus).

Tous les produits addictogènes, de même que les « récompenses naturelles » (effort intellectuel, relations sexuelles, sport, alimentation...), augmentent la libération de dopamine dans le noyau accumbens. Le noyau accumbens constituerait ainsi « la voie finale du système de la récompense » (230).

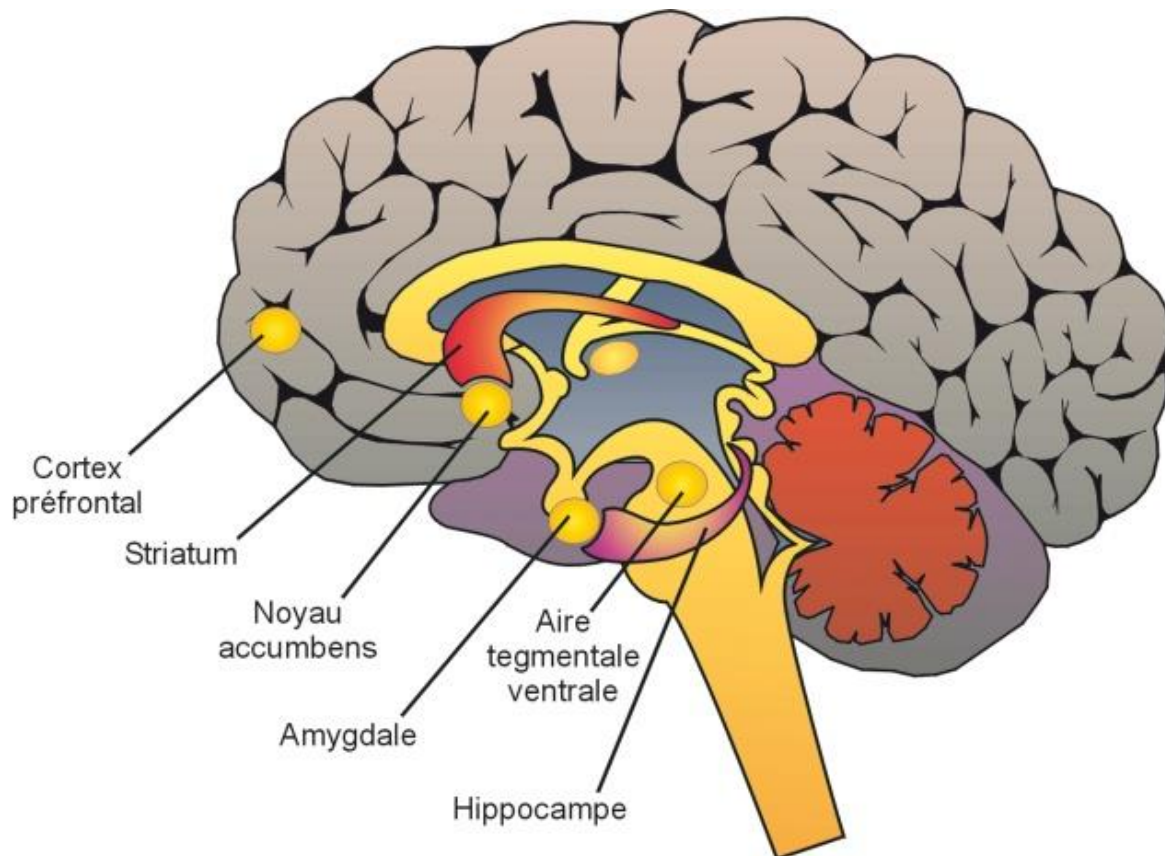


Figure 5 : Vue sagittale simplifiée et schématique du cerveau montrant les différentes structures jouant un rôle dans le système de la récompense, d'après Gardner (231)

Dans l'addiction, ce système de la récompense est « détourné » de sa fonction initiale hypothétique, la survie de l'espèce. Le plaisir que procurent les drogues court-circuite le système de la récompense en procurant un plaisir sans passer par un comportement « gratifiant » et souvent beaucoup plus intense que les récompenses naturelles. En fonction des propriétés et modalités d'action des substances addictives, l'activation du système de la récompense sera variable, à l'origine d'un « pouvoir addictif » plus ou moins fort (231,232).

Nous avons vu lors de la description de la régulation hédonique du comportement alimentaire que le phénomène de récompense comprenait 3 composantes, selon le modèle de Berridge et al. (89) : le « liking », « wanting » et « learning ». Le développement d'une dépendance va s'accompagner d'une altération de la réponse aux récompenses, selon différents modèles qui se sont complexifiés au fur et à mesure des années.

La théorie du renforcement positif et négatif

La théorie « hédonique », la plus évidente, suggère qu'un individu va consommer un produit (ou réaliser un comportement) pour la recherche du plaisir qu'il procure. Le sevrage du produit entraîne des effets négatifs de déplaisir, de telle sorte que la substance est consommée de nouveau pour soulager les effets négatifs de son arrêt (233).

Ainsi la dépendance se développe en lien avec cette alternance répétitive de la recherche du plaisir, par la prise de la substance et l'évitement du déplaisir, lié à l'arrêt de sa consommation. La transition vers la dépendance est donc liée à un renforcement du comportement par la répétition de sa réalisation (des consommations de drogues pour les troubles de l'usage des substances), à la fois par les effets positifs de la substance (aboutissant à un renforcement positif) et des propriétés négatives du sevrage (aboutissant à un renforcement négatif). On observe alors une « dérégulation des processus d'homéostasie du plaisir » chez les sujets dépendants (227,234).

La sensibilisation

La sensibilisation donne une explication au phénomène de tolérance observé en cas de dépendance, c'est-à-dire que l'administration répétée de la même dose donne des effets de plaisir diminués avec le temps. Ainsi, pour avoir le même effet de plaisir qu'initialement, le sujet doit augmenter les doses (235).

On observe également des phénomènes de sensibilisation, l'exposition chronique à des substances addictives va en effet sensibiliser le système de la récompense à d'autres substances addictives. Cette « sensibilisation croisée » est à l'origine de la vulnérabilité d'un sujet dépendant à une substance ou à un comportement au développement d'une autre dépendance, et donc aux phénomènes de « transfert d'addiction » (236,237).

Les réflexes conditionnés

Cette théorie fait référence à la mémorisation de manière « pavlovienne » d'une association entre un stimulus, une consommation et le plaisir associé. Ce stimulus peut être de nature variée, environnementale, une sensation, un affect...

Ainsi, avec le temps, l'association entre le stimulus et la consommation de la substance est mémorisée, comme un apprentissage d'une réponse à tel stimulus. Ces stimuli deviendront des facteurs déclencheurs importants de l'envie de consommer et même, après une période d'abstinence, des facteurs possibles de rechute (238).

[La contre-adaptation](#)

La théorie de la contre-adaptation a été suggérée pour donner une explication aux fréquentes rechutes survenant parfois après des années d'abstinence. Elle postule que l'utilisation d'une substance et la stimulation répétée du système de la récompense créent des modifications neuroanatomiques et neurochimiques dans le cerveau, créant un état de déséquilibre, qui perdure même après l'arrêt de la consommation. Ainsi les sujets restent vulnérables aux effets de la drogue pendant une période prolongée après l'arrêt (227).

[Les anomalies du contrôle inhibiteur et de la prise de décision](#)

Le cortex préfrontal est à l'origine de plusieurs fonctions supérieures comme le contrôle inhibiteur, la prise de décision et l'attribution de la « saillance » aux stimuli (239). Plusieurs études ont montré un fonctionnement anormal du cortex préfrontal en lien avec un état de dépendance (240,241). Comme le suggèrent plusieurs auteurs, il semble donc que le cortex préfrontal joue un rôle important dans le développement d'une dépendance, que ce soit en tant que vulnérabilité à l'addiction, chez des sujets présentant par exemple une impulsivité importante ou que ce soit participant au renforcement des comportements (242).

[Le cycle de la dépendance](#)

Aujourd'hui, le modèle de l'addiction intègre différents modèles antérieurs et repose sur un trépied biopsychosocial (243). Ainsi, l'addiction serait la résultante de la rencontre d'une personne ayant une vulnérabilité particulière, avec un produit (ou un comportement) au potentiel addictif et ceci, dans un contexte ou un environnement particulier. Le tout aboutissant au cycle de la dépendance, tel que décrit par Koob et Volkow (244). Les trois étapes de ce cycle sont :

- le besoin excessif et l'intoxication,
- le sevrage et les effets, mais surtout affectifs, négatifs,
- les préoccupations et l'anticipation.

Le cycle de la dépendance tel que décrit ci-dessus intègre des éléments impulsifs et compulsifs, les éléments impulsifs étant souvent prépondérants au cours des étapes initiales où le comportement est motivé par le renforcement positif, alors que la compulsivité prédomine dans les stades ultérieurs, où le comportement addictif est motivé par l'automatisme et le renforcement négatif. Ces étapes interagissent et s'auto-renforcent les unes avec les autres pour aboutir à l'état d'addiction (245).

Pour rappel, l'impulsivité fait référence à une « prédisposition pour les réactions rapides et non planifiées à des stimuli internes ou externes sans prise en compte des conséquences négatives de ces réactions pour soi ou pour autrui » (246). L'impulsivité est souvent mesurée à travers deux domaines : la préférence pour une faible récompense immédiate plutôt que pour une plus grande récompense différée, et l'incapacité à inhiber un comportement ou à arrêter une réponse comportementale une fois celle-ci initiée (247). L'impulsivité est reconnue comme un déficit au centre de la problématique des troubles addictifs (248). Les troubles du contrôle des impulsions sont ainsi caractérisés par une tension croissante avant de réaliser l'acte impulsif et une sensation de plaisir ou de soulagement après sa réalisation (159). Ils sont associés de manière prépondérante à des mécanismes de renforcement positif (249).

A l'inverse, les troubles compulsifs sont associés à un état de stress et d'anxiété avant la réalisation d'un comportement répétitif et le soulagement de ce stress par la réalisation du comportement. On peut définir la compulsivité comme la persévérance de comportements malgré des conséquences négatives ou comme des réponses erronées et répétées dans des situations de choix, ou encore comme la réinitialisation persistante d'actes habituels (250). On peut retrouver des éléments de compulsivité dans plusieurs symptômes des troubles addictifs : la consommation persistante malgré la connaissance des effets négatifs ou l'importance du temps passé pour se procurer la substance (251). Ainsi, les troubles compulsifs sont surtout associés à des mécanismes de renforcement négatif et d'automatisme (159).

c) Mécanismes physiopathologiques impliqués

Ce travail n'a pas pour objectif de réaliser une revue de la littérature exhaustive des mécanismes impliqués dans les troubles de l'usage des substances. Nous évoquerons les grandes lignes de ceux-ci, et nous nous concentrerons sur les mécanismes potentiellement communs avec la régulation du comportement alimentaire. Afin de limiter l'effet catalogue

dans l'évocation des structures et mécanismes impliqués, nous les regrouperons dans la genèse des symptômes liés au cycle de la dépendance : besoins excessifs et intoxications ; sevrage et affects négatifs ; préoccupations et anticipations.

Selon G F Koob et al, le développement d'une dépendance s'accompagne d'une neuroplasticité de toutes ces structures cérébrales, en commençant par des perturbations du système dopaminergique mésolimbique et des adaptations neuronales en cascade du striatum ventral au striatum dorsal puis le cortex orbitofrontal, et également vers le cortex préfrontal, le gyrus cingulaire et l'amygdale étendue (252). Ils font l'hypothèse que ces modifications neurobiologiques qui conduisent à une altération du système de la récompense sont à l'origine de la transition d'une simple consommation d'une substance à une dépendance et de la vulnérabilité aux rechutes caractéristiques des phénomènes de dépendance (252).

Besoins excessifs « craving » et intoxications

Toutes les drogues entraînant une dépendance connue activent le système de la récompense dans le cerveau en y provoquant une forte augmentation de la libération de dopamine. Au niveau des récepteurs, ces augmentations induisent un signal de récompense qui déclenche un apprentissage ou un conditionnement associatif. Dans ce type d'apprentissage pavlovien, des expériences de récompense répétées sont associées aux stimuli environnementaux qui les précèdent. Avec des expositions répétées à la même récompense, les cellules dopaminergiques cessent de répondre à la récompense elle-même et déclenchent plutôt une réponse anticipée aux stimuli conditionnés (appelés « indices ») qui, en un sens, prédisent la délivrance de la récompense (253).

De cette manière, les stimuli environnementaux qui sont souvent associés à la consommation de drogues — y compris les environnements dans lesquels une drogue a été prise, les personnes avec lesquelles elle a été prise et l'état mental d'une personne avant la prise — peuvent tous provoquer des poussées rapides et conditionnées de libération de dopamine qui déclenchent un besoin impérieux de drogue (17,254), appelé craving, et qui motivent les comportements de recherche de drogue et l'utilisation excessive du produit (255). Les réactions conditionnées deviennent alors profondément enracinées (forte participation des processus d'apprentissage) et peuvent déclencher de fortes envies de consommer une drogue, parfois bien longtemps après le sevrage (256). Comme c'est le cas pour d'autres types d'apprentissages motivationnels, plus l'attribut motivationnel associé à une récompense est grand, plus l'effort

qu'une personne est disposée à exercer et les conséquences négatives qu'elle pourra supporter seront grands (257,258).

Pendant de nombreuses années, on a pensé qu'avec le temps, les toxicomanes devenaient plus sensibles aux effets des drogues et que cette sensibilité accrue se traduirait par des niveaux plus élevés de dopamine dans les circuits de leur cerveau qui traitent la récompense (y compris le noyau accumbens et striatum dorsal). Cette théorie, bien que séduisante, est erronée (256). Des études cliniques et précliniques ont montré que la consommation de drogue entraînait des augmentations beaucoup moins importantes des taux de dopamine lors d'une toxicomanie associée (chez l'animal et chez l'homme) que chez des sujets contrôles (259,260). Cette libération atténuée de dopamine rend le système de récompense du cerveau beaucoup moins sensible à la stimulation par des récompenses, liées ou non à une drogue (261–263). Ce phénomène est appelé tolérance. C'est pour cette même raison que lors de la présence d'un trouble de l'usage des substances, les patients sont souvent moins motivés par les stimuli quotidiens (relations et activités, par exemple) considérés habituellement comme motivants et enrichissants.

Notre connaissance des circuits impliqués dans ce phénomène ne cesse d'évoluer. Chez l'homme, des études en tomographie par émission de positons ont montré que l'usage de substances addictives libérait des peptides dopaminergiques et opioïdes dans le striatum ventral (256,264). Cette libération brutale de dopamine serait associée à la sensation subjective de bien être, de « planer » (265). C'est principalement via l'activation des récepteurs D1 de faible affinité que se produit la sensation d'effets bénéfiques des drogues (266) et le déclenchement de la réponse conditionnée (267). Le rôle des récepteurs D2 à la dopamine (dits de haute affinité) est moins évident et pourrait même tendre à limiter l'effet de récompense des substances (268).

Il semblerait également que les systèmes de l'acide γ -aminobutyrique (GABA), du glutamate, de la sérotonine, de l'acétylcholine et des endocannabinoïdes jouent un rôle dans ces phénomènes par leurs actions sur l'aire tegmentale ventrale ou le noyau accumbens (256,264,269). Les principaux neurotransmetteurs impliqués dans cette phase sont la dopamine, les enképhalines, le glutamate, le GABA, la noradrénaline, le CRF, la dynorphine, le neuropeptide Y et les endocannabinoïdes (264).

Sevrages et affects négatifs

Le stade de sevrage/affect négatif comprend une irritabilité, une douleur émotionnelle, une sensation malaise, une dysphorie, une alexithymie, des états de stress et la perte de motivation pour obtenir des récompenses naturelles. En effet, les récompenses naturelles et bénéfiques pour la santé perdent leur pouvoir motivationnel. Le système de la récompense et la motivation sont réorientés par le biais d'un conditionnement visant à se concentrer sur la libération plus puissante de dopamine produite par les drogues. Chez l'homme, des études en imagerie cérébrale ont montré une diminution de la sensibilité des circuits de récompense à la stimulation par des récompenses naturelles au cours du stade de sevrage/d'affect négatif (270). Les signaux perçus dans l'environnement du patient toxicomane deviennent de plus en plus limités aux signaux en lien avec les drogues au potentiel de libération dopaminergique suffisant, participant probablement ainsi au phénomène de biais attentionnel (149).

Les modifications induites dans le système de la récompense par l'exposition chronique à une drogue sont qualifiées de neuro-adaptations intra-système. Ce sont ces modifications qui conduisent au phénomène de sevrage (269). Cette neuro-adaptation impliquerait probablement :

- une diminution des transmissions dopaminergique et sérotoninergique dans le noyau accumbens lors du sevrage (254,259),
- une augmentation de la réactivité des récepteurs μ aux opiacés, surtout lors du sevrage des opiacés (271),
- une diminution de la transmission GABAergique et une augmentation de la transmission NMDA glutamatergique dans le noyau accumbens (272,273).

La dysrégulation émotionnelle associée au stade de sevrage implique également une neuro-adaptation inter-système, au cours de laquelle des systèmes neurobiologiques autres que ceux impliqués dans les effets positifs des drogues sont recrutés ou dérégulés, notamment par l'activation chronique du système de la récompense (242,269). Le système de stress cérébral (régulé par la CRF) et l'axe hypothalamo-hypophyso-surrénalien sont dérégulés par l'administration chronique de drogues. Cela aboutit à une modification du fonctionnement de l'hormone corticotrope hypophysaire (ACTH), de la corticostérone plasmatique et du CRF dans l'amygdale lors du phénomène de sevrage, participant alors à la vulnérabilité à une nouvelle prise (242,274).

L'exposition répétée aux effets dopaminergiques de la plupart des drogues conduit donc à entraîner une augmentation de la réactivité au stress et à l'émergence d'émotions négatives : c'est le système « anti-reward » (275,276). L'habenula (qui appartient à l'épithalamus, situé en arrière et au-dessus du mésencéphale, et composé de deux noyaux médian et latéral) jouerait un rôle clé dans ce système, notamment en générant une réponse « nocive » et aversive à la consommation de drogues (277). Ce système « anti-reward » implique également l'amygdale et une série d'hormones qui participent habituellement à la réponse au stress, tels que le CRF et la dynorphine. Cet anti-système de la récompense vise théoriquement au maintien de l'homéostasie, comme une sorte de système de désactivation. Cependant, chez le patient avec un trouble de l'usage des substances, le système anti-reward est trop actif, ce qui donne lieu à la phase hautement dysphorique de la « descente » (256). De nouveau, il est important de noter que ces changements deviennent profondément enracinés et ne peuvent pas être immédiatement inversés par la simple cessation de la consommation de drogue.

In fine, la visée adaptative du système « anti-reward » va contribuer au cercle de la dépendance. La combinaison d'une diminution de la fonction de récompense et d'une augmentation du stress dans les circuits de motivation du striatum ventral, de l'amygdale élargie et de l'habenula est un puissant déclencheur du renforcement négatif qui contribue au comportement compulsif de recherche de drogue et à la toxicomanie (264). Le patient souffrant d'addiction ne va pas alors cesser de prendre de la drogue simplement pour ressentir du plaisir, mais pour obtenir un soulagement temporaire de ses affectes négatifs et de sevrage. Malheureusement, bien que les effets à court terme de l'augmentation des niveaux de dopamine déclenchée par l'administration de médicaments soulagent temporairement cette détresse, le résultat de ces consommations compulsives répétées est d'accentuer la dysphorie lors du sevrage, produisant ainsi un cercle vicieux (256).

Préoccupations et anticipations

La phase de préoccupation/anticipation est souvent considérée comme à l'origine du phénomène de rechute et comme étant responsable de la chronicisation du trouble. Cette phase implique surtout les fonctions cognitives et notamment exécutives. En effet, le contrôle exécutif sur le iWanting (ou « incentive saliance ») est essentiel pour maintenir la possibilité d'un comportement flexible et axé sur un objectif choisi. Chez le rat, l'équivalent du cortex préfrontal envoie des projections glutamatergiques directement aux neurones dopaminergiques

mésocorticaux de l'aire tegmentale ventrale, exerçant ainsi un contrôle excitateur sur la décharge de cellules dopaminergiques et la libération de dopamine dans le cortex préfrontal (278). Étant donné que les cellules dopaminergiques de l'aire tegmentale ventrale se projettent principalement sur les noyaux gris centraux, cette projection glutamatergique du cortex préfrontal pourrait contribuer au développement du iWanting. Les projections glutamatergiques du cortex préfrontal vers le striatum modulent le système striatal-pallidal-thalamo-cortical par des voies directes (utilisant les récepteurs D1) et indirectes (par les récepteurs D2). Le cortex préfrontal semble donc à même de réguler le iWanting et inhiber la réponse conditionnée (279,280)

Chez l'homme, le phénomène de craving semble impliquer l'activation du cortex préfrontal, notamment du cortex dorsolatéral préfrontal, du gyrus cingulaire antérieur et du cortex orbitofrontal médian (264). Plus précisément, chez l'homme, le craving à la cocaïne semble associé à une augmentation de la libération de dopamine dans le striatum, l'amygdale, le gyrus cingulaire antérieur et le cortex orbitofrontal médian et de peptides opioïdes dans le gyrus cingulaire antérieur et le cortex frontal (242). Parallèlement à l'activation préfrontale associée au glutamate lors du craving, des études en imagerie chez l'homme ont montré une diminution de l'activité du cortex frontal avec des altérations des fonctions exécutives (prise de décision, autorégulation, contrôle inhibiteur et mémoire de travail) qui pourraient impliquer une perturbation de l'activité GABAergique dans le cortex préfrontal (242,281).

L'insula semble également jouer un rôle clé. Elle aurait une fonction d'intégration des informations issues des viscères et du système nerveux autonome, mais aussi des émotions, fournissant ainsi une prise de conscience de ses désirs, forme de conscience intéroceptive (282). Le cortex préfrontal ventro-médial et l'insula seraient impliqués dans les aspects émotionnels (283) et moral de la prise de décision (284). La réactivité de l'insula, mesurée en IRMf, pourrait d'ailleurs servir de biomarqueur pour aider à prédire la rechute (285).

La capacité à inhiber les réponses prépotentes est un facteur majeur de vulnérabilité à l'addiction. Le système cognitif d'inhibition a pour vocation, au moins en partie, l'évaluation et le contrôle de la valeur incitative des choix et de permettre la suppression des réponses affectives aux signaux émotionnels. Dans ce cadre, ce système devrait pouvoir inhiber le craving et les réponse de type stress (264). Chez les consommateurs de cocaïne, l'inhibition

cognitive du craving est associée à une inhibition du cortex orbitofrontal médian droit et à une activation du cortex frontal inférieur droit (286).

Ces mécanismes, résumés dans la **Figure 6**, expliquent en partie pourquoi dans les troubles de l'usage des substances les patients peuvent être sincères dans leur désir et leur intention de cesser de consommer une drogue, tout en étant simultanément impulsifs et incapables de suivre leur propre résolution. Ainsi, une signalisation altérée dans les circuits des fonctions exécutives, associée à des modifications des circuits impliqués dans la récompense et la réponse émotionnelle, crée un déséquilibre crucial pour le développement progressif du comportement compulsif dans l'état de dépendance et l'incapacité à stopper ces comportements (256).

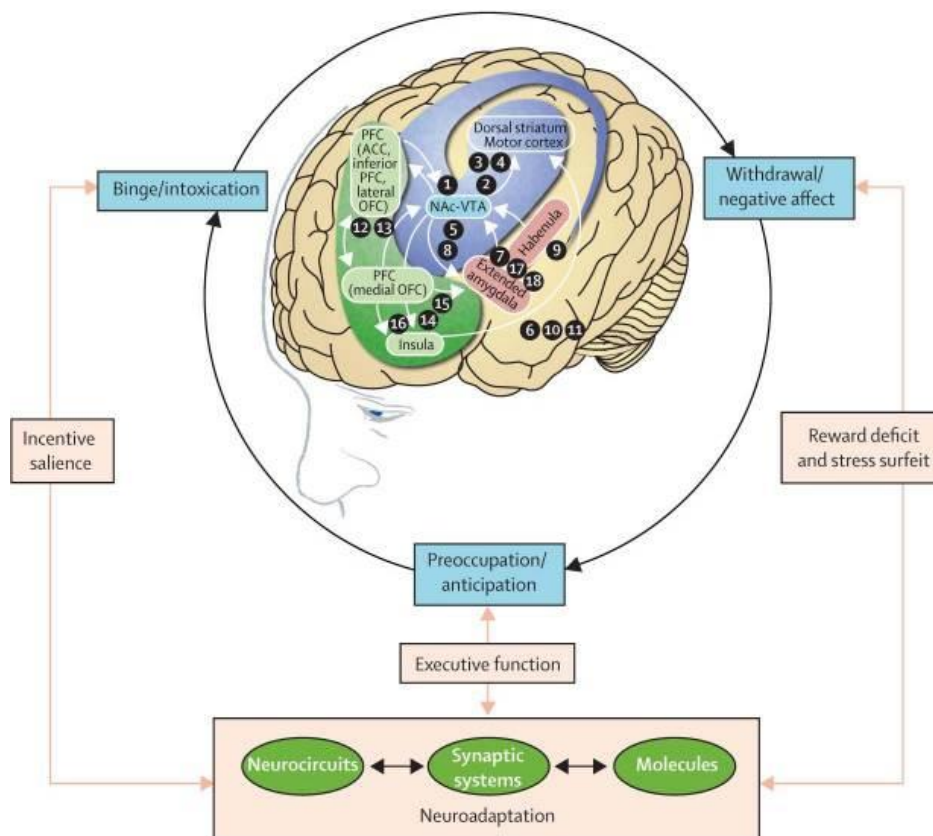


Figure 6 : Modélisation des interactions entre les différentes régions et circuits dont les perturbations contribuent aux comportements compulsifs sous-jacents aux addictions, d'après Koob et Volkow (264). Les domaines globaux correspondent à trois domaines fonctionnels : - Besoins excessifs et intoxications (récompense et « incentive salience » : noyaux gris centraux [bleu]) ; - Sevrages et affectes négatifs (états émotionnels négatifs et stress : amygdale étendue et habenula [rouge]) ; - Préoccupations et anticipations (envie, impulsivité et fonction exécutive : PFC, insula et allocortex [vert]). Les flèches décrivent les principales connexions entre les domaines, tandis que les nombres font référence à des voies neurochimiques et spécifiques connues pour soutenir les modifications du cerveau qui contribuent à l'état allostatique de la dépendance. PFC = cortex préfrontal. ACC = cortex cingulaire antérieur. OFC = cortex orbitofrontal. NAc-VTA = noyau accumbens-région tegmentale ventrale.

d) Rôle des principales hormones digestives

Dans le cadre de notre travail, et de ses limites, nous nous sommes intéressés à l'état actuel des connaissances quant aux rôles des principales hormones impliquées dans la régulation du comportement alimentaire et la physiopathologie des addictions.

La leptine

Le rôle de la leptine dans les phénomènes d'addiction, à proprement parler, demeure encore incertain. Compte tenu de l'influence de la leptine sur la transmission dopaminergique dans le noyau accumbens (160) et son importance dans la régulation hédonique du comportement alimentaire, un certain nombre d'études ont cherché à comprendre si la leptine affectait également la valeur attribuée à la récompense et les propriétés de renforcement des substances addictives.

Des études chez le rongeur tendent à montrer que l'injection de leptine (en intraventriculaire ou en intrapéritonéale) peut renforcer le liking et le wanting (163,287). Cependant, l'étude du blocage des voies sensibles à la leptine montre une réduction importante de la consommation d'alcool chez la souris, sans pour autant pouvoir affirmer que ce soit lié à un effet direct de la leptine sur la consommation d'alcool (288). Lors d'études chez l'homme, des essais cliniques ont montré qu'il existait une corrélation positive entre les taux plasmatiques de leptine et la consommation d'alcool, ainsi qu'avec le niveau de craving des patients alcoolo-dépendants (287,289,290). La baisse des concentrations plasmatiques de leptine après sevrage pourrait même être corrélée à la durée de l'abstinence (289).

La réalité est sûrement plus complexe, comme le laisse entrevoir l'étude réalisée par Haass-Koffler et al. en 2015 (291). Les auteurs utilisent chez des patients alcoolo-dépendants sévères une injection de ghréline pour diminuer le taux de leptine, aboutissant à une augmentation du craving pour l'alcool. Leurs résultats suggèrent l'existence d'une interaction entre ghréline et leptine dans ce phénomène (291). Von der Goltz et al., en 2010, ont mis en évidence une corrélation positive entre la concentration plasmatique de leptine et l'intensité du besoin en nicotine (292). Ces résultats semblent être confirmés par une étude de Gomes et al. publiée en 2015. Les auteurs font l'hypothèse que la leptine, par une action probablement indirecte, peut augmenter le besoin de cigarettes. Après ajustement sur l'IMC et sur le

pourcentage de masse grasse, les auteurs montrent que les concentrations les plus élevées de leptine étaient associées à un niveau de craving plus élevé et à une abstinence moindre (293). Cette corrélation entre taux plasmatique de leptine et craving au produit est aussi retrouvée dans l'addiction à la cocaïne (294). Cependant l'injection de cocaïne en IV chez l'homme ne modifie pas significativement les taux de leptine sérique, tandis qu'elle affecte les taux de GLP-1 et PYY suggérant des mécanismes complexes d'inter-régulation des hormones digestives dans les addictions (295).

Il semble donc que l'action de la leptine sur les neurones dopaminergiques de l'aire tegmentale ventrale soit à l'origine d'une augmentation de l'effet de récompense des substances addictives et d'un plus grand risque de rechute (296,297). Il est important de noter que le rôle de la leptine, de façon générale, va être modulé dans l'obésité. On observe notamment un phénomène de résistance à la leptine, modifiant très probablement le rôle de la leptine dans les addictions, chez les patients souffrant d'obésité (296). De plus, les mécanismes réels reliant la leptine aux comportements addictifs sont encore mal connus, et pourraient passer par une série de modifications des voies associées, tel que celles du GLP1, du PYY et de la ghréline.

La ghréline

Des données de plus en plus nombreuses, tant sur le plan préclinique que clinique, tendent à confirmer le rôle de la ghréline dans les addictions, notamment à l'alcool, à la nicotine, aux opioïdes et au cannabis (298). Les recherches animales indiquent généralement que l'administration de ghréline augmente la consommation de substances et les comportements associés, alors que le blocage des récepteurs de la ghréline diminue ces comportements (298,299).

La ghréline, dans sa forme acylée, est de plus en plus reconnue pour son rôle de renforçateur dans le système de la récompense y compris pour des substrats autres que l'alimentation (300–302). Les données de la littérature sont nombreuses et concernent plusieurs substances (298). Une partie importante de l'action de la ghréline passerait par les récepteurs à la ghréline de type GHS-R1a (303). Ces récepteurs sont exprimés tout au long de la voie de récompense mésolimbique et forment des hétérodimères avec les récepteurs à la dopamine de type D1 et D2 (179,304,305). La ghréline pourrait donc jouer un rôle central dans le traitement de la récompense. De plus, la ghréline acylée interagit avec l'axe hypothalamo-hypophyso-surrénalien (HPA) et modulerait les comportements liés au stress (304,306–308). Chez les

rongeurs, la ghréline augmente l'anxiété. Par exemple, les souris KO des récepteurs de la ghréline ont une libération réduite de corticostéroïde en réponse à des facteurs de stress (309,310).

L'étude du système de la ghréline endogène chez l'homme tend à confirmer la notion selon laquelle les niveaux de ghréline périphérique sont en corrélation avec différents phénotypes liés aux mésusages ou à la dépendance aux drogues. Leggio et al. ont montré que l'administration intraveineuse de ghréline augmentait le craving à l'alcool, chez des patients alcoolo-dépendants (311). Ces données semblent confirmées par Bach et al. qui retrouvent dans une étude en IRMf des associations positives entre la ghréline acylée, une réactivité accrue des images en lien avec l'alcool dans les insulas bilatérales et un craving à l'alcool plus élevé (312). Il est à noter que le rôle de la ghréline desacylée est encore très peu connu et controversé. En effet, alors qu'habituellement considérée comme inactive, une étude récente montre l'impact de la consommation tabagique sur le taux de ghréline desacylée, mais sans pour autant retrouver de corrélation avec le craving (313).

L'implication de la ghréline dans les processus de récompense et dans ceux du stress suggère donc qu'elle jouerait un rôle potentiel dans les phénomènes de dépendance, notamment dans les mécanismes de renforcement positif (récompense à la drogue) et négatif (soulagement lié au stress) (252,298,299). Cependant, comme pour la leptine, les interactions avec les autres neuropeptides liés à l'alimentation sont nombreuses et encore peu connues (291,314,315).

L'insuline

Très peu de données sont disponibles dans la littérature concernant un rôle potentiel de l'insuline dans les addictions autres que l'addiction à l'alimentation. Il semblerait que ce soit surtout dans le cas de l'addiction aux opiacés que l'insuline ait été étudiée, avec la notion d'une augmentation de l'insuline sérique chez les patients souffrant d'addiction à l'opium (316). Schoffemeer et al ont montré que, chez le rat, l'insuline améliorerait la fonction des transporteurs de la dopamine dans le noyau accumbens en agissant au niveau présynaptique (317). Haas et al. ont démontré que l'injection de ghréline pouvait induire une baisse du taux plasmatique d'insuline, sans pour autant retrouver de lien avec des modifications de craving. Ces auteurs font l'hypothèse que, contrairement à la leptine, les relations ghréline et insuline sont limitées au niveau périphérique, et ne seraient pas en mesure d'impacter le comportement (315).

Le GLP-1

De par sa localisation dans le système nerveux central, et son importance dans la régulation hédonique de l'alimentation, le GLP-1 semble d'intérêt dans les addictions. En effet, les récepteurs du GLP-1 sont exprimés dans le système dopaminergique mésolimbique (318) et les neurones contenant du GLP-1 se projettent directement sur l'aire tegmentale ventrale et sur le noyau accumbens (210).

Il existe à ce jour quelques études suggérant que les récepteurs du GLP-1 jouent un rôle dans la régulation de la récompense. L'injection, chez la souris, d'un analogue du GLP-1, l'exendine-4, bloque la libération de dopamine dans le noyau accumbens et diminue les comportements de dépendance à l'alcool chez la souris (319,320). Des résultats assez proches ont également été observés pour la cocaïne (321), les amphétamines (321) ou la nicotine (322). Chez les rongeurs, les agonistes des récepteurs du GLP-1 ou le GLP-1 endogène atténueraient la capacité de l'alcool à activer le système dopaminergique mésolimbique, ce qui participerait à la prévention de la rechute et réduirait la consommation d'alcool et la motivation à consommer de l'alcool (323).

Chez l'homme, c'est surtout dans les troubles de l'usage de l'alcool que le GLP-1 a été étudié. Les études cliniques disponibles sont limitées. Le liraglutide réduirait la consommation d'alcool chez les patients diabétiques (323). L'administration intraveineuse de cocaïne à des individus dépendants induit une baisse des taux sériques de GLP-1 (295). Dans cette même étude, il apparaît que les taux de GLP-1 sont corrélés à l'augmentation de fréquence cardiaque induite par la cocaïne, à une sensation de planer plus forte et à une fréquence respiratoire plus élevée (295).

En quelques mots :

L'aire tegmentale ventrale (ATV) et le noyau accumbens (NAcc) sont des structures clés lors de la phase de consommation et d'intoxication. Les associations apprises et habituelles de type stimulus/réponse font intervenir le striatum dorsal.

L'amygdale étendue intervient particulièrement lors du sevrage et des affects négatifs associés (dysphorie, anxiété, irritabilité). Elle est composée de différentes structures cérébrales antérieures, comme le noyau de la strie terminale, le noyau central de l'amygdale et une zone de la partie médiane du noyau accumbens.

Le cortex préfrontal, le cortex orbitofrontal, le striatum dorsal, l'amygdale basolatérale, l'hippocampe et l'insula semblent impliqués dans les phénomènes de craving et de préoccupations centrées sur la recherche de la substance.

Enfin, les perturbations des fonctions exécutives (contrôle inhibiteur, prise de décision, attribution de la plus-value) impliquent le gyrus cingulaire, le cortex frontal inférieur et le cortex préfrontal dorsolatéral.

Là aussi il semble que certaines hormones jouent un rôle important dans la physiopathologie des troubles de l'usage des substances. Par exemple, l'action de la leptine sur les neurones dopaminergiques de l'aire tegmentale ventrale serait à l'origine d'une augmentation de l'effet de récompense des substances addictives et liée à un plus grand risque de rechute. La ghréline jouerait un rôle potentiel dans les phénomènes de dépendance, notamment dans les mécanismes de renforcement positif (récompense à la drogue) et négatif (soulagement lié au stress). Le rôle du GLP-1 ou de l'insuline ne sont pas encore établies mais, si action il y a, elle passerait probablement par une modulation de l'activité dopaminergique.

B. L'hypothèse de l'addiction à l'alimentation

a) Généralités et prévalence

La revue « Journal of Inebriety », l'une des premières revues sur l'addiction publiée entre 1876 et 1914, fait mention dans certains numéros d'addiction au chocolat et à certains aliments stimulants consommés en cas de fatigue. Clouston écrit dans un article de 1890 que « lorsqu'un cerveau a été dépendant de certains boissons ou aliments stimulants pour se restaurer lorsqu'il est épuisé, il s'installe un craving intense et irrésistible pour ces boissons ou aliments stimulants lorsque des états de fatigue se présentent à nouveau ». Dans les années 1930, certains psychanalystes comme Mosche Wulff décrivent l'alimentation excessive comme une forme d'addiction et utilisent le terme « d'addiction alimentaire » qu'ils analysent comme l'introjection érotique d'un objet oral.

Il faut attendre 1956 et les travaux de Theron Randolph pour voir apparaître pour la première fois le terme d'addiction alimentaire dans la littérature scientifique. Il la décrivait comme « une sensibilité importante à un ou plusieurs aliments chez une personne produisant des symptômes similaires à ceux rencontrés dans les processus addictifs. » Pour Theron Randolph, contrairement à ce qui est décrit actuellement, les aliments les plus associés à l'addiction à l'alimentation sont des aliments de base, fréquemment consommés comme le blé, la farine, les œufs, le lait, les pommes de terre.

Dans les années 1960 et 1970, alors qu'il n'y a que peu de publications scientifiques sur le sujet, des organisations d'entraide, calquées sur le modèle des alcooliques anonymes se développent. Par exemple le groupe des « outremangeurs anonymes » ou « Overeaters Anonymous » en anglais est fondé en 1960. Cette association existe encore aujourd'hui, elle est présente dans 80 pays et propose des réunions et programmes d'entraide utilisant la méthode des 12 étapes des alcooliques anonymes.

C'est à partir des années 2000 que les recherches et publications augmentent considérablement en lien avec le développement de l'imagerie fonctionnelle par résonance magnétique qui permet d'étudier les bases neurobiologiques du concept de l'addiction alimentaire. On observe un nouveau bond dans les publications depuis 2009, suite au

développement par Gearhardt et al. (10) d'une échelle d'évaluation de l'addiction alimentaire : la Yale Food Addiction Scale. Cette évolution est représentée dans la Figure 7.

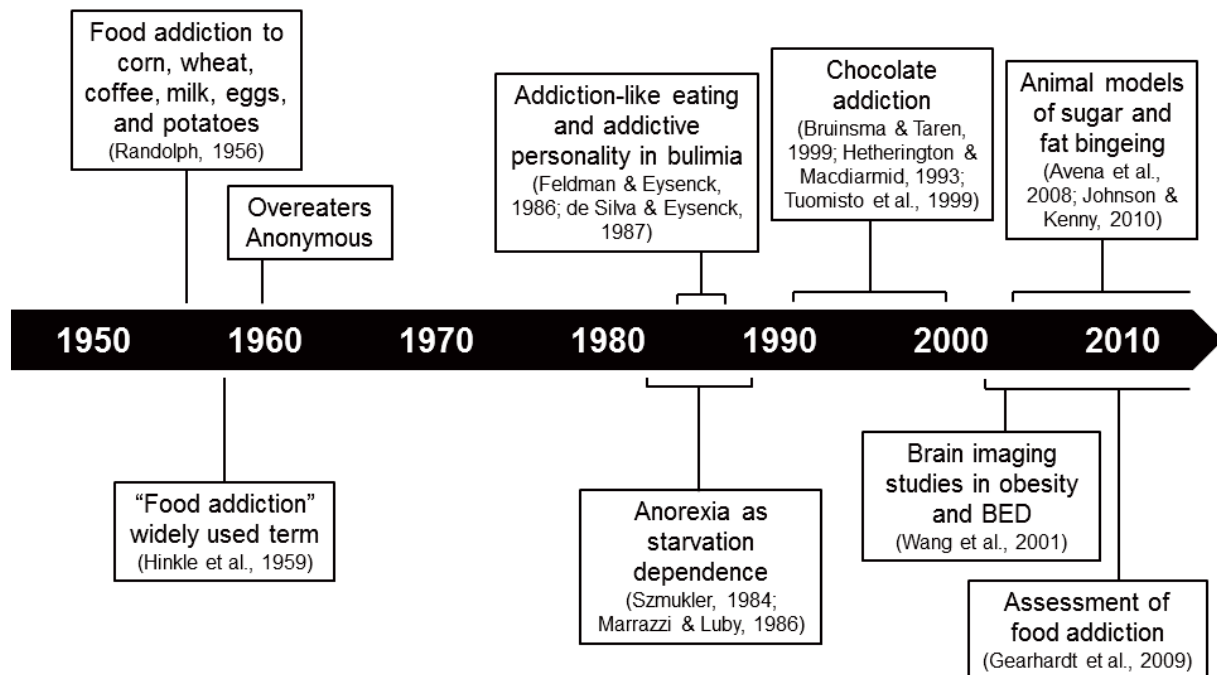


Figure 7 : Représentation de l'évolution chronologique du concept d'addiction à l'alimentation d'après Meule A. (324).

De nombreuses revues de la littérature ont tenté d'éclairer ce concept (17,325–328). Les défenseurs du concept de « food addiction » soutiennent qu'il existe suffisamment de preuves scientifiques pour montrer que la consommation de certains aliments hypercaloriques/palatables produit des réponses neuronales similaires à celles observées dans les addictions, ce qui, dans une certaine mesure, confirme l'hypothèse selon laquelle certains types d'obésité sont liés à une dépendance alimentaire (329–332). Comme l'a résumé récemment Lennerz et al, suite à une revue de littérature, il existe trois axes de similitudes avec l'addiction aux substances, sur lesquels se fondent le concept d'addiction alimentaire (333) :

- des réponses comportementales à certains aliments ou types d'alimentations similaires aux drogues,
- la régulation de la prise alimentaire repose en partie sur des circuits neurobiologiques similaires à ceux sur lesquels agissent les drogues,
- les individus souffrant d'obésité ou d'addiction ont des profils d'activation cérébrale similaires

D'autres groupes, au contraire, sont plus prudents vis-à-vis du concept de « food addiction », affirmant qu'il n'existe jusqu'à présent pas suffisamment de preuves pour confirmer l'existence d'une entité diagnostique indépendante de l'obésité et que certaines des données clé observées chez les animaux n'ont pas été encore reproduites chez l'homme (334,335).

Un autre courant actuel est de dire que la notion de « food addiction » est incorrecte, car il pourrait s'agir d'une addiction comportementale plus qu'un trouble de l'usage des substances (la nourriture). Le terme alors proposé est celui de « eating addiction » et la recherche s'oriente alors plus vers l'identification de similarités avec les autres addictions comportementales (335–337). D'autres auteurs proposent le terme de trouble de l'usage des aliments « food use disorder » pour se rapprocher des nouvelles classifications du DSM-5 (338).

Enfin, le dernier groupe est celui des détracteurs de la « food addiction ». Ils défendent une position plus extrême et doutent même de l'existence de processus addictifs sous-jacents à ces perturbations de l'alimentation (339,340). Leur argument le plus fréquemment reporté est que l'alimentation est par définition un processus basé sur le liking et le wanting et qu'il ne sert à rien de « médicaliser » les perturbations de l'attribution du liking ou le défaut d'inhibition du wanting (340).

Bien que cette controverse puisse alimenter en soi une thèse, nous nous consacrerons ici à synthétiser les mécanismes addictifs potentiels déjà identifiés dans l'addiction à l'alimentation. Le choix de la formulation addiction à l'alimentation, en français, nous permet de nous extraire en partie de ce débat, puisqu'elle recouvre à la fois la notion de comportement et de substance. Il est d'ailleurs intéressant de rappeler ici que ce même débat a eu lieu pour la cigarette avant de conclure qu'il existait deux composantes : une substance, la nicotine, et un comportement, la gestuelle du fumeur. Les ressemblances seraient d'ailleurs assez fortes entre les deux addictions (341). De plus, comme le démontre les travaux menés par le Pr Billieux et son équipe, il est juste de considérer comme possible la question de l'addiction comportementale, si on considère surtout la question de la détresse psychologique et/ou de l'impact fonctionnel qui en résultent, et non uniquement du concept de dépendance « pharmacologique » et donc de la tolérance / sevrage (342).

L'addiction à l'alimentation, telle que basée sur l'échelle YFAS, est rare chez les participants ayant une alimentation saine ou un poids normal : 2 à 12 % (343–346). Sa prévalence serait bien plus élevée chez les sujets souffrant d'obésité, allant de 18 à 24 % et encore plus lorsqu'existe un trouble du comportement alimentaire de type boulimie ou hyperphagie boulimique, avec des chiffres annoncés allant jusqu'à 70 % - 95 % (337,347,348). Dans l'obésité elle toucherait surtout les femmes, tandis que dans les populations TCA le sexe ratio serait de 1 : 1 (337,347).

b) Mécanismes impliqués spécifiquement dans l'addiction à l'alimentation

Comme nous l'avons vu, la régulation hédonique joue un rôle clé dans la prise alimentaire amenant rapidement à des études explorant cet aspect, notamment en IRMf. Les profils d'activation cérébrale chez des sujets souffrant d'addiction alimentaire ou d'obésité ont été comparés avec les profils d'activation cérébrale des sujets souffrant d'addiction à d'autres substances, montrant de nombreuses similarités. Cependant si les données chez l'animal sont nombreuses, leur extrapolation à l'homme reste controversée. Nous nous intéresserons principalement aux études réalisées chez l'homme, et si possible en différenciant bien obésité avec et sans addiction à l'alimentation (voire sans obésité).

Altération de la réponse dopaminergique

Les sujets souffrant d'obésité présenteraient une diminution de l'activation du striatum dorsal et de la réponse dopaminergique à la suite de la consommation d'aliments palatables par rapport aux sujets normopondéraux. Cette hypo réactivité aux récompenses alimentaires serait liée à une diminution de la densité des récepteurs D2 striataux (349,350). D'autres études tendent à confirmer ces résultats et montrent une plus faible disponibilité des récepteurs D2 dans le striatum par rapport aux sujets contrôles. Cette faible disponibilité des récepteurs D2 pourrait être associée à une perception de récompense moindre chez ces sujets, nécessitant un seuil plus important pour ressentir une même récompense (par exemple palatabilité plus importante ou quantité plus importante) que chez les sujets contrôles (351–353). Cette faible disponibilité des récepteurs D2 dans le striatum, constituant un « déficit de récompense », peut constituer une vulnérabilité initiale aux addictions et/ou s'accroître avec l'altération du système de la récompense lors du développement d'une addiction.

Gearhardt et al. ont étudié le profil d'activation cérébrale de sujets souffrant d'addiction à l'alimentation et retrouvent une activation cérébrale plus importante du cortex cingulaire antérieur, du cortex orbito frontal médial, du cortex préfrontal dorso latéral et de l'amygdale lors de l'anticipation d'une récompense, alors qu'ils présentent une activation du cortex orbito frontal latéral moins importante lors de la consommation de nourriture (329). Ces résultats suggèrent l'augmentation de l'anticipation d'une récompense alimentaire associée à une diminution de la satisfaction suite à la consommation d'aliments palatables pouvant favoriser l'hyperphagie et la prise de poids. Ces constats neurobiologiques se retrouvent plus fréquemment chez les sujets ayant l'allèle Taq A1 du récepteur D2 de la dopamine associé à un hypofonctionnement du système de récompense (354).

Ces résultats viennent conforter l'hypothèse d'un déficit du système de récompense à l'origine d'une hyperphagie par mécanisme de compensation. Ces mécanismes sont également évoqués chez les sujets souffrant de trouble de l'usage de substances (cf « I.A.c) Mécanismes physiopathologiques impliqués »). Malheureusement l'hyperstimulation du système de récompense va renforcer son déficit de fonctionnement. Ce phénomène est à l'origine du cercle vicieux de l'addiction avec l'observation d'une tolérance et d'une augmentation des doses ou des comportements.

[Craving alimentaire et craving pour une substance](#)

Pelchat et al. ont été parmi les premiers à étudier le craving alimentaire en IRMf (355). Dans une étude de 2004, des sujets sains ont été soumis à un régime alimentaire monotone pendant un jour et demi. À la suite de cela, on leur a demandé d'imaginer leur aliment préféré puis la boisson du régime monotone. L'imagination de l'aliment préféré dans de telles conditions est associée à un sentiment de craving ainsi qu'à l'activation de régions cérébrales spécifiques (le noyau caudé, l'hippocampe et l'insula). Ces régions cérébrales sont également impliquées dans le craving pour d'autres substances addictives, ce qui suggère comme le soulignent les auteurs des mécanismes neuronaux communs pour tous les cravings (355).

Depuis, plusieurs études de neuroimagerie ont comparé les profils d'activation neuronale de sujets obèses par rapport à des sujets de poids normal en réponse à des stimuli alimentaires. Brooks et al ont réalisé une méta-analyse sur ce sujet en 2013, incluant 10 études avec un total de 126 sujets souffrant d'obésité et 129 sujets contrôles. Lors de la présentation d'images alimentaires, les sujets souffrant d'obésité en comparaison des sujets de poids normal

ont une activation plus importante du cortex préfrontal dorsomédial gauche, du gyrus parahippocampique droit, du gyrus précentral droit, et du cortex cingulaire antérieur droit. Ils ont en revanche une activation moins importante du cortex préfrontal dorsolatéral gauche et du cortex insulaire gauche. Ces résultats montrent que les sujets obèses ont une activation plus importante des régions préfrontales impliquées dans le processus d'évaluation cognitive des stimuli annonçant une récompense et dans les régions impliquées dans la mémoire explicite (des stimuli et de la récompense). Ils ont en revanche une activation moins importante des régions préfrontales impliquées dans le contrôle cognitif inhibiteur et dans la perception intéroceptive des sensations corporelles. Ainsi, l'association d'un contrôle inhibiteur plus faible et d'une hyposensibilité aux signaux de satiété pourrait favoriser les consommations alimentaires excessives (356). Ces données montrent bien la difficulté à identifier l'origine des perturbations, qui se retrouvent être assez similaire entre obésité et addiction à l'alimentation.

Comme nous l'avons vu précédemment, un hypofonctionnement des régions préfrontales, impliquées dans le contrôle inhibiteur, associées à une augmentation de l'anticipation de la récompense et des stimuli associés se retrouvent également chez les sujets souffrant de troubles de l'usage de substance. De même, l'implication du cortex préfrontal dorsolatéral dans l'expérience du craving a été mise en évidence dans différentes études en neuroimagerie fonctionnelle aussi bien dans le craving alimentaire que pour le tabac (357), l'alcool (358) ou la cocaïne (270).

Gearhardt et al. ont testé l'hypothèse selon laquelle les résultats à la YFAS seraient corrélés à des images d'activations en IRMf similaires à celles observées chez les personnes présentant des addictions à des substances. Les participants ayant une importante addiction alimentaire selon les résultats de la YFAS présentent une hyper activation du cortex préfrontal dorsolatéral et du striatum lors de l'anticipation d'une récompense alimentaire ainsi qu'une diminution de l'activation du cortex orbito frontal suite à la consommation d'aliments palatables (347). Ces résultats rejoignent le constat de l'association d'une augmentation de l'anticipation d'une récompense à une diminution de la satisfaction après la prise alimentaire déjà évoquée.

Atteintes cognitives

Dans l'ensemble, les données neurocognitives indiquent que les personnes obèses et toxicomanes sont généralement caractérisées par une prise de décision plus impulsive et un biais d'attention en réponse à des signaux de drogue ou de nourriture. En outre, l'obésité est généralement associée à une altération de la flexibilité cognitive et à un contrôle inhibiteur médiocre (332,359).

Pour ce qui est de la question spécifique de l'addiction à l'alimentation, Steward et al. ont récemment montré qu'en termes de prise de décision, mesurée par l'Iowa Gambling Task, la sévérité de l'addiction à l'alimentation dans le groupe de patient souffrant d'obésité était corrélée à une performance globale moins bonne, suggérant qu'un déficit dans la prise de décisions adaptatives pourrait être sous-tendu par une symptomatologie addictive chez certaines personnes atteintes d'obésité (360). Ils ont également montré une association entre les niveaux de sévérité de la dépendance alimentaire et la baisse des capacités d'attention chez les personnes souffrant d'obésité (plus d'omissions au Continuous Performance Task que ceux sans dépendance alimentaire) (360).

Implications hormonales

Chez l'homme, peu d'études sont disponibles en ce qui concerne les différences hormonales entre sujets avec et sans addiction à l'alimentation et un vrai travail de recherche est à fournir en ce sens (326).

Pedram et Sun, en 2014, ont montré des différences entre les taux d'amyline, de prolactine, de TNF-Alpha et de thyrostimuline entre des patients souffrant d'obésité avec ou sans addiction à l'alimentation (361). Ils ne retrouvaient par ailleurs aucune différence entre les groupes pour les neuropeptides, la leptine, l'insuline, la ghréline ou le GLP-1 (361).

Chao et al., en 2017, ont étudié l'importance de certaines hormones sur le craving alimentaire. Ils ont montré qu'après ajustement sur les covariables potentielles, les individus avec une ghréline totale de base plus élevée avaient un craving alimentaire significativement plus élevé à 6 mois (362). Cependant cette étude a été réalisée chez des sujets normopondéraux et sains, sans dépistage de l'addiction à l'alimentation.

Concernant l'insuline, ou l'insulinorésistance, aucune étude n'a étudié les différences entre une population avec ou sans addiction à l'alimentation et une population. Caravaggio et al. soulignent cependant son intérêt dans une étude parue en 2015. Ils ont alors montré que chez les individus en bonne santé, une diminution de la sensibilité à l'insuline était liée à une diminution de la dopamine endogène au niveau des récepteurs de la dopamine D2/3 dans le striatum ventral (363).

Pour ce qui est du CRF, de l'orexine, du PYY et du NPY, aucune étude chez l'homme et dans l'addiction à l'alimentation n'est disponible sur pubmed.

En quelques mots :

L'addiction à l'alimentation, telle que basée sur l'échelle YFAS, est rare chez les personnes de poids normal. Elle serait presque multipliée par 10 chez les patients souffrant d'obésité, introduisant des confusions fréquentes entre obésité et addiction à l'alimentation.

De façon assez similaire aux troubles de l'usage des substances, le profil d'activation cérébrale de sujets souffrant d'addiction à l'alimentation montre une activation cérébrale plus importante du cortex cingulaire antérieur, du cortex orbito frontal médial, du cortex préfrontal dorso latéral et de l'amygdale lors de l'anticipation d'une récompense. Il semble également exister un hypofonctionnement des régions préfrontales, impliquées dans le contrôle inhibiteur. Cependant des données assez similaires sont retrouvées dans l'obésité, ce qui nous montre bien la difficulté à identifier l'origine des perturbations entre obésité et addiction à l'alimentation.

Sur le plan cognitif, il semble que la sévérité de l'addiction à l'alimentation soit corrélée à des atteintes plus importantes des fonctions cognitives (flexibilité et contrôle inhibiteur).

Sur le plan neuroendocrinien, le peu de données disponibles chez l'homme, alors qu'en apparence nombreuses chez l'animal, souligne l'absolue nécessité d'explorer plus avant les facteurs biologiques et hormonaux associés à l'addiction à l'alimentation.

C. En résumé

Les troubles de l'usage des substances bénéficient depuis 2013 d'une nouvelle classification. Bien que pouvant apparaître instables dans leurs définitions et classifications les addictions aux produits (ou comportementales) bénéficient aujourd'hui d'un certain nombre d'hypothèses solides quant à leur physiopathologie.

Les dysfonctionnements du système de la récompense, et notamment des circuits dopaminergiques, sont centraux dans les addictions. Cependant la perturbation de ce système est nécessaire, mais pas suffisante pour générer un trouble de l'usage des substances. Des perturbations des processus cognitifs d'attention, de flexibilité et surtout de contrôle inhibiteur sont également indispensables.

L'addiction à l'alimentation se cherche encore dans sa définition, voire dans sa « réalité ». Principalement étudié par les données animales, ce concept manque cruellement de données chez l'homme. En effet, hormis une littérature relativement abondante sur le liking et wanting, les données actuelles sont encore relativement pauvres, notamment pour ce qui est des processus cognitifs et hormonaux mis en jeu chez les patients souffrant d'addiction à l'alimentation.

Une démarche par analogie, comparant les processus déjà identifiés dans les addictions en général à ceux observables dans l'addiction à l'alimentation, semble donc une piste d'exploration pertinente, voire indispensable.

OBJECTIFS DU TRAVAIL

Parmi les différentes hypothèses scientifiques en lien avec les mécanismes physiopathologiques de l'obésité, une semble occuper le devant de la scène : l'addiction à l'alimentation. En effet, la suralimentation, objectivable chez une proportion importante de sujets obèses, partagerait des similarités avec les troubles de l'usage des substances (8). Bien que ce concept soit ancien, il manque encore de preuve de sa validité chez l'homme.

La prise alimentaire physiologique peut être modélisée sous la forme d'intra et d'inter régulations de 3 systèmes : homéostatique, hédonique et cognitif. Chacun des effecteurs principaux de ces différents systèmes semble à même de piloter les réactions de son propre système, mais aussi de moduler le fonctionnement des autres systèmes.

Le système de la récompense, notamment le « Liking / Wanting », a majoritairement été considéré comme jouant un rôle central d'interfaçage entre les différents systèmes de contrôles. Il en découle assez logiquement, qu'un parallèle a rapidement été fait entre les modèles de la prise alimentaire et des troubles de l'usage des substances, ces derniers reposant sur de fortes perturbations du système de la récompense.

Les mécanismes impliqués au niveau cérébral dans les addictions, notamment les structures anatomiques et les mécanismes neuronaux sont de mieux en mieux compris et font l'objet d'une littérature abondante. La perturbation du système de la récompense apparaît nécessaire au développement des addictions, mais n'est pas, en soit, suffisante. L'association de perturbations des processus cognitifs d'attention, de flexibilité et surtout de contrôle inhibiteur sont également indispensables.

L'étude des données disponibles dans l'addiction à l'alimentation montrent que les recherches actuelles portent principalement sur les mécanismes en lien avec le système de la récompense (notamment le Liking/Wanting), moins sur les processus cognitifs en jeu et quasiment pas sur les mécanismes hormonaux associés.

Nous nous proposons, dans le cadre de cette thèse d'appliquer une démarche par analogie/transposition. Nous regarderons en quoi certaines données sur les troubles de l'usage des substances peuvent contribuer à explorer les mécanismes de perturbation du comportement alimentaire dans les obésités sévères et si possible étayer l'hypothèse de l'addiction à l'alimentation.

Pour cela nous présenterons deux protocoles expérimentaux, leurs méthodologies, leurs résultats et, le cas échéant, les publications qui en découlent.

Le premier des protocoles consiste en une étude de cohorte comparant des patients souffrant d'obésité, avec ou sans addiction à l'alimentation. Nous explorerons ainsi les aspects anamnestiques, comportementaux, métaboliques et hormonaux entre ces deux populations. Une attention particulière sera portée à la désinhibition alimentaire, via le score obtenu à la Binge Eating Scale (échelle de dépistage de l'hyperphagie boulimique). Nous tenterons également, au travers de cette étude, de proposer un test de dépistage rapide du risque d'addiction à l'alimentation.

Le deuxième protocole porte sur une étude des potentiels évoqués cognitifs dans une population de patients souffrant d'obésité avec ou sans désinhibition alimentaire, comparé à un groupe contrôle. L'analyse des résultats obtenus lors de la réalisation de ce protocole nous a conduit à la rédaction de deux publications. La première porte sur l'importance du phénomène de biais attentionnel et du contrôle inhibiteur dans l'obésité, mais surtout dans la désinhibition alimentaire. La seconde porte sur l'intérêt de la ghréline comme marqueur de risque de désinhibition alimentaire et de trouble du comportement alimentaire dans une population à risque.

PREMIÈRE ÉTUDE

DESCRIPTION ÉTUDE 1

I. Justification de l'étude

L'addiction à l'alimentation pourrait contribuer à un phénotype particulier parmi les patients souffrant d'obésité. Selon certaines publications, les sujets souffrant d'obésité et ayant une addiction à l'alimentation auraient des paramètres métaboliques plus sévères. Par ailleurs, il semble assez logique de constater qu'en population générale, les sujets avec addiction à l'alimentation présentent un IMC plus élevé et des apports macronutritionnels quotidiens très différents (364). Pedram et al. rapportent en 2013 que les sujets souffrant d'obésité et d'addiction à l'alimentation seraient 11,7 kg plus lourds que ceux sans addiction à l'alimentation, 4,6 points d'IMC de plus et 8,2 % de graisse corporelle en plus (365). Cependant, dans une étude publiée deux ans plus tard, ils ne rapportent plus de différence de sévérité, que ce soit sur le plan de l'IMC ou des principaux marqueurs métaboliques (361). Cette dernière étude est d'ailleurs la seule dont nous disposons qui compare différents marqueurs hormonaux chez des patients avec ou sans addiction à l'alimentation.

La littérature actuelle nous apprend que les patients avec addiction à l'alimentation présenteraient également des comorbidités psychiatriques plus fréquentes et plus sévères (366–370). Cependant ces études ont principalement été réalisées dans des sous-populations particulières (pré-chirurgie bariatrique, diabète de type 2, troubles du comportement alimentaire...).

Les données actuelles ne permettent pas de conclure quant à l'impact du diagnostic d'addiction à l'alimentation sur la sévérité de l'obésité, les complications psychiatriques associées et les modifications possibles des profils hormonaux.

En raison du peu de données disponibles dans la littérature, nous avons donc voulu examiner la question des comorbidités psychiatriques et de la sévérité de l'obésité lorsqu'une addiction à l'alimentation est présente dans une population plus générale de patient souffrant d'obésité.

II. Hypothèse et objectifs

A. Hypothèse de recherche

Notre hypothèse principale est que dans une population de sujets obèses sévères, la présence d'une addiction alimentaire serait associée à une plus grande sévérité de l'obésité, ainsi qu'à plus de comorbidités psychiatriques et somatiques.

B. Objectif principal

L'objectif principal de notre étude est de vérifier si l'addiction à l'alimentation dans une population de patients souffrant d'obésité sévère et hospitalisés en service d'endocrinologie, est associée à des comorbidités psychiatriques plus importantes (état anxieux et dépressif, mesuré par l'HAD ; hyperphagie boulimique, mesurée par la BES ; comorbidités psychiatriques déclarées et traitements psychotropes associés).

C. Objectifs secondaires

Les objectifs secondaires de notre étude sont d'étudier l'impact de l'addiction à l'alimentation sur :

- la sévérité métabolique de l'obésité,
- les facteurs déclenchants de la prise de poids
- les comorbidités somatiques associées
- les paramètres biologiques.
- les habitudes et les comportements alimentaires associés,
- le niveau et la motivation pour l'activité physique.

Compte tenu de l'importance du nombre de paramètres mesurés dans cette étude, nous avons souhaité déterminer si certains d'entre eux étaient particulièrement associés au diagnostic d'addiction à l'alimentation chez le sujet souffrant d'obésité, afin de les utiliser de manière prédictive. En effet, la YFAS comprend 25 items et un système de scoring, limitant son utilisation en dépistage de routine de consultation. Notre démarche a donc été de déterminer si certains paramètres simples étaient sensibles pour le dépistage et pouvaient amener à la réalisation de l'auto-questionnaire YFAS de manière ciblée.

III. Matériel et Méthode

A. Population

Les sujets de cette étude sont les patients hospitalisés dans le service d'endocrinologie A, au Centre Hospitalier Lyon Sud (Centre Intégré et Spécialisé de l'Obésité des Hospices Civils de Lyon), pour une évaluation et une prise en charge d'une obésité sévère en hospitalisation de semaine, entre le 15 janvier 2017 et le 15 janvier 2018.

Les patients sont adressés sur le Centre Intégré et Spécialisé de l'Obésité par leur médecin traitant ou un médecin spécialiste (endocrinologue, chirurgien...), qui remplit un formulaire de demande de prise en charge envoyé directement au Centre Intégré et Spécialisé de l'Obésité des HCL (disponible en [Annexe 4](#)). Les patients sont ensuite orientés avec les données de la fiche de demande sur différentes modalités de prise en charge (réorientation sur d'autres structures, hospitalisation de jour, hospitalisation de semaine...).

Les critères de prise en charge en hospitalisation de semaine, qui sont donc les critères d'inclusions dans l'étude, sont des patients entre 18 et 70 ans,

- ayant un IMC compris entre 35 et 45 kg/m² associé à une pathologie « sévère » ou au moins 2 comorbidités de l'obésité,
- ou bien à un IMC entre 45 et 60 kg/m²,
- ou en cas d'IMC supérieur à 35 kg/m² et d'antécédent de chirurgie de l'obésité.

Seront exclues de l'étude, les patients n'ayant pas répondu au questionnaire pré-hospitalisation et les patients ayant exprimé un refus d'utilisation de leurs données anonymisées.

B. Design de l'étude

Les patients sont convoqués en hospitalisation programmée pour une évaluation médicale complète d'une obésité sévère ou morbide.

a) Questionnaire de pré-hospitalisation

Avant leur hospitalisation, il est demandé aux patients de remplir un questionnaire en ligne, le questionnaire « Do-It » afin de compléter les informations pouvant être pertinentes dans la prise en charge de leur obésité et de préparer leur hospitalisation (disponible en [Annexe 5](#)). Celui-ci comprend 152 questions qui s'intéressent à différents domaines.

Le questionnaire comporte des questions générales, démographiques et anthropométriques (13 questions).

Il reprend également l'histoire pondérale, avec l'âge de début de la prise de poids, les facteurs déclenchants de la prise de poids, le poids maximal et l'âge auquel il a été atteint, ainsi que la tendance de la courbe de poids depuis 6 mois (5 questions).

Des questions concernent les prises en charge antérieures visant la perte de poids : régime personnel, prise en charge médicale et diététique, prise en charge chirurgicale) (6 questions).

Le questionnaire « Do-It » comporte également des questions sur l'existence d'un suivi médical pour différentes pathologies, notamment les complications les plus fréquentes de l'obésité : diabète, dyslipidémie, HTA ; syndrome d'apnée du sommeil, gonalgie ou lombalgie, problèmes cardiaques, maladies du foie, des reins, problèmes psychologiques ou TCA (10 questions).

Des questions concernent l'évaluation de l'activité physique au moyen de l'auto questionnaire de Ricci Gagnon complété par des questions ciblant le comportement sédentaire : score d'écran et score de sédentarité totale évaluant le temps par jour devant un écran et en position assise respectivement. Le score de Ricci Gagnon est un auto questionnaire d'évaluation de l'activité physique, publié par J.Ricci et L.Gagnon au Canada. Il comprend 7 questions sur les activités physiques de loisirs et les activités physiques quotidiennes et au travail auxquelles s'ajoutent les 2 questions sur le comportement sédentaire. Les résultats vont de 9 à 45, et permettent de différencier les sujets classés en inactifs, actifs ou très actifs (disponible en [Annexe 6](#)).

Le questionnaire comparant également l'évaluation de la motivation au moyen du stade de Prochaska. Le cycle de Prochaska décrit les étapes d'un changement de comportement, développé par Prochaska et DiClemente (371,372). Il s'agit d'un modèle transthéorique utilisé dans le cadre de l'entretien motivationnel et dans les prises en charge en addictologie.

L'évaluation des habitudes et des comportements alimentaires est réalisée au moyen du questionnaire de Lehmann et Golay (disponible en [Annexe 7](#)). Ce questionnaire, élaboré par A. Golay, T. Lehmann et S. Jacquemet en 1999 propose une évaluation de la consommation, les habitudes et le comportement alimentaire favorisant le surpoids (373). Il s'agit d'un questionnaire à destination des professionnels de santé afin de dépister des habitudes alimentaires ou des troubles du comportement alimentaire qui entretiennent ou favorisent le surpoids. Il comporte 44 questions réparties en 5 modules :

Module 1 : l'équilibre alimentaire (répartition des repas, consommation de fruits, légumes, féculents), 8 questions (questions 4, 8, 11, 18, 25, 28, 31, 37)

Module 2 : les excès alimentaires (graisses, sucre, alcool) 9 questions (questions 2, 6, 13, 14, 20, 36, 39, 41, 42).

Module 3 : les comportements alimentaires de type compulsifs (recherche les facteurs déclencheurs de comportements alimentaires compulsif de type émotionnels ou alimentaires, et aborde la notion de satiété), 10 questions (questions 1, 3, 7, 9, 10, 16, 17, 19, 30, 35)

Module 4 : la composante sociale de l'alimentation (met en évidence les déterminants sociaux de l'alimentation tels que le restaurant, les sollicitations repas de fête) 8 questions (questions 5, 15, 23, 26, 29, 32, 42,44).

Module 5 : l'hygiène de vie globale (recherche les habitudes et modes de vie associés à l'alimentation : stress, activité physique, soins corporels), 9 questions (questions 12, 21, 22, 24, 27, 33, 34, 38, 40).

Les résultats permettent d'obtenir un score global et un score pour chaque module. Un score total ou un sous-score $\leq 25^{\text{ème}}$ percentile définit l'absence d'anomalie patentes du comportement alimentaire, un score le $26^{\text{ème}}$ et le $75^{\text{ème}}$ percentile définit un risque faible d'anomalies du comportement alimentaire ou pour la dimension en question. Enfin, un score supérieur au $75^{\text{ème}}$ percentile définit un risque élevé d'anomalie du comportement alimentaire ou du sous score.

Enfin, le questionnaire « Do-It » comprend une évaluation de l'état émotionnel au moyen de l'échelle Hospital Anxiety and depression scale (HAD). L'échelle HAD a été publiée en 1983 par Zigmond et Snaith (374). Il s'agit d'un auto-questionnaire de 14 items. La moitié des questions explorent la dimension dépressive tandis que l'autre moitié se rapportent à l'anxiété. Les résultats peuvent atteindre 21 points maximum pour chaque dimension. Des résultats inférieurs à 8 dans une dimension témoignent de l'absence d'état anxieux ou dépressif, entre 8 et 10 d'un doute sur un état anxieux ou dépressif et au-delà de 10 d'un état anxieux ou dépressif certain.

b) Bilans au cours de l'hospitalisation

L'évaluation au cours de l'hospitalisation comprend différents bilans, nous détaillerons ceux que nous avons exploités dans le cadre de cette étude. L'hospitalisation permet d'évaluer la sévérité métabolique de l'obésité, ses comorbidités et d'orienter la prise en charge. Des mesures anthropométriques, biologiques sont réalisées. D'autres mesures sont aussi effectuées comme le taux de masse grasse par impedancemétrie, ou la dépense énergétique de repos par calorimétrie (non exploitées dans ce travail).

Les patients bénéficient également d'un entretien diététique avec notamment une évaluation de l'estimation de l'apport calorique journalier par les patients. (rappel des 24h).

c) Les auto-questionnaires alimentaires

Des auto questionnaires à la recherche de comportements alimentaires pathologiques sont renseignés par les patients.

[La Yale Food Addiction Scale \(YFAS\)](#)

La présence d'une addiction alimentaire a été évaluée à l'aide de la version française de l'échelle YFAS. Comme nous l'avons vu, la YFAS développée par Gearhardt et al. en 2009, est l'outil diagnostique le plus utilisé de l'addiction alimentaire (10). Cet auto questionnaire comprend 25 items évaluant les comportements alimentaires présentant des similarités avec les critères de dépendance à des substances du DSM IV R. Le diagnostic de l'addiction alimentaire

nécessite la présence d'une souffrance significative associée à la présence d'au moins 3 symptômes correspondant à 3 critères de dépendance à des substances du DSM IV R.

La Binge Eating Scale (BES) :

La Binge Eating Scale, est un instrument d'auto-évaluation de 16 items développé par Gormally et al en 1982 pour déterminer la présence d'une hyperphagie boulimique chez les sujets obèses (375). Les items permettent d'évaluer à la fois les manifestations comportementales et les sentiments ou les cognitions entourant un épisode d'hyperphagie boulimique (disponible en Annexe 8).

Pour chaque item, le sujet doit choisir la formulation qui correspond le mieux à ce qu'il ressent de sa situation actuelle, avec l'obtention d'un score entre 0 et 3 ou entre 0 et 2 pour chacun des items. La somme des scores de chaque item donne un score total allant de 0 à 46. Ainsi, le score peut être utilisé de manière dimensionnelle (plus le score est élevé, plus le niveau d'hyperphagie est sévère), ou bien de manière catégorielle : un score supérieur ou égal à 18 témoigne d'une hyperphagie boulimique significative, et représente donc le score diagnostique seuil.

Elle peut être utilisée comme outil de dépistage, d'évaluation de la sévérité ou de suivi du trouble. Cette échelle représente un outil fiable et valide pour dépister ce trouble chez des patients obèses candidats à la chirurgie bariatrique. Les travaux de Hood et al ont démontré en effet qu'elle permet d'identifier correctement 78% des sujets souffrant d'hyperphagie boulimiques dans ces populations d'obèses (376). D'autres travaux ont permis de confirmer la bonne sensibilité de la BES pour diagnostiquer l'hyperphagie boulimique (377,378). La version française de la BES a été validée par les travaux de Brunault et al en population clinique et non clinique. Ces travaux ont montré que la version française présente des propriétés psychométriques proches de la version originale avec une bonne consistance interne et une bonne validité de construit vis-à-vis des comportements boulimiques, faisant de cette échelle un outil utile et validé pour dépister et évaluer l'hyperphagie boulimique chez les sujets obèses (379).

d) Traitements actuels

Nous avons recueilli les traitements reçus par les patients selon leur ordonnance au moment de leur hospitalisation. Nous avons retenu pour cette étude seulement les traitements psychotropes.

e) Bilan des comorbidités somatiques associées

Dans le cadre de cette étude, nous avons recueilli les résultats de l'échelle de somnolence d'Epworth (voir annexe 10). L'échelle de somnolence d'Epworth est un auto questionnaire qui évalue la somnolence subjective. La somme des réponses aux 8 questions donnent un score total de 0 à 24. En dessous de 8, il n'y a pas de dette de sommeil, entre 9 et 14, il existe un déficit de sommeil et lorsque le score est supérieur à 15, il existe des signes de somnolence diurne excessive.

Nous avons également consigné les diagnostics de syndrome d'apnée du sommeil et de diabète établis par dépistage au cours de l'hospitalisation. Nous avons également recueilli les comorbidités somatiques déclarées lors du questionnaire de préadmission (hypercholestérolémie, maladie rénale, pathologie hépatique, hypertension artérielle, maladie cardiaque, pathologie ostéoarticulaire).

f) Bilan biologique

Un bilan biologique est réalisé au cours de l'hospitalisation. Dans le cadre de cette étude, nous avons conservé les données suivantes :

- le bilan glucidique : glycémie à jeun, HbA1c, insulïnémie
- le bilan lipidique : cholestérol total, LDL cholestérol, HDL cholestérol, rapport cholestérol total/HDL et triglycérides.
- le bilan hépatique (ASAT, ALAT, GGT).
- l'albumine, pré-albumine
- le bilan inflammatoire : CRP
- la leptine sérique
- la 25 OH Vitamine D2 et D3.

D'autres évaluations sont réalisées au cours de cette hospitalisation que nous n'avons pas exploitées dans le cadre de cette étude.

C. Aspects éthiques

Les données de cette étude ont été recueillies par consultation de dossiers médicaux uniquement. Nous nous sommes assurés auprès du secrétariat du service d'hospitalisation des patients de cette étude, de l'envoi d'une lettre d'information et de non opposition des patients, conformément aux conditions prévues par la loi Jardé modifiée en novembre 2016, dans le cadre de recherches non interventionnelles que représente cette étude sur des données rétrospectives de pratique clinique courante.

D. Analyses statistiques

Les données ont été analysées avec le logiciel SPSS Software 19.0®. Les valeurs sont exprimées comme des moyennes plus ou moins écarts-types ou des effectif et pourcentage. La répartition normale des valeurs a été vérifiée graphiquement et par le test de Shapiro-Wilk. Les différences entre les groupes ont été évaluées par le test T de Student (ou de Mann Withney en cas de données non normales) pour les données quantitatives et par le test de Khi 2 (ou le test exact de Fischer) pour les données qualitatives. Des analyses de corrélations partielles ont également été réalisés avec ajustement sur le sexe et l'IMC (variables connues pour influencer un nombre important de paramètres biologiques).

En ce qui concerne la détermination des variables discriminantes pour le dépistage de l'addiction alimentaire dans une population de sujets obèses, nous avons utilisé un logiciel de data mining, le logiciel Orange Data Mining® pour explorer les données.

RÉSULTATS ÉTUDE 1

Pour plus de clarté nous diviserons la présentation des résultats en 3 sous parties :

- la première partie correspond à l'étude de la population ayant répondu au questionnaire « Do-It ». Cette partie tente de répondre à l'objectif principal de notre étude. Elle a fait l'objet d'un travail d'encadrement d'une thèse de DES de Psychiatrie.

-la deuxième partie correspond à l'analyse des paramètres métaboliques et biologiques chez les patients souffrant d'obésité et d'addiction à l'alimentation

- la troisième partie, correspond à l'établissement d'une forme de test de dépistage rapide de l'addiction à l'alimentation, sur le modèle du SCOFF (questionnaire de dépistage des TCA (380,381)).

I. Analyse sur la base du questionnaire DO-IT

A. Population de l'étude

Pour cette partie des résultats, sur 320 patients hospitalisés en hospitalisation de semaine au cours de l'année 2017, 144 patients ont été exclus du fait de l'absence du questionnaire pré hospitalisation. La population étudiée pour cette partie est donc constituée des 176 sujets restants.

La prévalence de l'addiction alimentaire dans notre population de sujets obèses, définie par un score positif à la YFAS, est de 25,5% (n=45), 28% (n=49) avaient un score > 18 à la BES (donc fortement en faveur du diagnostic d'hyperphagie boulimique). Enfin, 17% (n=30) présentaient une addiction à l'alimentation et une hyperphagie boulimique (score positif à la YFAS et score BES > 18).

Notre population est constituée d'une majorité de sujets de sexe féminin (70,4%), avec un âge moyen de 45 ans. Les participants avec ou sans addiction alimentaire ne sont pas différents au niveau de l'âge moyen et du sexe. On ne retrouve pas de différence significative en ce qui concerne les mesures liées à l'obésité telles que l'IMC, le tour de taille et le pourcentage de masse grasse entre les deux groupes.

Les sujets ayant une addiction alimentaire ont une estimation de leur apport calorique journalier significativement plus élevée que les sujets sans addiction alimentaire ($p < 0,001$).

Les résultats sont présentés dans le Tableau 2.

	Sans Addiction (n=131) Moyenne (écart -type) ou Nombre (%)	Avec Addiction (n=45) Moyenne (écart -type) ou Nombre (%)	p
Age	46,55 (13,946)	42,93 (11,278)	0,085
Sexe Feminin	90 (68,7%)	34 (75,5%)	0,473
IMC (kg/m²)	45,96 (7,36)	44,59 (5,27)	0,252
Tour de taille (cm) (n=134)	130,43 (19,93)	127,83 (26,1)	0,541
Masse grasse (%) (n=162)	50,58 (7,56)	49,14 (7,50)	0,284
Apports caloriques estimés (kcal) (n=159)	2416 (562)	2942 (707)	<0,001

Tableau 2 : Caractéristiques générales de la population ayant répondu au questionnaire Do-It

B. Comorbidités psychiatriques

Les sujets avec addiction alimentaire ont de manière significative plus de trouble de type hyperphagie boulimique associé (score de BES > 18) que les sujets sans addiction à l'alimentation (66,7% vs 14,4% respectivement, $p < 0,001$). De plus, le score BES moyen est environ 2 fois plus élevé chez les sujets avec addiction à l'alimentation que chez les sujets sans (score moyen de 20,87 versus 10,15 respectivement, $p < 0,001$).

Les sujets avec addiction alimentaire ont également des comorbidités anxieuses et dépressives plus fréquentes et plus sévères (mesurées par l'échelle HAD). Le risque de syndrome anxio dépressif selon la catégorisation de l'HAD est positive chez 91% des sujets avec addiction alimentaire et 75,4% des sujets sans addiction alimentaire ($p = 0,0036$). Le score HAD moyen est de 19,51 (écart type = 5,97) chez les sujets avec addiction alimentaire et de 14,57 (écart type = 6,85) chez les sujets sans addiction alimentaire ($p < 0,001$).

Les sujets avec addiction alimentaire évaluent leur état de santé et leur moral de manière significativement plus négative. En effet, 35,6% des sujets avec addiction alimentaire évaluent leur état de santé comme « mauvais », contre 7,7% des sujets sans addiction alimentaire ($p = 0,002$). Les sujets avec addiction alimentaire évaluent leur moral comme « mauvais » dans 33,3% des cas et comme « bon » dans 20% des cas, alors que 13,8% des sujets sans addiction alimentaire évaluent leur moral comme « mauvais » et 56,9% comme « bon » ($p < 0,001$).

Cependant, les deux groupes ne présentent pas de différences significatives en ce qui concerne le niveau de prise en charge déclaré des comorbidités psychiatriques (dépression ou TCA), ni au niveau des traitements psychotropes prescrit. (cf Tableau 3).

C. Facteurs déclenchants de la prise de poids

Parmi les facteurs déclenchants de la prise de poids étudiés dans cette étude, les deux groupes diffèrent significativement uniquement en ce qui concerne l'arrêt du tabac (cf Tableau 4).

En effet, chez 28,9% des sujets avec addiction alimentaire, l'arrêt du tabac a été un facteur déclenchant de la prise de poids, alors qu'il n'est présent que chez 9,2% des sujets sans addiction alimentaire ($p=0,007$).

Les difficultés psychiques, professionnelles ou familiales comme déclencheur de la prise de poids ne semblent pas différer entre les deux groupes. De même pour les causes médicales (grossesses, contraception, ménopause, arrêt de travail), ou l'arrêt du sport.

	Sans Addiction	Avec Addiction	p
	Moyenne (écart -type) ou Nombre (%)	Moyenne (écart -type) ou Nombre (%)	
Binge Eating Scale	(n=131)	(n=45)	
Score Total	10,15 (7,22)	20,87 (7,34)	<0,001
Risque + (> 18)	19 (14,4%)	30 (66,7%)	<0,001
Humeur et Anxiété	(n= 65)	(n= 45)	
Score HAD	14,57 (5,97)	19,51 (6,86)	<0,001
Risque + (> 8)	49 (75,4%)	41 (91,1%)	0,036
Suivi médical en cours	(n= 65)	(n= 45)	
Pour dépression	11 (16,9%)	11 (24,4%)	0,332
Pour TCA	2 (3,1%)	4 (8,9%)	0,187
Auto-perception de l'état de santé (Score sur 9)	(n= 65)	(n= 45)	
Mauvais (<4)	5 (7,7%)	16 (35,6%)	0,002
Intermédiaire (4-5)	33 (50,8%)	20 (44,4%)	
Bon (>5)	27 (41,5%)	9 (20,0%)	
Auto-perception du "moral" (Score sur 9)	(n= 65)	(n= 45)	
Mauvais (<4)	9 (13,8%)	15 (33,3%)	<0,001
Intermédiaire (4-5)	19 (29,2%)	21 (46,7%)	
Bon (>5)	37 (56,9%)	9 (20%)	
Traitements psychotropes	(n=131)	(n=45)	
Antidépresseurs	18 (13,7%)	9 (20,0%)	0,315
Anxiolytiques	18 (13,7%)	6 (13,3%)	0,945
Autres*	10 (7,6%)	4 (8,9%)	0,756

* Autres = thymorégulateurs et neuroleptiques (test réalisé = Test exact de Fisher)

Tableau 3 : Comparaison des comorbidités psychiatriques évaluées, déclarées et prises en charge.

	Sans Addiction	Avec Addiction	p
	Nombre (%)	Nombre (%)	
	(n= 65)	(n= 45)	
Grossesse	17 (26,2%)	15 (33,3%)	0,415
Pillule	15 (23,1%)	7 (15,6%)	0,332
Ménopause	4 (6,2%)	5 (11,1%)	0,351
Dépression, difficultés psychologiques	18 (27,7%)	19 (42,2%)	0,113
Difficultés familiales, divorce, deuil	30 (46,2%)	22 (48,9%)	0,778
Difficultés ou changement professionnel	7 (10,8%)	9 (20,0%)	0,177
Prise de médicaments	14 (21,5%)	11 (24,4%)	0,721
Arrêt du tabac	6 (9,2%)	13 (28,9%)	0,007
Arrêt du sport	18 (27,7%)	9 (20,0%)	0,357
Maldie/accident	8 (12,3%)	10 (22,2%)	0,167
Autre	23 (35,4%)	9 (20%)	0,081

Tableau 4 : Facteurs déclenchants de la prise de poids évoqués spontanément par les patients, différence entre les groupes avec ou sans addiction à l'alimentation.

D. Habitudes et comportements alimentaires

Les sujets avec addiction à l'alimentation présentent de manière significative plus de d'habitudes et de comportements alimentaires pathologiques favorisant le surpoids. Le score global moyen du questionnaire de Golay est de 65,04 chez les sujets avec addiction à l'alimentation et de 55,52 chez les sujets sans ($p < 0,001$). Parmi les sujets avec addiction à l'alimentation, 55,6% ont un risque élevé de présenter des comportements alimentaires pathologiques favorisant le surpoids, alors qu'ils sont 29,2% parmi les sujets sans addiction à l'alimentation ($p = 0,003$).

Les deux groupes ne diffèrent pas en ce qui concerne le score moyen d'excès alimentaire ($p = 0,16$). Cependant, lorsque l'on regarde la stratification en risque, on retrouve une différence significative avec plus de risques de consommation de produits hautement palatable dans le groupe addiction à l'alimentation, puisque moins d'un tiers des sujets avec addiction ne présentent pas de risque d'excès alimentaire alors qu'ils sont plus de la moitié dans le groupe sans addiction (respectivement 27,7% vs 52,3% ; $p = 0,047$).

Les comportements alimentaires de type compulsif sont significativement plus fréquents chez les sujets avec addiction à l'alimentation que ce soit au niveau des scores moyen ou du niveau de risque. En effet, 46,7% des sujets avec addiction à l'alimentation ont un risque élevé de comportement alimentaire de type compulsif contre 10,8% des sujets sans addiction alimentaire ($p < 0,001$).

Les sujets avec addiction à l'alimentation ont également une composante sociale de l'alimentation plus importante. En effet, 55,6% des sujets avec addiction à l'alimentation présentent un risque élevé d'avoir une composante sociale de l'alimentation forte, alors qu'ils sont 41,9% parmi les sujets sans addiction alimentaire ($p = 0,003$).

Le score moyen d'hygiène de vie global est plus élevé, donc risque plus élevés de moins bonne hygiène de vie, chez les sujets avec addiction à l'alimentation que chez les sujets sans (14,67 versus 13,29 respectivement, $p = 0,008$).

Les résultats sont présentés dans le Tableau 6.

E. Comorbidités somatiques

Dans notre population, les sujets avec addiction à l'alimentation ne déclarent pas présenter plus de comorbidités somatiques que les patients sans addiction à l'alimentation, sauf pour les complications ostéo-articulaires. Les scores d'Epworth ne diffèrent pas significativement entre les deux groupes (cf Tableau 7).

F. Activité physique

Les deux groupes ne sont pas différents en ce qui concerne le niveau d'activité physique et la motivation pour la pratique d'une activité physique. Le niveau de sédentarité et le temps passé devant les écrans ne diffèrent pas non plus significativement entre les deux groupes. Les résultats sont présentés dans le Tableau 5.

	Sans Addiction Moyenne (écart -type) (n = 65)	Avec Addiction Moyenne (écart -type) (n = 45)	p
Score d'écran	2,71 (1,33)	2,31 (1,22)	0,11
Score de sédentarité	2,49 (1,54)	2,27 (1,38)	0,43
Score de Ricci Gagnon	18,06(8,775)	15,73 (6,78)	0,14
Stade de Prochaska	(n = 64)	(n = 44)	
Précontemplatif/contemplatif	15 (23,4)	17 (38,6%)	0,19
Décision	18 (28,1%)	11 (25%)	
Action	6 (9,4%)	6 (13,6%)	
Maintien/Rechute	25 (39,1%)	10 (22,7%)	

Tableau 5 : Comparaison du niveau de sédentarité, du temps passé devant les écrans, du niveau d'activité physique

	Sans Addiction Moyenne (écart -type) ou Nombre (%) (n = 65)	Avec Addiction Moyenne (écart -type) ou Nombre (%) (n = 45)	p
Excès alimentaires	8,57 (3,50)	10,07 (2,57)	0,16
Absence	34 (52,3%)	13 (27,7%)	0,05
Risque faible	19 (29,2%)	18 (40,0%)	
Risque élevé	12 (18,5%)	14 (31,1%)	
Comportements compulsifs	11,42 (3,90)	16,38 (4,381)	<0,001
Absence ou risque faible	58 (89,2%)	24 (53,3%)	<0,001
Risque élevé	7 (10,8%)	21 (46,7%)	
Composante sociale	10,52 (3,08)	12,82 (3,29)	<0,001
Absence ou risque faible	47 (72,3%)	20 (44,4%)	0,010
Risque élevé	18 (41,9%)	25 (55,6%)	
Hygiène de vie globale	13,29 (2,511)	14,67 (2,74)	0,01
Absence	22 (33,8%)	8 (17,8%)	0,06
Risque faible ou élevé	43 (66,2%)	37 (82,2%)	
Score global	55,52 (10,43)	65,04 (8,77)	<0,001
Absence	15 (23,1%)	2 (4,4%)	0,01
Risque faible	31 (47,7%)	17 (37,8%)	
Risque élevé	19 (29,2%)	26 (57,6%)	

Tableau 6 : Comparaison entre les deux groupes des résultats aux questionnaire de Golay sur les habitudes et comportements alimentaires

	Sans Addiction Moyenne (écart -type) ou Nombre (%)	Avec Addiction Moyenne (écart -type) ou Nombre (%)	p
Comorbidités "mesurées"			
Diabète	(n=130)	(n=45)	
Diabète Type 2	42 (32,1%)	12 (26,7%)	0,49
SAOS	(n=109)	(n=38)	
Présence SAOS	87 (79,8%)	31 (81,6%)	0,81
Score d'Epworth	(n=96)	(n=37)	
Score total	6,88 (4,482)	8,41 (3,975)	0,71
Comorbidités déclarées			
Hypercholestérolémie	(n=65)	(n=45)	
	13 (20%)	6 (13,3%)	0,36
Maladie rénale	5 (7,7%)	2 (4,4%)	0,69*
Pathologie hépatique	3 (4,6%)	5 (11,1%)	0,27*
Hypertension artérielle	21 (32,3%)	11 (24,4%)	0,372
Maladie cardiaque	8 (12,3%)	4 (8,9%)	0,76*
Pathologie ostéoarticulaire	21 (32,3%)	22 (48,9%)	0,08

* = test exact de Fisher

Tableau 7 : Comparaison entre les deux groupes des taux de comorbidités somatiques déclarées et du score d'Epworth.

II. Marqueurs biologiques et corrélations

A. Analyse des variables et de la distribution

Pour cette partie n'ont été conservés que les patients pour lesquels l'ensemble des valeurs biologiques étaient disponibles, soit 153 patients (15 patients avec plus de 50% des résultats manquants, parmi les 161 restants 3 n'avaient pas d'HbA1c, de CRP, de leptine et d'insulinémie et 7 n'avaient pas de leptine et d'insulinémie).

La distribution, la dispersion des variables et les valeurs extrêmes ont été observées pour chacune des variables considérées. L'observation des données pour la glycémie à jeun a montré une série de valeurs aberrantes (glycémie > 20 mmol.L⁻¹) chez presque 20% des patients de même pour la pré albumine avec des valeurs supérieures à 1. Il s'agit ici probablement d'un problème de positionnement de la virgule lors de l'extraction des données depuis le serveur de la biologie. Dans le doute, nous avons exclu ces variables (notamment du fait d'une perte d'informations limitée par la présence de l'HbA1c, l'insulinémie et l'albumine).

La normalité des données a été vérifiée graphiquement (Q-Q plot) et à l'aide du test de Shapiro-Wilk. Seule l'albumine semble présenter une distribution normale et présente un p=0,140. Les autres variables ont toutes un p < 0,05 au test de Shapiro-Wilk (cf Tableau 8). Nous utiliserons donc des tests non paramétriques pour la suite de l'analyse.

	Shapiro-Wilk		
	Statistique	ddl	Signification
HbA1c	,676	153	,000
Insuline	,586	153	,000
Leptine sérique	,453	153	,000
CRP	,856	153	,000
Cholestérol total	,982	153	,046
LDL cholestérol	,971	153	,003
HDL	,709	153	,000
Triglycerides	,894	153	,000
Cholestérol total / HDL	,975	153	,007
ASAT	,692	153	,000
ALAT	,641	153	,000
GGT	,709	153	,000
Albumine	,986	153	,140
Vitamine D	,939	153	,000

Tableau 8 : Résultats du test de normalité de Shapiro-Wilk concernant les variables biologiques d'intérêts

B. Résultats de la comparaison des moyennes intergroupes

Les résultats obtenus aux Test-U de Mann-Whitney (ou au Test T de Student pour l'Albumine) sont présentés dans le Tableau 9. Les seules différences significatives sont observées pour les scores à la Binge Eating Scale et pour l'estimation des apports caloriques ingérés (comme déjà retrouvé sur l'ensemble de la cohorte, cf I.A Population de l'étude).

	Sans Addiction (n=114)		Avec Addiction (n=39)		p
	Moyenne	Ecart-Type	Moyenne	Ecart-Type	
Population					
Age	46,3	14,27	43,49	11,74	0,26
Sexe Feminin	68,5 % (n=78)		77% (n=30)		0,42*
BMI	45,79	7,164	44,45	4,995	0,39
% Masse Grasse	50,5	7,53	50,1	5,78	0,53
Tour de taille	130	19,7	126	26,9	0,78
Modalités alimentaires					
Score BES	10,3	7,36	21,0	7,63	<0,001
Apports Caloriques	2437	591,44	2874	720,84	0,004
Paramètres biologiques					
HbA1c	6,1	1,38	5,9	0,96	0,69
Insuline	27,4	20,42	27,3	31,90	0,16
Leptine	67,2	65,09	54,8	23,05	0,26
CRP	5,6	4,13	5,0	1,17	0,83
Cholestérol total	5,22	1,024	5,03	1,17	0,41
LDL cholestérol	3,28	0,896	3,21	0,97	0,71
HDL	1,24	0,420	1,12	0,23	0,14
Triglycerides	1,62	0,695	1,50	0,73	0,27
Cholestérol Total / HDL	4,49	1,18	4,55	1,02	0,7
ASAT	31	17,9	29	11,02	0,87
ALAT	36	30,1	38	34,03	0,25
GGT	46	39,7	43	31,31	0,9
Albumine	41,41	3,124	41,44	3,393	0,99
Vitamine D	41,3	19,67	36,0	13,51	0,24

* = Test de Chi-2

Tableau 9 : Comparaison des paramètres biologiques entre les groupes avec et sans addiction à l'alimentation.

C. Analyses de corrélations pour le score BES

Nous avons ensuite voulu voir si certains paramètres biologiques pouvaient être corrélés à la désinhibition alimentaire (ou en tout cas au risque d'hyperphagie boulimique, mesuré par le score BES) et ceci dans la population générale de la cohorte et spécifiquement dans chaque sous population : avec et sans addiction à l'alimentation (cf Tableau 10). Nous avons pour cela réalisé une analyse de corrélation partielle, en prenant l'IMC et l'âge comme variables de contrôles.

Bien que ne pouvant permettre d'élaborer en soi des conclusions fiables, ces analyses de corrélations laissent apparaître que c'est seulement dans le groupe avec addiction à l'alimentation que l'on retrouve une corrélation négative entre le score à l'échelle BES et l'insulinémie ($r = -0,372$; $p < 0,05$).

	Corrélations																													
	HbA1c		Insuline		Leptine		CRP		Vitamine D		Cholestérol Total		LDL cholestérol		HDL		Cholestérol Total / HDL		Triglycerides		ASAT		ALAT		GGT		Albumine			
	Coef.	p	Coef.	p	Coef.	p	Coef.	p	Coef.	p	Coef.	p	Coef.	p	Coef.	p	Coef.	p	Coef.	p	Coef.	p	Coef.	p	Coef.	p	Coef.	p	Coef.	p
Population générale (n=114)																														
Score BES	-,054	,51	-,138	,09	,005	,95	-,077	,35	-,092	,26	-,062	,45	-,037	,65	-,078	,34	-,016	,85	-,068	,41	-,058	,48	-,033	,69	-,065	,43	-,012	,89		
Sans addiction à l'alimentation (n=114)																														
Score BES	-,022	,82	-,037	,70	,058	,54	-,109	,25	-,056	,56	-,092	,33	-,082	,39	-,021	,83	-,080	,40	-,097	,31	,036	,70	,047	,62	-,011	,91	-,052	,59		
Avec addiction à l'alimentation (n=39)																														
Score BES	-,112	,51	-,372	,02	,084	,62	,166	,33	,079	,64	,129	,45	,123	,47	,010	,95	,108	,52	,103	,54	-,321	,06	-,281	,09	-,251	,13	,058	,73		

Tableau 10 : Corrélations entre les scores à la BES et les différents paramètres biologique pour les populations de la cohorte (totale, sans et avec addiction)

III. Vers un test de dépistage rapide de l'addiction à l'alimentation

A. Identification des paramètres discriminants

La première étape a été de rechercher les paramètres les plus discriminants entre les catégories de patients obèses avec et sans addiction à l'alimentation (définis par la YFAS). Ces résultats sont présentés dans la Figure 8 sous la forme d'un classement des paramètres apportant le plus d'information (*information gain*, *gain ratio* et facteur *Gini*) pour discriminer les 2 catégories de sujets. Nous constatons que le score à l'échelle de boulimie (BES) est le paramètre le plus utile pour identifier les patients porteurs d'addiction alimentaire, devant les items « Je mange pour oublier mes problèmes », « je mange davantage lorsque je suis seul », « je mange lorsque je suis contrarié », le score de la composante « comportement compulsif » du questionnaire de Golay, l'apport calorique quotidien estimé et l'item « je consomme des douceurs (chocolat, viennoiseries...) ».

	#	Info. gain	Gain ratio	Gini
Score BES		0.252	0.126	0.143
Je mange pour oublier mes problème... parfois=1; souvent=2; toujours=		0.105	0.056	0.065
Je mange davantage lorsque je suis ...; parfois=1; souvent=2; toujours=		0.102	0.054	0.060
Je mange lorsque je suis contrarié ...0; parfois=1; souvent=2; toujours=		0.082	0.042	0.050
Comportement alimentaire de type compulsif (score)		0.079	0.040	0.049
apports caloriques estimés		0.079	0.039	0.049
Je consomme des douceurs (chocola.../sem=1; >3/sem=2; ts les jours=		0.071	0.044	0.046
Comportement alimentaire de type ...es du comportement alimentaire:		0.066	0.055	0.038
Score global		0.065	0.032	0.039
score d'Epworth		0.056	0.028	0.032
Comment considérez-vous la gestion d...0 pour très facile et satisfaisan		0.055	0.029	0.035
Comment définiriez-vous votre alime...uilibrée à 10 pour très équilibrée		0.053	0.027	0.034
Au restaurant, à la cafétéria, je cho...=0; parfois=1; souvent=2; toujours=		0.051	0.031	0.032
La publicité alimentaire à la télévis...=0; parfois=1; souvent=2; toujours=		0.048	0.034	0.030
Quelles sont les obstacles, difficulté...tivité physique = 3 , santé finance:		0.047	0.024	0.031
Vous diriez globalement que votre ét...our très mauvais à 10 pour très b		0.047	0.025	0.030
Il m'est difficile de résister lorsqu...=0; parfois=1; souvent=2; toujours=		0.044	0.024	0.027
Au restaurant, je prends une entrée ...0; parfois=1; souvent=2; toujours=		0.044	0.023	0.028
Comment définiriez-vous votre forme physique actuellement ? (don		0.044	0.023	0.029
Je prends une collation l'après-midi...0; parfois=1; souvent=2; toujours=		0.043	0.023	0.026
Je bois des limonades, des sodas (j...<3/sem=1; >3/sem=2; ts les jours=		0.043	0.025	0.026
Je me réjouis d'avance à l'idée de fai...ins qu'avant : 2; autant qu'avant :		0.041	0.023	0.026
Je suis de bonne humeur (jms : 0; parfois : 1; assez svt : 2; tres svt : 3)		0.040	0.026	0.026
ETAT EMOTIONNEL Score		0.040	0.020	0.026
Faites-vous un lien entre votre moral et votre excès de poids ?	2	0.039	0.044	0.023
Du fait de votre excès de poids avez-...fficultés pour lacer vos chaussures	2	0.039	0.039	0.025
Vous diriez globalement que votre m...ur très mauvais à 10 pour très bo		0.038	0.019	0.024
score global (interprétation) : absence = 0, risque = 1, risque élevé = 2		0.037	0.025	0.022
Depuis 6 mois votre poids est (en hausse=+1, stable=0, en baisse=-1)		0.036	0.025	0.024

Figure 8 : Analyse des paramètres les plus discriminants pour séparer les populations obèses avec et sans addiction alimentaire à la YFAS. Classement basé sur l'information gain, le gain ratio et le facteur Gini.

B. Choix de l'algorithme prédictif

Compte tenu des résultats de l'analyse précédente, nous n'avons, dans un premier temps, retenu que le score BES dans notre modélisation de système prédictif de l'addiction alimentaire.

Nous avons testé, en parallèle, les performances de plusieurs algorithmes prédictifs utilisés en intelligence artificielle : la régression logistique, le réseau de neurones artificiels, la classification naïve de Bayes, l'arbre de décision, le méta-algorithme AdaBoost (adaptative boosting), l'algorithme CN2 rule inducer, l'algorithme SVM (Support Vector Machine), la méthode des k plus proches voisins (kNN) et l'algorithme de gradient stochastique (SGD). Ces algorithmes ont été testés en cross-validation (10 fois de suite) avec un échantillon d'apprentissage aléatoire, renouvelé à 10 reprises, représentant 66% de notre population et un échantillon de validation représentant 33% de la population. Les performances de ces algorithmes sont présentées en Figure 9.

Method	AUC	CA	F1	Precision	Recall
Logistic Regression	0.830	0.764	0.660	0.717	0.611
Neural Network	0.830	0.760	0.660	0.705	0.620
Naive Bayes	0.819	0.729	0.667	0.619	0.722
Tree	0.812	0.743	0.644	0.670	0.620
AdaBoost	0.804	0.736	0.631	0.663	0.602
CN2 rule inducer	0.794	0.733	0.617	0.667	0.574
SVM	0.788	0.757	0.650	0.707	0.602
kNN	0.770	0.694	0.611	0.585	0.639
SGD	0.720	0.760	0.639	0.735	0.565
Constant	0.500	0.625	0.000	0.000	0.000

Figure 9 : Performance des algorithmes prédictifs pour prédire la présence d'une addiction alimentaire, en utilisant le score BES comme variable prédictive. (Classement sur l'AUC ROC).

AUC : Area Under the receiver-operating curve. CA : Classification accuracy (proportion des sujets correctement classés). F1 : moyenne harmonique pondérée de la précision et du rappel (recall). Precision : proportion des vrais positifs parmi les classés positifs. Recall : proportion des vrais positifs parmi tous les positifs.

L'AUC de la courbe ROC est > 0.800 pour 5 algorithmes de prédiction, avec une précision de classification entre 74 et 76%. Le paramètre F1 est le plus élevé pour la classification naïve de Bayes.

Nous avons retenu la classification naïve de Bayes comme le meilleur algorithme prédictif de la présence d'une addiction à l'alimentation chez le patient souffrant d'obésité à partir du score BES.

Nous présentons dans la figure suivante la matrice de confusion pour cet algorithme. 72.2% des patients avec addiction alimentaire sont bien prédits comme appartenant à cette classe, avec l'utilisation du score BES (vrais positifs), 26.7% sont faux positifs et 27.8% sont faux négatifs (cf Figure 10).

		Predicted		Σ
		0.0	1.0	
Actual	0.0	73.3 %	26.7 %	180
	1.0	27.8 %	72.2 %	108
Σ		162	126	288

Figure 10 : Matrice de confusion pour la prédiction de l'addiction alimentaire avec la classification naïve de Bayes

C. Choix des items de l'outil prédictif

Enfin, nous avons cherché à construire un outil prédictif simple pour le dépistage de l'addiction à l'alimentation chez le sujet souffrant d'obésité.

En effet, l'échelle BES comprenant 16 items et un système de scoring complexe. Elle n'est pas pertinente d'utilisation en consultation pour un dépistage rapide de l'addiction à l'alimentation (et qui pourrait alors orienterait vers la réalisation de l'auto-questionnaire YFAS). Nous avons donc proposé de retirer de l'analyse le score de l'échelle BES, et de renouveler l'analyse de ranking des paramètres les plus discriminants entre les patients obèses avec et sans addiction à l'alimentation. Nous avons ensuite classé les variables en utilisant le filtre FCBF (Fast Correlation-Based Filter - Lei Yu. ICML-2003), méthode de sélection des

variables les plus pertinentes pour les panels de données à hautes dimensions. Les variables les plus pertinentes sont présentées dans la Figure 11.

	FCBF
Je mange pour oublier mes problème... parfois=1; souvent=2; toujours=	0.165
Je mange davantage lorsque je suis ...; parfois=1; souvent=2; toujours=	0.159
Je consomme des douceurs (chocola.../sem=1; >3/sem=2; ts les jours=	0.119
Comment définiriez-vous votre alime...uilibrée à 10 pour très équilibrée	0.076
Vous diriez globalement que votre ét...our très mauvais à 10 pour très b	0.067
Quelles sont les obstacles, difficulté...tivité physique = 3 , santé finance:	0.067
Je bois des limonades, des sodas (j...<3/sem=1; >3/sem=2; ts les jours=	0.066
Au restaurant, je prends une entrée ...0; parfois=1; souvent=2; toujours=	0.063
Je me réjouis d'avance à l'idée de fai...ins qu'avant : 2; autant qu'avant :	0.061
Fact Declench: ARRET TABAC	0.048
Du fait de votre excès de poids, votr...spect extérieur vous préoccupe-t-	0.044
Fumez-vous ?	0.028
Pensez-vous être capable de changer votre activité physique ?	0.021

Figure 11 : Sélection des données les plus pertinentes pour l'analyse en intelligence artificielle – sélection utilisant le Fast Correlation-Based Filter (FCBF).

Nb : score BES exclu du panel de variables.

Nous proposons de retenir les 3 variables dont le score FCBF est > 0.10 , c'est-à-dire les items « Je mange pour oublier mes problèmes », « Je mange davantage lorsque je suis seul », « Je consomme des douceurs (chocolat, viennoiseries...) ».

D. Construction de l'outil prédictif

Nous avons ensuite utilisé ces 3 variables pour tester les performances de différents algorithmes prédictifs (régression logistique, réseau de neurones artificiels, classification naïve de Bayes, arbre de décision, méta-algorithme AdaBoost, algorithme CN2 rule inducer, algorithme SVM, méthode des k plus proches voisins et algorithme de gradient stochastique). Ces algorithmes ont été testés en cross-validation (10 fois de suite) avec un échantillon d'apprentissage aléatoire, renouvelé à 10 reprises, représentant 66% de notre population et un échantillon de validation représentant 33% de la population. Les performances prédictives de ces algorithmes sont présentées en Figure 12.

Method	AUC	CA	F1	Precision	Recall
Logistic Regression	0.732	0.684	0.413	0.681	0.296
Naive Bayes	0.729	0.694	0.463	0.679	0.352
Tree	0.678	0.694	0.429	0.717	0.306
Neural Network	0.674	0.684	0.413	0.681	0.296
AdaBoost	0.654	0.681	0.418	0.660	0.306
CN2 rule inducer	0.651	0.681	0.403	0.674	0.287
kNN	0.649	0.660	0.372	0.604	0.269
SVM	0.640	0.691	0.440	0.686	0.324
SGD	0.591	0.667	0.400	0.615	0.296
Constant	0.500	0.625	0.000	0.000	0.000

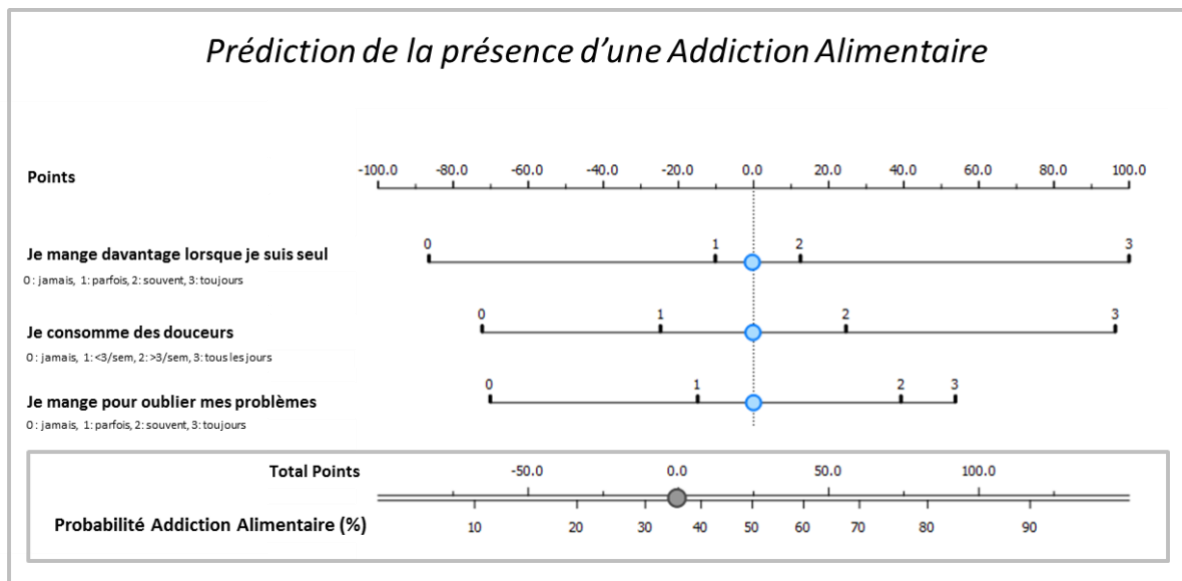
Figure 12 : Performance des algorithmes pour prédire la présence d'une addiction alimentaire,

En utilisant les items « Je mange pour oublier mes problèmes », « Je mange davantage lorsque je suis seul », « Je consomme des douceurs (chocolat, viennoiseries...) ».

Nous constatons que le niveau de performance prédictive des algorithmes est moins bon qu'en utilisant le score BES comme variable, puisque l'AUC ROC la plus élevée est inférieure à 0.800. Deux algorithmes sortent du lot : la régression logistique (AUC : 0.732) et la classification naïve de Bayes (AUC 0.729). Le score F1 est assez bas pour l'ensemble des algorithmes et nous proposons de retenir celui avec le score F1 le plus élevé : la classification naïve de Bayes.

Enfin, à partir de l'algorithme de classification naïve de Bayes, nous proposons la construction d'un outil simple de dépistage de l'addiction alimentaire sous la forme d'un nomogramme. Un nomogramme est un outil graphique de calcul constitué de courbes graduées entre lesquelles on place une règle. Il permet ici la visualisation de la classification naïve de Bayes construite pour la prédiction de l'addiction à l'alimentation. Cet outil est présenté en Figure 13.

A



B

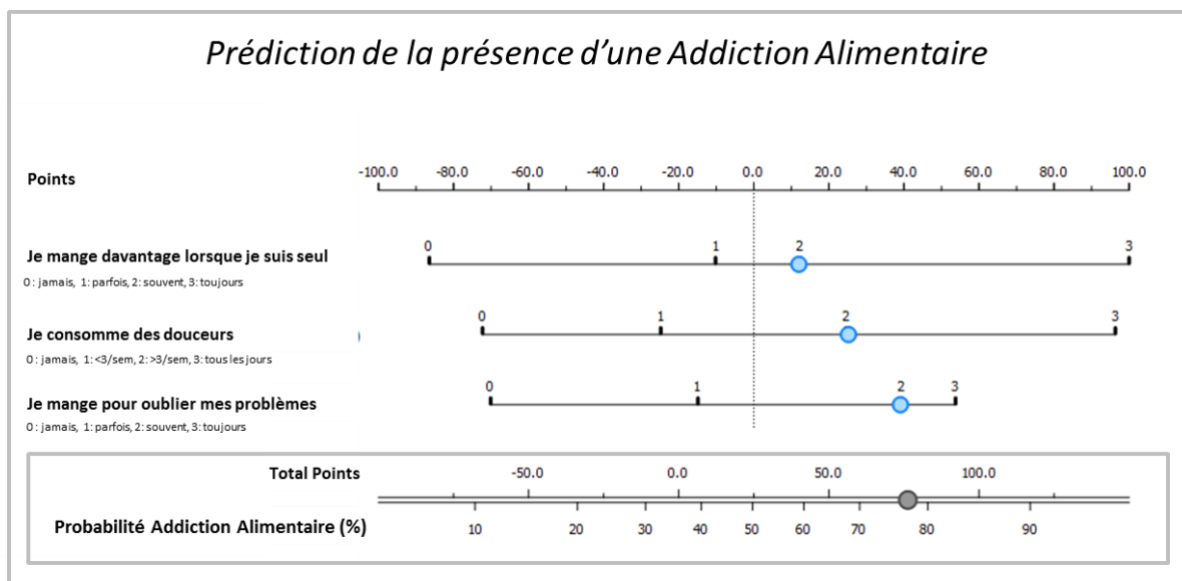


Figure 13 : Nomogramme proposé comme outil de dépistage d'une addiction alimentaire.

Le panel A présente l'outil pour une probabilité d'addiction alimentaire de 0%. Le panel B présente un exemple concret : un patient déclarant manger souvent davantage lorsqu'il est seul, manger souvent pour oublier ses problèmes et consommer plus de 3 fois par semaine des douceurs (chocolat, viennoiseries...) aura une probabilité de présenter une addiction alimentaire de 78%.

Ce nomogramme est présenté comme un possible outil de dépistage rapide, permettant de déterminer la probabilité qu'un patient obèse présente un diagnostic positif d'addiction alimentaire à la YFAS.

Cet outil simple nécessite d'être validé dans d'autres échantillons, afin d'étudier sa pertinence (sensibilité et spécificité) et de déterminer à partir de quel seuil il pourrait être utile de proposer un dépistage approfondi du risque d'addiction à l'alimentation.

IV. Résumé des principaux résultats

Notre objectif principal était de vérifier si l'addiction à l'alimentation est associée dans notre population à des comorbidités psychiatriques plus importantes. Notre hypothèse a donc été vérifiée, puisque les sujets souffrant d'obésité avec addiction à l'alimentation ont un risque anxieux et dépressif plus important et un trouble de l'hyperphagie boulimique plus fréquent que les sujets sans addiction à l'alimentation. Malgré cela, les patients avec addiction à l'alimentation ne déclarent pas plus de suivi pour un trouble psychique, et n'ont pas plus de traitements psychotropes. Nous pouvons faire l'hypothèse que les sujets souffrant d'obésité et d'addiction à l'alimentation ont une santé mentale plus impactée mais ont plus de difficultés à aller vers les soins que les sujets sans addiction à l'alimentation.

Un autre des résultats de notre étude est l'importance de l'arrêt du tabac comme facteur déclenchant de la prise de poids, significativement plus fréquent chez les sujets souffrant d'obésité avec addiction alimentaire. Cela peut s'expliquer par un phénomène de transfert d'addiction. Les sujets ayant une vulnérabilité aux troubles addictifs, à l'arrêt d'un objet de dépendance, peuvent développer une autre dépendance, afin de diminuer les effets du sevrage physique et psychique. Cela renforce l'hypothèse qu'il existerait un sous-groupe de sujets souffrant d'obésité, présentant une prédisposition antérieure aux addictions et chez qui des comportements alimentaires de type addictif participent à la prise de poids.

Nous n'avons pas mis en avant de différences significatives entre les deux groupes en ce qui concerne les paramètres biologiques. Les analyses de corrélation suggèrent que l'insuline pourrait être impliqué dans la désinhibition alimentaire, chez le sujet avec addiction à l'alimentation

La construction d'un outil de dépistage rapide et facile d'utilisation à l'aide de l'identification des paramètres les plus sensibles de cette étude ouvre la possibilité d'un dépistage plus systématisé de l'addiction à l'alimentation chez les sujets obèses, notamment en consultation de médecine, nutrition, endocrinologie. En effet, celui-ci est encore peu réalisé en pratique clinique courante, alors qu'il pourrait conduire à proposer des prises en charges spécifiques plus adaptées.

DEUXIÈME ÉTUDE

DESCRIPTION ÉTUDE 2

I. Rationnel de l'étude

Nous l'avons vue, il est évident que la suralimentation, et l'obésité qui en découle, font intervenir des mécanismes qui outrepassent les besoins énergétiques. Il a très tôt été fait l'hypothèse que la suralimentation, objectivable chez bon nombre de sujets obèses, partage des similarités avec la perte de contrôle et les comportements compulsifs des sujets présentant une addiction aux drogues (8).

Certains patients avec addiction, notamment à l'alcool, présentent des particularités psychopathologiques cognitives identifiables grâce aux potentiels évoqués cognitifs (PECs). Les potentiels évoqués cognitifs, fenêtre sur la cognition, sont d'un intérêt significatif dans le domaine de la vulnérabilité vis-à-vis de l'abus de substance chez l'homme (382).

L'onde P300 (sa latence et son amplitude) est un potentiel évoqué cognitif d'intérêt dans ce domaine. La P300 est un phénomène composite constitué de plusieurs composants : N2, P3a, P3b et la composante négative tardive, dont les latences et les amplitudes donnent des informations sur la rapidité et la qualité des différentes étapes des processus cognitifs de perception et de réponse aux stimuli. Par ailleurs, l'étude de la distribution du voltage de la P300, sur l'ensemble de la boîte crânienne, peut être utilisée pour estimer la réactivité fonctionnelle des systèmes corticaux et sous-corticaux notamment le système dopaminergique. Il y a une large littérature suggérant que l'amplitude de la P300 est associée avec la dépendance alcoolique (383,384).

Ainsi l'onde P300 peut être utilisée comme un marqueur endogène (endophénotype) du risque de vulnérabilité vis-à-vis du mésusage de substances (384–386). Un des générateurs centraux de l'onde P300 est le système dopaminergique sous-cortical (387), incluant en grande partie le système de la récompense. Comme vu précédemment le système dopaminergique joue un rôle clef dans la régulation du comportement alimentaire (cf « I.C Mécanismes de régulation hédonique »).

Il a été mis en évidence des liens entre l'obésité et le système dopaminergique central. Ainsi, il a été montré une activité dopaminergique plus basse dans le cerveau des sujets obèses, associée à une densité réduite en récepteurs dopaminergiques D2 dans les régions striatales, pouvant prédisposer les sujets obèses à une consommation alimentaire excessive (388). La

dopamine étant le médiateur de la récompense et de la motivation, son déficit dans le cerveau de l'obèse pourrait perpétuer un comportement alimentaire pathologique visant à compenser le défaut d'activation de ces circuits. Une telle réduction de l'activité dopaminergique cérébrale a également été identifiée dans le cerveau des sujets présentant une addiction aux drogues, et il a été postulé que la faible densité en récepteur D2 de la dopamine pouvait prédisposer les sujets à rechercher des renforçateurs. Il a été démontré une association entre la faible amplitude de la P300 et une faible densité striatale en récepteurs D2 dopaminergiques (389,390). Ainsi, il pourrait exister une vulnérabilité neurobiologique commune entre l'addiction aux drogues et certains troubles du comportement alimentaire observés chez le sujet obèse. Une faible amplitude de l'onde P300 des PECs pourrait être le marqueur de cette vulnérabilité.

Lors de la rédaction du protocole et de la mise en place de l'étude peu d'articles avaient documenté les liens entre obésité, fonctions cognitives et PECs. Les avancées publiées depuis 2013 seront discutées dans les articles et dans la discussion générale de cette thèse.

Une étude récente a mis en évidence une dysfonction cognitive chez des adultes et des adolescents obèses (391). Tascilar et al. ont réalisé la mesure des PECs provoqués lors d'une épreuve de discrimination auditive (auditory oddball paradigm) chez des adolescents obèses et chez des adolescents de poids normal (391). Chez les enfants obèses, la latence de la P300 était significativement plus longue et son amplitude significativement diminuée par rapport aux enfants de poids normal. Cependant dans cette étude, le phénotypage précis des sujets en termes de comportement alimentaire n'a pas été réalisé et ne permet donc pas de dissocier les effets propres de l'obésité sur les PECs, au-delà des effets des troubles du comportement alimentaire (forte restriction-désinhibition alimentaire) qui lui sont souvent associés. De plus, la fréquence des repas affecte aussi les facteurs hormonaux impliqués dans l'initiation et la fin du repas tel que la ghréline, la leptine ou l'insuline et les liens entre ces différents régulateurs hormonaux périphériques de faim/satiété et les anomalies des PECs présentent aussi un intérêt certain dans le cadre de l'étude des troubles du comportement alimentaire au sein de populations obèses. Ces liens n'avaient alors, à notre connaissance, jamais été étudiés.

II. Hypothèse et objectifs

A. Hypothèse de recherche

L'hypothèse principale de cette étude est que, chez le sujet obèse, les patients avec perturbation du comportement alimentaire, présenteraient des PECs différents des patients souffrant d'obésité sans désinhibition alimentaire, par analogie aux modifications des PECs observées dans les troubles de l'usage des substances, tel que l'alcool.

B. Objectif principal

L'objectif principal de notre étude est donc de montrer des anomalies électrophysiologiques de PECs (diminution de l'amplitude de l'onde P300) entre les sujets présentant une obésité associée à des TCA (forte restriction-désinhibition alimentaire) et les sujets ne présentant pas de TCA, obèses ou non.

C. Objectifs secondaires

Les objectifs secondaires sont d'étudier :

1. la différence de diminution selon les sous-groupes sans TCA
2. la corrélation entre l'amplitude et la latence des ondes étudiées (P300, N2) et le score de désinhibition au TFEQ
3. la corrélation entre l'amplitude et la latence des ondes étudiées et l'IMC
4. la corrélation entre l'amplitude et la latence des ondes étudiées et les paramètres métaboliques (glycémie, insulïnémie, Calcul du HOMA-IR, leptine et ghréline (acylée et non acylée))
5. la corrélation entre l'amplitude et la latence des ondes étudiées et le profil alimentaire (apports caloriques, nombre de repas, fréquence des consommations)

III. Matériel et Méthode

A. Plan de l'étude

L'étude était réalisée chez 90 femmes volontaires réparties en 3 groupes. Les sujets ne pouvaient être inclus dans l'étude qu'après avoir satisfait aux critères d'inclusion et de non inclusion définis ci-dessous.

Chaque sujet avait 2 visites (la durée entre ces deux visites n'excédait pas quinze jours) : une visite d'inclusion et une visite d'exploration électro physiologique de 3h30

B. Définition de la population

a) Critères d'inclusion

Les critères d'inclusion étaient les suivants :

- Sujet apte à comprendre l'information et ayant signé le formulaire de consentement.
- Sujet de sexe féminin
- $18 \text{ ans} \leq \text{Age} \leq 65 \text{ ans}$
- Indice de masse corporelle :
 - Pour le groupe de sujets sains : $18,5 \leq \text{IMC} < 24,5 \text{ kg/m}^2$
 - Pour les groupe de sujets obèses: $\text{IMC} \geq 35 \text{ kg/m}^2$
- Score de désinhibition au TFEQ :
 - ≤ 8 pour les sujets sans troubles du comportement alimentaire
 - > 8 pour les sujets avec troubles du comportement alimentaire
- Poids stable au cours des 3 derniers mois ($\leq 5 \%$ du poids corporel)
- Sujet n'ayant pas de régime alimentaire particulier (végétarien, végétalien etc.) et ayant une activité physique stable depuis 3 mois.
- Absence de pathologie décelable à l'examen clinique et à l'interrogatoire
- Glycémie veineuse $< 7 \text{ mmol/l}$ datant de moins de 3 mois
- Affilié à un régime de sécurité sociale.

b) Critères de non inclusion

Les critères de non inclusion étaient les suivants :

- Patient présentant des conditions médicales ou psychologiques instables qui d'après l'investigateur, pouvaient mener le patient à être non compliant ou non coopératif pendant l'étude ou pouvant compromettre la sécurité ou la participation du patient à l'étude (selon les articles L.1121-6, L.1121-8, L.1121-9 et L1122-1-2 du code de santé publique).
- Non-respect de la période d'exclusion d'une autre étude précisée dans le « fichier National des volontaires ».
- Sujets majeurs sous tutelle.
- Sujets privés de leur liberté par décision judiciaire ou administrative.

Critères de non inclusion médicaux et thérapeutiques :

- Diabète de type 2
- Antécédents de chirurgie bariatrique
- Alcoolisme ou abus ou dépendance à une autre drogue avérée. La consommation de plus de 3 boissons alcoolisées par jour était considérée comme abusive. Une boisson alcoolisée correspond à 30 ml de spiritueux, 120 ml de vin ou 330 ml de bière.
- Tabac \geq 5 cigarettes/ jour au cours des 6 derniers mois
- Score au questionnaire HAD $>$ 11
- Mise en évidence de toute autre anomalie ou pathologie instable ou non traitée d'origine neurologique (dont épilepsie) ou psychiatrique cliniquement significative en dehors de troubles du comportement alimentaire, en accord avec le Diagnostic and Statistical Manual of Mental Disorders (DSM-IV)
- Prise de médicament, dans les deux mois précédant, jugée par l'investigateur comme pouvant interférer avec l'enregistrement des PECs (anti-épileptiques, anti-dépresseurs de toutes classes, anti-Parkinsoniens, agonistes dopaminergiques, traitement pharmacologique du sevrage alcoolique).
- Hypoacousie ou surdité
- Grossesse selon les données de l'interrogatoire
- Claustrophobie

c) Nombre de sujets nécessaires

Dans la littérature, une diminution de 25 % de l'amplitude de l'onde P300 des PECs est considérée comme significative. Cette valeur est concordante avec les données d'une étude préliminaire chez le patient obèse réalisée par les Drs Philippe Cristini et Emmanuel Disse, co-investigateurs de l'étude (amplitude P300 : $13,91 \pm 5,38 \mu\text{V}$ chez le sujet mince vs $9,89 \pm 6,02 \mu\text{V}$ chez le sujet obèse, $p=0,005$) et avec les résultats de l'étude menée chez des adolescents par Tascilar et al. Nous avons donc fait l'hypothèse que la présence de troubles du comportement alimentaire induirait une diminution d'environ 25% de l'amplitude de la P300. Avec une puissance de 80% et un risque alpha de 0,05, en situation bilatérale, le calcul indiquait qu'il faut au moins 26 patients par groupe. Un effectif de 30 sujets avait alors été retenu.

d) Procédure de recrutement

Les sujets ont été recruté majoritairement dans la base de sujets volontaires, parmi les patientes hospitalisées dans le service d'Endocrinologie, Diabétologie et Nutrition du CHLS ou par voie d'affichettes apposées en différents lieux stratégiques (facultés de médecine, hôpitaux, universités). Des annonces ont été diffusé au personnel des hôpitaux, de l'INSERM ou par le biais de newsletters électroniques.

C. Déroulement de l'étude et méthodologie

a) Déroulement de l'essai

L'étude se déroulait sur 1 demi-journée d'exploration. Elle était précédée d'une visite d'inclusion au CRNH, afin de vérifier les critères d'inclusion et de non inclusion, avec un examen médical et la réalisation d'autoquestionnaires (TFEQ et HAD).

La figure ci-dessous décrit le plan de l'étude.

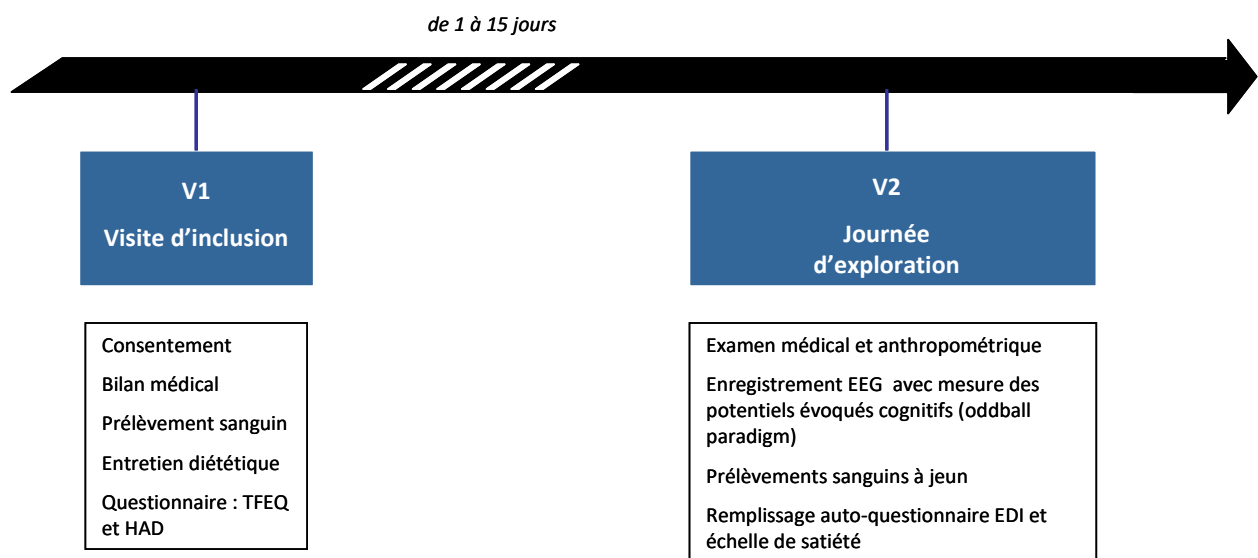


Figure 14 : déroulement de l'étude

b) Méthodologie

Visite d'inclusion V1

Lors de la visite d'inclusion, la volontaire était informée sur les buts, la nature et les risques possibles de l'essai. Après un temps de réflexion suffisant laissé au sujet, l'investigateur devait recueillir son consentement éclairé et signé.

La visite d'inclusion du sujet comportait :

- un temps « médical » comportant un interrogatoire sur les antécédents personnels et familiaux, les traitements médicamenteux en cours ainsi qu'un examen médical

standard (mesure du poids, de la taille, du tour de taille, tour de hanche, et la prise de la tension artérielle et du pouls).

- Un temps diététique : Chaque sujet avait un entretien avec la diététicienne du centre de recherche afin de déterminer ses habitudes alimentaires (type d'alimentation, fréquence et heures des repas)
- Le remplissage des auto-questionnaires TFEQ et HAD

A la suite de cette visite, les critères cliniques d'inclusion et de non-inclusion étaient vérifiés et l'admission définitive du sujet dans l'étude était établie.

Journée d'exploration V2

La demi-journée d'exploration électrophysiologique se déroulait de 7h30 à 11h, le sujet arrivant au centre d'investigation à jeun depuis la veille au soir (20h). Son déroulement est détaillé dans la Figure 15 ci-dessous

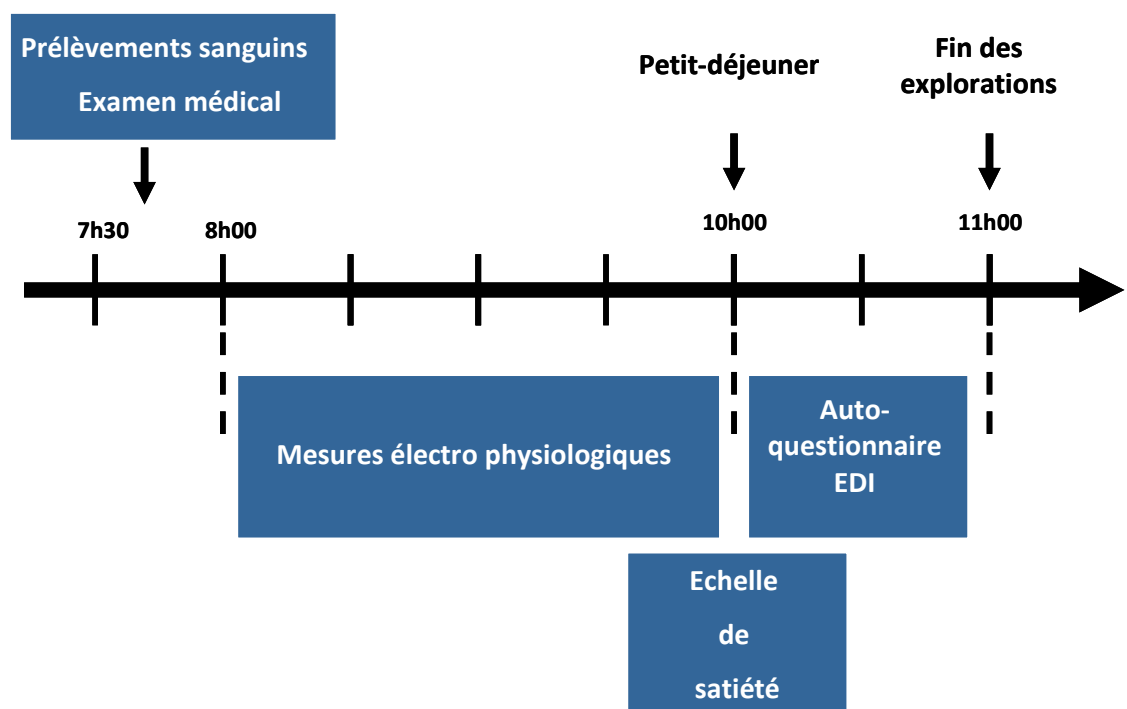


Figure 15 : Déroulement de la demi-journée d'exploration électro physiologique

Recueil des critères cliniques

Les sujets à leur arrivée au centre étaient pesés, une prise de la tension artérielle et du pouls était effectuée.

L'interrogatoire médical recherchait la survenue d'événements médicaux ainsi que la prise de traitements concomitants.

Réalisation des prélèvements sanguins

Une prise de sang d'un volume sanguin égal à 7 ml était réalisée afin de mesurer la glycémie, l'insulinémie ainsi que la concentration plasmatique en ghréline (acylée et non acylée) et en leptine.

Enregistrement et analyse du signal EEG

Le matériel d'enregistrement EEG et d'analyse des PECs était installé dans un local dédié du CRNH-RA, au calme. Les enregistrements se faisaient dans la semi-obscurité. Les sujets étaient confortablement installés jambes relevées en position semi-allongée avec un oreiller, avec la consigne de se détendre tout en gardant les yeux ouverts et immobiles.

Une ceinture thoracique était placée sous les aisselles et le bonnet d'électrodes était ajusté sur le crâne. Le contact entre les électrodes et le crâne était assuré par une pâte de contact.

Des stimulations auditives de deux types différents étaient délivrées par un haut-parleur situé en face du sujet, avec une intensité de 75 dB et une durée de 40 ms. Les stimuli rares ($p=20$), constitués par un son aigu de 2000 Hz, étaient présentés de manière à obtenir 30 essais dépourvus d'artéfacts. Les stimuli fréquents ($p=80$), constitués par des sons plus graves de 800 Hz, étaient présentés de façon à obtenir 120 essais dépourvus d'artéfacts. L'intervalle inter-stimuli était régulier (1000 ms). La tâche consistait à appuyer sur un bouton avec la main droite en réponse aux stimuli les plus rares (tâche de discrimination auditive).

Après le test, un petit-déjeuner était servi aux sujets.

Remplissage de l'auto-questionnaire et de l'échelle de satiété

Chaque sujet remplissait ensuite un auto-questionnaire portant sur le comportement alimentaire, l'Eating Disorder Inventory (EDI) (392), et une l'échelle de satiété.

Conditions générales de l'étude

La veille de chaque journée d'exploration, il était demandé au sujet d'ingérer son dîner et le terminer avant 20h. Ils devaient ensuite rester à jeun jusqu'à la fin des explorations vers 10h00. Il était demandé aux sujets de se laver les cheveux la veille de l'exploration.

D. Critères d'évaluation

a) Critère de jugement principal

Le critère de jugement principal était l'amplitude de l'onde P300 au cours d'une mesure des potentiels évoqués cognitifs provoqués par un paradigme de stimuli non concordant auditifs.

b) Critères de jugement secondaires

Les critères de jugement secondaires étaient :

- Amplitude et latence des ondes N2, P300 sur les dérivations Fz, Cz, Pz.
- Temps de réaction, fausses alarmes et omissions
- Paramètres démographiques et anthropométriques
- Paramètres biologiques :
 - glycémie veineuse,
 - insulinémie et calcul de l'index HOMA-IR,
 - gréline acylée
 - leptine

E. Procédures techniques

a) Enregistrement du signal EEG et mesure des potentiels évoqués cognitifs

L'enregistrement des activités EEG était effectué à l'aide d'électrodes non polarisables explorant la ligne médiane antéropostérieure du scalp selon le système international 10/20 comprenant 19 électrodes (Fp1/2, F3/4, C3/4, P3/4, F7/8, T7/8, P7/8, O1/2, Fz, Cz, Pz) avec

comme référence deux électrodes fixées aux lobules de chacune des oreilles (A1-A2). L'électro-oculogramme (EOG) était également enregistré afin d'éliminer les séquences EEG artéfactées par les mouvements oculaires. Ce rejet s'effectuait de façon automatique sur la base de deux critères :

- Le premier était en relation avec la qualité du tracé EEG : toute dérive qui dépassait 100% de l'amplitude d'une trace EEG de bonne qualité était considérée comme une séquence artéfactée. Le deuxième était en relation avec la qualité des performances : seuls les essais correctement discriminés étaient retenus pour la sommation. Les activités cérébrales qui correspondent à des performances incorrectes telles les stimulations rares omises (omissions) et les stimulations fréquentes retenues (fausses alertes) étaient rejetées.

Les activités EEG étaient amplifiées avec une constante de temps de 1 seconde et traitées avec un filtrage actif portant sur une fréquence de coupure de 33 Hz (atténuation de 30 dB par octave). La vitesse d'échantillonnage était de 256 points/sec et le temps d'analyse de 1 seconde. Pour une fenêtre d'observation de 600 ms, le choix d'une constante de 1 seconde n'introduit qu'un biais minime tout en facilitant l'application clinique. Au moins 30 séquences sans artéfacts ($<100\mu\text{V}$) contenant une période pré-stimulus de 100ms et une période post-stimulus de 700ms étaient utilisées pour obtenir une séquence moyenne.

b) Mesure des PECs

Les temps de réponses moyens sont mesurés en millisecondes. Le nombre d'erreurs est évalué de façon globale et en précisant le nombre d'erreurs de chaque type (fausses alertes et omissions). Toutes les composantes du potentiel évoqué visuel étaient mesurées à partir d'une ligne de base obtenue en moyennant les 100ms qui précèdent la survenue de la stimulation, à l'aide d'un programme original mis au point par JC Rousseau, technicien spécialisé (calcul des points d'inflexion de la dérivée de la courbe obtenue dans différentes fenêtres temporelles et corrigées, éventuellement, après inspection visuelle). Les latences et amplitudes des différentes composantes endogènes des PECs étaient mesurées uniquement pour les potentiels évoqués par les stimulations cibles (sons rares) de la manière suivante : pic maximal de positivité de l'onde P300, déflexion positive apparaissant successivement dans un intervalle de temps allant de 230 à 600 ms.

c) Dosages métabolites et hormonaux

- glucose plasmatique selon la méthode hexokinase (Olympus)
- insuline plasmatique selon la méthode Bi-Insuline IRMA (IBA-Cis Bio International))
- ghréline (acylée et non acylée) dosée par technique ELISA (kit Spi Bio France)
- leptine selon la méthode ELISA (Biovendor)

F. Analyses statistiques

Le seuil de signification de l'erreur alpha était fixé à 0,05.

Pour chaque variable quantitative étaient considérées les statistiques descriptives suivantes : moyenne, médiane, écart-type, erreur standard à la moyenne, 1er et 3e quartiles, minimum, maximum. Pour chaque variable qualitative étaient considérées les statistiques suivantes : effectif et fréquence. La distribution normale des variables quantitatives était évaluée graphiquement et vérifiée en cas de doute par un test de Shapiro-Wilk.

Les différences entre les trois groupes ont été déterminé par une analyse de variance suivie d'un test post-hoc. Nous avons cherché à déterminer l'influence du statut obèse sur les processus cognitifs ainsi que l'influence de la présence de TCA. Les relations entre l'amplitude des ondes étudiées (P300, N2) et le score de désinhibition au TFEQ, le score de désinhibition au TFEQ, l'IMC et le profil alimentaire (apports caloriques, répartition des macronutriments, fréquence des repas) ont été analysé par analyse de régression linéaire multivariée.

S'agissant d'une étude exploratoire, il n'était pas prévu de méthode de remplacement ou d'extrapolation des données manquantes. Si le critère de jugement principal n'était pas recueilli pour un patient inclu dans l'étude, le patient serait alors remplacé.

RÉSULTATS ÉTUDE 2

I. BIAIS ATTENTIONNEL ET REPOSE INHIBITRICE DANS L'OBÉSITÉ SEVÈRE AVEC DÉSINHIBITION ALIMENTAIRE : ÉTUDE DES POTENTIELS EVOQUÉS COGNITIF P300 ET N200

Article 1 :

S. Iceta, B. Julien, P. Cristini, S. Lambert-Porcheron, B. Segrestin, M. Laville, E. Poulet, E. Disse; « Attentional bias and response inhibition in severe obesity with food disinhibition: a study of P300 and N200 event-related potential”; Soumis à International Journal of Obesity. En cours de review, *International Journal of Obesity*

A. Problématique et objectif du travail

Si l'hypothalamus a longtemps occupé une place centrale dans la recherche sur les régulateurs de la prise alimentaire, c'est ensuite le modèle de la régulation hédonique qui a pris le devant. L'hypothèse émergente de l'addiction à l'alimentation laisse entrevoir le rôle important de l'impulsivité (ou défaut d'inhibition), du système de la récompense et du contrôle cognitif dans la dérégulation de la prise alimentaire.

Un des reflets de ces fonctions est la mesure des potentiels évoqués cognitifs (ondes cérébrales mesurées en EEG en réponse à une tâche spécifique). Une diminution de l'onde P300 est observée dans les addictions, quelle que soit la substance en cause. Elle serait produite par les processus cérébraux liés aux opérations de l'attention et de la mémoire (nécessité initiale d'augmenter l'attention focale lors de la détection d'un stimulus). L'onde N2 est quant à elle considérée comme étant plutôt le reflet de l'inhibition et du contrôle des conflits cognitifs.

L'hypothèse sous-jacente à notre démarche est qu'il pourrait exister des chevauchements neurobiologiques entre l'obésité et les troubles de l'usage des substances observable en EEG. Notre objectif était de déterminer si les femmes souffrant d'une obésité associée à une forte désinhibition alimentaire présentaient des anomalies significatives de ces processus cognitifs par rapport à une population obèse sans désinhibitions alimentaires et à une population saine.

Au total, 90 femmes ont été incluses ; 30 dans le groupe de poids normal (NW) (18,5 <IMC <24,5 kg / m²; aucune désinhibition alimentaire ou restriction selon le TFEQ), et 60 participantes présentant un IMC \geq 35 kg / m² ont été séparées en deux groupes (n = 30): sans désinhibition alimentaire (score de désinhibition \leq 8; groupe ObFD) et avec désinhibition alimentaire (score > 8; ObFD +). Les paramètres cliniques et métaboliques ainsi que les aspects comportementaux (EDI-2-) ont été évalués. Les participants ont subi un enregistrement des PEC avec un paradigme auditif de type oddball.

De manière surprenante, nous avons constaté que les sujets souffrant d'obésité, qu'ils présentent ou non des perturbations du comportement alimentaire (désinhibition), présentaient une diminution de l'amplitude P300 par rapport aux participants de poids normal. Nos résultats montrent également que la modification de l'amplitude N200 serait liée à une désinhibition de la prise alimentaires, chez les patients souffrant d'obésité. Enfin, nous avons observé qu'il existait une corrélation significative entre une amplitude plus faible de N200 et un risque plus élevé d'hyperphagie boulimique.

B. Conclusion

La présente étude fournit des preuves de l'atteinte des amplitudes P300 et N200 chez les femmes souffrant d'obésité. Il pourrait donc exister un biais attentionnel (non spécifique de la nourriture) chez toutes les patientes souffrant d'obésité, mais seules celle présentant en plus une altération de la N200 pourraient présenter un risque accru de troubles du comportement alimentaire.

Nos résultats soulignent donc que le biais attentionnel et le contrôle inhibiteur sont des mécanismes essentiels dans l'obésité, tous comme ils le sont dans les troubles de l'usage des substances. Ces deux fonctions exécutives pourraient donc constituer des cibles potentielles pour de nouvelles stratégies thérapeutiques, telles que la neuromodulation ou le neurofeedback.

C. Article

1 **Attentional bias and response inhibition in severe obesity with food disinhibition: a**
2 **study of P300 and N200 event-related potential**

3

4 **Running title:** Reduction of P300 amplitude in severe obesity

5

6 Sylvain Iceta^{1,2,3}, Julien Benoit⁴, Philippe Cristini⁴, Stéphanie Lambert-Porcheron⁴, Bérénice
7 Segrestin^{1,4}, Martine Laville^{3,4}, Emmanuel Poulet², Emmanuel Disse^{3,4}

8

9 ¹Centre Référent pour l'Anorexie et les Troubles du Comportement Alimentaire
10 (CREATYON), Hospices Civils de Lyon, Lyon, France.

11 ²INSERM U1028, CNRS UMR5292, Université Claude Bernard Lyon 1, Centre de
12 Recherche en Neurosciences de Lyon (CRNL), Equipe PSYR², Centre Hospitalier Le
13 Vinatier, Lyon, France.

14 ³Centre Intégré de l'Obésité Rhône-Alpes; Fédération Hospitalo-Universitaire DO-iT, Service
15 d'Endocrinologie et Nutrition, Groupement Hospitalier Sud, Hospices Civils de Lyon, Lyon,
16 France.

17 ⁴Centre de Recherche en Nutrition Humaine Rhône-Alpes (CRNH-RA); Centre Européen
18 Nutrition et Santé (CENS); Laboratoire CarMeN, Unité INSERM U1060 - INRA 1235 -
19 INSA-Lyon; Université Claude Bernard Lyon 1, Lyon, France.

20

21 **Corresponding author:**

22 Dr Sylvain Iceta

23 Address: Centre de Référence pour les Troubles du comportement alimentaire, Hospices
24 Civils de Lyon, 59 boulevard Pinel, F-69500 Bron, France.

25 E-mail address: sylvain.iceta@chu-lyon.fr. Telephone number: +33(0) 427-856-011

26

27 **Competing Interests:** This study was supported by a young investigator award of the
28 Hospices Civils de Lyon, France. Authors have no other competing interest to disclose.

29

30 **Clinical Trial Registry number:** NCT01948414 at clinicaltrials.gov

31

32 ABSTRACT

33

34 Background/Objective: In obesity there is growing evidence for common mechanism between
35 food intake regulation and substance use disorders, especially more attentional bias and less
36 cognitive control. In the present study we investigated whether severely obese subjects with
37 or without disordered eating exhibit electroencephalographic (EEG) event-related potential
38 (ERP) modifications as observed in substance abusers.

39

40 Subjects/Methods: A total of 90 women were included; 30 in the normal-weight (NW) group
41 ($18.5 < \text{BMI} < 24.5 \text{ kg/m}^2$; no food disinhibition or restriction on the Three-Factor Eating
42 Questionnaire) and 60 participants with $\text{BMI} \geq 35 \text{ kg/m}^2$ were separated into two groups
43 ($n=30$): without food disinhibition (disinhibition score ≤ 8 ; ObFD- group) and with food
44 disinhibition (score >8 ; ObFD+). Clinical and metabolic parameters as well as compartmental
45 aspects (Eating Disorders Inventory-2, EDI-2-) were assessed. Participants underwent an ERP
46 recording with an auditory oddball paradigm.

47

48 Results: The mean \pm SD P300 amplitudes in Pz were significantly ($p < 0.05$) lower in ObFD-
49 (12.4 ± 4.6) and ObFD+ (12.5 ± 4.4) groups than in the NW group (15.8 ± 5.9). The mean \pm
50 SD N200 amplitude in Cz was significantly lower in the ObFD- group (-2.0 ± 5.4) than in
51 NW group (-5.2 ± 4.2 vs; $p=0.035$). N200 Cz amplitude was correlated with EDI-2 Binge
52 eating risk score ($\rho=0.331$; $p=0.01$), EDI-2 Body Dissatisfaction score ($\rho=0.351$; $p=0.007$),
53 and Drive for Thinness score ($\rho=0.26$; $p=0.05$).

54

55 Conclusions: The present study provides evidence for reduction of P300 and N200 amplitude
56 in obese women and that N200 amplitude may be related to more disordered eating and eating

57 disorder risk. This leads to consider attentional bias and response inhibition as core
58 mechanisms in obesity and as possible targets for new therapeutic strategy.

59

60

61

62 Number of words: 3100

63

64 INTRODUCTION

65

66 The determinants of food intake, although increasingly well known, are still difficult to
67 apprehend especially in patients suffering from obesity. Despite the widespread availability of
68 food in industrial countries, only certain individuals will develop disordered eating and
69 obesity, and ultimately food addiction [1]. Mechanisms that mediate the transition from
70 controlled food use to impaired control are still a matter of investigation. The emerging
71 hypothesis of food addiction suggests an important role of impulsivity (or lack of inhibition)
72 [2], reward system functioning, [3] and cognitive control [4] in food intake disorders.
73 Although food addiction remains a controversial concept, there is growing evidence of
74 behavioral and neurobiological overlaps between food intake regulation in obesity and
75 substance use disorders (SUD). For instance, in both obesity and SUD the saliency of a
76 specific type of reward (food or drug) becomes exaggerated relative to, and at the expense of,
77 other rewards [3]. Furthermore, both also have difficulties to control their intake [4]; SUD can
78 be characterized as a failure in cognitive control [5], especially inhibitory control [6], which is
79 a feature that is also observed in obesity in particular when this is associated with disordered
80 eating or binge eating disorder [4,7,8]. Identifying common traits between obesity and SUD
81 may lead to better comprehension and medical care of disordered eating in obesity.

82 Electrophysiology has been used for more than 80 years in SUD research. Event-related
83 potentials (ERPs), measured by means of electroencephalography, is one of the most widely
84 used methods in cognitive neuroscience research to study the physiological correlates of
85 cognitive activity associated with processing information. Differences in ERP have been
86 observed in substance abusers reflecting the summation or interaction of multiple factors,
87 including premorbid personality, genetic differences, psychiatric comorbidity, and the
88 pharmacological effects of the substance. P300 ERP component modifications have been

89 proposed as a endophenotype for SUD [9]. The P300 ERP component is produced by brain
90 processes related to attention and memory operations, as it occurs from the initial necessity to
91 increase focal attention during stimulus detection [10]. Its amplitude is well known to be
92 decreased in SUDs [11–14]. In addition, a recent study suggested that P300 is also impaired
93 in behavioral addiction, such as gambling disorder or internet addiction [15]. In these
94 disorders, P300 alterations are present even when no actual reward is apparent or implicated
95 [16]. Furthermore, the N200 ERP component, that reflects inhibition [17,18], conflict
96 detection, and resolution processes [19], has been reported to be modified in SUDs [20,21],
97 but this remains controversial [22].

98 Reported ERP data in the field of obesity are scarce and the relevance of N200 and P300
99 modifications in this disease remains unclear [23–28]. In the present study we investigated
100 whether severely obese subjects with or without disordered eating exhibit ERP differences.

101 SUBJECTS AND METHODS

102

103 Participants

104 Women aged between 20 and 55 years and of either normal weight (BMI 18.5-24.5 kg/m²) or
105 severely obese (BMI \geq 35 kg/m²) were recruited prospectively from July 2013 to June 2015
106 through printed advertisements on notice boards at various sites of the Lyon 1 University, in
107 the cafeteria of the university hospital, and at the regional integrated center for obesity
108 (Groupement Hospitalier Sud, Hospices Civils de Lyon, Lyon). Exclusion criteria included:
109 smoking more than 5 cigarettes a day, psychotropic medication use, substance abuse
110 according to DSM IV, anxiety or depression (Hospital and Anxiety Depression subscale -
111 anxiety and/or depression scores >11), medical illness, previous bariatric surgery, diabetes,
112 and on-going pregnancy. Patients with previous or current obvious eating disorders (as
113 defined in the DSM-5), assessed by the Three-Factor Eating Questionnaire (TFEQ) and
114 structured medical interview were also excluded. To avoid metabolic and hormonal
115 disturbance related to physical activity and diet, participants had to report a stable weight and
116 no change in physical activity for the last three months. Participants were recruited to
117 constitute 3 groups: a control group (NW), a group of obese women without food
118 disinhibition (ObFD-), and a group of obese women with food disinhibition (ObFD+). The
119 population of the control group (normal weight, NW) had a BMI between 18.5 and 24.5
120 kg/m², a disinhibition score ≤ 8 , and a food restriction score <10 on the TFEQ. The group
121 without food disinhibition had a BMI ≥ 35 kg/m² and disinhibition score ≤ 8 on the TFEQ and
122 the group with food disinhibition had a BMI ≥ 35 kg/m² and a disinhibition score >8 .

123

124 Study Design

125 After the inclusion visit, participants arrived at the nutrition research center (Centre de
126 Recherche en Nutrition Humaine Rhône-Alpes, CRNH-RA) at 07:00 am, after an overnight
127 fast. Anthropometric parameters were assessed and fasting blood samples were drawn for
128 quantification of glucose, insulin, leptin, acylated ghrelin, and des-acyl ghrelin. Participants
129 were then asked to complete the validated French translation of the Eating
130 Disorders Inventory-2 (EDI-2). The TFEQ and the Hospital Anxiety and Depression (HAD)
131 Scale were self-administered during the inclusion visit. For EDI-2, scores obtained for each
132 subscale were recorded. A composite score (Drive for Thinness + Bulimia + Body
133 Dissatisfaction) was also calculated as it has been reported to be correlated with binge eating
134 risk [29]. Then, participants underwent an EEG recording with an auditory oddball paradigm.
135 After EEG recording, patients rated fasting hunger strength between 0 (not hungry) and 10
136 (extremely hungry) using a visual analogical scale. They also underwent a dietary assessment
137 that was performed by a dietitian.

138

139 EEG Recording

140 Participants were seated in a comfortable armchair in a quiet room during the experiment.
141 Adjustable hand rests were adapted to guarantee comfort during the experiment. Participants
142 were instructed not to move any part of their body other than their index finger during the
143 experiment.

144

145 The EEG was recorded with Ag-AgCl scalp electrodes placed according to the 10-20 system
146 for 19 electrodes (Fp1/2, F3/4, C3/4, P3/4, F7/8, T7/8, P7/8, O1/2, Fz, Cz, Pz) referred to
147 linked earlobes. Impedance was checked prior to EEG recordings and kept well below 5 k Ω .

148 The electrooculogram (EOG) was recorded with an electrode placed below the right eye
149 referred to earlobes. The EEG and the EOG were amplified with a time constant of 1 sec and

150 then averaged with a sampling rate of 256 Hz. Artefacts were rejected according to a program
151 developed in our laboratory.

152

153 Experimental paradigm

154 The P300 ERP component was elicited with an auditory discrimination task (“oddball
155 paradigm”) in which 2 audio stimuli were presented in a random order with one (the non-
156 target) occurring more frequently than the other (the target). Subjects were required to
157 discriminate the targets (2,000 Hz, 75-dB sound pressure level; 40-ms duration) from the non-
158 targets (800 Hz, 75-dB sound pressure level; 40-ms duration). The targets occurred randomly
159 with a probability of 20% and the stimuli were delivered with a fixed inter-stimuli interval (1
160 sec). Subjects were instructed to push a button with their right index finger whenever the
161 target tone was presented. Only the sequences with correct stimulus categorization were
162 averaged. The performance errors were classified as “false alarm” or “omission” and rejected
163 from the EEG signal averaging. At least 30 artefact-free (<100 mV) and correctly responded
164 target sweeps containing 100-ms pre-stimulus and 700-ms post-stimulus periods were
165 averaged.

166

167 Group differences were investigated using peak amplitude and latency determination. For the
168 measurement of P300 ERP components, each averaged waveform consisted of a 700-ms
169 epoch including 100-ms prior to stimulus onset. Separate measurements were obtained for
170 standard (120 artefact-free trials) and correctly detected tones (30 trials). The N200 and P300
171 ERP components were measured for target tones only. The N200 component was identified as
172 the most negative point between 160 and 270-ms in the post-stimulus period. The P300 was
173 identified as the most positive point following N200 between 225 and 390-ms. Subject
174 reaction time and number of errors were also recorded.

175

176 Blood samples

177 Venous blood was collected in EDTA tubes and was centrifuged immediately for 10 min at
178 4 °C at 4500 rpm. Plasma glucose was determined by the Hexokinase method using Architect
179 ci8200 analyzer (Abbott Laboratories, Lake Bluff, IL, US). Insulin concentrations were
180 determined using an immunoreactive method with the Bi-Ins-IRMA kit (Cisbio Bioassays,
181 IBA, Gif-sur-Yvette, France). Plasma acylated and des-acylated ghrelin concentrations were
182 determined by ELISA using SPI-Bio kit (Bertin Pharma, Montigny-le-Bretonneux, France).
183 Leptin was measured by ELISA (Clinical Range, BioVendor, Brno, Czech Republic).
184 HOMA-IR was used as a surrogate marker of insulin resistance and calculated as follows:
185 $[\text{glucose (mmol.L}^{-1}) \times \text{insulin (mUI.L}^{-1})] / 22.5$.

186

187 Dietary assessment:

188 Each subject had an interview with a dietitian of the research center to determine their eating
189 habits (type of diet, frequency, and meal times). During this interview a 72-hour recall of food
190 intake was performed. Total number of calories (kcal/24h) and quantities per 24h of
191 carbohydrates, lipids, and proteins (g/24h) were determined.

192

193 Ethics

194 All participants gave their written informed consent to participate in the study. The study
195 sponsor was the Hospices Civils de Lyon, Lyon, France (a university hospital), and the study
196 was performed after approval from the ethics committee (Comité de protection des
197 personnes, CPP) and in accordance with the French Law on data protection and civil liberties
198 and the ethical standards laid down in the 1964 Declaration of Helsinki. The
199 ClinicalTrials.gov identifier is NCT01948414.

200

201 Statistical analysis:

202 Data were analyzed using the SPSS[®] Software 19.0 (SPSS, Inc., an IBM Company, Armonk,
203 NY, US). Values were expressed as mean \pm standard deviation (SD). The normality of each
204 variable was checked using the Shapiro-Wilk test. Differences between groups were assessed
205 by a parametric test (t-test) or a non-parametric test (Mann-Whitney U test, for non-normality
206 distribution). Differences between the 3 groups (NW, ObFD+ and ObFD-) were assessed
207 using a 1-way ANOVA or a Kruskal-Wallis test, for clinical, biological, metabolic, and ERP
208 parameters. Multiple comparisons were performed using Tukey's *post-hoc* test. Secondly,
209 partial correlation analyses, adjusted on BMI and age, were conducted in obese patients only
210 for significant ANOVA results using Spearman's rank correlation test. For all statistical
211 analyses, the level of significance used in tests was the conventional 2-sided 5% alpha error.

212

213

214 RESULTS

215

216 Participant characteristics

217 A total of 108 women were assessed for eligibility, five normal-weight participants were
218 excluded because of a disinhibition score >8 ($n=3$), psychotropic medication use ($n=1$), or
219 blood test failure ($n=1$). Thirteen obese participants were excluded for anxiety score >11
220 ($n=7$), unstable body weight ($n=1$), unknown diabetes ($n=1$), failure of EEG recording ($n=1$),
221 smoking more than 5 cigarettes a day ($n=1$), or low BMI ($n=2$). Each group (NW, ObFD-, and
222 ObFD+) included 30 patients (Figure 1).

223 The NW versus the 2 obese groups differed with regard to clinical and metabolic parameters
224 except for age, diastolic blood pressure, and heart rate. There was no significant difference in
225 clinical (mean: age, BMI, blood pressure, heart rate) or metabolic (mean: blood glucose,
226 insulin, HOMA-IR, acyl ghrelin and des-acyl ghrelin, and leptin) parameters between the
227 ObFD- and ObFD+ groups. Cognitive restraint score was higher in ObFD- and hunger score
228 was significantly higher in ObFD- and ObFD+ patients. The mean fasting hunger strength
229 was not significantly different in the 3 groups. Obese participants had a higher HAD score
230 than NW (only significant for ObFD+) and ObFD- and ObFD+ did not differ significantly
231 from each other. NW subjects had lower EDI-2 scores than obese subjects for almost all
232 dimensions, included EDI-2 composite score; ObFD- and ObFD+ differed significantly for
233 bulimia, perfectionism and interoceptive awareness scores (Table 1).

234

235 Calories and macronutrients intake:

236 Macronutrient composition of food and total calories consumed per day significantly differed
237 between NW and obese participants; ObFD- and ObFD+ significantly differed in terms of
238 carbohydrate consumption (Table 2).

239

240 P300 and N200 responses:

241 Patients with ObFD+ made significantly more omissions and false alarms than NW
242 participants. The mean P300 amplitudes in Cz, Fz, Pz were lower in ObFD- and ObFD+ than
243 in NW, but the difference was significant only for Pz; there was no significant difference in
244 terms of P300 amplitudes between ObFD+ and ObFD- groups. The N200 amplitude in Cz
245 was significantly different between groups and the post-hoc analysis found that this was
246 significantly smaller in the ObFD- group than in the NW group (NW=-5.2 ±4.2 vs -2.0 ±5.4;
247 p=0.035); such a difference was not observed between the ObFD+ and the NW groups (Table
248 3).

249

250 Correlations:

251 Adjusted on age and BMI, P300 amplitude was not correlated to any metabolic or
252 psychometric component while N200 Cz amplitude was correlated with EDI-2 Binge eating
253 risk composite score ($\rho = 0.331$; $p = 0.01$), EDI-2 Body Dissatisfaction score ($\rho = 0.351$; $p =$
254 0.007), and Drive for Thinness score ($\rho = 0.26$; $p = 0.05$). A trend towards a positive
255 correlation between P300 amplitude and both insulin and HOMA-IR was also found ($\rho = 0.23$;
256 $p = 0.09$, and $\rho = 0.25$; $p = 0.06$, respectively; Table 4).

257

258 DISCUSSION

259

260 In the present study we performed an auditory oddball paradigm in order to explore the
261 neurobiological overlaps between obesity and SUD. Surprisingly, we found that subjects
262 suffering from obesity, irrespective of whether or not they suffered from disordered eating,
263 did present a decrease in P300 amplitude compared with normal-weight participants. The
264 results also demonstrate that N200 amplitude modification may be related to uncontrolled
265 food behaviors in obesity.

266

267 The P300 amplitude reduction that we observed in human obesity are similar to those
268 obtained in substance-addicted subjects and confirms previous studies supporting the idea that
269 overeating in obese individuals shares similarities with the loss of control and compulsive
270 drug-taking behavior observed in drug-addicted subjects [23,26–28]. For instance, in adult
271 obese subjects P300 amplitude is reported to significantly decrease in food cue conditions
272 [23] and that food cues elicited greater right parietal ERP P300 amplitude and shorter right
273 parietal ERP P300 latency in overweight women [28]. P300 amplitudes are also more
274 impacted by high- than low-calorie food [27]. Furthermore, P300 modifications appear to be
275 independent of BMI, both in the present study and in other reports [26,27]. We also
276 demonstrate that P300 modifications are relevant in obesity, without food cue, as it is now
277 demonstrated in SUD [14–16].

278

279 An interesting finding of the present study is that P300 amplitude was decreased with and
280 without food disinhibition. This may be explained by P300 modifications being related to
281 overhead attentional bias more than behavioral and cognitive control [10]. The hedonic
282 overeating theory argues that obesity might be a consequence of human motivation (drive by

283 reward system) pushed to extremes by an obesogenic environment [30]. P300 modifications
284 observed in obese but not normal-weight individuals suggest that obese people may have
285 inherited or developed a greater sensitivity to an obesogenic environment; this could
286 contribute to a particular cognitive vulnerability to suffer from obesity. For instance, many
287 ERP studies in obesity were conducted in children and indicate that children suffering from
288 obesity present early ERP modification, especially lower P300 amplitude^{22,23,29}.

289

290 Lower cognitive control (sometimes called “impulsivity”) leading to food disinhibition and
291 greater intake [4] is part of food behavior dysregulation in obesity. Cognitive control,
292 implying conflict detection and inhibition of automatic responses, is an important mechanism
293 in SUD [5,6] and may be reflected by lower N200 amplitude [32]. N200 is believed to reflect a
294 top-down mechanism needed to inhibit the automatic tendency to respond [33,34].
295 Furthermore, the N200 has further been associated with conflict detection during the early
296 stages of the inhibition process [34,35]. It can therefore be assumed that a lower N200
297 activation may be due to discrepancies in initiating conflict detection sequence and/or
298 inhibiting automatic food consumption. For instance, obesity in adolescence is reported to be
299 associated with a decreased ability to modulate cognitive conflict during the inhibitory control
300 processing (N200 modification) [31]. For instance, Carbine et al. have reported that larger
301 inhibitory N200 response, as measured by N200 amplitude, was related to high calorie
302 pictures and increased food intake [27]. These results may seem contradictory to that reported
303 herein, yet larger N200 amplitudes are achieved in food-cue no-go conditions and are
304 hypothesized to be due to difficulties in inhibitory control, especially for high calorie food
305 and independently of BMI [26]; this is attributed to increased activation requirement. The
306 results of the present study complement this hypothesis; we demonstrate that people suffering
307 from obesity have “basal” N200 ERP amplitude, failing more frequently to inhibit nonspecific

308 actions as attested by a greater number of false alarms in obese participants, especially in
309 ObFD+. In addition, we observed that there was a significant correlation between weaker
310 N200 amplitude and higher risk of disordered eating (drive for thinness score [36]) or eating
311 disorder (EDI-2 Binge eating risk composite score [29]).

312

313 There is a significant overlap in the medications that have been shown to interfere with drug
314 consumption and food consumption in animal models of, respectively, drug abuse and obesity
315 (i.e. cannabinoid antagonists, GABA agonists, and CRF antagonists) and in behavioral
316 interventions that are frequently used in the treatment of both conditions (i.e. incentive
317 motivation, cognitive behavior therapy). The results presented herein indicate that attentional
318 bias (P300), conflict monitoring, and inhibition of the automatic tendency to respond (N200)
319 may be impaired in obesity, regardless of the type of stimulus. This lead to consider those
320 process as an overhead vulnerability. That can also be a part of the reason why SUD
321 treatments are so efficient in obesity. In the future, targeting ERP components might be a
322 promising new therapeutic option. Recent studies in other fields suggest that ERP can be
323 directly targeted and improved with neurofeedback [37,38], neuromodulation such as trans
324 direct cranial stimulation [39–42]. Neurocognitive treatment, such as cognitive remediation,
325 could also be a novel treatment approach targeting these processes in obesity [43].

326

327 One limitation of the present study is that we did not consider the menstrual cycle; it appears
328 that P300 amplitude may be greater in the periovulatory period than in the follicular one,
329 especially regarding pleasant cue [44]. Moreover, the use of self-administered questionnaires
330 may have introduced a disorder underestimation bias through either the participants'
331 underreporting or lack of sensitivity. Regarding the inhibition component, the use of

332 neurocognitive tests may have been more effective in detecting abnormal process, but such
333 tests are difficult to access in routine care.

334

335 Overall, the present study provides evidence for reduction of P300 and N200 amplitude in
336 women suffering from obesity and that N200 amplitude may be related to more disordered
337 eating and eating disorder risk. The results study suggest that attentional bias and response
338 inhibition are core mechanisms in obesity and are possible targets for new therapeutic
339 strategies, such as neuromodulation or neurofeedback.

340

341

342 **ACKNOWLEDGEMENTS:** We thank the Hospices Civils de Lyon for their financial
343 support (young investigator award), the CRNH-RA clinical research team: Dr N Feugier for
344 volunteer recruitment/follow-up; C Maitrepierre, J Peyrat, E Bain for clinical/technical help
345 and M Sohier for help in dietary analysis.

346

347 **COMPETING INTERESTS:** This study was supported by a young investigator award of
348 the Hospices Civils de Lyon, France. Authors have no other competing interest to disclose.

349

350

351 REFERENCES

352

- 353 [1] Wiss DA, Brewerton TD. Incorporating food addiction into disordered eating: the
354 disordered eating food addiction nutrition guide (DEFANG). *Eat Weight Disord EWD*
355 2017;22:49–59. doi:10/gddc4c.
- 356 [2] Stojek MMK, MacKillop J. Relative reinforcing value of food and delayed reward
357 discounting in obesity and disordered eating: A systematic review. *Clin Psychol Rev*
358 2017;55:1–11. doi:10/gbjdzk.
- 359 [3] Volkow ND, Wise RA, Baler R. The dopamine motive system: implications for drug
360 and food addiction. *Nat Rev Neurosci* 2017;18:741. doi:10/gcjsxw8.
- 361 [4] Ziauddeen H, Alonso-Alonso M, Hill JO, Kelley M, Khan NA. Obesity and the
362 Neurocognitive Basis of Food Reward and the Control of Intake¹². *Adv Nutr* 2015;6:474–86.
363 doi:10/gddc4p.
- 364 [5] Kalivas PW, Volkow ND. The Neural Basis of Addiction: A Pathology of Motivation
365 and Choice. *Am J Psychiatry* 2005;162:1403–13. doi:10/cb3rdc.
- 366 [6] Dawe S, Gullo MJ, Loxton NJ. Reward drive and rash impulsiveness as dimensions of
367 impulsivity: implications for substance misuse. *Addict Behav* 2004;29:1389–405.
368 doi:10/dkk622.
- 369 [7] Lavagnino L, Arnone D, Cao B, Soares JC, Selvaraj S. Inhibitory control in obesity
370 and binge eating disorder: A systematic review and meta-analysis of neurocognitive and
371 neuroimaging studies. *Neurosci Biobehav Rev* 2016;68:714–26. doi:10/f83n28.
- 372 [8] Giel KE, Teufel M, Junne F, Zipfel S, Schag K. Food-Related Impulsivity in Obesity
373 and Binge Eating Disorder-A Systematic Update of the Evidence. *Nutrients* 2017;9.
374 doi:10/gdh8pw.
- 375 [9] Euser AS, Arends LR, Evans BE, Greaves-Lord K, Huizink AC, Franken IHA. The

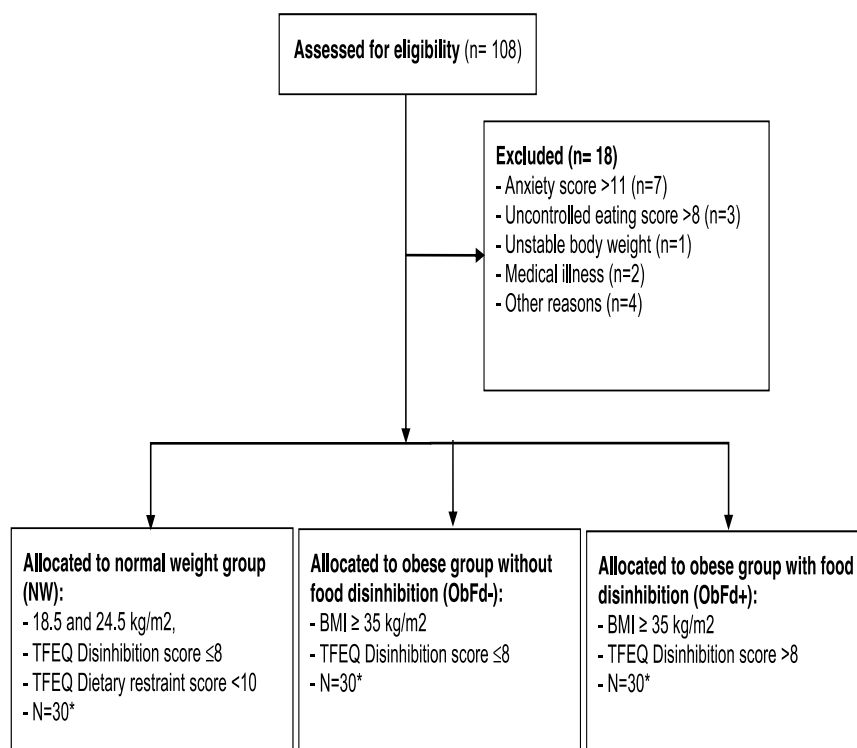
- 376 P300 event-related brain potential as a neurobiological endophenotype for substance use
377 disorders: A meta-analytic investigation. *Neurosci Biobehav Rev* 2012;36:572–603.
378 doi:10/cfcnn9.
- 379 [10] Polich J. Updating P300: An Integrative Theory of P3a and P3b. *Clin Neurophysiol*
380 *Off J Int Fed Clin Neurophysiol* 2007;118:2128–48. doi:10/hmf.
- 381 [11] Motlagh F, Ibrahim F, Menke JM, Rashid R, Seghatoleslam T, Habil H.
382 Neuroelectrophysiological approaches in heroin addiction research: A review of literatures. *J*
383 *Neurosci Res* 2016;94:297–309. doi:10/f78738.
- 384 [12] Campanella S, Pogarell O, Boutros N. Event-Related Potentials in Substance Use
385 Disorders: A Narrative Review Based on Articles from 1984 to 2012. *Clin EEG Neurosci*
386 2014;45:67–76. doi:10/f55p3p.
- 387 [13] Littel M, Euser AS, Munafò MR, Franken IHA. Electrophysiological indices of biased
388 cognitive processing of substance-related cues: a meta-analysis. *Neurosci Biobehav Rev*
389 2012;36:1803–16. doi:10/f39g5k.
- 390 [14] Hill SY, O'Brien J. Psychological and Neurobiological Precursors of Alcohol Use
391 Disorders in High Risk Youth. *Curr Addict Rep* 2015;2:104–13. doi:10/gddc4k.
- 392 [15] Balconi M, Venturella I, Finocchiaro R. Evidences from Rewarding System, FRN and
393 P300 Effect in Internet-Addiction in Young People SHORT TITLE: Rewarding System and
394 EEG in Internet-Addiction. *Brain Sci* 2017;7. doi:10/gddc4n.
- 395 [16] Fielding A, Fu Y, Franz EA. The Brain's Reward Response Occurs Even Without
396 Actual Reward! *J Gambl Stud* 2017:1–15. doi:10/gddc4m.
- 397 [17] Pires L, Leitão J, Guerrini C, Simões MR. Event-Related Brain Potentials in the Study
398 of Inhibition: Cognitive Control, Source Localization and Age-Related Modulations.
399 *Neuropsychol Rev* 2014;24:461–90. doi:10/gddc4d.
- 400 [18] Kok A, Ramautar JR, De Ruiter MB, Band GPH, Ridderinkhof KR. ERP components

- 401 associated with successful and unsuccessful stopping in a stop-signal task. *Psychophysiology*
402 2004;41:9–20. doi:10/dzz6nw.
- 403 [19] Larson MJ, Clayson PE, Clawson A. Making sense of all the conflict: A theoretical
404 review and critique of conflict-related ERPs. *Int J Psychophysiol* 2014;93:283–97.
405 doi:10/f6gvhj.
- 406 [20] Luijten M, Machielsen MWJ, Veltman DJ, Hester R, de Haan L, Franken IHA.
407 Systematic review of ERP and fMRI studies investigating inhibitory control and error
408 processing in people with substance dependence and behavioural addictions. *J Psychiatry*
409 *Neurosci JPN* 2014;39:149–69. doi:10/f56dsr.
- 410 [21] Buzzell GA, Fedota JR, Roberts DM, McDonald CG. The N2 ERP component as an
411 index of impaired cognitive control in smokers. *Neurosci Lett* 2014;563:61–5. doi:10/gddc4j.
- 412 [22] Franken IHA, Luijten M, van der Veen FM, van Strien JW. Cognitive control in
413 young heavy drinkers: An ERP study. *Drug Alcohol Depend* 2017;175:77–83. doi:10/gbgkg8.
- 414 [23] Babiloni C, Del Percio C, Valenzano A, Marzano N, De Rosas M, Petito A, et al.
415 Frontal attentional responses to food size are abnormal in obese subjects: An
416 electroencephalographic study. *Clin Neurophysiol* 2009;120:1441–8. doi:10/fn6cph.
- 417 [24] Tascilar ME, Turkkahraman D, Oz O, Yucel M, Taskesen M, Eker I, et al. P300
418 auditory event-related potentials in children with obesity: is childhood obesity related to
419 impairment in cognitive functions? *Pediatr Diabetes* 2011;12:589–95. doi:10/cbvn5x.
- 420 [25] Reyes S, Peirano P, Peigneux P, Lozoff B, Algarin C. Inhibitory control in otherwise
421 healthy overweight 10-year-old children. *Int J Obes* 2005 2015;39:1230–5. doi:10/f7rdhj.
- 422 [26] Nijs IMT, Muris P, Euser AS, Franken IHA. Differences in attention to food and food
423 intake between overweight/obese and normal-weight females under conditions of hunger and
424 satiety. *Appetite* 2010;54:243–54. doi:10/bxpcqf.
- 425 [27] Carbine KA, Duraccio KM, Kirwan CB, Muncy NM, LeCheminant JD, Larson MJ. A

- 426 direct comparison between ERP and fMRI measurements of food-related inhibitory control:
427 Implications for BMI status and dietary intake. *NeuroImage* 2018;166:335–48. doi:10/gcrsnb.
- 428 [28] Hume DJ, Howells FM, Rauch HGL, Kroff J, Lambert EV. Electrophysiological
429 indices of visual food cue-reactivity. Differences in obese, overweight and normal weight
430 women. *Appetite* 2015;85:126–37. doi:10/gddc4f.
- 431 [29] Mustelin L, Kärkkäinen U, Kaprio J, Keski-Rahkonen A. The Eating Disorder
432 Inventory in the screening for DSM-5 binge eating disorder. *Eat Behav* 2016;22:145–8.
433 doi:10/f83jsj.
- 434 [30] Finlayson G. Food addiction and obesity: unnecessary medicalization of hedonic
435 overeating. *Nat Rev Endocrinol* 2017;13:493–8. doi:10/f99dqx.
- 436 [31] Chen S, Jia Y, Woltering S. Neural differences of inhibitory control between
437 adolescents with obesity and their peers. *Int J Obes* 2005 2018. doi:10/gdsg7n.
- 438 [32] Luijten M, Machielsen MWJ, Veltman DJ, Hester R, de Haan L, Franken IHA.
439 Systematic review of ERP and fMRI studies investigating inhibitory control and error
440 processing in people with substance dependence and behavioural addictions. *J Psychiatry*
441 *Neurosci JPN* 2014;39:149–69. doi:10.1503/jpn.130052.
- 442 [33] Kaiser S, Weiss O, Hill H, Markela-Lerenc J, Kiefer M, Weisbrod M. N2 event-
443 related potential correlates of response inhibition in an auditory Go/Nogo task. *Int J*
444 *Psychophysiol* 2006;61:279–82. doi:10/c7h8fn.
- 445 [34] Falkenstein M. Inhibition, conflict and the Nogo-N2. *Clin Neurophysiol*
446 2006;117:1638–40. doi:10/fj6z4p.
- 447 [35] Nieuwenhuis S, Yeung N, van den Wildenberg W, Ridderinkhof KR.
448 Electrophysiological correlates of anterior cingulate function in a go/no-go task: effects of
449 response conflict and trial type frequency. *Cogn Affect Behav Neurosci* 2003;3:17–26.
- 450 [36] Villarejo C, Jiménez-Murcia S, Álvarez-Moya E, Granero R, Penelo E, Treasure J, et

- 451 al. Loss of Control over Eating: A Description of the Eating Disorder/Obesity Spectrum in
452 Women. *Eur Eat Disord Rev* 2014;22:25–31. doi:10/f5kdp.
- 453 [37] Arns M, Drinkenburg W, Leon Kenemans J. The effects of QEEG-informed
454 neurofeedback in ADHD: an open-label pilot study. *Appl Psychophysiol Biofeedback*
455 2012;37:171–80. doi:10/f37r44.
- 456 [38] Sokhadze TM, Cannon RL, Trudeau DL. EEG biofeedback as a treatment for
457 substance use disorders: review, rating of efficacy, and recommendations for further research.
458 *Appl Psychophysiol Biofeedback* 2008;33:1–28. doi:10/c8j3dq.
- 459 [39] Cespón J, Rodella C, Rossini PM, Miniussi C, Pellicciari MC. Anodal Transcranial
460 Direct Current Stimulation Promotes Frontal Compensatory Mechanisms in Healthy Elderly
461 Subjects. *Front Aging Neurosci* 2017;9:420. doi:10/gdsmxk.
- 462 [40] Izzidien A, Ramaraju S, Roula MA, McCarthy PW. Effect of Anodal-tDCS on Event-
463 Related Potentials: A Controlled Study. *BioMed Res Int* 2016;2016:1584947. doi:10/f9ggtp.
- 464 [41] Bersani G, Marconi D, Limpido L, Tarolla E, Caroti E. Pilot study of light therapy and
465 neurocognitive performance of attention and memory in healthy subjects. *Psychol Rep*
466 2008;102:299–304. doi:10/cqnjbf.
- 467 [42] Lapenta OM, Sierve KD, de Macedo EC, Fregni F, Boggio PS. Transcranial direct
468 current stimulation modulates ERP-indexed inhibitory control and reduces food consumption.
469 *Appetite* 2014;83:42–8. doi:10/f6qjrm.
- 470 [43] Eichen DM, Matheson BE, Appleton-Knapp SL, Boutelle KN. Neurocognitive
471 Treatments for Eating Disorders and Obesity. *Curr Psychiatry Rep* 2017;19:62. doi:10/gbtnbt.
- 472 [44] Pompili A, Arnone B, D'Amico M, Federico P, Gasbarri A. Evidence of estrogen
473 modulation on memory processes for emotional content in healthy young women.
474 *Psychoneuroendocrinology* 2016;65:94–101. doi:10/gd52d4.
- 475

Figure 1: Study flow chart



TFEQ: Three-Factor Eating Questionnaire; BMI: Body Mass Index; *= no participant excluded for statistical analyses

Table 1: Clinical, biological characteristics and psychometric scores in the study population.

Clinical	Multiple Analysis p^a	NW (n=30)		ObFD- (n=30)		ObFD+ (n=30)		p pos
		Mean	SD	Mean	SD	Mean	SD	
Age	0.511	37 ± 11		39 ± 11		37 ± 11		
BMI (kg/m ²)	<0.001	21.44 ± 1.9		42.2 ± 5.8		40.8 ± 5.7		* §
Systolic blood pressure (mmHg)	<0.001	149 ± 222		123 ± 14		123 ± 11		* §
Diastolic blood pressure (mmHg)	0.096	71 ± 7		72 ± 9		76 ± 10		
Heart rate (/min)	0.190	67 ± 11		69 ± 12		72 ± 10		
Metabolic :								
Glucose (mmol/L)	0.009	4.8 ± 0.4		5.1 ± 0.5		5.0 ± 0.6		*
Insulin (mUI/l)	<0.001	4.4 ± 2.1		10.1 ± 4.4		9.7 ± 5.4		* §
HOMA-IR	<0.001	0.94 ± 0.48		2.31 ± 1.04		2.20 ± 1.30		* §
Acyl ghrelin (pg/mL)	<0.001	105.4 ± 61.1		32.7 ± 27.5		38.5 ± 52.4		* §
Des-acyl ghrelin (pg/mL)	<0.001	359.4 ± 171.8		130.2 ± 57.4		152.4 ± 140.9		* §
Leptin (ng/mL)	<0.001	12.43 ± 6.71		54.38 ± 19.80		59.22 ± 22.44		* §
TFEQ :								
Disinhibition	<0.001	3.4 ± 2.0		5.6 ± 1.6		11.4 ± 1.8		* § #
Cognitive restraint	0.035	6.5 ± 4.0		8.6 ± 3.2		7.8 ± 3.3		*
Hunger	<0.001	2.1 ± 1.7		3.0 ± 2.3		7.2 ± 3.2		§ #
Fasting Hunger Score								
VAS	0.090	3.8 ± 2.4		3.2 ± 2.4		4.4 ± 2.3		
HAD :								
Total score	0.032	5.7 ± 2.0		6.5 ± 2.3		6.7 ± 3.0		§
EDI-2 :								
Drive for thinness (DT)	<0.001	2.1 ± 2.5		6.9 ± 4.7		8.4 ± 5.2		* §
Bulimia (B)	<0.001	0.1 ± 0.4		0.4 ± 0.6		3.4 ± 3.5		* § #
Body dissatisfaction (BD)	<0.001	4.1 ± 4.4		22.9 ± 5.9		20.0 ± 7.2		* §
Ineffectiveness	0.015	1.8 ± 3.7		2.4 ± 2.9		3.8 ± 4.5		* § #
Perfectionism	<0.001	1.4 ± 2.0		4.3 ± 4.1		6.2 ± 4.2		§
Interpersonal distrust	0.030	1.7 ± 2.2		2.6 ± 2.9		3.9 ± 3.7		§ #
Interoceptive awareness	<0.001	0.7 ± 1.3		1.4 ± 1.7		5.1 ± 5.0		§ #
Maturity fears	0.991	5.0 ± 2.0		5.4 ± 2.7		5.1 ± 2.2		
Ascetism	<0.001	2.8 ± 2.1		4.1 ± 2.4		5.9 ± 3.8		* §
Impulse regulation	0.058	1.2 ± 2.9		1.8 ± 2.6		2.8 ± 4.2		
Social insecurity	0.002	1.7 ± 2.8		2.5 ± 2.4		4.2 ± 3.7		* §
EDI-2 composite :								
DT + B + BD	<0.001	6.2 ± 5.9		30.2 ± 9.5		31.9 ± 12.4		* §

a) ANOVA or Kruskal-Wallis p value for multiple comparison between groups; bold values indicated $p < 0.5$;

b) LSD post-hoc test or test U Mann-Whitney; * = $p < 0.5$ between NW and ObFD- . § = $p < 0.5$ between NW and ObFD+; # = $p < 0.5$ between ObFD- and ObFD+

Table 2: Total calories and macronutrient composition of food intake

24h recall	Multiple Analysis <i>p</i> ^a	NW (n=28)		ObFD- (n=30)		ObFD+ (n=30)		p pos †
		Mean	SD	Mean	SD	Mean	SD	
Total	<0.01	8 230 (1 966) ± 858 (205)		10 205 (2 438) ± 2 030 (485)		11 632 (2 779) ± 1 241 (296)		* §
Protein	<0.01	353 (84) ± 61 (15)		430 (103) ± 95 (23)		467 (112) ± 95 (23)		* §
Lipid	<0.01	340 (81) ± 42 (10)		460 (110) ± 139 (33)		505 (121) ± 97 (23)		* §
Glucid	<0.01	906 (216) ± 131 (31)		1 078 (258) ± 312 (74)		1 289 (308) ± 289 (69)		* § #

Results are expressed in kJ and (Kcal); a) ANOVA or Kruskal-Wallis p value for multiple comparison between groups; bold values indicated p < 0.5; b) LSD post-hoc test or test U Mann-Whitney; * = p<0.5 between NW and ObFD- . § = p<0.5 between NW and ObFD+; # = p<0.5 between ObFD- and ObFD+

Table 3: ERP components using auditory oddball paradigm

	Multiple Analysis p^a	NW		ObFD-		ObFD+		
		Mean	SD	Mean	SD	Mean	SD	
		Reaction time (ms)	0.55	289.200 ± 64.4	302.943 ± 59.9	306.193 ± 67.1		
False alarms	0.04	2.0 ± 4.6	2.9 ± 5.7	4.2 ± 6.4			§	
Omissions	0.02	0.2 ± 0.7	0.4 ± 0.7	1.5 ± 3.0			§	
N2 ERP :								
N200 Latencies Fz	0.16	209.8 ± 21.4	218.9 ± 20.2	215.3 ± 18.7				
N200 Latencies Cz	0.13	205.0 ± 18.2	216.4 ± 24.2	213.9 ± 21.8				
N200 Latencies Pz	0.26	199.2 ± 15.0	203.2 ± 20.0	208.5 ± 22.5				
N200 Amplitudes Fz	0.13	-8.6 ± 5.7	-6.4 ± 5.6	-5.7 ± 5.5				
N200 Amplitudes Cz	0.03	-5.2 ± 4.2	-2.0 ± 5.4	-2.4 ± 5.1			*	
N200 Amplitudes Pz	0.11	-2.1 ± 3.0	-0.5 ± 3.4	-0.8 ± 3.0				
P300 ERP :								
P300 Latencies Fz	0.69	325.1 ± 32.1	333.2 ± 34.9	333.3 ± 47.6				
P300 Latencies Cz	0.39	326.9 ± 23.8	337.7 ± 45.0	340.1 ± 41.9				
P300 Latencies Pz	0.59	332.3 ± 29.0	337.7 ± 32.0	340.9 ± 44.3				
P300 Amplitudes Fz	0.11	14.6 ± 8.2	11.2 ± 6.8	11.4 ± 6.3				
P300 Amplitudes Cz	0.05	16.8 ± 6.9	13.9 ± 6.1	13.0 ± 5.6				
P300 Amplitudes Pz	0.02	15.8 ± 5.9	12.4 ± 4.6	12.5 ± 4.4			* §	

a) ANOVA or Kruskal-Wallis p value for multiple comparaisn between NW vs ObFD- and ObFD+;

* = p<0,05 for post hoc test between NW and ObFD-; § = p<0,05 for post hoc test between NW and ObFD+; # = p < 0,05 post hoc test between ObFD- and ObFD+

Table 4: Correlation analysis for N200 Cz and P300 Pz amplitude, controlled by age and BMI

	P300 Amplitude Pz		N200 Amplitude Cz	
	ρ	<i>p-value</i>	ρ	<i>p-value</i>
Dietetic assessment :				
Protein	-0.10	0.51	0.00	1.00
Lipide	0.11	0.47	0.05	0.76
Carbohydrate	0.02	0.92	-0.10	0.52
Tota Cal	0.10	0.54	-0.04	0.79
Metabolic :				
Glucose (mmol/L)	0.18	0.17	-0.06	0.66
Insulin (mUI/l)	0.23	0.09	-0.14	0.30
HOMA-IR	0.25	0.06	-0.16	0.24
Acyl ghrelin (pg/mL)	0.10	0.45	-0.02	0.90
Des-acyl ghrelin (pg/mL)	0.12	0.36	-0.04	0.79
Leptin (ng/mL)	-0.02	0.87	-0.02	0.88
TFEQ :				
Disinhibition	-0.06	0.67	-0.04	0.75
Cognitive restraint	0.21	0.11	0.01	0.97
Hunger	-0.04	0.77	0.20	0.14
Fasting Hunger Score				
score	-0.09	0.50	0.01	0.95
HAD :				
Total score	-0.07	0.60	0.19	0.16
EDI-2 :				
Drive for thinness (DT)	0.01	0.94	0.26	0.05
Bulimia (B)	-0.07	0.60	0.03	0.82
Body dissatisfaction (BD)	0.08	0.55	0.35	0.01 *
Ineffectiveness	0.09	0.49	0.09	0.49
Perfectionism	-0.02	0.87	-0.17	0.20
Interpersonnal distrust	0.00	0.98	-0.02	0.91
Interoceptive awareness	-0.03	0.82	0.14	0.31
Maturity fears	0.16	0.22	0.11	0.43
Ascetism	0.17	0.20	0.13	0.35
Impulse regulation	-0.03	0.81	0.09	0.52
Social insecurity	0.00	1.00	-0.08	0.57
EDI-2 composite :				
DT + B + BD	0.03	0.80	0.33	0.01 *

ρ = Spearman's Ppartial correlation coefficient; * = *p-value* < 0,05; bold is for *p-value* < 0,1

II. LA GHRÉLINE PLASMATIQUE EST UN INDICATEUR DU RISQUE DE TROUBLES DU COMPORTEMENT ALIMENTAIRE CHEZ LES FEMMES OBESES

Article 2:

S. Iceta, B. Julien, K. Seyssel, S. Lambert-Porcheron, B. Segrestin, E. Blond, P. Cristini, M. Laville, E. Disse; « Ghrelin concentration as an indicator of eating-disorder risk in obese women”; Diabetes & Metabolism; 2018; <https://doi.org/10.1016/j.diabet.2018.01.006>.

A. Problématique et objectif du travail

Les troubles du comportement alimentaire, notamment l’hyperphagie boulimique et l’addiction à l’alimentation sont fortement associées à l’obésité. De plus en plus d’études montrent qu’il existe probablement des processus étiologiques communs entre ces troubles.

Dans le cadre des résultats obtenus lors de notre étude sur les potentiels évoqués cognitifs nous nous sommes intéressés à l’implication potentielle des paramètres hormonaux dans la physiopathologie des modifications du comportement alimentaire.

La ghréline acylée (GA) est une hormone qui stimule l’appétit et la prise alimentaire. Cependant, l’action de la ghréline dans le cerveau ne se limite pas à ce contrôle homéostatique du bilan énergétique. En effet, la GA module les voies dopaminergiques et sérotoninergiques impliquées dans les phénomènes de dépendances aux substances et est impliquée dans la régulation de l’impulsivité. Or, l’hyperphagie, la sensibilité accrue à la récompense alimentaire et l’impulsivité sont des caractéristiques partagées par de nombreux patients souffrant d’obésité et/ou de troubles de l’alimentation.

L’objectif principal de notre étude était de déterminer si les concentrations élevées de GA chez certains sujets souffrant d’obésité étaient associées à des traits comportementaux plus fréquemment en lien avec les TCA.

La population de l'étude était composée de 84 femmes entre 20 et 55 ans sans TCA ni troubles psychiatriques : 55 étaient sévèrement obèses ($IMC \geq 35 \text{ kg.m}^3$) et 29 étaient de poids normal ($IMC 20 - 25 \text{ kg.m}^3$). Les participantes souffrant d'obésité ont été stratifiées en deux groupes en fonction de la médiane de la distribution des concentrations de GA à jeun ($8 \pm 5,85 \text{ pg.mL}^{-1}$ dans le groupe Basse Ghréline (BG) et $66 \pm 45,04 \text{ pg.mL}^{-1}$ dans le groupe Haute Ghréline (HG), $p < 0,001$). Le groupe de femmes obèses ayant des concentrations élevées de ghréline plasmatique à jeun (HG) a été comparé au groupe de femmes obèses à faible concentration de la ghréline plasmatique (BG) et au groupe des femmes ayant un poids normal (PN). Les participantes ont été évaluées à l'aide de l'EDI – 2 (Echelle d'inventaire des TCA), du Three Factor Eating Questionnaire (échelle d'évaluation de désinhibition dans la prise alimentaire) et d'une échelle d'anxiété et de dépression (HAD). Les concentrations plasmatiques de glucose, d'insuline, de leptine et de ghréline ont été aussi comparées. La sensation de faim à jeun a été évaluée à l'aide d'une échelle analogique visuelle.

La comparaison des groupes HG et BG chez les femmes souffrant d'obésité n'a pas mis en avant de différence statistique dans les paramètres anthropométriques et métaboliques, ainsi que dans les scores de l'HAD, du TFEQ et de sensation de faim à jeun. La seule différence significative entre les groupes de patientes obèses concerne la sous-échelle « désir de minceur » de l'EDI-2 avec des scores significativement plus élevés dans le groupe HG que dans le groupe BG ($9,30 \pm 0,99$ vs $6,46 \pm 0,83$, $p = 0,033$).

B. Conclusion

Notre étude met donc en avant qu'une concentration élevée de ghréline plasmatique à jeun est associée à un désir de minceur plus élevé. Des scores élevés à cette sous-échelle ont été démontrés comme corrélés à un plus grand risque de développer ou présenter des TCA. Nos résultats accréditent donc l'hypothèse d'une relation entre les concentrations plasmatiques à jeun de GA et le risque de TCA, indépendamment de l'humeur et de l'anxiété.

La GA pourrait donc s'avérer être un biomarqueur de vulnérabilité aux TCA, d'autres études sont encore nécessaires pour explorer cette hypothèse.

C. Article

G Model
DIABET-972; No. of Pages 7

ARTICLE IN PRESS

Diabetes & Metabolism xxx (2018) xxx–xxx

Available online at
ScienceDirect
www.sciencedirect.comElsevier Masson France
EM|consulte
www.em-consulte.com

Original article

Ghrelin concentration as an indicator of eating-disorder risk in obese women

S. Iceta^{a,b,e,*}, B. Julien^c, K. Seyssel^c, S. Lambert-Porcheron^c, B. Segrestin^{a,c}, E. Blond^d, P. Cristini^e, M. Laville^{c,e}, E. Disse^{c,e}^a Centre référent pour l'anorexie et les troubles du comportement alimentaire (CREATyon), hospices civils de Lyon, 69500 Bron, France^b Inserm U1028, CNRS UMR 5292, équipe PSYR², Centre de recherche en neurosciences de Lyon (CRNL), centre hospitalier Le Vinatier, université Claude-Bernard-Lyon 1, 69500 Bron, France^c Unité Inserm U1060, Inra 1235, Insa-Lyon, centre de recherche en nutrition humaine Rhône-Alpes (CRNH-RA), centre européen nutrition et santé (CENS), laboratoire CarMeN, université Claude-Bernard-Lyon 1, 69310 Pierre-Bénite, France^d Service de biologie Sud, groupement hospitalier Sud, hospices civils de Lyon, Lyon, France^e Centre intégré de l'obésité Rhône-Alpes, fédération hospitalo-universitaire DO-IT, service d'endocrinologie et nutrition, groupement hospitalier Sud, hospices civils de Lyon, 69310 Pierre-Bénite, France

ARTICLE INFO

Article history:

Received 18 August 2017
Received in revised form 21 December 2017
Accepted 8 January 2018
Available online xxx

Keywords:

Drive for thinness
Eating disorders
Ghrelin
Impulsive behaviour
Obesity
Vulnerability

ABSTRACT

Aim. – Eating disorders (EDs), disordered eating (DE) and obesity are thought to have overlapping aetiological processes. DE in obesity can jeopardize weight-loss results, and acyl ghrelin (AG) is a hormone that stimulates food intake and reward processes. The main study objective was to determine whether higher-than-expected concentrations of AG in common obesity are associated with DE symptoms.**Methods.** – The study population included 84 women, aged 20–55 years, free of established EDs: 55 were severely obese (OB) and 29 were of normal weight (NW). OB participants were stratified into two groups according to their median concentration of fasting AG distribution. The OB women with a high fasting plasma ghrelin concentration (HGC) were compared with both OB women with a low fasting plasma ghrelin concentration (LGC) and NW women. Participants were assessed by the Eating Disorder Inventory (EDI-2), Three-Factor Eating Questionnaire (TFEQ) and Hospital Anxiety and Depression Scale (HADS). Fasting glucose, insulin, leptin and ghrelin plasma concentrations were also quantified.**Results.** – Between the two AG groups of OB women, there was no statistical difference in either anthropometric or metabolic parameters, HADS, TFEQ or fasting hunger scores. However, the HGC group scored significantly higher than the LGC group on the drive-for-thinness subscale of EDI-2 (9.30 ± 0.99 vs. 6.46 ± 0.83 , respectively; $P = 0.033$).**Conclusion.** – Results support the hypothesis of a potential relationship between fasting plasma AG concentrations and ED risk, regardless of mood and anxiety. AG may be considered a potential biomarker of vulnerability for developing EDs.

© 2018 Elsevier Masson SAS. All rights reserved.

Introduction

Obesity remains a major concern in patients with diabetes, and the management of obese patients is also still difficult, especially when associated with eating disorders (EDs) or disordered eating (DE). EDs have primarily been considered a psychiatric condition, whereas obesity has been regarded predominantly as a medical

concern. However, there is now a widespread movement to consider EDs, DE and obesity as part of the same continuum of weight-related disorders. The basic components necessary for an integrated theory of DE and obesity include sociological and psychological parameters leading to the perception that “I am too fat” is a problem, maladaptive limitation of food intake (dietary restraint) to correct the problem, hunger (from eating less food) and the physiological reaction to hunger (hormonal control of food intake). To enhance preventative and interventional efforts, there is a strong need for early detection of psychological factors contributing to the development and maintenance of EDs and obesity.

* Corresponding author. Centre de référence pour les troubles du comportement alimentaire, hospices civils de Lyon, 59, boulevard Pinel, 69500 Bron, France.
E-mail address: sylvain.iceta@chu-lyon.fr (S. Iceta).

<https://doi.org/10.1016/j.diabet.2018.01.006>
1262-3636/© 2018 Elsevier Masson SAS. All rights reserved.

Please cite this article in press as: Iceta S, et al. Ghrelin concentration as an indicator of eating-disorder risk in obese women. *Diabetes Metab* (2018), <https://doi.org/10.1016/j.diabet.2018.01.006>

Food intake is tightly controlled in humans by homeostatic and non-homeostatic mechanisms that maintain stable body weight and neutral energy balance [1]. Ghrelin, a 28 amino-acid peptide synthesized by the stomach, is a leading player in this physiological regulation [2]. The acylated form of ghrelin (AG) stimulates appetite and food intake [2] by activating neuropeptide Y neurons in the arcuate nucleus of the hypothalamus and inhibiting the melanocortin pathway [3]. However, the action of ghrelin in the brain is not restricted to homeostatic control of energy balance within the hypothalamus. Indeed, AG also induces reward-seeking behaviours for food, alcohol and other substance abuse [4–7]. Moreover, AG modulates the dopaminergic and serotonergic pathways involved in the regulation of impulsivity [8,9] and, when injected into the lateral hypothalamus of rodents, it increases both motor and choice impulsivity [10].

As ghrelin impacts food intake, food reward and impulsivity, its plasma concentrations may reflect certain behavioural traits. Overeating, increased food reward sensitivity and impulsivity are characteristics shared by many patients with obesity and/or EDs [11] and, contrary to expectations, obese participants usually exhibit lower plasma ghrelin concentrations than their normal-weight counterparts [12–14]. These low plasma ghrelin concentrations have been considered a physiological adaptation to the positive energy balance associated with obesity [14], and the same adaptive phenomenon has been described in some EDs, including binge-eating [15]. However, in clinical practice, a wide range of plasma ghrelin concentrations is observed in obese individuals, with some exhibiting unexpectedly high concentrations approaching those observed in normal-weight individuals.

Based on this clinical observation, our hypothesis is that patients with obesity and high concentrations of ghrelin might display greater feelings of hunger, a higher prevalence of DE-related psychopathology/behaviours and, especially, food impulsivity. Thus, the aim of the present study was to determine whether obese patients with unexpectedly high concentrations of ghrelin differ from those with low ghrelin concentrations in terms of hunger and behavioural traits leading to a DE risk.

Materials and Methods

Participants

Women aged between 20 and 55 years and with either normal weight [body mass index (BMI) 20–25 kg/m²] or severe obesity (BMI ≥ 35 kg/m²) were recruited prospectively between July 2013 and June 2015 through printed advertisements on notice boards at various sites of Lyon 1 university, including the cafeteria of the University Hospital and department of endocrinology and nutrition (groupement hospitalier Sud, hospices civils de Lyon, Lyon). Exclusion criteria included being male, a smoker, psychotropic medication use and substance abuse according to the *Diagnostic and statistical manual of mental disorders, 4th edition* (DSM-IV), anxiety and depression [Hospital Anxiety and Depression Scale (HADS), subscale anxiety and/or depression scores > 11], medical illness, previous bariatric surgery, diabetes and ongoing pregnancy. Patients with previous or current obvious EDs (defined by DSM-5) as assessed by TFEQ and/or medical interview were also excluded. To avoid metabolic and hormonal disturbances linked to physical activity and diet, participants had to report stable weight and no change in physical activity over the past 3 months.

Initially, 108 women were included in the study. Five normal-weight participants were excluded for uncontrolled eating scores > 8 ($n = 4$) or contraindicated medication use ($n = 1$), while 13 obese participants were excluded for anxiety scores > 11 ($n = 7$), unstable body weight ($n = 4$), unknown diabetes ($n = 1$) or

recent cessation of tobacco use ($n = 1$). A flow chart detailing participant recruitment is presented in Fig. 1.

Study design

Following their inclusion, participants had to arrive at the study nutrition research centre (Centre de Recherche en Nutrition Humaine Rhône-Alpes, CRNH-RA) at 07 00 h after an overnight fast. Anthropometric parameters were assessed, and fasting blood samples drawn for acyl ghrelin (AG) and des-acyl ghrelin (DAG), leptin, glucose and insulin quantification. Participants were then asked to complete three self-administered psychometric questionnaires: the validated French translation of the Eating Disorder Inventory (EDI(EDI-2)), the Three-Factor Eating Questionnaire (TFEQ) and the Hospital Anxiety and Depression Scale (HADS). Fasting hunger was evaluated at 09 00 h using a 10-cm visual analogue scale (VAS), which rated hunger strength from 0 (not hungry) to 10 (extremely hungry). More precisely, participants had to answer the question “How hungry do you feel at this moment?” by placing a mark along the VAS.

Self-administered questionnaires

The Eating Disorder Inventory (EDI-2) is a 91-item multidimensional self-reported questionnaire that assesses attitudes, feelings and behaviours typically associated with EDs. Although 11 subscales were used in this study, there was a particular interest in the five subscales that could be affected by appetite, feelings of satiety and food intakes: drive for thinness; bulimia; body dissatisfaction; interoceptive awareness; and impulse regulation.

The Three-Factor Eating Questionnaire (TFEQ) is a food-intake-behaviour questionnaire [16] comprising 51 items that measure three dimensions of human eating behaviour: cognitive restraint (21 items); uncontrolled eating (16 items); and emotional eating (14 items). Each item has a binary score (0 or 1) that is summed with the others, and each subscore corresponds to the three dimensions of eating behaviour: the higher the score, the more problematic the related behaviour. Uncontrolled eating scores > 8 were an exclusion criterion for the normal-weight participants in this study.

The Hospital Anxiety and Depression Scale (HADS) is a questionnaire [17] of 14 items commonly used to determine the probability of anxiety (seven items) and depression (seven items). Each item has a score between 0 and 3: the higher the score, the higher the probability of exhibiting anxiety or depression. The threshold of each subscore to detect the presence of anxiety or depressive symptoms is 8/21.

Blood samples

Venous blood was collected in EDTA tubes and centrifuged immediately for 10 min at 4°C at 4500 rpm. Plasma glucose was determined by the hexokinase method using an Architect ci8200 clinical chemistry analyzer (Abbott Laboratories, Abbott Park, IL, US). Insulin concentrations were determined by immunoradiometric assay using Bi-Ins-IRMA kits (IBA Molecular–Cis Biointernational, Gif-sur-Yvette, France). For AG determinations, 1 mM p-hydroxymercuribenzoic acid in HCl was added to blood samples to prevent protease degradation of AG (as recommended by Cayman Chemical, Ann Arbor, MI, USA). Plasma samples were then immediately stored at < –20°C until needed for analysis. Plasma AG and DAG concentrations were measured by enzyme-linked immunosorbent assay (ELISA) using SPI-Bio kits (Bertin Pharma, Montigny-le-Bretonneux, France), and leptin was also measured by ELISA (Clinical Range, BioVendor, Brno, Czech Republic). Homeostasis model assessment of insulin resistance

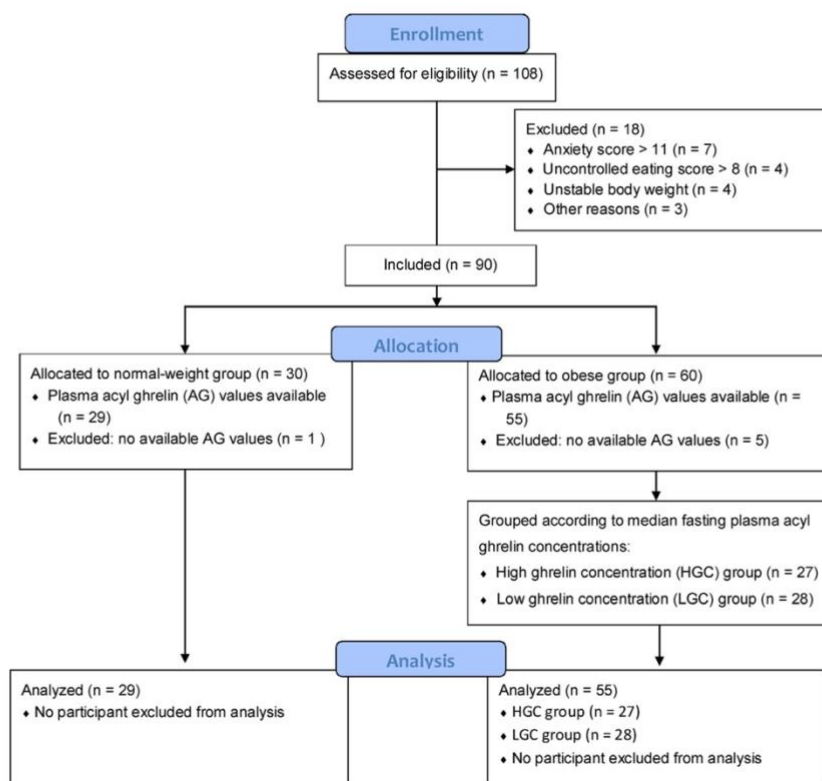


Fig. 1. Flow chart of participant recruitment into the study.

(HOMA-IR) was used as a surrogate marker of insulin resistance and calculated as $\text{glucose (mmol/L)} \times \text{insulin (mIU/L)} / 22.5$.

Stratification of obese participants according to fasting plasma AG concentrations

Plasma AG values were available for 84/90 participants, and the six participants lacking AG values were excluded from the analysis. The severely obese participants were stratified into two groups according to the median AG value obtained in this sample.

Ethics

All participants gave their written informed consent to participate. The study promoter was the hospices civils de Lyon (University Hospital), and the study was performed after a favourable opinion from the Committee for the protection of persons concerned (CPP) in accordance with French law (Data Protection and Civil Liberties) and the ethical standards laid down by the 1964 Declaration of Helsinki. The ClinicalTrials.gov identifier is NCT01948414.

Statistical analysis

Data were analyzed using SPSS version 19.0 software (IBM Corp., Armonk, NY, USA) and expressed as the mean \pm SEM (standard error of mean). Normality of each variable was checked using the Shapiro–Wilk test. Differences between normal-weight (NW) and obese (OB) participants were assessed by a parametric (*t*) test or a non-parametric test (Mann–Whitney U test, for non-normal distributions). Anthropometric, biological and psychometric differ-

ences among the three groups (NW and two OB groups) were assessed using one-way analysis of variance (Anova) or by Kruskal–Wallis test. Multiple comparisons were performed using Tukey's post-hoc test, while effect sizes were assessed by Cohen's *d*. Linear correlations between AG and drive-for-thinness (DT) scores were assessed by the Pearson correlation coefficient. For all statistical analyses, the level of significance was the conventional two-sided 5% alpha error.

Results

Participants' characteristics

These are presented in Table 1. The population included 29 NW and 55 severely OB ($\text{BMI} \geq 35 \text{ kg/m}^2$) women. The severely OB women were stratified into two groups according to the median AG value observed in this sample (19.0 pg/mL ; 95% CI: $12.0\text{--}44.0$; Fig. 1): 28 participants were allocated to the low ghrelin concentration (LGC) group (mean AG value: $7.51 \pm 1.11 \text{ pg/mL}$); and 27 were allocated to the high ghrelin concentration (HGC) group (mean AG value: $65.77 \pm 8.67 \text{ pg/mL}$).

The three groups did not differ in either age or height, although OB participants exhibited higher systolic and diastolic blood pressures than did NW participants. Stratification of the OB group according to fasting plasma AG concentration revealed no anthropometric differences between the LGC and HGC groups.

Biological profiles

These profiles are presented in Table 1 and, compared with those in the NW group, women in the OB groups had higher fasting

Table 1
Clinical and biological characteristics and fasting hunger scores in the study population.

	Normal-weight (NW) women		Obese (OB) women		OB women grouped by fasting plasma acyl ghrelin concentration	
	(n=29)	(n=55)	OB vs. NW	(n=28)	(n=27)	LGC vs. HGC
	Mean ± SEM	Mean ± SEM	P	Mean ± SEM	Mean ± SEM	P
Clinical characteristics						
Age (years)	37 ± 2.0	38 ± 1.5	NS	37 ± 2.2	38 ± 2.1	NS
Height (cm)	163.9 ± 1.0	163.8 ± 0.8	NS	162.9 ± 1.2	164.7 ± 1.1	NS
Weight (kg)	57.8 ± 1.1	111.5 ± 2.5	< 0.001	113.4 ± 4.0 [†]	109.5 ± 3.1 [†]	NS
Body mass index (kg/m ²)	21.5 ± 0.4	41.5 ± 0.8	< 0.001	42.6 ± 1.3 [†]	40.3 ± 0.9 [†]	NS
Waist circumference (cm)	78 ± 1.2	119 ± 2.1	< 0.001	122 ± 2.5 [*]	116 ± 3.5 [*]	NS
Hip circumference (cm)	94 ± 0.8	129 ± 1.9	< 0.001	129 ± 2.8 [*]	128 ± 2.5 [*]	NS
Waist-to-hip ratio	0.83 ± 0.01	0.91 ± 0.01	< 0.001	0.94 ± 0.02 [†]	0.89 ± 0.02 [†]	NS
SBP (mmHg)	110 ± 1.7	124 ± 1.5	< 0.001	126 ± 2.2 [†]	123 ± 2.1 [†]	NS
DBP (mmHg)	71 ± 1.2	75 ± 1.2	0.042	76 ± 1.9	74 ± 1.6	NS
Heart rate (bpm)	65 ± 1.9	70 ± 1.6	0.046	74 ± 2.0 [†]	66 ± 2.4	NS
Biological characteristics						
Glucose (mmol/L)	4.8 ± 0.1	5.1 ± 0.1	0.002	5.1 ± 0.1 [†]	5.1 ± 0.1 [†]	NS
Insulin (mIU/L)	4.5 ± 0.4	9.7 ± 0.7	< 0.001	10.8 ± 1.0 [*]	8.6 ± 0.8 [*]	NS
HOMA-IR	0.95 ± 0.1	2.21 ± 0.2	< 0.001	2.45 ± 0.25 [*]	1.96 ± 0.18 [*]	NS
Leptin (ng/mL)	12.5 ± 1.3	57.7 ± 2.9	< 0.001	61.2 ± 4.3 [*]	54 ± 3.8 [*]	NS
Acyl ghrelin (pg/mL)	107 ± 12	36 ± 6	< 0.001	8 ± 1 [†]	66 ± 9 [*]	< 0.05
Des-acyl ghrelin (pg/mL)	365 ± 32	145 ± 15	< 0.001	101 ± 8 [*]	190 ± 27 [*]	< 0.05
Total ghrelin (pg/mL)	471 ± 40	181 ± 20	< 0.001	109 ± 8 [*]	256 ± 33 [*]	< 0.05
Acyl ghrelin/total ghrelin	0.23 ± 1.7	0.18 ± 1.8	0.049	0.083 ± 1.5 [*]	0.27 ± 2.0	< 0.05
Visual analogue scale						
Hunger scale	3.86 ± 0.45	3.93 ± 0.32	NS	3.38 ± 0.43	4.51 ± 0.46	NS

[†] P < 0.05 vs. NW group. NS: not significant; LGC/HGC: low/high ghrelin concentration; SBP/DBP: systolic/diastolic blood pressure; HOMA-IR: homoeostasis model assessment of insulin resistance.

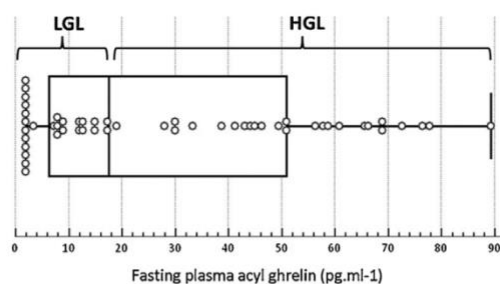


Fig. 2. Fasting plasma ghrelin distribution in obese women stratified into two groups according to the median acyl ghrelin value (19.0 pg/mL, indicated by the vertical line in the boxplot). LGL/HGL: low/high ghrelin levels.

glucose and insulin values, and higher levels of insulin resistance, whereas there were no significant differences in metabolic parameters between the HGC and LGC subgroups. Leptin was higher, whereas fasting AG, DAG and total ghrelin levels were lower in the OB vs. NW groups, although leptin did not differ between the LGC and HGC groups. In the OB groups, mean fasting plasma AG was 36.11 ± 5.8 pg/mL and the median was 19.0 pg/mL. AG values in these OB groups were not normally distributed and, as shown in Fig. 2, a bimodal distribution of ghrelin in this sample corresponded to the HGC and LGC subgroups. Also in keeping with the study design, significant differences in plasma ghrelin concentrations were observed between LGC, HGC and NW groups (Anova-1; P < 0.001). The HGC subgroup had a fasting plasma AG concentration approaching that of the NW group, but nevertheless remained significantly lower than that of the NW group (Table 1).

Hunger scores

Fasting hunger scores were similar between OB and NW groups, although a trend was observed towards higher hunger scores in the

HGC vs. LGC groups (4.51 ± 0.46 vs. 3.38 ± 0.43, respectively; P = 0.08) with a medium effect size (d = 0.49).

Self-administered questionnaire scores

The EDI-2, TFEQ and HADS scores are presented in Table 2. Psychological states assessed by HADS showed similar anxiety scores in both the NW and OB groups, but a significantly greater depression score in the OB groups (P = 0.008). However, no difference in anxiety and depression scores was found between the HGC and LGC subgroups.

As for the TFEQ, both OB groups scored significantly higher in uncontrolled and emotional eating (P < 0.001; Fig. 3A, Table 2) than did the NW group, although there was no significant difference in cognitive restraint. Also, no significant difference was found in the three subscales of the TFEQ between the LGC and HGC subgroups (Fig. 3B), although a small effect size was observed for cognitive restraint (d = 0.19; Table 2). Behavioural profiles frequently associated with EDs were assessed by EDI-2 (Table 2), and almost all subscales, especially the five of particular interest (Fig. 3C), differed between the OB and NW groups, except for the “maturity fears” subscale, albeit not significantly (P > 0.05; Table 2). The LGC and HGC subgroups differed significantly only for the DT subscale (Table 2, Fig. 3D): OB participants in the HGC group had a higher DT score than the LGC group (9.30 ± 0.99 vs. 6.46 ± 0.83, respectively; P < 0.05). A medium effect size was observed between groups for DT (d = 0.63), whereas there were small effect sizes for body dissatisfaction (d = 0.39) and interpersonal distrust (d = 0.36), although both were higher in the HGC group. In addition, a positive and significant linear correlation was observed between AG values and DT scores in the entire OB population (rho = 0.297, P = 0.03).

Discussion

The present study confirms our assumption, based on clinical experience, that fasting AG values are wide-ranging in OB participants, with some of them having unexpectedly high

Please cite this article in press as: Iceta S, et al. Ghrelin concentration as an indicator of eating-disorder risk in obese women. Diabetes Metab (2018), <https://doi.org/10.1016/j.diabet.2018.01.006>

Table 2
Eating Disorder Inventory (EDI)-2, Three-Factor Eating Questionnaire (TFEQ) and Hospital Anxiety and Depression Scale (HADS) scores on psychometric evaluation of the study population.

	Normal-weight (NW) women	Obese (OB) women	OB vs. CT	OB women grouped by fasting plasma acyl ghrelin concentration			
	(n = 29)	(n = 55)		LGC (n = 28)	HGC (n = 27)	LGC vs. HGC	LGC vs. HGC
	Mean ± SEM	Mean ± SEM		P	Mean ± SEM	Mean ± SEM	Cohen's d
EDI-2							
Drive for thinness	2.14 ± 0.46	7.85 ± 0.67	< 0.001	6.46 ± 0.83*	9.30 ± 0.99*	0.63	0.032
Bulimia	0.10 ± 0.08	2.07 ± 0.40	< 0.001	1.93 ± 0.61†	2.22 ± 0.53*	0.09	0.72
Body dissatisfaction	4.21 ± 0.83	21.67 ± 0.86	< 0.001	20.32 ± 1.32†	23.07 ± 1.06*	0.39	0.11
Ineffectiveness	1.83 ± 0.69	3.13 ± 0.52	0.011	3.39 ± 0.78*	2.85 ± 0.69*	0.13	0.61
Perfectionism	1.31 ± 0.38	5.29 ± 0.57	< 0.001	5.71 ± 0.91†	4.85 ± 0.70*	0.18	0.45
Interpersonal distrust	1.76 ± 0.42	3.51 ± 0.46	0.019	3.00 ± 0.54	4.04 ± 0.75*	0.36	0.26
Interceptive awareness	0.76 ± 0.24	3.49 ± 0.58	0.001	3.32 ± 0.88*	3.67 ± 0.76*	0.07	0.77
Maturity fears	4.93 ± 0.38	5.20 ± 0.31	0.59	5.25 ± 0.45	5.15 ± 0.44	0.04	0.87
Asceticism	2.83 ± 0.39	5.22 ± 0.45	< 0.001	5.46 ± 0.64*	4.96 ± 0.64*	0.15	0.58
Impulse regulation	1.24 ± 0.54	2.40 ± 0.49	0.031	2.43 ± 0.61	2.37 ± 0.79	0.02	0.95
Social insecurity	1.79 ± 0.53	3.49 ± 0.44	0.002	3.64 ± 0.60†	3.33 ± 0.65*	0.10	0.72
TFEQ							
Cognitive restraint	6.45 ± 0.75	8.02 ± 0.43	0.055	7.68 ± 0.67	8.37 ± 0.55	0.19	0.43
Uncontrolled eating	3.41 ± 0.39	8.84 ± 0.44	< 0.001	8.89 ± 0.65*	8.78 ± 0.62*	0.03	0.90
Emotional eating	2.07 ± 0.32	5.31 ± 0.47	< 0.001	5.25 ± 0.68*	5.37 ± 0.66*	0.03	0.89
HADS							
Anxiety score	5.72 ± 0.38	6.65 ± 0.37	0.11	6.75 ± 0.47	6.56 ± 0.57	0.08	0.79
Depression score	2.52 ± 0.30	4.07 ± 0.38	0.008	4.61 ± 0.55*	3.52 ± 0.50	0.37	0.15

* P < 0.05 vs. NW group. LGC/HGC: low/high ghrelin concentration; SEM: standard error of mean.

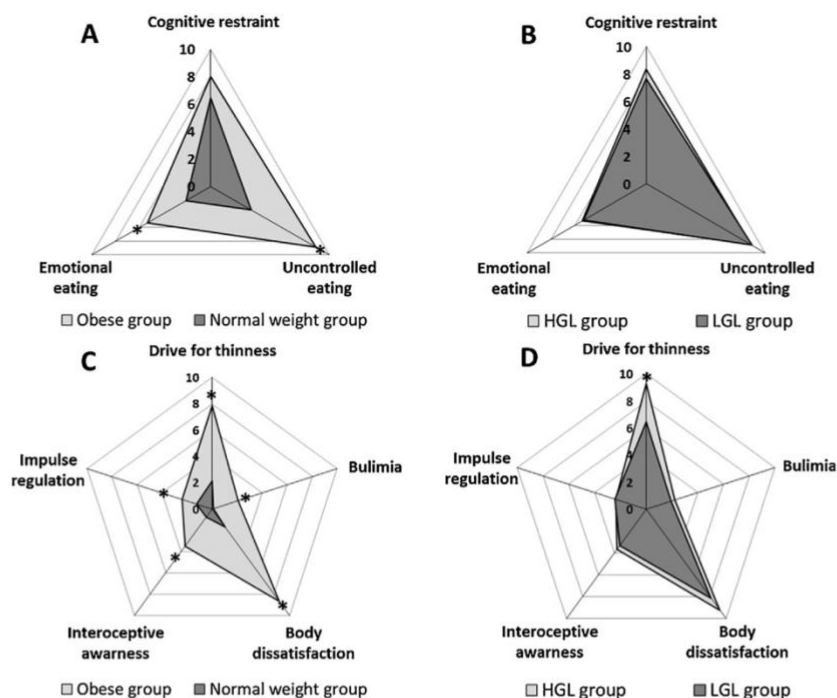


Fig. 3. Kiviat diagrams of the results of self-administered questionnaires. A, B. Results of the Three-Factor Eating Questionnaire (TFEQ). C, D. Results for the five subscales of interest in the Eating Disorder Inventory (EDI-2) in obese and normal-weight (control) groups and in obese Groups with low (LGL) and high (HGL) ghrelin levels.
* P < 0.05.

concentrations of ghrelin approaching those observed in their NW counterparts. This observation might be a reflection of the variability in central ghrelin resistance associated with obesity, a feature that has also been demonstrated in animal models of obesity [18,19]. However, high fasting concentrations of AG in OB

participants were indicative of higher DT subscale scores in the EDI-2 and a trend towards higher hunger scores.

The concept of DT includes aspiring to a thin body ideal, thereby placing excessive importance on thinness while experiencing extreme fear of becoming fat. It is considered a key motivational

Please cite this article in press as: Iceta S, et al. Ghrelin concentration as an indicator of eating-disorder risk in obese women. Diabetes Metab (2018), <https://doi.org/10.1016/j.diabet.2018.01.006>

variable underlying dieting/weight-loss efforts [20,21]. While DT may reflect a healthy motivation to lose weight in obesity, other studies of OB binge-eaters, using the EDI-2, have found that DT is also a strong predictor of ED severity [22,23].

In the present study, all EDI-2 scores remained under the cutoff values usually considered indicative of the presence of an ED (DT > 14, body dissatisfaction > 16, bulimia > 8) [24–26]. However, it has been shown that DT scores are more relevant to binge-eating disorder (BED) than to obesity [27]. Yet, little data are available in the scientific literature on the links between DT and obesity other than BED. Nevertheless, it has been reported in previous research that a higher DT is associated with bigger body-size [28,29] and with more intentional weight-loss behaviours [30]. Obesity is associated with body dissatisfaction, leading some patients to have a high desire for thinness which can, in turn, trigger intentional weight-loss behaviours with repetitive food restrictions that can induce EDs such as BED [31]. Given this possibility, it is not surprising to find an association between DT and BED. Indeed, in a 2016 study by Mustelin et al. [32], it was proposed that the DT and other EDI-2 subscales could be useful in combination for the diagnosis of BED, in particular, the drive for thinness, bulimia and body dissatisfaction subscales. The fact that our study focused on patients without EDs and our final sample size might explain why those dimensions did not differ significantly between our HGC and LGC subgroups.

In the available literature thus far, only a few studies have focused on ghrelin concentrations and the DT subscale. In women who exercise and in women with anorexia, high DT scores have been associated with significantly higher ghrelin concentrations in comparison to normal DT groups, independently of BMI [21,22]. Those authors considered that high ghrelin concentrations were adaptations for chronic energy deficiencies.

Although ghrelin has been a topic of DE research for > 10 years, its causal involvement has still not been resolved. It remains unclear whether ghrelin plays a functionally important role in the aetiology of DE and EDs. Common polymorphisms in human ghrelin and ghrelin receptor genes are unlikely to represent major contributors to the pathogenesis of obesity [33]. In one large case-control study, three common single nucleotide polymorphisms (SNPs) in the human ghrelin gene were studied in 692 Caucasian cases with EDs (366 with anorexia nervosa and 326 with bulimia nervosa) and found no specific associations [34]. Concerning binge-eating, a positive correlation between fasting concentrations of plasma ghrelin and frequency of binge/vomiting episodes in bulimic women was reported, but not confirmed in later studies [35–37]. In addition, the majority of studies reported lower plasma ghrelin concentrations in OB participants with BED, which was contrary to the expected higher concentrations [38].

Ghrelin is also involved in the regulation of impulsivity [8–10]. Injecting ghrelin into the lateral ventricle of rodents increased both motor and choice impulsivity [10]. However, in the present study, impulsivity in the HGC subgroup, as assessed by the impulse regulation subscale of EDI-2 and the uncontrolled and emotional eating subscales of TFEQ, did not differ from that in the LGC group. An obesity-induced central ghrelin resistance, a phenomenon that has yet to be demonstrated in humans, might partly explain the absence of a strong association between plasma ghrelin concentrations and eating behaviours, especially food impulsivity, in the present study [19].

One limitation of our study is that the findings refer to a single morning measurement of plasma AG. As circulating concentrations of this orexigenic peptide fluctuate throughout the day [39], the pathophysiological relevance of a single fasting measurement could be questioned. In addition, it is possible that circulating ghrelin does not reflect ghrelin's intracerebral concentration or activity. Moreover, the use of self-administered questionnaires

may have introduced a disorder underestimation bias through either the participants' underreporting or lack of sensitivity. The use of neurocognitive tests may have been more efficient in detecting subthreshold impairments in eating or impulsivity, but such tests are difficult to access in routine care. Finally, the unknown menstrual status of our participants is a potential limitation when interpreting our data.

Conclusion

The present results support the hypothesis of a potentially positive relationship between fasting plasma AG concentrations and the risk of developing EDs, regardless of mood and anxiety, in OB women. While no inferences can be made as regards the direction of causality, it can be concluded that OB woman with high fasting plasma AG may be prone to display the problematic traits commonly associated with EDs. Thus, it is possible to postulate that fasting plasma ghrelin might be a biomarker of vulnerability for developing DE and, potentially, EDs in obesity. This vulnerability should be assessed and managed to prevent the weight cycling wherein the excessive importance of eating, body shape and weight leads to strict dieting that, in turn, results in binge-eating and weight regain.

Authors' contributions

ED, SLP and PC designed the research; BJ, BS, EB and SLP conducted the research; BJ, ED and KS analyzed the data or performed the statistical analyses; SI, BJ and ED wrote the paper; BS, SLP and ML performed a critical revision of the manuscript for important intellectual content. ED is primarily responsible for its final content; all authors read and approved the final version of the manuscript.

Funding

This work was supported by the Young Investigator Award of the Hospices Civils de Lyon, France.

Disclosure of interest

The authors declare that they have no competing interest.

Acknowledgments

We thank the staff of the Centre de Recherche en Nutrition Humaine Rhône-Alpes for their helpful assistance. We also thank Philip Robinson for his writing assistance, language editing and proofreading.

References

- [1] Nakazato M, Murakami N, Date Y, Kojima M, Matsuo H, Kangawa K, et al. A role for ghrelin in the central regulation of feeding. *Nature* 2001;409:194–8. <http://dx.doi.org/10.1038/35051587>.
- [2] Kojima M, Hosoda H, Date Y, Nakazato M, Matsuo H, Kangawa K. Ghrelin is a growth-hormone-releasing acylated peptide from stomach. *Nature* 1999;402:656–60. <http://dx.doi.org/10.1038/45230>.
- [3] Cabral A, De Francesco PN, Perello M. Brain circuits mediating the orexigenic action of peripheral ghrelin: narrow gates for a vast kingdom. *Front Endocrinol* 2015;6:44. <http://dx.doi.org/10.3389/fendo.2015.00044>.
- [4] Jerlhag E. Systemic administration of ghrelin induces conditioned place preference and stimulates accumbal dopamine. *Addict Biol* 2008;13:358–63. <http://dx.doi.org/10.1111/j.1369-1600.2008.00125.x>.
- [5] Jerlhag E, Egecioglu E, Dickson SL, Andersson M, Svensson L, Engel JA. Ghrelin stimulates locomotor activity and accumbal dopamine-overflow via central cholinergic systems in mice: implications for its involvement in brain reward. *Addict Biol* 2006;11:45–54. <http://dx.doi.org/10.1111/j.1369-1600.2006.00002.x>.

- [6] Jerlhag E, Eggecioglu E, Dickson SL, Douhan A, Svensson L, Engel JA. Ghrelin administration into tegmental areas stimulates locomotor activity and increases extracellular concentration of dopamine in the nucleus accumbens. *Addict Biol* 2007;12:6–16. <http://dx.doi.org/10.1111/j.1369-1600.2006.00041.x>.
- [7] Panagopoulos VN, Ralevski E. The role of ghrelin in addiction: a review. *Psychopharmacology (Berl)* 2014;231:2725–40. <http://dx.doi.org/10.1007/s00213-014-3640-0>.
- [8] Abizaid A, Liu Z-W, Andrews ZB, Shanabrough M, Borok E, Elsworth JD, et al. Ghrelin modulates the activity and synaptic input organization of midbrain dopamine neurons while promoting appetite. *J Clin Invest* 2006;116:3229–39. <http://dx.doi.org/10.1172/JCI29867>.
- [9] Skibicka KP, Shirazi RH, Rabasa-Papio C, Alvarez-Crespo M, Neuber C, Vogel H, et al. Divergent circuitry underlying food reward and intake effects of ghrelin: dopaminergic VTA-accumbens projection mediates ghrelin's effect on food reward but not food intake. *Neuropharmacology* 2013;73:274–83. <http://dx.doi.org/10.1016/j.neuropharm.2013.06.004>.
- [10] Anderberg RH, Hansson C, Fenander M, Richard JE, Dickson SL, Nissbrandt H, et al. The stomach-derived hormone ghrelin increases impulsive behavior. *Neuropsychopharmacology* 2016;41:1199–209. <http://dx.doi.org/10.1038/npp.2015.297>.
- [11] Waxman SE. A systematic review of impulsivity in eating disorders. *Eur Eat Disord Rev* 2009;17:408–25. <http://dx.doi.org/10.1002/erv.952>.
- [12] Shiiya T, Nakazato M, Mizuta M, Date Y, Mondal MS, Tanaka M, et al. Plasma ghrelin levels in lean and obese humans and the effect of glucose on ghrelin secretion. *J Clin Endocrinol Metab* 2002;87:240–4. <http://dx.doi.org/10.1210/jcem.87.1.8129>.
- [13] Soriano-Guillén L, Barrios V, Campos-Barros A, Argente J. Ghrelin levels in obesity and anorexia nervosa: effect of weight reduction or recuperation. *J Pediatr* 2004;144:36–42. <http://dx.doi.org/10.1016/j.jpeds.2003.10.036>.
- [14] Tschöp M, Weyer C, Tataranni PA, Devanarayan V, Ravussin E, Heiman ML. Circulating ghrelin levels are decreased in human obesity. *Diabetes* 2001;50:707–9.
- [15] Monteleone P, Fabrazzo M, Tortorella A, Martiadis V, Serritella C, Maj M. Circulating ghrelin is decreased in non-obese and obese women with binge eating disorder as well as in obese non-binge eating women, but not in patients with bulimia nervosa. *Psychoneuroendocrinology* 2005;30:243–50. <http://dx.doi.org/10.1016/j.psyneuen.2004.07.004>.
- [16] Stunkard AJ, Messick S. The three-factor eating questionnaire to measure dietary restraint, disinhibition and hunger. *J Psychosom Res* 1985;29:71–83.
- [17] Snaith P, Zigmond AS. Anxiety and depression in general medical settings. *BMJ* 1988;297:1544.
- [18] Andrews ZB. Central mechanisms involved in the orexigenic actions of ghrelin. *Peptides* 2011;32:2248–55. <http://dx.doi.org/10.1016/j.peptides.2011.05.014>.
- [19] Zigman JM, Bouret SG, Andrews ZB. Obesity impairs the action of the neuroendocrine ghrelin system. *Trends Endocrinol Metab* 2016;27:54–63. <http://dx.doi.org/10.1016/j.tem.2015.09.010>.
- [20] Rodin J, Silberstein L, Striegel-Moore R. Women and weight: a normative discontent. *Neb Symp Motiv* 1984;32:267–307.
- [21] Polivy J, Herman CP. Etiology of binge eating: psychological mechanisms; 1993;173–205.
- [22] Hawkins RC, Clement PF. Development and construct validation of a self-report measure of binge eating tendencies. *Addict Behav* 1980;5:219–26.
- [23] Lowe MR, Caputo GC. Binge eating in obesity: Toward the specification of predictors. *Int J Eat Disord* 1991;10:49–55 [10.1002/1098-108X(199101)10:1<49::AID-EAT2260100106>3.0.CO;2-X].
- [24] Garner DM. Eating disorder inventory-2. Psychological assessment resources Odessa FL; 1991.
- [25] Penas-Lledo Fernandez-Aranda F, Jimenez-Murcia S, Granero R, Penelo E, Soto A, et al. Subtyping eating disordered patients along drive for thinness and depression. *Behav Res Ther* 2009;47:513–9. <http://dx.doi.org/10.1016/j.brat.2009.03.003>.
- [26] Rosen JC, Gross J, Vara L. Psychological adjustment of adolescents attempting to lose or gain weight. *J Consult Clin Psychol* 1987;55:742–7.
- [27] Villarejo C, Jiménez-Murcia S, Álvarez-Moya E, Granero R, Penelo E, Treasure J, et al. Loss of control over eating: a description of the eating disorder/obesity spectrum in women. *Eur Eat Disord Rev* 2014;22:25–31. <http://dx.doi.org/10.1002/erv.2267>.
- [28] Allaz AF, Bernstein M, Rouget P, Archinard M, Morabia A. Body weight preoccupation in middle-age and ageing women: a general population survey. *Int J Eat Disord* 1998;23:287–94.
- [29] Pingitore R, Spring B, Garfield D. Gender differences in body satisfaction. *Obes Res* 1997;5:402–9.
- [30] Keski-Rahkonen A, Neale BM, Bulik CM, Pietiläinen KH, Rose RJ, Kaprio J, et al. Intentional weight loss in young adults: sex-specific genetic and environmental effects. *Obes Res* 2005;13:745–53. <http://dx.doi.org/10.1038/oby.2005.84>.
- [31] Polivy J, Herman CP. Dieting and bingeing. A causal analysis. *Am Psychol* 1985;40:193–201.
- [32] Mustelin L, Kärkkäinen U, Kaprio J, Keski-Rahkonen A. The Eating Disorder Inventory in the screening for DSM-5 binge eating disorder. *Eat Behav* 2016;22:145–8. <http://dx.doi.org/10.1016/j.eatbeh.2016.06.011>.
- [33] Miraglia del Giudice E, Santoro N, Cirillo G, Raimondo P, Grandone A, D'Aniello A, et al. Molecular screening of the ghrelin gene in Italian obese children: the Leu72Met variant is associated with an earlier onset of obesity. *Int J Obes Relat Metab Disord* 2004;28:447–50. <http://dx.doi.org/10.1038/sj.ijo.0802572>.
- [34] Cellini E, Nacmias B, Breclj-Anderluh M, Badia-Casanovas A, Bellodi L, Boni C, et al. Case-control and combined family trios analysis of three polymorphisms in the ghrelin gene in European patients with anorexia and bulimia nervosa. *Psychiatr Genet* 2006;16:51–2. <http://dx.doi.org/10.1097/01.ygp.0000194444.89436.e9>.
- [35] Monteleone P, Tortorella A, Castaldo E, Di Filippo C, Maj M. No association of the Arg51Gln and Leu72Met polymorphisms of the ghrelin gene with anorexia nervosa or bulimia nervosa. *Neurosci Lett* 2006;398:325–7. <http://dx.doi.org/10.1016/j.neulet.2006.01.023>.
- [36] Troisi A, Di Lorenzo G, Lega I, Tesaro M, Bertoli A, Leo R, et al. Plasma ghrelin in anorexia, bulimia, and binge-eating disorder: relations with eating patterns and circulating concentrations of cortisol and thyroid hormones. *Neuroendocrinology* 2005;81:259–66. <http://dx.doi.org/10.1159/000087923>.
- [37] Otto B, Tschöp M, Cuntz U. Letter to the Editor: Similar fasting ghrelin levels in binge eating/purging anorexia nervosa and restrictive anorexia nervosa. *Psychoneuroendocrinology* 2004;29:692–3. <http://dx.doi.org/10.1016/j.psyneuen.2004.01.001>.
- [38] Geliebter A, Gluck ME, Hashim SA. Plasma ghrelin concentrations are lower in binge-eating disorder. *J Nutr* 2005;135:1326–30.
- [39] Cummings DE, Purnell JQ, Frayo RS, Schmidova K, Wisse BE, Weigle DS. A preprandial rise in plasma ghrelin levels suggests a role in meal initiation in humans. *Diabetes* 2001;50:1714–9.

DISCUSSION GÉNÉRALE

Dans ce travail, nous avons cherché à évaluer l'intérêt que peut représenter le développement actuel de l'hypothèse de l'addiction à l'alimentation sur la compréhension de la physiopathologie de l'obésité via une meilleure compréhension des mécanismes sous tendant la désinhibition de la prise alimentaire. À terme, ce nouvel angle de vue pourrait permettre d'améliorer les prises en charge des patients souffrant d'obésité sévère à travers le développement de nouvelles stratégies, empruntées au domaine de l'addiction.

A. Étude 1 : approche clinique

Par une approche clinique, nous avons identifié des paramètres clinico-biologiques caractérisant les patients souffrant à la fois d'obésité et d'addiction à l'alimentation et les différenciant des patients souffrant uniquement de l'obésité.

Représentativité de l'échantillon

La prévalence de l'addiction alimentaire dans notre population est similaire aux données de la littérature, qui retrouvent, selon la typologie des populations obèses, des prévalences moyennes de 15 à 25 %, avec un sexe ratio en faveur des femmes, et pouvant aller au-delà de 50 % dans les populations de sujets obèses candidats à la chirurgie bariatrique ou souffrant d'hyperphagie boulimique (337,347,348).. Plusieurs études montrent que la prévalence de l'addiction alimentaire augmente avec la sévérité de l'obésité, l'augmentation de l'IMC ou l'association à une hyperphagie boulimique. Par exemple, Geardhardt et al ont étudié la prévalence de l'addiction alimentaire chez des patients obèses souffrant de BED en 2012 (393) ; dans cette population de 81 sujets souffrant d'obésité et de BED, 57 % ont une addiction à l'alimentation selon les critères de la YFAS. Meule et al retrouvent, dans une étude de 2012, une prévalence de 41, 7 % d'addiction à l'alimentation parmi 96 sujets obèses candidats à une chirurgie bariatrique (394). Cette même équipe a réalisé une étude en 2017 sur la prévalence de l'addiction à l'alimentation en utilisant la nouvelle version de la YFAS 2.0 dans 2 groupes de sujets. Dans le 1^{er} groupe, constitué de 455 étudiants universitaires, la prévalence de l'addiction à l'alimentation est de 10 %, alors que dans le 2^{ème} groupe, constitué de 138 sujets obèses candidats à la chirurgie bariatrique, elle est de 47 % (395). La prévalence de l'addiction à l'alimentation dans notre cohorte d'étude est plus faible, à 25.5%, alors même qu'il s'agit d'une cohorte de sujets porteurs, pour une majorité d'entre eux, d'une obésité de grade 3 (IMC moyen

~ 45 kg/m²). Notre cohorte est probablement plus représentative de la population générale des sujets atteints d'une obésité sévère. En effet, limiter l'étude de l'addiction à l'alimentation aux populations bariatriques induit un biais d'évaluation. Ces populations ont généralement un long parcours d'échec de prise en charge, possiblement en lien avec des troubles alimentaires, les menant vers la stratégie chirurgicale, alors que notre cohorte représente plus largement une population obèse en demande de prise en charge. Nous pensons donc que la prévalence de l'addiction à l'alimentation que nous observons est plus proche de la réalité.

Comorbidité psychiatrique

Un premier résultat intéressant est que les patients souffrant d'obésité et d'addiction à l'alimentation, comparés à ceux sans addiction à l'alimentation, ont des niveaux d'anxiété et de dépression plus importants et une prévalence de l'hyperphagie boulimique plus importante, sans pour autant bénéficier de plus de soins psychiques ou psychiatriques. Nos résultats semblent concordants avec les données disponibles dans la littérature actuelle. Gearhardt et al, dans une étude de 2012, ont étudié, chez 81 sujets obèses souffrant de BED, la prévalence de l'addiction à l'alimentation, son association à la sévérité du TCA et à des traits psychopathologiques (393). Dans cette population, 57 % des sujets présentaient une addiction à l'alimentation et les scores de la YFAS étaient significativement associés à la fréquence des épisodes d'hyperphagie boulimique. Ces sujets avaient également significativement plus de symptômes dépressifs et d'affects négatifs associés (BDI), plus de difficultés dans la régulation des émotions (Difficulties in Emotion Regulation Scale) et une plus faible estime d'eux-mêmes (Rosenberg Self-Esteem Scale). En 2016, Koball et al (396) ont étudié la relation entre l'addiction à l'alimentation et certains traits psychopathologiques parmi des sujets obèses candidats à une chirurgie bariatrique : les sujets ayant une addiction alimentaire présentaient significativement plus d'épisodes d'hyperphagie boulimique, un plus faible sentiment d'efficacité personnel ainsi que des niveaux plus élevés de dépression et d'anxiété. Meule et al en 2017 (395), ont montré que la présence d'une addiction à l'alimentation est associée à plus d'épisodes d'hyperphagie boulimique ainsi qu'à une plus grande impulsivité attentionnelle.

Par un design d'étude intéressant, Raymond et al montrent que parmi les sujets diabétiques de type 2, ceux présentant une addiction à l'alimentation ont des scores significativement plus élevés de dépression, d'anxiété et de stress. Les symptômes de la YFAS expliquaient 35 % de la variance unique des scores de dépression et 34 % de la variance unique des scores de stress et d'anxiété, alors que l'IMC expliquait moins de 1 % de la variance unique

de ces scores (368). Dans une étude de 2017, Burrows et al ont évalué la prévalence de l'addiction à l'alimentation dans une population non clinique et son association à des habitudes alimentaires, certains traits de personnalité et troubles mentaux (397). Leurs résultats montrent que les facteurs prédictifs d'une addiction à l'alimentation sévère sont notamment la sensibilité à l'anxiété, et la présence de symptômes dépressifs sévères ou très sévères. Les autres traits psychopathologiques étaient également associés à la présence et la sévérité de l'addiction à l'alimentation. Nunes et al, en 2018, ont montré que la présence d'une addiction à l'alimentation est associée à une plus grande fréquence des comorbidités psychiques, des troubles de l'humeur, d'événements précoces de maltraitance psychologique ou d'abus sexuel, ainsi qu'à une diminution de la qualité de vie. (398)

Importance du transfert d'addiction

Un autre résultat intéressant de notre étude est la sur-représentation, chez les patients porteurs d'une addiction à l'alimentation, de l'arrêt du tabac comme facteur identifié comme déclencheur de la prise de poids. Cela pourrait s'expliquer par un phénomène de transfert d'addiction.

Une des caractéristiques bien connues des addictions est la possibilité d'un passage d'une addiction à une autre au cours de la vie, phénomène appelé « transfert d'addiction ». Les transferts d'addiction sont bien établis en ce qui concerne les addictions avec substance, le risque de développer une addiction étant beaucoup plus élevé chez les sujets qui ont ou ont eu, par le passé, une conduite addictive (399). Par exemple, le tabagisme augmente la probabilité d'avoir une autre addiction, à l'alcool ou à une autre drogue (400,401). Kalman et al retrouvent une association positive entre le tabagisme et la consommation d'alcool, qui est dose - dépendante (402). Il existe aussi des comorbidités addictives entre des addictions à des substances et des addictions comportementales, telles que le jeu pathologique ou la dépendance à l'activité physique (403).

Les sujets présentant une vulnérabilité aux troubles addictifs peuvent donc développer des co-addictions ou des addictions successives, comme à l'alimentation, afin de diminuer les effets du sevrage physique ou surtout psychique en lien avec l'arrêt d'une intoxication. Il existe peu de données dans la littérature concernant l'association entre l'addiction à l'alimentation et la consommation de substances addictives. Il n'existe pas à notre connaissance d'étude sur les facteurs déclenchants de la prise de poids chez les sujets obèses avec addiction à

l'alimentation. Certaines études ont déjà évoqué, en revanche, la possibilité d'une forme de « compétition » entre l'alimentation et des substances addictives au niveau des mêmes régions cérébrales de la récompense. Par exemple, Gearhardt et al (404) ont étudié l'histoire familiale de consommation d'alcool et l'IMC chez 37 259 participants de l'étude « National Epidemiologic Survey on Alcohol and Related Conditions » (NESARC). Les résultats montrent qu'il existe une atténuation de l'impact des antécédents familiaux de mésusage de l'alcool sur l'existence d'un trouble individuel de l'usage de l'alcool actuel chez les sujets obèses. Cela témoigne d'une relation inverse entre la consommation d'alcool et l'IMC, qui pourrait s'expliquer par une compétition entre l'alcool et les aliments sur l'activation des récepteurs dopaminergiques. De même Kleiner KD et al (405), en analysant la relation entre la consommation d'alcool et l'IMC chez 298 sujets de sexe féminin candidats à la chirurgie bariatrique, ont également retrouvé une relation inverse entre la consommation d'alcool et l'IMC : plus l'IMC était élevé, moins les sujets étaient ou avaient été consommateurs d'alcool. Par ailleurs, Meule et al ont retrouvé une consommation d'alcool moins importante chez des sujets obèses candidats à la chirurgie bariatrique avec addiction à l'alimentation par rapport à ceux sans addiction alimentaire (406). Enfin, certaines études ont rapporté l'utilisation de l'alimentation comme substitut à la consommation de substances addictives ou pour satisfaire des cravings vis à vis de ces substances chez des sujets addicts en cours de sevrage (72,407,408).

En quelques mots :

Ainsi, il apparaît que la question des addictions antérieures est essentielle. La question des consommations de substances addictives, tabac notamment, est donc importante dans l'évaluation et la prise en charge des patients souffrant d'obésité, et ceci en particulier pour la question du repérage de l'addiction à l'alimentation.

De plus, ces résultats sont concordants avec l'idée d'une vulnérabilité « endophénotypique » au mésusage de substances chez les sujets porteurs d'une addiction à l'alimentation, telle que déjà observée pour d'autres addictions comme l'alcool. Cette vulnérabilité est étayée par les résultats expérimentaux de notre étude 2 montrant des anomalies de l'onde P300 chez le sujet souffrant d'obésité, similaires à celles observées dans plusieurs contextes de mésusage de substance.

Possibilité d'un dépistage rapide

Enfin, notre approche clinique nous a permis d'aboutir à la proposition d'un outil de dépistage de l'addiction à l'alimentation, rapide et facile d'utilisation.

*« Je mange davantage lorsque je suis seul ?
Jamais ; Parfois ; Souvent ; Toujours »*

La question de la solitude, et plus particulièrement de l'évitement de la solitude (409), semble aujourd'hui être de plus en plus mise en avant comme influençant la mise en place ou la sévérité des addictions notamment comportementales, telles que réseaux sociaux/téléphone portable (410–412), mais également aux substances (413,414). L'effet de la solitude a aussi été retrouvé pour d'autres addictions comme le jeu pathologique (415). Une étude récente semble également mettre en avant un plus grand sentiment de solitude chez des adolescents souffrant d'addiction à l'alimentation (416). Cependant, le fait de consommer quand on est seul, bien que partie quasi intégrante de la définition des troubles de l'usage des substances, est peu documenté, notamment dans l'alimentation. Cette consommation solitaire pourrait être liée à la nécessité d'un apaisement des angoisses de solitude, à une culpabilité lors de la consommation, ou résulter de la souffrance psychique induite par l'addiction.

« Je mange pour oublier mes problèmes »

Jamais ; Parfois ; Souvent ; Toujours »

Le rôle des facteurs stressants, physiquement et psychiquement, dans la genèse, le maintien et la rechute addictive est depuis longtemps connu (417) et est maintenant bien documenté (418–420). Les mécanismes biologiques liés au stress apparaissent d'ailleurs comme une voie importante dans la recherche de nouvelles solutions thérapeutiques pour les troubles de l'usage des substances (420). Le stress joue d'ailleurs un rôle dans l'obésité et sa répétition un rôle probable dans la genèse d'un mésusage de l'alimentation (421).

« Je consomme des douceurs ?

“Jamais ; Moins de 3 fois par semaine ; Plus de 3 fois par semaine ; Tous les jours”

Par une évaluation de la fréquence de consommation du produit, cet item semble permettre d'évaluer la sévérité de la dépendance. Lemeshow et al. ont d'ailleurs récemment confirmé la force de cette association. Dans une étude sur plus de 120 000 infirmières aux Etats-Unis, ils ont montré des associations fortes entre des consommations quasi quotidiennes de certains aliments réconfortants (High-Fat, Snack...) et le diagnostic d'addiction à l'alimentation (422).

Comme nous l'avons vu dans notre étude, la question du transfert d'addiction semble également très importante. Afin d'augmenter la sensibilité de notre test, rajouter une question en ce sens pourrait s'avérer utile. Celle-ci pourrait être formulée comme suit :

“Dans le passé, avez-vous déjà souffert d'une addiction ou d'une dépendance à un produit ou un comportement ? Oui/Non”

Les critères DSM - 5 de la classification des troubles de l'usage des substances, insiste sur le vécu personnel de souffrance et de perte de contrôle. Kardefelt-Winther et al. placent d'ailleurs ce concept au cœur de leur définition de l'addiction comportementale (342). L'introduction de cette notion pourrait permettre d'améliorer la spécificité du test. D'autant plus qu'une étude de Meadows et al. a montré que le sentiment de perte de contrôle sur la nourriture était le principal facteur pour se déclarer ou non comme souffrant d'addiction à l'alimentation (423).

“Je souffre de perdre le contrôle de mon alimentation ?

Jamais ; Parfois ; Souvent ; Toujours”

Le dépistage de l’addiction à l’alimentation, chez les patients souffrant d’obésité, est encore peu réalisé en routine, alors qu’il semble important de pouvoir proposer à ces sujets des prises en charge spécifiques, peut-être plus adaptées. Il s’agit de la première étude, à notre connaissance, ayant proposé un outil aussi bref de dépistage de l’addiction à l’alimentation chez le patient souffrant d’obésité.

En quelques mots :

Une proposition de test de dépistage pertinent de l’addiction à l’alimentation en consultation de médecine générale ou de nutrition pourrait être (sous forme de nomogramme ou de score simple) :

Je mange davantage lorsque je suis seul : Jamais ; Parfois ; Souvent ; Toujours

Je mange pour oublier mes problèmes : Jamais ; Parfois ; Souvent ; Toujours

Je consomme des douceurs : Jamais ; < 3/sem ; > 3/sem ; Tous les jours

Je souffre de perdre le contrôle de mon alimentation ?

Jamais ; Parfois ; Souvent ; Toujours

Dans le passé, j’ai déjà souffert d’une addiction ou d’une dépendance à un produit ou un comportement ?

Oui Non

Cette proposition de test de dépistage SODCA (Solitude — Oubli - Douceurs – Contrôle — Antécédents) devra bien sûr être validée dans différentes populations pour en vérifier la pertinence, la sensibilité et la spécificité.

Limites de la partie « approches cliniques »

Une des limites de ce travail est justement l'utilisation de données issues de la pratique clinique courante avec pour certaines variables un manque d'effectif et pour d'autres un manque de précision ou d'exhaustivité.

Par exemple, dans notre étude, les comorbidités psychiatriques ont été évaluées par autoquestionnaires et non par un clinicien expert dans le domaine ou par hétéroquestionnaires. De même, un ensemble de paramètres n'a pas pu être exploré tel que l'impulsivité, l'estime de soi, les traits de personnalité, ou les biais cognitifs en lien avec le poids et l'image corporelle... Enfin, nous n'avons pas pu utiliser l'échelle YFAS 2.0, plus récente, modifiée après la parution du DSM-5.

Une autre limite est l'utilisation du questionnaire de Golay. En effet, celui-ci n'a que partiellement été validé. Il a en effet été validé pour les 3 premiers modules avec le questionnaire sur les troubles du comportement alimentaire Eating Disorders Inventory (EDI) (questionnaire évaluant les troubles du comportement alimentaire et comprenant 8 thèmes : recherche de minceur boulimie, insatisfaction corporelle, inefficacité, perfectionnisme, méfiance dans les relations interpersonnelles, conscience intéroceptive, crainte de la maturité) et la technique de l'enregistrement des prises alimentaires sur 3 jours. Les auteurs ont retrouvé une corrélation significative entre les scores sur les 3 modules chez 46 patients avec excès pondéral et les outils de validation. Les 2 derniers modules n'ont pas pu être validés par manque d'outil de validation, selon les auteurs (424).

B. Étude 2 : approche expérimentale

Par une approche expérimentale, nous avons exploré les liens entre la désinhibition alimentaire et des marqueurs du fonctionnement cérébral ainsi que des marqueurs biologiques.

Amplitude P300, au-delà de la vulnérabilité

Nous avons principalement étudié les modifications des Potentiels Evoqués Cognitifs dans une population présentant ou non une désinhibition alimentaire, à l'aide d'un paradigme auditif oddball afin d'explorer les chevauchements neurobiologiques entre l'obésité et les troubles de l'usage des substances. De manière surprenante, nous avons constaté que, chez les

sujets souffrant d'obésité, avec ou sans désinhibition alimentaire, il était retrouvé une diminution de l'amplitude du P300 par rapport aux participants de poids normal.

Ces résultats ne correspondent pas à notre hypothèse initiale, dans le sens où nous nous attendions à observer une modification de la P300 uniquement chez les sujets dont le comportement alimentaire était « anormal ». Au cours de la discussion du premier article de l'étude P300 nous avons souligné que ces perturbations de l'onde P300 pouvaient être considérées comme un potentiel marqueur de vulnérabilité à l'addiction, quel que soit, finalement, la substance ou le comportement en jeu. Cela fait d'ailleurs écho aux résultats de notre partie clinique pointant l'importance de la vulnérabilité et du transfert d'addiction chez les patients avec addiction à l'alimentation.

Pour mettre en évidence la P300, nous avons utilisé un paradigme « oddball » classique (stimulus discordant). Dans ce paradigme, le participant doit prêter attention aux stimulations sonores (haute fréquence) apparaissant plus rarement que d'autres (basse fréquence). La P300 apparaît lors du traitement du stimulus rare. Il s'agirait ici, en fait plutôt de la P3b, car une attention sur le stimulus rare est induite par la tâche. C'est d'ailleurs surtout en pariétal que les ondes paraissent modifiées, ce qui va également dans le sens d'une modification plus spécifiquement de la P3b. Les modifications de l'onde P300, et donc de la P3a et de la P3B, ne dépendraient pas seulement des conditions expérimentales (saillance des caractéristiques physiques des stimuli, fréquence des cibles), mais également de la complexité de la stratégie de traitement mise en œuvre par le sujet et des ressources attentionnelles allouées pour effectuer correctement la tâche (383).

Une des explications intéressantes sur l'onde P300 est qu'elle pourrait traduire un traitement volontaire de l'information et représenter le transfert de l'information dans le champ de la conscience (425). Ainsi les anomalies de l'onde P300 observées, chez l'adulte et chez l'enfant, en situation d'indice alimentaire (391,426–428) pourraient peut-être également contribuer à la sous-déclaration des consommations alimentaires évoquées par les cliniciens, voire à une forme de défaut d'insight (ou d'égosyntonie) lié aux perturbations du comportement alimentaire, comme observé dans de nombreuses dépendances.

L'impulsivité : un élément clé vers la pathologie

Les résultats de notre étude par EEG démontrent également que des modifications de l'amplitude N200 pourraient être associées à un comportement alimentaire non contrôlé dans le cadre de l'obésité.

Comme nous l'avons vu dans la partie théorique de ce travail, le contrôle cognitif, qui implique la détection de conflit et l'inhibition des réponses automatiques est un mécanisme important dans les troubles de l'usage des substances (19,429). Comme discuté dans l'article sur les potentiels évoqués cognitifs, nos résultats tendent à démontrer que les personnes souffrant d'obésité présentent un défaut d'inhibition générale, c'est-à-dire non lié au substrat. Nous avons donc ici une confirmation selon laquelle la désinhibition alimentaire rapportée par les patients à l'aide du TFEQ est sous-tendue par des anomalies du contrôle cognitif inhibiteur. Ces modifications sont ici présentes chez des patientes sans addiction à l'alimentation ou troubles du comportement alimentaire. Il est donc probable que des anomalies des capacités d'inhibition soient présentes, tôt et à différents niveaux, chez certains patients souffrant d'obésité et qu'elles puissent être corrélées aux risques de développer un trouble du comportement alimentaire. Là aussi, ces perturbations du contrôle inhibiteur, présentes en dehors des formes pathologiques, pourraient évoquer la notion d'une vulnérabilité particulière et précoce dans l'obésité, au niveau cognitif, au-delà de possibles dérégulations des systèmes homéostatique et hédonique du contrôle de la prise alimentaire.

Cette coexistence d'une vulnérabilité à l'addiction (sensibilité à la récompense – P300) et d'une vulnérabilité à l'impulsivité (atteinte des capacités d'inhibition – N200), chez les patients souffrant d'obésité, pourrait expliquer la forte co-occurrence de l'addiction à l'alimentation et de l'hyperphagie boulimique, observée dans notre étude de cohorte, mais aussi plus largement dans la littérature.

Giel et al. dans une revue de la littérature publiée en 2017 établissent d'ailleurs une théorie assez proche (21). Pour eux, les individus obèses, avec et sans hyperphagie boulimique, ne diffèrent pas nécessairement en ce qui concerne la sensibilité à la récompense (évoquant des niveaux similaires de iLiking entre les deux populations), mais principalement dans leur capacité à inhiber leur comportement face à cette récompense (tendance à l'action lié au iWanting), cf Figure 16.

Du fait des corrélations que nous avons retrouvé entre l'amplitude de la N200 et les indicateurs de risque d'hyperphagie boulimique sur les auto-questionnaires, nous pouvons postuler que les atteintes du contrôle inhibiteur pourraient jouer un rôle clé dans la propension à développer une hyperphagie boulimique.

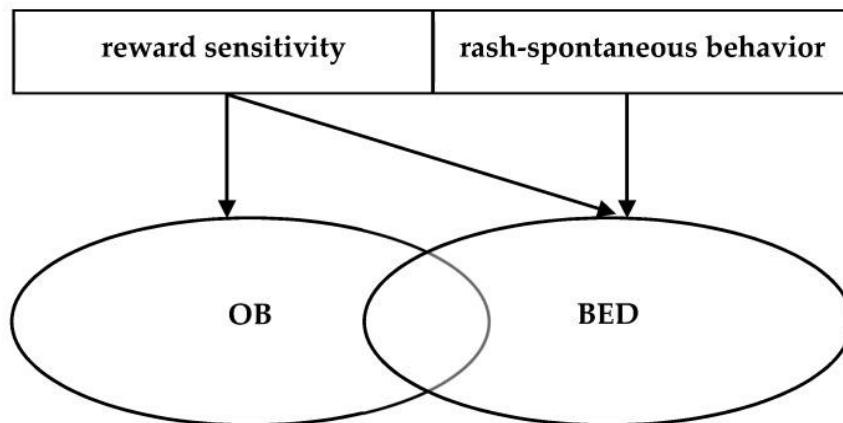


Figure 16 : Modèle synthétique de l'implication des processus impulsifs chez les patients obèses avec et sans BED, d'après Giel et al. (21). OB : patients souffrant d'obésité ; BED: patients souffrant d'hyperphagie boulimique.

Limites de la partie expérimentale

Comme évoqué dans les discussions des 2 articles que nous avons présentés, les principales limites de notre partie expérimentale sont liées :

– au choix des questionnaires d'autoévaluation. Ainsi, l'utilisation de la YFAS aurait peut-être permis une meilleure identification de l'addiction à l'alimentation. Nous n'aurions cependant pas eu accès, dans ce cas-là, à une population « non pathologique », et donc à un modèle de vulnérabilité.

– à l'absence d'utilisation de tests neurocognitifs qui auraient pu permettre de mieux identifier les composantes modifiées chez nos patients et ainsi mieux refléter le sens à donner aux perturbations des Potentiels Evoqués Cognitifs.

– au recueil des données EEG : Ces mesures des PEC ont été réalisées il y a 5 ans et sur un modèle relativement simple. Ainsi les données auxquelles j'ai eu accès étaient déjà extraites et moyennées, sans pouvoir relire les tracés et ainsi confirmer de quelles composantes des ondes P300 et N200 il était question.

C. Un facteur de confusion : l'obésité

Dans chacune des études que nous avons menées il semble que les modifications hormonales puissent impacter le comportement alimentaire, sans pour autant que l'on puisse identifier formellement leurs impacts. Ainsi, nous avons observé un lien statistique entre le niveau d'insulinémie et le risque d'hyperphagie boulimique dans le groupe avec addiction à l'alimentation de notre cohorte et une tendance à une corrélation positive entre le niveau d'insulinémie et l'amplitude de l'onde P300, suggérant un possible rôle de l'insulinémie ou de l'insulinorésistance dans l'apparition / le maintien d'une addiction à l'alimentation. Le taux plasmatique de ghréline pourrait, quant à lui, jouer un rôle dans la désinhibition alimentaire, et dans l'apparition de troubles du comportement alimentaire comme l'hyperphagie boulimique.

Ces difficultés à mettre en avant un rôle significatif des hormones du métabolisme ou de la régulation de la prise alimentaire dans nos études, mais aussi dans la littérature, pourraient être liées au fait d'étudier ces processus chez des patients souffrant d'obésité. En effet, dans l'obésité la réponse à ces hormones (insuline, leptine, ghréline) est probablement modifiée, avec par exemple la question de l'insulino-résistance. En effet, cette dernière existe également au niveau du système nerveux central et semble pouvoir impacter, par exemple, certaines fonctions cognitives (430).

PERSPECTIVES

De ce travail émergent 3 perspectives principales :

- Expérimentale avec la réflexion autour de la mise en place de 2 modèles « exploratoires ».
- Clinique avec la validation d'un outil de dépistage rapide de l'addiction à l'alimentation chez les patients souffrants d'obésité.
- Thérapeutique avec la mise en place d'un protocole de neurostimulation ciblant l'addiction à l'alimentation, le craving et l'impulsivité.

A. Perspectives expérimentales

Nous l'avons souligné au cours de ce travail, la question de l'intrication entre l'obésité et l'addiction à l'alimentation rend compliquée l'analyse de processus physiopathologiques sous-jacents.

Il serait donc opportun, dans les études ultérieures, d'explorer les différents mécanismes potentiels de l'addiction à l'alimentation chez des sujets de poids normal porteurs ou non d'une addiction à l'alimentation. Cependant, bien que la prévalence en population générale de l'addiction à l'alimentation soit estimée à 2-5 %, ces patients sont difficiles à recruter dans des protocoles de recherches. Comparer des populations normopondérée et obèse pourrait permettre de clarifier ce qui est des mécanismes addictifs, des mécanismes de l'obésité et des effets renforçateurs de l'un et l'autre.

Une autre possibilité serait de recourir à une population porteuse d'une addiction à l'alimentation, mais anciennement « obèse » comme, par exemple, après une chirurgie bariatrique. L'avantage serait alors de pouvoir identifier des corrélations entre certaines des modifications post-chirurgie bariatrique qu'elles soient biologiques, métaboliques ou cognitives et l'amélioration des paramètres de l'addiction à l'alimentation. En effet, il est fréquemment observé une très nette amélioration des comportements alimentaires et de l'addiction à l'alimentation sur une période de 1 à 2 post-chirurgie, classiquement appelée « Lune de Miel » (431–433). Afin d'explorer en partie cette question, il a été mis en place, dans le cadre d'une thèse de sciences, dont je suis l'un des co-encadrants, un partenariat entre le Centre de Recherche en Nutrition Humaine Rhône-Alpes, l'Institut de Recherche Paul Bocuse, le Centre Intégré de l'Obésité et l'équipe Psy R2 du Centre de Recherche en Neurosciences de

Lyon. Une première étude pilote, BariaTaste, dont je suis l'investigateur principal, compare actuellement de manière transversale l'impact de la chirurgie et des techniques opératoires sur les préférences alimentaires. Dans ce même contexte, une revue de la littérature est également en cours d'écriture afin de modéliser les modifications post-chirurgie connues pour les différents systèmes de contrôle de la prise alimentaire (homéostatique, hédonique, cognitif, voire émotionnel).

Enfin, il pourrait également être intéressant de comparer les hypothèses « addictives » dans l'anorexie mentale (modèle d'addiction à l'alimentation, avec dénutrition, et plutôt compulsif ?) avec un modèle d'addiction à l'alimentation chez des patients souffrant d'obésité avec hyperphagie boulimique (modèle d'addiction à l'alimentation avec surnutrition et plutôt impulsif ?). Nous aurions ainsi deux modèles antagonistes. En effet, la question de mécanismes addictifs dans l'anorexie est de plus en plus étayée (434,435). En ce sens, nous avons commencé à constituer une cohorte de patients porteurs d'une anorexie restrictive ou d'une obésité avec TCA sévères sur le Centre Référent pour les Troubles du Comportement Alimentaire de Lyon, avec la passation systématique de la YFAS 2.0, y compris hors hyperphagie boulimique, et ceci depuis début 2018.

B. Perspectives cliniques

Une des perspectives cliniques découlant directement de ce travail de thèse serait la validation de l'outil de dépistage SODCA que nous avons présenté précédemment.

Je mange davantage lorsque je suis seul :	Jamais ; Parfois ; Souvent ; Toujours
Je mange pour oublier mes problèmes :	Jamais ; Parfois ; Souvent ; Toujours
Je consomme des douceurs :	Jamais ; < 3/sem ; > 3/sem ; Tous les jours
Je souffre de perdre le contrôle de mon alimentation ?	Jamais ; Parfois ; Souvent ; Toujours
Dans le passé, j'ai déjà souffert d'une addiction ou d'une dépendance à un produit ou un comportement ?	Oui Non

Ce test de dépistage pourrait être validé par la mise en place d'une étude multicentrique en sollicitant les centres spécialisés de l'obésité (CSO) en France via le réseau de recherche FORCE (French Obesity Centers of Excellence). Pour limiter le biais lié à l'utilisation unique de la YFAS, même dans sa version 2.0, cette étude pourrait également utiliser une évaluation de l'addiction à l'alimentation par l'Addictions Neuroclinical Assessment (436), qui se base sur une approche plus dimensionnelle (type RDoc). Une telle étude pourrait également permettre de définir le seuil au test SODCA pour lequel un dépistage approfondi (par la YFAS 2.0) pourrait être recommandé.

C. Perspectives thérapeutiques

Nous l'avons vu, l'identification d'une addiction à l'alimentation chez le sujet obèse a pour enjeu de permettre la mise en place de stratégies thérapeutiques spécifiques, possiblement empruntées au domaine de l'addiction. En ce sens, nous avons développé un protocole de recherche visant à étudier l'intérêt d'une technique de neuromodulation dans la prise en charge, chez le sujet souffrant d'obésité, d'une addiction à l'alimentation. Ce protocole est aujourd'hui en cours de recrutement, avec, à ce jour, 12 sujets inclus.

Plusieurs études en neuro-imagerie fonctionnelle ont permis d'établir un *substratum* neuroanatomique au processus de *craving*. Ces travaux mettent notamment en évidence une implication du cortex préfrontal dorsolatéral droit et gauche (DLPFC) dans le *craving* rattaché à des consommations aussi diverses que celles de tabac (437), de cocaïne (270), d'opiacés (438), d'alcool (439) ou de nourriture (440). Au plan physiopathologique, le rôle modulateur du DLPFC sur les circuits dopaminergiques mésolimbique et mésostriatal rattachés au système de la récompense a également été rapporté (441). Des données récentes en neuroimagerie chez des patients présentant de compulsions alimentaires montrent un déséquilibre dans les circuits préfrontaux et limbiques qui soutiennent la cognition et les aspects liés à la récompense (356,442,443). Par ailleurs, dans une revue de la littérature publiée par notre équipe, il est pointé la participation du DLPFC dans l'impulsivité et son intérêt potentiel en tant que site de neurostimulation (444). Ces données permettent de penser qu'une stimulation de cette zone corticale pourrait avoir des effets — potentiellement thérapeutiques — sur le *craving* des sujets obèses.

Bien que « récemment » remise sur le devant de la scène en tant que méthode de stimulation cérébrale (445), la tDCS est d'utilisation ancienne, puisque la première étude visant à étudier l'effet d'un courant électrique directement appliqué sur une zone corticale remonte à 1937 (446). Dans les pathologies neurologiques et psychiatriques où elle est en cours d'évaluation, la tDCS semble induire des effets thérapeutiques plus intenses et plus durables que la rTMS, en agissant sur la modulation corticale. Ainsi, 10 à 12 séances de tDCS (une à deux séances de 20 minutes/j) appliquées au niveau du cortex préfrontal dorsolatéral gauche induisent un effet thérapeutique durable sur les épisodes dépressifs majeurs (447).

Le principe de la tDCS consiste à faire passer un courant électrique continu entre deux électrodes salines au travers de la boîte crânienne d'un sujet afin d'augmenter ou de diminuer l'excitabilité des zones corticales traversées. L'effet « anodique » de la tDCS a pour action d'augmenter l'excitabilité corticale, alors que l'effet « cathodique » la diminue de façon durable (448). Ces effets anode/cathode seraient médiés par le système glutamatergique et plus particulièrement par les récepteurs NMDA (449), mais d'autres études incriminent la balance Glutamate/GABA, ainsi que la Dopamine (450). Par ailleurs, la tDCS est caractérisée par une totale innocuité, qui n'est pas contestée, et permet donc, contrairement à la rTMS, d'inclure des sujets qui présentent des antécédents de troubles convulsifs (445).

Différentes études ont rapporté une diminution aigüe de l'envie de nourriture à la suite d'une séance de stimulation transcrânienne à courant continu visant à renforcer l'activité du cortex préfrontal dorsolatéral(451–454). Ces articles utilisaient principalement une stimulation du DLPFC avec par contre des latéralisations anodes/cathodes différentes. Les résultats de ces études tendent à montrer une efficacité sur le *craving* et la capacité d'autorégulation associée.

Le positionnement des électrodes dans le *craving* reste encore aujourd'hui discuté. Plusieurs études ont évalué les effets de la tDCS sur le *craving* dans l'addiction. Fregni et son équipe ont réalisé une étude comparant l'application d'une stimulation anodique de 2 mA soit sur le DLPFC gauche ou droit pendant 20 min. Cette stimulation anodique réduit le phénomène de *craving*, immédiatement après la séance, chez des sujets fumeurs (455). Dans une autre étude, des séances quotidiennes (20 min) de stimulation anodique du DLPFC gauche, réalisé pendant 5 jours, ont réduit le *craving* tabagique et le nombre de cigarettes fumées au cours de la période de 5 jours (456). Cet effet de la tDCS est de plus cumulatif. D'autres études ont rapporté que la stimulation anodique du DLPFC gauche diminue le *craving* chez des patients

alcooliques, dépendant à la nourriture, des utilisateurs de marijuana et des participants en bonne santé (451–453,455–458). La stimulation par tDCS utilisant une technique dite « bifrontale » avec le positionnement de l’anode en regard du DLPFC droit et de la cathode en regard du DLPFC gauche semble donc être la modalité la plus efficace sur le craving.

La mise en place de nouvelles approches visant les phénomènes de craving chez les patients souffrant d’obésité est indispensable. Il est donc nécessaire d’adopter des approches innovantes afin de faciliter les changements de comportement conduisant à une perte de poids réussie, comme cela pourrait être le cas avec la tDCS. Ces nouvelles stratégies sont d’autant plus indispensables que le craving est un phénomène clé dans la réussite de la prise en charge des patients souffrant d’obésité, notamment en cas d’addiction à l’alimentation associée. En effet, il a été montré que le degré de *craving*, évalué à l’aide d’échelles spécifiques, était corrélé au succès de la prise en charge diététique (459). Il a également été montré que ce phénomène de *craving* bien que diminué par la chirurgie bariatrique, ne redescendait pas jusqu’à un niveau dit « normal » (460). Ainsi, que ce soit avant ou après la prise en charge chirurgicale de l’obésité, la tDCS pourrait s’avérer être un outil indispensable. Il s’agirait alors de développer un outil pour aider au succès de la prise en charge des patients souffrant d’obésité, et ceux-ci, quelle que soit l’étape de cette prise en charge.

Pour cette étude, nous avons fait l’hypothèse qu’une stimulation tDCS diminuera le craving alimentaire chez les sujets souffrant d’obésité. Au total, la facilité de mise en œuvre de la tDCS, son innocuité et son action sur l’excitabilité corticale sont autant de critères concordants qui permettent d’espérer que cette technique sera à même d’offrir un complément, voire une alternative thérapeutique, lors de la prise en charge des patients obèses.

De plus outre l’efficacité clinique attendue nous avons également inclus dans ce protocole des éléments qui nous permettront de continuer à explorer nos hypothèses de l’implication des mécanismes homéostatiques, hédoniques et cognitifs dans cette pathologie et, nous l’espérons, sa rémission.

Sont donc mesuré :

- Le niveau de craving à la nourriture, au moyen des Food Cravings Questionnaires (FCQs) (461) que le sujet passera en préalable à son inclusion dans l’étude, puis lors des différentes visites d’évaluations.

- Les paramètres morphologiques : Poids, Taille, IMC, Tour de taille, Tension artérielle.
- Le degré de dépendances à la nourriture : à l'aide de la Yale food addiction scale
- Le nombre de « crises » par semaine : Le nombre des crises sur une semaine sera recueilli avec un compteur individuel que le sujet actionnera à chaque fois qu'il ressent une envie alimentaire forte associé à un sentiment de perte de contrôle.
- L'humeur des sujets sera évaluée, à chaque visite, au moyen de l'échelle de dépression de Beck — 13 items (Beck Depression Inventory) (462) au début puis à la fin du protocole (à J-3, à J5, M1 et M3). En effet, la tDCS appliquée au DLPFC ayant une influence sur les symptômes thymiques et étant utilisée à des fins thérapeutiques dans la dépression, il apparaît nécessaire de contrôler ce paramètre, d'autant plus que la thymie influence également la prise de nourriture
- Dosage biologique : Bilan lipidique, Ghréline, Leptine et prolactine.
- Des tâches cognitives :
 - La « Balloon Analog Risk Task » (463) : Durant cette tâche, les participants doivent faire un choix dans un contexte de risque accru et ambigu. La tâche est composée de 30 essais (ballons). Plus de détails sur la BART sont disponibles dans l'article de Lejuez et al. (463).
 - Une tâche de mesure de biais attentionnel avec le dot-probe paradigm. Le paradigme de sondage attentionnel (464). La tâche utilisera des images d'outils (exemple : pince, crayons) et des images en lien avec la nourriture. Les images d'outils seront considérées comme neutres, les images saillantes sont les images en lien avec la nourriture.
 - Sont aussi réalisés des tests plus classiques tels que le Stop Signal Task et le Stroop.

Ainsi ce protocole en cours devrait nous permettre de vérifier la validité d'un nouvel outil thérapeutique, mais aussi d'explorer les effets de cette approche sur des marqueurs biologiques et cognitifs impliqués dans ce trouble.

CONCLUSIONS

Au cours de ce travail, nous avons montré l'intérêt de modéliser au mieux les interactions entre les différents systèmes de contrôle de la prise alimentaire (homéostatique, hédonique et cognitif). Nous avons ensuite souligné que ces systèmes interagissaient étroitement pour aboutir à un comportement alimentaire final dont l'addiction à l'alimentation pourrait être un des dérèglements pathologiques.

Cependant, bien qu'ancien, ce concept d'addiction à l'alimentation est encore contesté. Tout au long de cette thèse, nous avons tenté de démontrer la pertinence de ce concept tant sur le plan clinique que sur le plan expérimental.

Nous avons pu mettre en évidence que, comme dans la majeure partie des troubles de l'usage des substances, les patients porteurs d'une addiction à l'alimentation présentaient plus de comorbidités psychiatriques et étaient moins soignés pour celles-ci.

Nous avons également mis en avant l'existence d'un antécédent de sevrage tabagique beaucoup plus fréquent chez les patients souffrant d'obésité avec addiction à l'alimentation, accréditant l'hypothèse d'un probable transfert d'addiction de la nicotine vers l'alimentation.

Nous avons ensuite montré qu'il existait un possible chevauchement neurobiologique entre les addictions au sens large et l'addiction à l'alimentation, en étudiant notamment un marqueur électrophysiologique de vulnérabilité aux mésusages de substances, l'onde P300.

Nous avons aussi observé que la désinhibition de la prise alimentaire impliquait, probablement en plus, une altération du contrôle cognitif (ou une moins bonne adaptation de celui-ci) objectivable électrophysiologiquement par une modification de l'onde N2.

De plus, nos résultats permettent d'alimenter la compréhension des interactions hormones-comportement en suggérant notamment un rôle de la ghréline dans la désinhibition alimentaire et de l'insuline dans l'addiction à l'alimentation.

Enfin, ce travail de thèse ouvre des perspectives, fils conducteurs de la poursuite de mes travaux de recherche. On retiendra notamment des perspectives sur le plan expérimental, avec la suggestion de groupes contrôles plus pertinents ; clinique, avec la validation multicentrique d'un test de dépistage rapide de l'addiction à l'alimentation ; thérapeutique, avec la mise en place d'un essai thérapeutique par neuromodulation dans l'addiction à l'alimentation.

Cette thèse a abouti à la publication d'un article dans une revue scientifique *Diabetes & Metabolism* (IF 3.7), une communication orale aux Journées Française de Nutrition 2017 et des communications affichées dans plusieurs congrès. Un article est en cours de revue à l'*International Journal of Obesity*. Cette thèse a également permis l'encadrement de la thèse d'un interne de DES de Psychiatrie sur la cohorte clinique et un article sur celle-ci est également en préparation.

Appréhender le contrôle de la prise alimentaire et ses dérèglements dans ses différentes dimensions nécessite les regards complémentaires du psychiatre, du nutritionniste et de l'endocrinologue. Mon intérêt pour la thématique, mon implication clinique et de recherche sur ces aspects m'ont permis progressivement d'acquies ce regard croisé qui, au-delà de ce travail de thèse, constituera mon profil hospitalo-universitaire.

RÉFÉRENCES
BIBLIOGRAPHIQUES

1. Organization WH, Organization WH. Obesity: preventing and managing the global epidemic: report of a WHO consultation. WHO Tech Rep Ser. 1999;894:253.
2. Obésité et surpoids [Internet]. World Health Organization. [cité 1 oct 2018]. Disponible sur: <http://www.who.int/fr/news-room/fact-sheets/detail/obesity-and-overweight>
3. Fillol C, Szego E, Oleko A, Contrerès J, Balicco A, Lemoisson C, et al. L'ÉTUDE ESTEBAN. Environ Risques Santé. 2014;13(5):425–427.
4. Matta J, Zins M, Feral-Pierssens AL, Carette C, Ozguler A, Goldberg M, et al. Prévalence du surpoids, de l'obésité et des facteurs de risque cardio-métaboliques dans la cohorte Constances. Bull Epidémiol Hebd. 2016;640:6.
5. Avila C, Holloway AC, Hahn MK, Morrison KM, Restivo M, Anglin R, et al. An Overview of Links Between Obesity and Mental Health. Curr Obes Rep. 1 sept 2015;4(3):303-10.
6. Lopresti AL, Drummond PD. Obesity and psychiatric disorders: commonalities in dysregulated biological pathways and their implications for treatment. Prog Neuropsychopharmacol Biol Psychiatry. 1 août 2013;45:92-9.
7. Marty L, Chambaron S, Nicklaus S, Monnery-Patris S. Learned pleasure from eating: An opportunity to promote healthy eating in children? Appetite. 1 janv 2018;120:265-74.
8. Wang G-J, Volkow ND, Thanos PK, Fowler JS. Similarity between obesity and drug addiction as assessed by neurofunctional imaging: a concept review. J Addict Dis. 2004;23(3):39-53.
9. Randolph TG. The descriptive features of food addiction. Addictive eating and drinking. Q J Stud Alcohol. 1956;17:198-224.
10. Gearhardt AN, Corbin WR, Brownell KD. Preliminary validation of the Yale Food Addiction Scale. Appetite. avr 2009;52(2):430-6.
11. Gearhardt AN, Corbin WR, Brownell KD. Development of the Yale Food Addiction Scale Version 2.0. Psychol Addict Behav J Soc Psychol Addict Behav. févr 2016;30(1):113-21.
12. Schulte EM, Gearhardt AN. Development of the Modified Yale Food Addiction Scale Version 2.0. Eur Eat Disord Rev J Eat Disord Assoc. 2017;25(4):302-8.
13. Swinburn B, Egger G, Raza F. Dissecting obesogenic environments: the development and application of a framework for identifying and prioritizing environmental interventions for obesity. Prev Med. déc 1999;29(6 Pt 1):563-70.
14. Lipek T, Igel U, Gausche R, Kiess W, Grande G. Obesogenic environments: environmental approaches to obesity prevention. J Pediatr Endocrinol Metab JPEM. mai 2015;28(5-6):485-95.
15. Mackenbach JD, Rutter H, Compennolle S, Glonti K, Oppert J-M, Charreire H, et al. Obesogenic environments: a systematic review of the association between the physical environment and adult weight status, the SPOTLIGHT project. BMC Public Health. 6 mars 2014;14(1):233.
16. Belfort-DeAguiar R, Seo D. Food Cues and Obesity: Overpowering Hormones and Energy Balance Regulation. Curr Obes Rep. juin 2018;7(2):122-9.
17. Volkow ND, Wise RA, Baler R. The dopamine motive system: implications for drug and food addiction. Nat Rev Neurosci. déc 2017;18(12):741.
18. Ziauddeen H, Alonso-Alonso M, Hill JO, Kelley M, Khan NA. Obesity and the Neurocognitive Basis of Food Reward and the Control of Intake. Adv Nutr. 7 juill 2015;6(4):474-86.
19. Kalivas PW, Volkow ND. The Neural Basis of Addiction: A Pathology of Motivation and Choice. Am J Psychiatry. 1 août 2005;162(8):1403-13.
20. Lavagnino L, Arnone D, Cao B, Soares JC, Selvaraj S. Inhibitory control in obesity and binge eating disorder: A systematic review and meta-analysis of neurocognitive and neuroimaging studies. Neurosci Biobehav Rev. 2016;68:714-26.
21. Giel KE, Teufel M, Junne F, Zipfel S, Schag K. Food-Related Impulsivity in Obesity and Binge Eating Disorder-A Systematic Update of the Evidence. Nutrients. 27 oct 2017;9(11).

22. Drenowatz C. Reciprocal Compensation to Changes in Dietary Intake and Energy Expenditure within the Concept of Energy Balance¹²³. *Adv Nutr.* 5 sept 2015;6(5):592-9.
23. Blundell J. Behaviour, energy balance, obesity and capitalism. *Eur J Clin Nutr.* sept 2018;72(9):1305-9.
24. Suzuki K, Jayasena CN, Bloom SR. Obesity and Appetite Control. *Exp Diabetes Res* [Internet]. 2012 [cité 2 oct 2018];2012. Disponible sur: <https://www.ncbi.nlm.nih.gov/pmc/articles/PMC3415214/>
25. Christensen CM, Navazesh M. Anticipatory salivary flow to the sight of different foods. *Appetite.* déc 1984;5(4):307-15.
26. Pangborn RM, Berggren B. Human parotid secretion in response to pleasant and unpleasant odorants. *Psychophysiology.* mai 1973;10(3):231-7.
27. Lindemann B. Receptors and transduction in taste. *Nature.* 13 sept 2001;413(6852):219-25.
28. Morton GJ, Meek TH, Schwartz MW. Neurobiology of food intake in health and disease. *Nat Rev Neurosci.* juin 2014;15(6):367-78.
29. Coccorello R, Maccarrone M. Hedonic Eating and the “Delicious Circle”: From Lipid-Derived Mediators to Brain Dopamine and Back. *Front Neurosci* [Internet]. 24 avr 2018 [cité 3 oct 2018];12. Disponible sur: <https://www.ncbi.nlm.nih.gov/pmc/articles/PMC5928395/>
30. Berthoud H-R, Lenard NR, Shin AC. Food reward, hyperphagia, and obesity. *Am J Physiol - Regul Integr Comp Physiol.* juin 2011;300(6):R1266-77.
31. Mogenson GJ, Jones DL, Yim CY. From motivation to action: Functional interface between the limbic system and the motor system. *Prog Neurobiol.* 1 janv 1980;14(2):69-97.
32. Carelli RM. The nucleus accumbens and reward: neurophysiological investigations in behaving animals. *Behav Cogn Neurosci Rev.* déc 2002;1(4):281-96.
33. Schultz W, Dayan P, Montague PR. A neural substrate of prediction and reward. *Science.* 14 mars 1997;275(5306):1593-9.
34. Khani A, Rainer G. Neural and neurochemical basis of reinforcement-guided decision making. *J Neurophysiol.* août 2016;116(2):724-41.
35. Catanese J, van der Meer M. A network state linking motivation and action in the nucleus accumbens. *Neuron.* 5 juin 2013;78(5):753-4.
36. Stuss DT. Biological and psychological development of executive functions. *Brain Cogn.* sept 1992;20(1):8-23.
37. Miyake A, Friedman NP, Emerson MJ, Witzki AH, Howerter A, Wager TD. The unity and diversity of executive functions and their contributions to complex « Frontal Lobe » tasks: a latent variable analysis. *Cognit Psychol.* août 2000;41(1):49-100.
38. Friedman NP, Miyake A. Unity and Diversity of Executive Functions: Individual Differences as a Window on Cognitive Structure. *Cortex J Devoted Study Nerv Syst Behav.* janv 2017;86:186-204.
39. Diamond A. Executive Functions. *Annu Rev Psychol.* 2013;64:135-68.
40. Dohle S, Diel K, Hofmann W. Executive functions and the self-regulation of eating behavior: A review. *Appetite.* 1 mai 2018;124:4-9.
41. Yang Y, Shields GS, Guo C, Liu Y. Executive function performance in obesity and overweight individuals: A meta-analysis and review. *Neurosci Biobehav Rev.* 1 janv 2018;84:225-44.
42. Neumann R. Experimental determination of human food requirements with particular consideration of essential protein need. *Arch Hyg.* 1902;45:1-87.
43. Heatherington AW, Ranson SW. Hypothalamic lesions and adiposity in the rat. *Anat Rec.* 1940;78:149-72.
44. Anand BK, Brobeck JR. Hypothalamic control of food intake in rats and cats. *Yale J Biol Med.* nov 1951;24(2):123-40.

45. Crespi EJ, Unkefer MK. Development of food intake controls: neuroendocrine and environmental regulation of food intake during early life. *Horm Behav.* juin 2014;66(1):74-85.
46. Kirsch K, Zieba DA. Ghrelin-mediated appetite regulation in the central nervous system. *Peptides.* nov 2011;32(11):2256-64.
47. Kuliczowska-Plaksej J, Milewicz A, Jakubowska J. Neuroendocrine control of metabolism. *Gynecol Endocrinol Off J Int Soc Gynecol Endocrinol.* mars 2012;28 Suppl 1:27-32.
48. Müller MJ, Geisler C, Heymsfield SB, Bosy-Westphal A. Recent advances in understanding body weight homeostasis in humans. *F1000Research* [Internet]. 9 juill 2018 [cité 4 oct 2018];7. Disponible sur: <https://www.ncbi.nlm.nih.gov/pmc/articles/PMC6039924/>
49. Rui L. Brain Regulation of energy balance and body weights. *Rev Endocr Metab Disord* [Internet]. déc 2013 [cité 4 oct 2018];14(4). Disponible sur: <https://www.ncbi.nlm.nih.gov/pmc/articles/PMC3817823/>
50. Schneeberger M, Gomis R, Claret M. Hypothalamic and brainstem neuronal circuits controlling homeostatic energy balance. *J Endocrinol.* févr 2014;220(2):T25-46.
51. Smeets PAM, Charbonnier L, van Meer F, van der Laan LN, Spetter MS. Food-induced brain responses and eating behaviour. *Proc Nutr Soc.* nov 2012;71(4):511-20.
52. Tremblay A, Bellisle F. Nutrients, satiety, and control of energy intake. *Appl Physiol Nutr Metab Physiol Appl Nutr Metab.* oct 2015;40(10):971-9.
53. Williams KW, Elmquist JK. From neuroanatomy to behavior: central integration of peripheral signals regulating feeding behavior. *Nat Neurosci.* oct 2012;15(10):1350-5.
54. Moehlecke M, Canani LH, Silva LOJ e, Trindade MRM, Friedman R, Leitão CB, et al. Determinants of body weight regulation in humans. *Arch Endocrinol Metab.* avr 2016;60(2):152-62.
55. Broadwell RD, Brightman MW. Entry of peroxidase into neurons of the central and peripheral nervous systems from extracerebral and cerebral blood. *J Comp Neurol.* 1 avr 1976;166(3):257-83.
56. Hirschberg AL. Hormonal regulation of appetite and food intake. *Ann Med.* janv 1998;30(1):7-20.
57. Luquet S. Régulation de la prise alimentaire. *Nutr Clin Métabolisme.* 1 juin 2008;22(2):52-8.
58. Denis R-G, Cansell C, Castel J, Luquet S. Circuits de la récompense et prise alimentaire. *Médecine Mal Métaboliques.* 1 févr 2013;7(1):13-21.
59. Girardet C, Butler AA. Neural melanocortin receptors in obesity and related metabolic disorders. *Biochim Biophys Acta.* mars 2014;1842(3):482-94.
60. Schwartz MW, Woods SC, Porte D, Seeley RJ, Baskin DG. Central nervous system control of food intake. *Nature.* avr 2000;404(6778):661-71.
61. Pénicaud L, Cousin B, Leloup C, Lorsignol A, Casteilla L. The autonomic nervous system, adipose tissue plasticity, and energy balance. *Nutr Burbank Los Angel Cty Calif.* oct 2000;16(10):903-8.
62. Messina G, Valenzano A, Moscatelli F, Salerno M, Lonigro A, Esposito T, et al. Role of Autonomic Nervous System and Orexinergic System on Adipose Tissue. *Front Physiol* [Internet]. 10 mars 2017 [cité 5 oct 2018];8.
63. Campfield LA, Smith FJ, Guisez Y, Devos R, Burn P. Recombinant mouse OB protein: evidence for a peripheral signal linking adiposity and central neural networks. *Science.* 28 juill 1995;269(5223):546-9.
64. Halaas JL, Boozer C, Blair-West J, Fidahusein N, Denton DA, Friedman JM. Physiological response to long-term peripheral and central leptin infusion in lean and obese mice. *Proc Natl Acad Sci U S A.* 5 août 1997;94(16):8878-83.
65. Pelleymounter MA, Cullen MJ, Baker MB, Hecht R, Winters D, Boone T, et al. Effects of the obese gene product on body weight regulation in ob/ob mice. *Science.* 28 juill 1995;269(5223):540-3.

66. Cowley MA, Smart JL, Rubinstein M, Cerdán MG, Diano S, Horvath TL, et al. Leptin activates anorexigenic POMC neurons through a neural network in the arcuate nucleus. *Nature*. 24 mai 2001;411(6836):480-4.
67. Saper CB, Chou TC, Elmquist JK. The need to feed: homeostatic and hedonic control of eating. *Neuron*. 10 oct 2002;36(2):199-211.
68. McCormick GF, Millard WJ, Badger TM, Bowers CY, Martin JB. Dose-response characteristics of various peptides with growth hormone-releasing activity in the unanesthetized male rat. *Endocrinology*. juill 1985;117(1):97-105.
69. Kojima M, Hosoda H, Date Y, Nakazato M, Matsuo H, Kangawa K. Ghrelin is a growth-hormone-releasing acylated peptide from stomach. *Nature*. 9 déc 1999;402(6762):656-60.
70. Cummings DE, Purnell JQ, Frayo RS, Schmidova K, Wisse BE, Weigle DS. A preprandial rise in plasma ghrelin levels suggests a role in meal initiation in humans. *Diabetes*. août 2001;50(8):1714-9.
71. Cummings DE, Weigle DS, Frayo RS, Breen PA, Ma MK, Dellinger EP, et al. Plasma ghrelin levels after diet-induced weight loss or gastric bypass surgery. *N Engl J Med*. 23 mai 2002;346(21):1623-30.
72. Cowan J, Devine C. Food, eating, and weight concerns of men in recovery from substance addiction. *Appetite*. janv 2008;50(1):33-42.
73. Schellekens H, Dinan TG, Cryan JF. Ghrelin at the interface of obesity and reward. *Vitam Horm*. 2013;91:285-323.
74. Cowley MA, Smith RG, Diano S, Tschöp M, Pronchuk N, Grove KL, et al. The Distribution and Mechanism of Action of Ghrelin in the CNS Demonstrates a Novel Hypothalamic Circuit Regulating Energy Homeostasis. *Neuron*. 20 févr 2003;37(4):649-61.
75. Malik S, McGlone F, Bedrossian D, Dagher A. Ghrelin Modulates Brain Activity in Areas that Control Appetitive Behavior. *Cell Metab*. 7 mai 2008;7(5):400-9.
76. Obici S, Feng Z, Karkanias G, Baskin DG, Rossetti L. Decreasing hypothalamic insulin receptors causes hyperphagia and insulin resistance in rats. *Nat Neurosci*. juin 2002;5(6):566-72.
77. Gatta-Cherifi B. Neurobiologie de la prise alimentaire. /data/revues/19572557/00060002/115/ [Internet]. 14 mars 2012 [cité 29 sept 2018]; Disponible sur: <http://www.em-consulte.com/en/article/698945>
78. Brüning JC, Gautam D, Burks DJ, Gillette J, Schubert M, Orban PC, et al. Role of brain insulin receptor in control of body weight and reproduction. *Science*. 22 sept 2000;289(5487):2122-5.
79. Ezcurra M, Reimann F, Gribble FM, Emery E. Molecular mechanisms of incretin hormone secretion. *Curr Opin Pharmacol*. déc 2013;13(6):922-7.
80. Verdich C, Flint A, Gutzwiller JP, Näslund E, Beglinger C, Hellström PM, et al. A meta-analysis of the effect of glucagon-like peptide-1 (7-36) amide on ad libitum energy intake in humans. *J Clin Endocrinol Metab*. sept 2001;86(9):4382-9.
81. Dickson SL, Shirazi RH, Hansson C, Bergquist F, Nissbrandt H, Skibicka KP. The glucagon-like peptide 1 (GLP-1) analogue, exendin-4, decreases the rewarding value of food: a new role for mesolimbic GLP-1 receptors. *J Neurosci Off J Soc Neurosci*. 4 avr 2012;32(14):4812-20.
82. Yang H. Central and peripheral regulation of gastric acid secretion by peptide YY. *Peptides*. févr 2002;23(2):349-58.
83. Kirchner H, Tong J, Tschöp MH, Pfluger PT. Ghrelin and PYY in the regulation of energy balance and metabolism: lessons from mouse mutants. *Am J Physiol Endocrinol Metab*. mai 2010;298(5):E909-919.
84. Rehfeld JF. Cholecystokinin—From Local Gut Hormone to Ubiquitous Messenger. *Front Endocrinol* [Internet]. 13 avr 2017 [cité 5 oct 2018];8. Disponible sur: <https://www.ncbi.nlm.nih.gov/pmc/articles/PMC5389988/>

85. Ans AH, Anjum I, Satija V, Inayat A, Asghar Z, Akram I, et al. Neurohormonal Regulation of Appetite and its Relationship with Stress: A Mini Literature Review. *Cureus*. 23 juill 2018;10(7):e3032.
86. Schwartz GJ, McHugh PR, Moran TH. Pharmacological dissociation of responses to CCK and gastric loads in rat mechanosensitive vagal afferents. *Am J Physiol*. juill 1994;267(1 Pt 2):R303-308.
87. Moran TH. Cholecystokinin and satiety: current perspectives. *Nutr Burbank Los Angel Cty Calif*. oct 2000;16(10):858-65.
88. Kamilaris TC, Johnson EO, Calogero AE, Kalogeras KT, Bernardini R, Chrousos GP, et al. Cholecystokinin-octapeptide stimulates hypothalamic-pituitary-adrenal function in rats: role of corticotropin-releasing hormone. *Endocrinology*. avr 1992;130(4):1764-74.
89. Berridge KC, Robinson TE, Aldridge JW. Dissecting components of reward: « liking », « wanting », and learning. *Curr Opin Pharmacol*. févr 2009;9(1):65-73.
90. Spence C. Multisensory flavour perception. *Curr Biol*. 6 mai 2013;23(9):R365-9.
91. Fantino M. Role of sensory input in the control of food intake. *J Auton Nerv Syst*. juin 1984;10(3-4):347-58.
92. Pandurangan M, Hwang I. Systemic Mechanism of Taste, Flavour and Palatability in Brain. *Appl Biochem Biotechnol*. mars 2015;175(6):3133-47.
93. Friedman MI, Stricker EM. The physiological psychology of hunger: a physiological perspective. *Psychol Rev*. nov 1976;83(6):409-31.
94. Herz A. Opioid reward mechanisms: a key role in drug abuse? *Can J Physiol Pharmacol*. mars 1998;76(3):252-8.
95. Reid L. Endogenous Opioid-Peptides and Regulation of Drinking and Feeding. *Am J Clin Nutr*. 1985;42(5):1099-132.
96. Levine AS, Billington CJ. Why do we eat? A neural systems approach. *Annu Rev Nutr*. 1997;17:597-619.
97. Spanagel R, Herz A, Shippenberg T. Opposing Tonicly Active Endogenous Opioid Systems Modulate the Mesolimbic Dopaminergic Pathway. *Proc Natl Acad Sci U S A*. 15 mars 1992;89(6):2046-50.
98. Berridge KC. « Liking » and « wanting » food rewards: brain substrates and roles in eating disorders. *Physiol Behav*. 14 juill 2009;97(5):537-50.
99. Barbano MF, Cador M. Opioids for hedonic experience and dopamine to get ready for it. *Psychopharmacology (Berl)*. avr 2007;191(3):497-506.
100. Nogueiras R, Romero-Picó A, Vazquez MJ, Novelle MG, López M, Diéguez C. The Opioid System and Food Intake: Homeostatic and Hedonic Mechanisms. *Obes Facts*. 2012;5(2):196-207.
101. Dayan P, Balleine BW. Reward, motivation, and reinforcement learning. *Neuron*. 10 oct 2002;36(2):285-98.
102. Zhang J, Berridge KC, Tindell AJ, Smith KS, Aldridge JW. A neural computational model of incentive salience. *PLoS Comput Biol*. juill 2009;5(7):e1000437.
103. Richard JM, Castro DC, DiFeliceantonio AG, Robinson MJF, Berridge KC. Mapping brain circuits of reward and motivation: In the footsteps of Ann Kelley. *Neurosci Biobehav Rev* [Internet]. nov 2013 [cité 6 oct 2018];37(0).
104. Berridge KC, Kringelbach ML. Neuroscience of affect: brain mechanisms of pleasure and displeasure. *Curr Opin Neurobiol*. 1 juin 2013;23(3):294-303.
105. Dalton M, Finlayson G. Psychobiological examination of liking and wanting for fat and sweet taste in trait binge eating females. *Physiol Behav*. 1 sept 2014;136:128-34.
106. Finlayson G, Dalton M. Current progress in the assessment of 'liking' vs. 'wanting' food in human appetite. Comment on "“You Say it's Liking, I Say it's Wanting...”". On the difficulty of disentangling food reward in man'. *Appetite*. févr 2012;58(1):373-8.

107. Berridge KC. Evolving Concepts of Emotion and Motivation. *Front Psychol* [Internet]. 7 sept 2018
108. Hofmann W, Schmeichel BJ, Baddeley AD. Executive functions and self-regulation. *Trends Cogn Sci.* mars 2012;16(3):174-80.
109. Miyake A, Friedman NP. The Nature and Organization of Individual Differences in Executive Functions: Four General Conclusions. *Curr Dir Psychol Sci.* 1 févr 2012;21(1):8-14.
110. Snyder HR, Miyake A, Hankin BL. Advancing understanding of executive function impairments and psychopathology: bridging the gap between clinical and cognitive approaches. *Front Psychol* [Internet]. 26 mars 2015 [cité 9 oct 2018];6. Disponible sur: <https://www.ncbi.nlm.nih.gov/pmc/articles/PMC4374537/>
111. Turner ML, Engle RW. Is working memory capacity task dependent? *J Mem Lang.* avr 1989;28(2):127-54.
112. Stroop JR. Studies of interference in serial verbal reactions. *J Exp Psychol.* 1935;18(6):643.
113. Miller J, Schäffer R, Hackley SA. Effects of preliminary information in a Go versus No-go task. *Acta Psychol (Amst).* juin 1991;76(3):241-92.
114. Reitan RM. Validity of the Trail Making Test as an Indicator of Organic Brain Damage. *Percept Mot Skills.* 1 déc 1958;8(3):271-6.
115. Verbruggen F, Logan GD, Stevens MA. STOP-IT: Windows executable software for the stop-signal paradigm. *Behav Res Methods.* mai 2008;40(2):479-83.
116. Heaton RK, Chelune GJ, Talley JL, Kay GG, Curtiss G. Wisconsin card sorting test manual revised and expanded. Lutz, FL: Psychological Assessment Resources. Inc; 1993.
117. Jurado MB, Rosselli M. The Elusive Nature of Executive Functions: A Review of our Current Understanding. *Neuropsychol Rev.* 1 sept 2007;17(3):213-33.
118. Royall DR, Lauterbach EC, Cummings JL, Reeve A, Rummans TA, Kaufer DI, et al. Executive control function: a review of its promise and challenges for clinical research. A report from the Committee on Research of the American Neuropsychiatric Association. *J Neuropsychiatry Clin Neurosci.* 2002;14(4):377-405.
119. Collette F, Van der Linden M, Laureys S, Delfiore G, Degueldre C, Luxen A, et al. Exploring the unity and diversity of the neural substrates of executive functioning. *Hum Brain Mapp.* août 2005;25(4):409-23.
120. Allan JL, McMinn D, Daly M. A Bidirectional Relationship between Executive Function and Health Behavior: Evidence, Implications, and Future Directions. *Front Neurosci* [Internet]. 23 août 2016 [cité 9 oct 2018];10. Disponible sur: <https://www.ncbi.nlm.nih.gov/pmc/articles/PMC4993812/>
121. Norman DA, Shallice T. Attention to Action. In: Davidson RJ, Schwartz GE, Shapiro D, éditeurs. *Consciousness and Self-Regulation: Advances in Research and Theory Volume 4* [Internet]. Boston, MA: Springer US; 1986 [cité 9 oct 2018]. p. 1-18. Disponible sur: https://doi.org/10.1007/978-1-4757-0629-1_1
122. Goldschmidt AB, O'Brien S, Lavender JM, Pearson CM, Le Grange D, Hunter SJ. Executive functioning in a racially diverse sample of children who are overweight and at risk for eating disorders. *Appetite.* 1 mai 2018;124:43-9.
123. Whitelock V, Nouwen A, van den Akker O, Higgs S. The role of working memory sub-components in food choice and dieting success. *Appetite.* 01 2018;124:24-32.
124. Hofmann W, Friese M, Roefs A. Three ways to resist temptation: The independent contributions of executive attention, inhibitory control, and affect regulation to the impulse control of eating behavior. *J Exp Soc Psychol.* févr 2009;45(2):431-5.
125. Hofmann W, Gschwendner T, Friese M, Wiers RW, Schmitt M. Working memory capacity and self-regulatory behavior: toward an individual differences perspective on behavior determination by automatic versus controlled processes. *J Pers Soc Psychol.* oct 2008;95(4):962-77.

126. Ward A, Mann T. Don't mind if I do: disinhibited eating under cognitive load. *J Pers Soc Psychol.* avr 2000;78(4):753-63.
127. Guerrieri R, Nederkoorn C, Stankiewicz K, Alberts H, Geschwind N, Martijn C, et al. The influence of trait and induced state impulsivity on food intake in normal-weight healthy women. *Appetite.* juill 2007;49(1):66-73.
128. Jasinska AJ, Yasuda M, Burant CF, Gregor N, Khatri S, Sweet M, et al. Impulsivity and inhibitory control deficits are associated with unhealthy eating in young adults. *Appetite.* déc 2012;59(3):738-47.
129. Guerrieri R, Nederkoorn C, Jansen A. The interaction between impulsivity and a varied food environment: its influence on food intake and overweight. *Int J Obes* 2005. avr 2008;32(4):708-14.
130. Nederkoorn C, Houben K, Hofmann W, Roefs A, Jansen A. Control yourself or just eat what you like? Weight gain over a year is predicted by an interactive effect of response inhibition and implicit preference for snack foods. *Health Psychol Off J Div Health Psychol Am Psychol Assoc.* juill 2010;29(4):389-93.
131. Nederkoorn C, Braet C, Van Eijs Y, Tanghe A, Jansen A. Why obese children cannot resist food: The role of impulsivity. *Eat Behav.* nov 2006;7(4):315-22.
132. Hall PA. Executive control resources and frequency of fatty food consumption: findings from an age-stratified community sample. *Health Psychol Off J Div Health Psychol Am Psychol Assoc.* mars 2012;31(2):235-41.
133. Allom V, Mullan B. Individual differences in executive function predict distinct eating behaviours. *Appetite.* sept 2014;80:123-30.
134. Roberts K, Duffy A, Kaufman J, Burrell M, Dziura J, Bell R. Size matters: gastric pouch size correlates with weight loss after laparoscopic Roux-en-Y gastric bypass. *Surg Endosc.* 25 juill 2007;21(8):1397-402.
135. Wu M, Brockmeyer T, Hartmann M, Skunde M, Herzog W, Friederich H-C. Set-shifting ability across the spectrum of eating disorders and in overweight and obesity: a systematic review and meta-analysis. *Psychol Med.* déc 2014;44(16):3365-85.
136. Westenhoefer J, Engel D, Holst C, Lorenz J, Peacock M, Stubbs J, et al. Cognitive and weight-related correlates of flexible and rigid restrained eating behaviour. *Eat Behav.* janv 2013;14(1):69-72.
137. Westenhoefer J, Stunkard AJ, Pudel V. Validation of the flexible and rigid control dimensions of dietary restraint. *Int J Eat Disord.* juill 1999;26(1):53-64.
138. Orsana A-L, Mattila E, Ermes M, van Gils M, Wansink B, Korhonen I. Weight rhythms: weight increases during weekends and decreases during weekdays. *Obes Facts.* 2014;7(1):36-47.
139. Stojek M, Shank LM, Vannucci A, Bongiorno DM, Nelson EE, Waters AJ, et al. A Systematic Review of Attentional Biases in Disorders Involving Binge Eating. *Appetite.* 1 avr 2018;123:367-89.
140. Koster EHW, Crombez G, Verschuere B, Van Damme S, Wiersema JR. Components of attentional bias to threat in high trait anxiety: Facilitated engagement, impaired disengagement, and attentional avoidance. *Behav Res Ther.* déc 2006;44(12):1757-71.
141. Shiffrin RM, Schneider W. Controlled and automatic human information processing: II. Perceptual learning, automatic attending and a general theory. *Psychol Rev.* 1977;84(2):127.
142. Cisler JM, Koster EHW. Mechanisms of attentional biases towards threat in anxiety disorders: An integrative review. *Clin Psychol Rev.* mars 2010;30(2):203-16.
143. Ouimet AJ, Gawronski B, Dozois DJA. Cognitive vulnerability to anxiety: A review and an integrative model. *Clin Psychol Rev.* août 2009;29(6):459-70.
144. Schachter S. Some extraordinary facts about obese humans and rats. *Am Psychol.* févr 1971;26(2):129-44.

145. Graham R, Hoover A, Ceballos NA, Komogortsev O. Body mass index moderates gaze orienting biases and pupil diameter to high and low calorie food images. *Appetite*. juin 2011;56(3):577-86.
146. Loeber S, Grosshans M, Korucuoglu O, Vollmert C, Vollstädt-Klein S, Schneider S, et al. Impairment of inhibitory control in response to food-associated cues and attentional bias of obese participants and normal-weight controls. *Int J Obes* 2005. oct 2012;36(10):1334-9.
147. Doolan KJ, Breslin G, Hanna D, Gallagher AM. Attentional bias to food-related visual cues: is there a role in obesity? *Proc Nutr Soc*. févr 2015;74(1):37-45.
148. Hendrikse JJ, Cachia RL, Kothe EJ, McPhie S, Skouteris H, Hayden MJ. Attentional biases for food cues in overweight and individuals with obesity: a systematic review of the literature: Attentional biases and obesity. *Obes Rev*. mai 2015;16(5):424-32.
149. Zhang M, Ying J, Wing T, Song G, Fung DSS, Smith H. A Systematic Review of Attention Biases in Opioid, Cannabis, Stimulant Use Disorders. *Int J Environ Res Public Health*. 1 juin 2018;15(6).
150. Führer D, Zysset S, Stumvoll M. Brain activity in hunger and satiety: an exploratory visually stimulated fMRI study. *Obesity*. 2008;16(5):945-950.
151. Haase L, Cerf-Ducastel B, Murphy C. Cortical activation in response to pure taste stimuli during the physiological states of hunger and satiety. *NeuroImage*. 1 févr 2009;44(3):1008-21.
152. Porubská K, Veit R, Preissl H, Fritsche A, Birbaumer N. Subjective feeling of appetite modulates brain activity: an fMRI study. *NeuroImage*. sept 2006;32(3):1273-80.
153. Goldstone AP, Precht de Hernandez CG, Beaver JD, Muhammed K, Croese C, Bell G, et al. Fasting biases brain reward systems towards high-calorie foods. *Eur J Neurosci*. oct 2009;30(8):1625-35.
154. Fletcher PC, Napolitano A, Skeggs A, Miller SR, Delafont B, Cambridge VC, et al. Distinct modulatory effects of satiety and sibutramine on brain responses to food images in humans: a double dissociation across hypothalamus, amygdala, and ventral striatum. *J Neurosci Off J Soc Neurosci*. 27 oct 2010;30(43):14346-55.
155. Thomas JM, Higgs S, Dourish CT, Hansen PC, Harmer CJ, McCabe C. Satiety attenuates BOLD activity in brain regions involved in reward and increases activity in dorsolateral prefrontal cortex: an fMRI study in healthy volunteers. *Am J Clin Nutr*. avr 2015;101(4):697-704.
156. Higgs S, Spetter MS, Thomas JM, Rotshtein P, Lee M, Hallschmid M, et al. Interactions between metabolic, reward and cognitive processes in appetite control: Implications for novel weight management therapies. *J Psychopharmacol Oxf Engl*. nov 2017;31(11):1460-74.
157. Berthoud H-R. Metabolic and hedonic drives in the neural control of appetite: Who's the boss? *Curr Opin Neurobiol*. déc 2011;21(6):888-96.
158. Shigemura N, Ohta R, Kusakabe Y, Miura H, Hino A, Koyano K, et al. Leptin modulates behavioral responses to sweet substances by influencing peripheral taste structures. *Endocrinology*. févr 2004;145(2):839-47.
159. Badonnel K, Durieux D, Monnerie R, Grébert D, Salesse R, Caillol M, et al. Leptin-sensitive OBP-expressing mucous cells in rat olfactory epithelium: a novel target for olfaction-nutrition crosstalk? *Cell Tissue Res*. oct 2009;338(1):53-66.
160. Krügel U, Schraft T, Kittner H, Kiess W, Illes P. Basal and feeding-evoked dopamine release in the rat nucleus accumbens is depressed by leptin. *Eur J Pharmacol*. 15 déc 2003;482(1-3):185-7.
161. Hommel JD, Trinko R, Sears RM, Georgescu D, Liu Z-W, Gao X-B, et al. Leptin receptor signaling in midbrain dopamine neurons regulates feeding. *Neuron*. 21 sept 2006;51(6):801-10.
162. Farooqi IS, Bullmore E, Keogh J. Leptin regulates striatal regions and human eating behavior. *Science*. 2007;317:1355.

163. Fulton S, Pissios P, Manchon RP, Stiles L, Frank L, Pothos EN, et al. Leptin regulation of the mesoaccumbens dopamine pathway. *Neuron*. 21 sept 2006;51(6):811-22.
164. Leinninger GM, Jo Y-H, Leshan RL. Leptin acts via leptin receptor-expressing lateral hypothalamic neurons to modulate the mesolimbic dopamine system and suppress feeding. *Cell Metab*. 2009;10:89–98.
165. Leshan RL, Opland DM, Louis GW, Leinninger GM, Patterson CM, Rhodes CJ, et al. Ventral tegmental area leptin receptor neurons specifically project to and regulate cocaine- and amphetamine-regulated transcript neurons of the extended central amygdala. *J Neurosci Off J Soc Neurosci*. 21 avr 2010;30(16):5713-23.
166. Perry ML, Leinninger GM, Chen R, Luderman KD, Yang H, Gnegy ME, et al. Leptin promotes dopamine transporter and tyrosine hydroxylase activity in the nucleus accumbens of Sprague-Dawley rats. *J Neurochem*. août 2010;114(3):666-74.
167. Pfaffly J, Michaelides M, Wang G-J, Pessin JE, Volkow ND, Thanos PK. Leptin increases striatal dopamine D2 receptor binding in leptin-deficient obese (ob/ob) mice. *Synap N Y N*. juill 2010;64(7):503-10.
168. Farr OM, Tsoukas MA, Mantzoros CS. Leptin and the brain: Influences on brain development, cognitive functioning and psychiatric disorders. *Metabolism*. 2015;64:114–130.
169. Morrison CD. Leptin signaling in brain: A link between nutrition and cognition? *Biochim Biophys Acta*. 2009;1792:401–408.
170. Harvey J, Shanley LJ, O'Malley D. Leptin: A potential cognitive enhancer? *Biochem Soc Trans*. 2005;33:1029–1032.
171. Irving AJ, Harvey J. Leptin regulation of hippocampal synaptic function in health and disease. *Philos Trans. R Soc Lond B Biol Sci*. 2014;369.
172. Oomura Y, Hori N, Shiraishi T. Leptin facilitates learning and memory performance and enhances hippocampal CA1 long-term potentiation and CaMK II phosphorylation in rats. *Peptides*. 2006;27:2738–2749.
173. Li XL, Aou S, Oomura Y. Impairment of long-term potentiation and spatial memory in leptin receptor-deficient rodents. *Neuroscience*. 2002;113:607–615.
174. Paz-Filho GJ, Babikian T, Asarnow R. Leptin replacement improves cognitive development. *PLoS One* 3: e3098. 2008.
175. Holden KF, Lindquist K, Tylavsky FA. Serum leptin level and cognition in the elderly: Findings from the Health ABC Study. *Neurobiol Aging*. 2009;30:1483–1489.
176. Witte AV, Köbe T, Graunke A. Impact of leptin on memory function and hippocampal structure in mild cognitive impairment. *Hum Brain Mapp*. 2016;37:4539–4549.
177. Baicy K, London ED, Monterosso J. Leptin replacement alters brain response to food cues. In: genetically leptin-deficient adults *Proc Natl Acad Sci USA* 104. 2007. p. 18276–18279.
178. Kanoski SE, Fortin SM, Ricks KM. Ghrelin signaling in the ventral hippocampus stimulates learned and motivational aspects of feeding via PI3K-Akt signaling. *Biol Psychiatry*. 2013;73:915–923.
179. Jerlhag E, Janson AC, Waters S. Concomitant release of ventral tegmental acetylcholine and accumbal dopamine by ghrelin in rats. *PLoS One*. 2012;7:49557.
180. Skibicka KP, Shirazi RH, Hansson C. a) Ghrelin interacts with neuropeptide Y Y1 and opioid receptors to increase food reward. *Endocrinology*. 2012;153:1194–1205.
181. Skibicka KP, Hansson C, Egecioglu E, Dickson SL. Role of ghrelin in food reward: impact of ghrelin on sucrose self-administration and mesolimbic dopamine and acetylcholine receptor gene expression. *Addict Biol*. janv 2012;17(1):95-107.
182. Disse E, Bussier A-L, Veyrat-Durebex C, Deblon N, Pfluger PT, Tschöp MH, et al. Peripheral ghrelin enhances sweet taste food consumption and preference, regardless of its caloric content. *Physiol Behav*. 1 sept 2010;101(2):277-81.

183. Diano S, Farr SA, Benoit SC. Ghrelin controls hippocampal spine synapse density and memory performance. *Nat Neurosci.* 2006;9:381–388.
184. Hsu TM, Kanoski SE. Blood-brain barrier disruption: Mechanistic links between Western diet consumption and dementia. *Front Aging Neurosci.* 2014;6:88.
185. Goldstone AP, Prechtl CG, Scholtz S. Ghrelin mimics fasting to enhance human hedonic, orbitofrontal cortex, and hippocampal responses to food. *Am J Clin Nutr.* 2014;99:1319–1330.
186. Gahete MD, Córdoba-Chacón J, Kineman RD. Role of ghrelin system in neuroprotection and cognitive functions: Implications in Alzheimer’s disease. *Peptides.* 2011;32:2225–2228.
187. Spitznagel MB, Benitez A, Updegraff J. Serum ghrelin is inversely associated with cognitive function in a sample of non-demented elderly. *Psychiatry Clin Neurosci.* 2010;64:608–611.
188. Stoyanova I. Ghrelin: A link between ageing, metabolism and neurodegenerative disorders. *Neurobiol. Dis.* 2014;72:72–83.
189. Raspopow K, Abizaid A, Matheson K, Anisman H. Psychosocial stressor effects on cortisol and ghrelin in emotional and non-emotional eaters: influence of anger and shame. *Horm Behav.* sept 2010;58(4):677-84.
190. Schellekens H, Finger BC, Dinan TG, Cryan JF. Ghrelin signalling and obesity: at the interface of stress, mood and food reward. *Pharmacol Ther.* sept 2012;135(3):316-26.
191. Ketterer C, Heni M, Thamer C, Herzberg-Schäfer SA, Häring H-U, Fritsche A. Acute, short-term hyperinsulinemia increases olfactory threshold in healthy subjects. *Int J Obes* 2005. août 2011;35(8):1135-8.
192. Figlewicz DP. Adiposity signals and food reward: expanding the CNS roles of insulin and leptin. *Am J Physiol Regul Integr Comp Physiol.* avr 2003;284(4):R882-892.
193. Mebel DM, Wong JCY, Dong YJ, Borgland SL. Insulin in the ventral tegmental area reduces hedonic feeding and suppresses dopamine concentration via increased reuptake. *Eur J Neurosci.* août 2012;36(3):2336-46.
194. Davis JF, Choi DL, Benoit SC. Insulin, leptin and reward. *Trends Endocrinol Metab TEM.* févr 2010;21(2):68-74.
195. Hallschmid M, Higgs S, Thienel M, Ott V, Lehnert H. Postprandial administration of intranasal insulin intensifies satiety and reduces intake of palatable snacks in women. *Diabetes.* avr 2012;61(4):782-9.
196. Woods SC, Lotter EC, McKay LD, Porte D. Chronic intracerebroventricular infusion of insulin reduces food intake and body weight of baboons. *Nature.* 29 nov 1979;282(5738):503-5.
197. Unger JW, Livingston JN, Moss AM. Insulin receptors in the central nervous system: Localization, signalling mechanisms and functional aspects. *Prog Neurobiol.* 1991;36:343–362.
198. Shemesh E, Rudich A, Harman-Boehm I. Effect of intranasal insulin on cognitive function: A systematic review. *J Clin Endocrinol Metab.* 2012;97:366–376.
199. Benedict C, Hallschmid M, Hatke A. Intranasal insulin improves memory in humans. *Psychoneuroendocrinology.* 2004;29:1326–1334.
200. Park CR, Seeley RJ, Craft S. Intracerebroventricular insulin enhances memory in a passive-avoidance task. *Physiol Behav.* 2000;68:509–514.
201. Kullmann S, Heni M, Fritsche A. Insulin action in the human brain: Evidence from neuroimaging studies. *J Neuroendocr.* 2015;27:419–423.
202. Claxton A, Baker LD, Hanson A. Long-acting intranasal insulin detemir improves cognition for adults with mild cognitive impairment or early-stage Alzheimer’s disease dementia. *J Alzheimer’s.* 2015;44:897–906.
203. Reger MA, Watson GS, Green PS, Baker LD, Cholerton B, Fishel MA, et al. Intranasal insulin administration dose-dependently modulates verbal memory and plasma amyloid-beta in memory-impaired older adults. *J Alzheimers Dis JAD.* avr 2008;13(3):323-31.

204. Reger MA, Watson GS, Green PS, Wilkinson CW, Baker LD, Cholerton B, et al. Intranasal insulin improves cognition and modulates beta-amyloid in early AD. *Neurology*. 5 févr 2008;70(6):440-8.
205. Craft S, Cholerton B, Baker LD. Insulin and Alzheimer's disease: Untangling the web. *J Alzheimer's Dis*. 2013;33(1):263–275.
206. Talbot K, Wang HY, Kazi H. Demonstrated brain insulin resistance in Alzheimer's disease patients is associated with IGF-1 resistance, IRS-1 dysregulation, and cognitive decline. *J Clin Invest*. 2012;122:1316–1338.
207. Chatterjee S, Peters SAE, Woodward M. Type 2 diabetes as a risk factor for dementia in women compared with men: A pooled analysis of 2.3 million people comprising more than 100,000 cases of dementia. *Diabetes Care*. 2015;39:151588.
208. Fadel R JR, L.P. Stop signs in hippocampal insulin signaling: The role of insulin resistance in structural, functional and behavioral deficits. *Curr Opin Behav Sci*. 2016;9:47–54.
209. Martin B, Dotson CD, Shin Y-K, Ji S, Drucker DJ, Maudsley S, et al. Modulation of taste sensitivity by GLP-1 signaling in taste buds. *Ann N Y Acad Sci*. juill 2009;1170:98-101.
210. Alhadeff AL, Rupprecht LE, Hayes MR. GLP-1 neurons in the nucleus of the solitary tract project directly to the ventral tegmental area and nucleus accumbens to control for food intake. 2012;153.
211. Dossat AM, Lilly N, Kay K. Glucagon-like peptide 1 receptors in nucleus accumbens affect food intake. *J Neurosci*. 2011;31:14453–14457.
212. Farr OM, Sofopoulos M, Tsoukas MA. GLP-1 receptors exist in the parietal cortex, hypothalamus and medulla of human brains and the GLP-1 analogue liraglutide alters brain activity related to highly desirable food cues in individuals with diabetes: A crossover, randomised, placebo-controlled trial. *Diabetologia*. 2016;59:954–965.
213. Abbas T, Faivre E, Hölscher C. Impairment of synaptic plasticity and memory formation in GLP-1 receptor KO mice: Interaction between type 2 diabetes and Alzheimer's disease. *Behav Brain Res*. 2009;205:265–271.
214. Hansen HH, Fabricius K, Barkholt P. The GLP-1 receptor agonist liraglutide improves memory function and increases hippocampal CA1 neuronal numbers in a senescence-accelerated mouse model of Alzheimer's disease. *J Alzheimer's Dis*. 2015;46:877–888.
215. Cao B, Rosenblat JD, Brietzke E, Park C, Lee Y, Musial N, et al. Comparative efficacy and acceptability of antidiabetic agents for Alzheimer's disease and mild cognitive impairment: A systematic review and network meta-analysis. *Diabetes Obes Metab*. 2018;20(10):2467-71.
216. Yoshida R, Ohkuri T, Jyotaki M, Yasuo T, Horio N, Yasumatsu K, et al. Endocannabinoids selectively enhance sweet taste. *Proc Natl Acad Sci U S A*. 12 janv 2010;107(2):935-9.
217. Heisler LK, Cowley MA, Tecott LH. Activation of central melanocortin pathways by fenfluramine. *Science*. 2002;297:609–611.
218. Heisler LK, Jobst EE, Sutton GM. Serotonin reciprocally regulates melanocortin neurons to modulate food intake. *Neuron*. 2006;51:239–249.
219. Sohn J-W, Xu Y, Jones JE. Serotonin 2C receptor activates a distinct population of arcuate pro-opiomelanocortin neurons via TRPC channels. *Neuron*. 2011;71:488–497.
220. Fletcher PJ, Chintoh AF, Sinyard J. Injection of the 5-HT_{2C} receptor agonist Ro60-0175 into the ventral tegmental area reduces cocaine-induced locomotor activity and cocaine. *Self-Adm*. 2004;29:308–318.
221. Higgins GA, Silenieks LB, Lau W, de Lannoy I a. M, Lee DKH, Izhakova J, et al. Evaluation of chemically diverse 5-HT_{2c} receptor agonists on behaviours motivated by food and nicotine and on side effect profiles. *Psychopharmacology (Berl)*. avr 2013;226(3):475-90.

222. Thomas JM, Dourish CT, Tomlinson J, Hassan-Smith Z, Hansen PC, Higgs S. The 5-HT_{2C} receptor agonist meta-chlorophenylpiperazine (mCPP) reduces palatable food consumption and BOLD fMRI responses to food images in healthy female volunteers. *Psychopharmacology (Berl)*. 2018;235(1):257-67.
223. Thomas JM, Dourish CT, Tomlinson JW, Hassan-Smith Z, Higgs S. Effects of the 5-HT_{2C} receptor agonist meta-chlorophenylpiperazine on appetite, food intake and emotional processing in healthy volunteers. *Psychopharmacology (Berl)*. juin 2014;231(12):2449-59.
224. McDougall J. L'économie psychique de l'addiction. In: *Anorexie, addictions et fragilités narcissiques* [Internet]. Presses Universitaires de France; 2001 [cité 7 mai 2018]. p. 11-36.
225. Feldmann G. *Les addictions*. Armand colin; 2011.
226. American Psychiatric Association, American Psychiatric Association, éditeurs. *Diagnostic and statistical manual of mental disorders: DSM-5*. 5th ed. Washington, D.C: American Psychiatric Association; 2013. 947 p.
227. Koob GF, Le Moal M. Drug addiction, dysregulation of reward, and allostasis. *Neuropsychopharmacol Off Publ Am Coll Neuropsychopharmacol*. févr 2001;24(2):97-129.
228. OMS | Syndrome de dépendance [Internet]. WHO. [cité 24 août 2018]. Disponible sur: http://www.who.int/substance_abuse/terminology/definition1/fr/
229. Olds J, Milner P. Positive reinforcement produced by electrical stimulation of septal area and other regions of rat brain. *J Comp Physiol Psychol*. déc 1954;47(6):419-27.
230. Stahl. *Impulsivité, compulsivité et addiction*. In: *Psychopharmacologie essentielle*.
231. Gardner EL. Addiction and brain reward and antireward pathways. *Adv Psychosom Med*. 2011;30:22-60.
232. Koob GF. Addiction is a Reward Deficit and Stress Surfeit Disorder. *Front Psychiatry*. 2013;4:72.
233. Feltenstein MW, See RE. The neurocircuitry of addiction: an overview. *Br J Pharmacol*. mai 2008;154(2):261-74.
234. Chao AM, Shaw JA, Pearl RL, Alamuddin N, Hopkins CM, Bakizada ZM, et al. Prevalence and psychosocial correlates of food addiction in persons with obesity seeking weight reduction. *Compr Psychiatry*. févr 2017;73:97-104.
235. Harricharan R, Abboussi O, Daniels WMU. Addiction: A dysregulation of satiety and inflammatory processes. *Prog Brain Res*. 2017;235:65-91.
236. Schulte EM, Grilo CM, Gearhardt AN. Shared and unique mechanisms underlying binge eating disorder and addictive disorders. *Clin Psychol Rev*. mars 2016;44:125-39.
237. Gearhardt AN, Corbin WR, Brownell KD. Development of the Yale Food Addiction Scale Version 2.0. *Psychol Addict Behav J Soc Psychol Addict Behav*. févr 2016;30(1):113-21.
238. Milton AL, Everitt BJ. The persistence of maladaptive memory: addiction, drug memories and anti-relapse treatments. *Neurosci Biobehav Rev*. avr 2012;36(4):1119-39.
239. Clark KL, Noudoost B. The role of prefrontal catecholamines in attention and working memory. *Front Neural Circuits*. 2014;8:33.
240. Goldstein RZ, Volkow ND. Drug addiction and its underlying neurobiological basis: neuroimaging evidence for the involvement of the frontal cortex. *Am J Psychiatry*. oct 2002;159(10):1642-52.
241. Schoenbaum G, Shaham Y. The role of orbitofrontal cortex in drug addiction: a review of preclinical studies. *Biol Psychiatry*. 1 févr 2008;63(3):256-62.
242. Koob GF, Volkow ND. Neurobiology of addiction: a neurocircuitry analysis. *Lancet Psychiatry*. août 2016;3(8):760-73.
243. Olievenstein C. *A droga* (2nd ed.). Sao Paulo: Brasiliense; 1984.
244. Koob GF, Volkow ND. Neurocircuitry of addiction. *Neuropsychopharmacol Off Publ Am Coll Neuropsychopharmacol*. janv 2010;35(1):217-38.

245. Koob GF, Le Moal M. Addiction and the brain antireward system. *Annu Rev Psychol.* 2008;59:29-53.
246. Moeller FG, Barratt ES, Dougherty DM, Schmitz JM, Swann AC. Psychiatric aspects of impulsivity. *Am J Psychiatry.* nov 2001;158(11):1783-93.
247. Logan G, Schachar R, Tannock M. Impulsivity and inhibitory control. *Psychol Sci.* 1997;(8):60-4.
248. Allen TJ, Moeller FG, Rhoades HM, Cherek DR. Impulsivity and history of drug dependence. *Drug Alcohol Depend.* 1 avr 1998;50(2):137-45.
249. American Psychiatric Association. *Diagnostic and Statistical Manual of Mental Disorders* (fourth edition). American Psychiatric Association. 1994.
250. Everitt BJ, Robbins TW. Neural systems of reinforcement for drug addiction: from actions to habits to compulsion. *Nat Neurosci.* nov 2005;8(11):1481-9.
251. Benoît-Lamy S, Boyer P, Crocq M-A, Guelfi JD, Pichot P, Sartorius N, et al. *DSM-IV-TR: manuel diagnostique et statistique des troubles mentaux.* Issy-les-Moulineaux: Masson; 2005.
252. Koob GF, Volkow ND. Neurocircuitry of addiction. *Neuropsychopharmacology.* Vol. 35. 2010. 9.
253. Schultz W. Getting formal with dopamine and reward. *Neuron.* 10 oct 2002;36(2):241-63.
254. Volkow ND, Wang G-J, Telang F, Fowler JS, Logan J, Childress A-R, et al. Cocaine cues and dopamine in dorsal striatum: mechanism of craving in cocaine addiction. *J Neurosci Off J Soc Neurosci.* 14 juin 2006;26(24):6583-8.
255. Weiss F. Neurobiology of craving, conditioned reward and relapse. *Curr Opin Pharmacol.* févr 2005;5(1):9-19.
256. Longo DL, Volkow ND, Koob GF, McLellan AT. Neurobiologic Advances from the Brain Disease Model of Addiction. *N Engl J Med.* 28 janv 2016;374(4):363-71.
257. Trifilieff P, Feng B, Urizar E, Winiger V, Ward RD, Taylor KM, et al. Increasing dopamine D2 receptor expression in the adult nucleus accumbens enhances motivation. *Mol Psychiatry.* sept 2013;18(9):1025-33.
258. Sadoris MP, Cacciapaglia F, Wightman RM, Carelli RM. Differential Dopamine Release Dynamics in the Nucleus Accumbens Core and Shell Reveal Complementary Signals for Error Prediction and Incentive Motivation. *J Neurosci Off J Soc Neurosci.* 19 août 2015;35(33):11572-82.
259. Volkow ND, Wang GJ, Fowler JS, Logan J, Gatley SJ, Hitzemann R, et al. Decreased striatal dopaminergic responsiveness in detoxified cocaine-dependent subjects. *Nature.* 24 avr 1997;386(6627):830-3.
260. Zhang Y, Schlussman SD, Rabkin J, Butelman ER, Ho A, Kreek MJ. Chronic escalating cocaine exposure, abstinence/withdrawal, and chronic re-exposure: effects on striatal dopamine and opioid systems in C57BL/6J mice. *Neuropharmacology.* avr 2013;67:259-66.
261. Hägele C, Schlagenhauf F, Rapp M, Sterzer P, Beck A, Birmphohl F, et al. Dimensional psychiatry: reward dysfunction and depressive mood across psychiatric disorders. *Psychopharmacology (Berl).* janv 2015;232(2):331-41.
262. Konova AB, Moeller SJ, Tomasi D, Parvaz MA, Alia-Klein N, Volkow ND, et al. Structural and behavioral correlates of abnormal encoding of money value in the sensorimotor striatum in cocaine addiction. *Eur J Neurosci.* oct 2012;36(7):2979-88.
263. Hyatt CJ, Assaf M, Muska CE, Rosen RI, Thomas AD, Johnson MR, et al. Reward-related dorsal striatal activity differences between former and current cocaine dependent individuals during an interactive competitive game. *PloS One.* 2012;7(5):e34917.
264. Koob GF, Volkow ND. Neurobiology of addiction: a neurocircuitry analysis. *Lancet Psychiatry.* août 2016;3(8):760-73.
265. Volkow ND, Fowler JS, Wang G-J. The addicted human brain: insights from imaging studies. *J Clin Invest.* mai 2003;111(10):1444-51.

266. Caine SB, Negus SS, Mello NK. Role of dopamine D2-like receptors in cocaine self-administration: studies with D2 receptor mutant mice and novel D2 receptor antagonists. *J Neurosci.* 2002(22):2977–88.
267. Zweifel LS, Parker JG, Lobb CJ, Rainwater A, Wall VZ, Fadok JP, et al. Disruption of NMDAR-dependent burst firing by dopamine neurons provides selective assessment of phasic dopamine-dependent behavior. *Proc Natl Acad Sci U S A.* 5 mai 2009;106(18):7281-8.
268. Durieux PF, Bearzatto B, Guiducci S, Buch T, Waisman A, Zoli M, et al. D2R striatopallidal neurons inhibit both locomotor and drug reward processes. *Nat Neurosci.* avr 2009;12(4):393-5.
269. Koob GF, Bloom FE. Cellular and molecular mechanisms of drug dependence. *Science.* 4 nov 1988;242(4879):715-23.
270. Garavan H, Pankiewicz J, Bloom A, Cho JK, Sperry L, Ross TJ, et al. Cue-induced cocaine craving: neuroanatomical specificity for drug users and drug stimuli. *Am J Psychiatry.* nov 2000;157(11):1789-98.
271. Stinus L, Le Moal M, Koob GF. Nucleus accumbens and amygdala are possible substrates for the aversive stimulus effects of opiate withdrawal. *Neuroscience.* 1990;37(3):767-73.
272. Davidson M, Shanley B, Wilce P. Increased NMDA-induced excitability during ethanol withdrawal: a behavioural and histological study. *Brain Res.* 13 mars 1995;674(1):91-6.
273. Dahchour A, De Witte P, Bolo N, Nédélec JF, Muzet M, Durbin P, et al. Central effects of acamprosate: part 1. Acamprosate blocks the glutamate increase in the nucleus accumbens microdialysate in ethanol withdrawn rats. *Psychiatry Res.* 20 mai 1998;82(2):107-14.
274. Piazza PV, Le Moal ML. Pathophysiological basis of vulnerability to drug abuse: role of an interaction between stress, glucocorticoids, and dopaminergic neurons. *Annu Rev Pharmacol Toxicol.* 1996;36:359-78.
275. Jennings JH, Sparta DR, Stamatakis AM, Ung RL, Pleil KE, Kash TL, et al. Distinct extended amygdala circuits for divergent motivational states. *Nature.* 11 avr 2013;496(7444):224.
276. Davis M, Walker DL, Miles L, Grillon C. Phasic vs Sustained Fear in Rats and Humans: Role of the Extended Amygdala in Fear vs Anxiety. *Neuropsychopharmacology.* janv 2010;35(1):105-35.
277. Mathis V, Kenny PJ. From controlled to compulsive drug-taking: The role of the habenula in addiction. *Neurosci Biobehav Rev* [Internet]. 21 juin 2018 [cité 4 oct 2018];
278. Geisler S, Wise RA. Functional implications of glutamatergic projections to the ventral tegmental area. *Rev Neurosci.* 2008;19(4-5):227-44.
279. Jentsch JD, Taylor JR. Impulsivity resulting from frontostriatal dysfunction in drug abuse: implications for the control of behavior by reward-related stimuli. *Psychopharmacology (Berl).* oct 1999;146(4):373-90.
280. Chudasama Y, Robbins TW. Functions of frontostriatal systems in cognition: comparative neuropsychopharmacological studies in rats, monkeys and humans. *Biol Psychol.* juill 2006;73(1):19-38.
281. George O, Sanders C, Freiling J, Grigoryan E, Vu S, Allen CD, et al. Recruitment of medial prefrontal cortex neurons during alcohol withdrawal predicts cognitive impairment and excessive alcohol drinking. *Proc Natl Acad Sci U S A.* 30 oct 2012;109(44):18156-61.
282. Naqvi NH, Bechara A. The hidden island of addiction: the insula. *Trends Neurosci.* janv 2009;32(1):56-67.
283. Clark L, Bechara A, Damasio H, Aitken MRF, Sahakian BJ, Robbins TW. Differential effects of insular and ventromedial prefrontal cortex lesions on risky decision-making. *Brain J Neurol.* mai 2008;131(Pt 5):1311-22.
284. Verdejo-Garcia A, Contreras-Rodríguez O, Fonseca F, Cuenca A, Soriano-Mas C, Rodríguez J, et al. Functional alteration in frontolimbic systems relevant to moral judgment in cocaine-dependent subjects. *Addict Biol.* mars 2014;19(2):272-81.

285. Janes AC, Pizzagalli DA, Richardt S, deB Frederick B, Chuzi S, Pachas G, et al. Brain reactivity to smoking cues prior to smoking cessation predicts ability to maintain tobacco abstinence. *Biol Psychiatry*. 15 avr 2010;67(8):722-9.
286. Volkow ND, Fowler JS, Wang G-J, Telang F, Logan J, Jayne M, et al. Cognitive control of drug craving inhibits brain reward regions in cocaine abusers. *NeuroImage*. 1 févr 2010;49(3):2536-43.
287. Kiefer F, Jahn H, Wolf K, Kämpf P, Knautd K, Wiedemann K. Free-Choice Alcohol Consumption in Mice After Application of the Appetite Regulating Peptide Leptin. *Alcohol Clin Exp Res*. 1 mai 2001;25(5):787-9.
288. Blednov YA, Walker D, Harris RA. Blockade of the Leptin-Sensitive Pathway Markedly Reduces Alcohol Consumption in Mice. *Alcohol Clin Exp Res*. 1 nov 2004;28(11):1683-92.
289. Kiefer F, Jahn H, Otte C, Demiralay C, Wolf K, Wiedemann K. Increasing leptin precedes craving and relapse during pharmacological abstinence maintenance treatment of alcoholism. *J Psychiatr Res*. sept 2005;39(5):545-51.
290. Hillemecher T, Bleich S, Frieling H, Schanze A, Wilhelm J, Sperling W, et al. Evidence of an association of leptin serum levels and craving in alcohol dependence. *Psychoneuroendocrinology*. janv 2007;32(1):87-90.
291. Haass-Koffler CL, Aoun EG, Swift RM, de la Monte SM, Kenna GA, Leggio L. Leptin levels are reduced by intravenous ghrelin administration and correlated with cue-induced alcohol craving. *Transl Psychiatry*. 29 sept 2015;5:e646.
292. 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*. mai 2010;35(4):570-7.
293. Gomes A da S, Toffolo MCF, Keulen HV van, Castro e Silva FM, Ferreira AP, Luquetti SCPD, et al. Influence of the leptin and cortisol levels on craving and smoking cessation. *Psychiatry Res*. 30 sept 2015;229(1-2):126-32.
294. Martinotti G, Montemitto C, Baroni G, Andreoli S, Alimonti F, Di Nicola M, et al. Relationship between craving and plasma leptin concentrations in patients with cocaine addiction. *Psychoneuroendocrinology*. nov 2017;85:35-41.
295. Bouhlal S, Ellefsen KN, Sheskier MB, Singley E, Pirard S, Gorelick DA, et al. Acute effects of intravenous cocaine administration on serum concentrations of ghrelin, amylin, glucagon-like peptide-1, insulin, leptin and peptide YY and relationships with cardiorespiratory and subjective responses. *Drug Alcohol Depend*. 01 2017;180:68-75.
296. Xu L. Leptin action in the midbrain: From reward to stress. *J Chem Neuroanat*. 1 nov 2014;61-62:256-65.
297. Kiefer F, Wiedemann K. Neuroendocrine pathways of addictive behaviour. *Addict Biol*. 1 sept 2004;9(3-4):205-12.
298. Zallar LJ, Farokhnia M, Tunstall BJ, Vendruscolo LF, Leggio L. The Role of the Ghrelin System in Drug Addiction. In: *International Review of Neurobiology*. Elsevier; 2017 [cité 15 mars 2018]. p. 89-119.
299. Panagopoulos VN, Ralevski E. The role of ghrelin in addiction: a review. *Psychopharmacology (Berl)*. juill 2014;231(14):2725-40.
300. Mason B I., Wang Q, Zigman J m. The Central Nervous System Sites Mediating the Orexigenic Actions of Ghrelin. *Annu Rev Physiol*. 10 févr 2014;76(1):519-33.
301. Revitsky AR, Klein LC. Role of ghrelin in drug abuse and reward-relevant behaviors: a burgeoning field and gaps in the literature. *Curr Drug Abuse Rev*. sept 2013;6(3):231-44.
302. Stievenard A, Méquinion M, Andrews ZB, Destée A, Chartier-Harlin M-C, Viltart O, et al. Is there a role for ghrelin in central dopaminergic systems? Focus on nigrostriatal and mesocorticolimbic pathways. *Neurosci Biobehav Rev*. févr 2017;73:255-75.

303. Albarrán-Zeckler RG, Smith RG. The Ghrelin Receptors (GHS-R1a and GHS-R1b). *Ghrelin Syst.* 2013;25:5-15.
304. Schellekens H, Dinan TG, Cryan JF. Taking two to tango: a role for ghrelin receptor heterodimerization in stress and reward. *Front Neurosci* [Internet]. 2013 [cité 22 oct 2018];7. Disponible sur: <https://www.frontiersin.org/articles/10.3389/fnins.2013.00148/full>
305. Quarta D, Di Francesco C, Melotto S, Mangiarini L, Heidbreder C, Hedou G. Systemic administration of ghrelin increases extracellular dopamine in the shell but not the core subdivision of the nucleus accumbens. *Neurochem Int.* févr 2009;54(2):89-94.
306. Bali A, Jaggi AS. An Integrative Review on Role and Mechanisms of Ghrelin in Stress, Anxiety and Depression. *Curr Drug Targets.* 2016;17(5):495-507.
307. Labarthe A, Fiquet O, Hassouna R, Zizzari P, Lanfumey L, Ramoz N, et al. Ghrelin-Derived Peptides: A Link between Appetite/Reward, GH Axis, and Psychiatric Disorders? *Front Endocrinol* [Internet]. 2014 [cité 22 oct 2018];5. Disponible sur: <https://www.frontiersin.org/articles/10.3389/fendo.2014.00163/full>
308. Spencer SJ, Emmerzaal TL, Kozicz T, Andrews ZB. Ghrelin's Role in the Hypothalamic-Pituitary-Adrenal Axis Stress Response: Implications for Mood Disorders. *Biol Psychiatry.* juill 2015;78(1):19-27.
309. Chuang J-C, Perello M, Sakata I, Osborne-Lawrence S, Savitt JM, Lutter M, et al. Ghrelin mediates stress-induced food-reward behavior in mice. *J Clin Invest.* 1 juill 2011;121(7):2684-92.
310. Currie PJ, Khelemsky R, Rigsbee EM, Dono LM, Coiro CD, Chapman CD, et al. Ghrelin is an orexigenic peptide and elicits anxiety-like behaviors following administration into discrete regions of the hypothalamus. *Behav Brain Res.* janv 2012;226(1):96-105.
311. Leggio L, Zywiak WH, Fricchione SR, Edwards SM, de la Monte SM, Swift RM, et al. Intravenous Ghrelin Administration Increases Alcohol Craving in Alcohol-Dependent Heavy Drinkers: A Preliminary Investigation. *Biol Psychiatry.* nov 2014;76(9):734-41.
312. Bach P, Bumb JM, Schuster R, Vollstädt-Klein S, Reinhard I, Rietschel M, et al. Effects of leptin and ghrelin on neural cue-reactivity in alcohol addiction: Two streams merge to one river? *Psychoneuroendocrinology.* févr 2019;100:1-9.
313. Ardeshiripur M, Rhein M, Frieling H, Bleich S, Hillemacher T, Muschler M, et al. Desacylghrelin but not acylghrelin is reduced during smoking cessation. *J Neural Transm Vienna Austria* 1996. 24 sept 2018;
314. Suchankova P, Yan J, Schwandt ML, Stangl BL, Caparelli EC, Momenan R, et al. The glucagon-like peptide-1 receptor as a potential treatment target in alcohol use disorder: evidence from human genetic association studies and a mouse model of alcohol dependence. *Transl Psychiatry.* juin 2015;5(6):e583.
315. Haass-Koffler CL, Giovenco DE, Lee MR, Zywiak WH, de la Monte SM, Kenna GA, et al. Serum Insulin Levels Are Reduced by Intravenous Ghrelin Administration but Do Not Correlate with Alcohol Craving in Alcohol-Dependent Individuals. *Int J Neuropsychopharmacol* [Internet]. 1 oct 2016 [cité 22 oct 2018];19(10). Disponible sur: <https://academic.oup.com/ijnp/article/19/10/pyw048/2487514>
316. Gozashti MH, Yazdi F, Salajegheh P, Dehesh MM, Divsalar K. Fasting Blood Glucose and Insulin Level in Opium Addict versus Non-Addict Individuals. *Addict Health.* Winter-Spring 2015;7(1-2):54-9.
317. Schoffelmeer ANM, Drukarch B, Vries TJD, Hogenboom F, Schetters D, Pattij T. Insulin Modulates Cocaine-Sensitive Monoamine Transporter Function and Impulsive Behavior. *J Neurosci.* 26 janv 2011;31(4):1284-91.
318. Merchenthaler I, Lane M, Shughrue P. Distribution of pre-pro-glucagon and glucagon-like peptide-1 receptor messenger RNAs in the rat central nervous system. *J Comp Neurol.* 11 janv 1999;403(2):261-80.

319. Egecioglu E, Steensland P, Fredriksson I, Feltmann K, Engel JA, Jerlhag E. The glucagon-like peptide 1 analogue Exendin-4 attenuates alcohol mediated behaviors in rodents. *Psychoneuroendocrinology*. août 2013;38(8):1259-70.
320. Shirazi RH, Dickson SL, Skibicka KP. Gut Peptide GLP-1 and Its Analogue, Exendin-4, Decrease Alcohol Intake and Reward. *PLoS ONE* [Internet]. 16 avr 2013 [cité 22 oct 2018];8(4).
321. Graham DL, Erreger K, Galli A, Stanwood GD. GLP-1 analog attenuates cocaine reward. *Mol Psychiatry*. sept 2013;18(9):961-2.
322. Egecioglu E, Engel JA, Jerlhag E. The Glucagon-Like Peptide 1 Analogue Exendin-4 Attenuates the Nicotine-Induced Locomotor Stimulation, Accumbal Dopamine Release, Conditioned Place Preference as well as the Expression of Locomotor Sensitization in Mice. *PLoS ONE* [Internet]. 18 oct 2013 [cité 22 oct 2018];8(10).
323. Jerlhag E. GLP-1 signaling and alcohol-mediated behaviors; preclinical and clinical evidence. *Neuropharmacology*. 1 juill 2018;136:343-9.
324. Meule A. Back by Popular Demand: A Narrative Review on the History of Food Addiction Research. *Yale J Biol Med*. sept 2015;88(3):295-302.
325. Treasure J, Leslie M, Chami R, Fernández-Aranda F. Are trans diagnostic models of eating disorders fit for purpose? A consideration of the evidence for food addiction. *Eur Eat Disord Rev*. 1 mars 2018;26(2):83-91.
326. Gordon EL, Ariel-Donges AH, Bauman V, Merlo LJ. What Is the Evidence for “Food Addiction?” A Systematic Review. *Nutrients* [Internet]. 12 avr 2018 [cité 23 oct 2018];10(4). Disponible sur: <https://www.ncbi.nlm.nih.gov/pmc/articles/PMC5946262/>
327. Davis C, Curtis C, Levitan RD, Carter JC, Kaplan AS, Kennedy JL. Evidence that « food addiction » is a valid phenotype of obesity. *Appetite*. déc 2011;57(3):711-7.
328. Fletcher PC, Kenny PJ. Food addiction: a valid concept? *Neuropsychopharmacol Off Publ Am Coll Neuropsychopharmacol*. 6 sept 2018;
329. Gearhardt AN. Neural Correlates of Food Addiction. *Arch Gen Psychiatry*. 1 août 2011;68(8):808.
330. Schulte EM, Joyner MA, Potenza MN, Grilo CM, Gearhardt AN. Current Considerations Regarding Food Addiction. *Curr Psychiatry Rep*. 1 avr 2015;17(4):19.
331. Schulte EM, Grilo CM, Gearhardt AN. Shared and unique mechanisms underlying binge eating disorder and addictive disorders. *Clin Psychol Rev*. mars 2016;44:125-39.
332. Michaud A, Vainik U, Garcia-Garcia I, Dagher A. Overlapping Neural Endophenotypes in Addiction and Obesity. *Front Endocrinol* [Internet]. 14 juin 2017 [cité 23 oct 2018];8. Disponible sur: <https://www.ncbi.nlm.nih.gov/pmc/articles/PMC5469912/>
333. Lennerz B, Lennerz JK. Food Addiction, High-Glycemic-Index Carbohydrates, and Obesity. *Clin Chem*. janv 2018;64(1):64-71.
334. Albayrak O, Wölflle SM, Hebebrand J. Does food addiction exist? A phenomenological discussion based on the psychiatric classification of substance-related disorders and addiction. *Obes Facts*. 2012;5(2):165-79.
335. Hebebrand J, Albayrak Ö, 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*. nov 2014;47:295-306.
336. Jiménez-Murcia S, Granero R, Wolz I, Baño M, Mestre-Bach G, Steward T, et al. Food Addiction in Gambling Disorder: Frequency and Clinical Outcomes. *Front Psychol*. 2017;8:473.
337. Granero R, Jiménez-Murcia S, Gearhardt AN, Agüera Z, Aymamí N, Gómez-Peña M, et al. Validation of the Spanish Version of the Yale Food Addiction Scale 2.0 (YFAS 2.0) and Clinical Correlates in a Sample of Eating Disorder, Gambling Disorder, and Healthy Control Participants. *Front Psychiatry*. 2018;9:208.

338. Nolan LJ. Is it time to consider the “food use disorder?” *Appetite*. 1 août 2017;115(Supplement C):16-8.
339. Wilson GT. Eating disorders, obesity and addiction. 2010;
340. Finlayson G. Food addiction and obesity: unnecessary medicalization of hedonic overeating. *Nat Rev Endocrinol*. août 2017;13(8):493-8.
341. Criscitelli K, Avena NM. The neurobiological and behavioral overlaps of nicotine and food addiction. *Prev Med*. 2016;92:82-9.
342. Kardefelt-Winther D, Heeren A, Schimmenti A, van Rooij A, Maurage P, Carras M, et al. How can we conceptualize behavioural addiction without pathologizing common behaviours? *Addict Abingdon Engl*. oct 2017;112(10):1709-15.
343. Gearhardt AN, Grilo CM, DiLeone RJ, Brownell KD, Potenza MN. Can food be addictive? Public health and policy implications. *Addict Abingdon Engl*. juill 2011;106(7):1208-12.
344. Meule A, Müller A, Gearhardt AN, Blechert J. German version of the Yale Food Addiction Scale 2.0: Prevalence and correlates of « food addiction » in students and obese individuals. *Appetite*. 01 2017;115:54-61.
345. Aloï M, Rania M, Rodríguez Muñoz RC, Jiménez Murcia S, Fernández-Aranda F, De Fazio P, et al. Validation of the Italian version of the Yale Food Addiction Scale 2.0 (I-YFAS 2.0) in a sample of undergraduate students. *Eat Weight Disord EWD*. sept 2017;22(3):527-33.
346. Schulte EM, Gearhardt AN. Associations of Food Addiction in a Sample Recruited to Be Nationally Representative of the United States. *Eur Eat Disord Rev J Eat Disord Assoc*. 2018;26(2):112-9.
347. 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*. juill 2012;45(5):657-63.
348. Hilker I, Sánchez I, Steward T, Jiménez-Murcia S, Granero R, Gearhardt AN, et al. Food Addiction in Bulimia Nervosa: Clinical Correlates and Association with Response to a Brief Psychoeducational Intervention. *Eur Eat Disord Rev J Eat Disord Assoc*. 2016;24(6):482-8.
349. Stice E, Yokum S. Gain in Body Fat Is Associated with Increased Striatal Response to Palatable Food Cues, whereas Body Fat Stability Is Associated with Decreased Striatal Response. *J Neurosci*. 29 juin 2016;36(26):6949-56.
350. Stice E, Yokum S, Bohon C, Marti N, Smolen A. Reward circuitry responsivity to food predicts future increases in body mass: moderating effects of DRD2 and DRD4. *NeuroImage*. 1 mai 2010;50(4):1618-25.
351. Volkow ND, Wang G-J, Tomasi D, Baler RD. Obesity and addiction: neurobiological overlaps. *Obes Rev Off J Int Assoc Study Obes*. janv 2013;14(1):2-18.
352. Wang G-J, Volkow ND, Thanos PK, Fowler JS. Imaging of brain dopamine pathways: implications for understanding obesity. *J Addict Med*. mars 2009;3(1):8-18.
353. Lindgren E, Gray K, Miller G, Tyler R, Wiers CE, Volkow ND, et al. Food addiction: A common neurobiological mechanism with drug abuse. *Front Biosci Landmark Ed*. 1 janv 2018;23:811-36.
354. Stice E, Burger KS, Yokum S. Reward Region Responsivity Predicts Future Weight Gain and Moderating Effects of the TaqIA Allele. *J Neurosci Off J Soc Neurosci*. 15 juill 2015;35(28):10316-24.
355. Pelchat ML, Johnson A, Chan R, Valdez J, Ragland JD. Images of desire: food-craving activation during fMRI. *NeuroImage*. déc 2004;23(4):1486-93.
356. Brooks SJ, Cedernaes J, Schiöth HB. Increased prefrontal and parahippocampal activation with reduced dorsolateral prefrontal and insular cortex activation to food images in obesity: a meta-analysis of fMRI studies. *PloS One*. 2013;8(4):e60393.

357. Brody AL, Mandelkern MA, Olmstead RE, Jou J, Tionson E, Allen V, et al. Neural substrates of resisting craving during cigarette cue exposure. *Biol Psychiatry*. 15 sept 2007;62(6):642-51.
358. Tapert SF, Brown GG, Baratta MV, Brown SA. fMRI BOLD response to alcohol stimuli in alcohol dependent young women. *Addict Behav*. janv 2004;29(1):33-50.
359. Fernandez-Aranda F, Karwautz A, Treasure J. Food addiction: A transdiagnostic construct of increasing interest. *Eur Eat Disord Rev [Internet]*. 18 oct 2018 [cité 23 oct 2018]; Disponible sur: <http://doi.wiley.com/10.1002/erv.2645>
360. Steward T, Mestre-Bach G, Vintró-Alcaraz C, Lozano-Madrid M, Agüera Z, Fernández-Formoso JA, et al. Food addiction and impaired executive functions in women with obesity. *Eur Eat Disord Rev [Internet]*. 30 août 2018 [cité 23 oct 2018]; Disponible sur: <http://doi.wiley.com/10.1002/erv.2636>
361. Pedram P, Sun G. Hormonal and Dietary Characteristics in Obese Human Subjects with and without Food Addiction. *Nutrients*. 31 déc 2014;7(1):223-38.
362. Chao AM, Jastreboff AM, White MA, Grilo CM, Sinha R. Stress, cortisol, and other appetite-related hormones: Prospective prediction of 6-month changes in food cravings and weight. *Obes Silver Spring Md*. 2017;25(4):713-20.
363. Caravaggio F, Borlido C, Hahn M, Feng Z, Fervaha G, Gerretsen P, et al. Reduced insulin sensitivity is related to less endogenous dopamine at D2/3 receptors in the ventral striatum of healthy nonobese humans. *Int J Neuropsychopharmacol*. 25 févr 2015;18(7):pyv014.
364. Ayaz A, Nergiz-Unal R, Dedebyraktar D, Akyol A, Pekcan AG, Besler HT, et al. How does food addiction influence dietary intake profile? *PLoS ONE [Internet]*. 20 avr 2018 [cité 24 oct 2018];13(4). Disponible sur: <https://www.ncbi.nlm.nih.gov/pmc/articles/PMC5909892/>
365. 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. *PloS One*. 2013;8(9):e74832.
366. Meule A, Heckel D, Jurowich CF, Vögele C, Kübler A. Correlates of food addiction in obese individuals seeking bariatric surgery. *Clin Obes*. août 2014;4(4):228-36.
367. 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*. janv 2013;60(1):103-10.
368. Raymond K-L, Lovell GP. Food addiction symptomology, impulsivity, mood, and body mass index in people with type two diabetes. *Appetite*. 1 déc 2015;95:383-9.
369. Raymond K-L, Kannis-Dymand L, Lovell GP. A graduated food addiction classifications approach significantly differentiates depression, anxiety and stress among people with type 2 diabetes. *Diabetes Res Clin Pract*. oct 2017;132:95-101.
370. Carlson L, Steward T, Agüera Z, Mestre-Bach G, Magaña P, Granero R, et al. Associations of food addiction and nonsuicidal self-injury among women with an eating disorder: A common strategy for regulating emotions? *Eur Eat Disord Rev J Eat Disord Assoc*. 15 oct 2018;
371. DiClemente CC, Prochaska JO. Self-change and therapy change of smoking behavior: a comparison of processes of change in cessation and maintenance. *Addict Behav*. 1982;7(2):133-42.
372. Prochaska JO, DiClemente CC. Stages and processes of self-change of smoking: toward an integrative model of change. *J Consult Clin Psychol*. juin 1983;51(3):390-5.
373. Lehmann T, Jacquemet S, Bernstein M, Golay A. Outil de diagnostic des troubles du comportement alimentaire en cas de surcharge pondérale. *Cah Nutr Diététique*. 1999;34(3):161-166.
374. Zigmond AS, Snaith RP, others. The hospital anxiety and depression scale. *Acta Psychiatr Scand*. 1983;67(6):361-370.

375. Gormally J, Black S, Daston S, Rardin D. The assessment of binge eating severity among obese persons. *Addict Behav.* 1982;7(1):47-55.
376. Hood MM, Grupski AE, Hall BJ, Ivan I, Corsica J. Factor structure and predictive utility of the Binge Eating Scale in bariatric surgery candidates. *Surg Obes Relat Dis Off J Am Soc Bariatr Surg.* déc 2013;9(6):942-8.
377. Freitas SR, Lopes CS, Appolinario JC, Coutinho W. The assessment of binge eating disorder in obese women: a comparison of the binge eating scale with the structured clinical interview for the DSM-IV. *Eat Behav.* août 2006;7(3):282-9.
378. Celio AA, Wilfley DE, Crow SJ, Mitchell J, Walsh BT. A comparison of the binge eating scale, questionnaire for eating and weight patterns-revised, and eating disorder examination questionnaire with instructions with the eating disorder examination in the assessment of binge eating disorder and its symptoms. *Int J Eat Disord.* déc 2004;36(4):434-44.
379. Brunault P, Gaillard P, Ballon N, Couet C, Isnard P, Cook S, et al. [Validation of the French version of the Binge Eating Scale: Examination of its factor structure, internal consistency and construct validity in a non-clinical and a clinical population]. *L'Encephale.* 23 mars 2016;
380. Morgan JF, Reid F, Lacey JH. The SCOFF questionnaire: assessment of a new screening tool for eating disorders. *BMJ.* 4 déc 1999;319(7223):1467-8.
381. Garcia FD, Grigioni S, Allais E, Houy-Durand E, Thibaut F, Déchelotte P. Detection of eating disorders in patients: validity and reliability of the French version of the SCOFF questionnaire. *Clin Nutr Edinb Scotl.* avr 2011;30(2):178-81.
382. Yoon HH, Iacono WG, Malone SM, McGue M. Using the brain P300 response to identify novel phenotypes reflecting genetic vulnerability for adolescent substance misuse. *Addict Behav.* juin 2006;31(6):1067-87.
383. Polich J. Updating P300: An Integrative Theory of P3a and P3b. *Clin Neurophysiol Off J Int Fed Clin Neurophysiol.* oct 2007;118(10):2128-48.
384. Mumtaz W, Vuong PL, Malik AS, Rashid RBA. A review on EEG-based methods for screening and diagnosing alcohol use disorder. *Cogn Neurodyn.* avr 2018;12(2):141-56.
385. Campanella S, Pogarell O, Boutros N. Event-Related Potentials in Substance Use Disorders: A Narrative Review Based on Articles from 1984 to 2012. *Clin EEG Neurosci.* 1 avr 2014;45(2):67-76.
386. Singh SM, Basu D. The P300 event-related potential and its possible role as an endophenotype for studying substance use disorders: a review. *Addict Biol.* juill 2009;14(3):298-309.
387. Frodl-Bauch T, Bottlender R, Hegerl U. Neurochemical substrates and neuroanatomical generators of the event-related P300. *Neuropsychobiology.* 1999;40(2):86-94.
388. Epstein LH, Temple JL, Neaderhiser BJ, Salis RJ, Erbe RW, Leddy JJ. Food reinforcement, the dopamine D2 receptor genotype, and energy intake in obese and nonobese humans. *Behav Neurosci.* oct 2007;121(5):877-86.
389. Berman SM, Noble EP. The D2 dopamine receptor (DRD2) gene and family stress; interactive effects on cognitive functions in children. 1997;
390. Berman SM, Noble EP, Antolin T, Sheen C, Conner BT, Ritchie T. P300 development during adolescence: effects of DRD2 genotype. *Clin Neurophysiol Off J Int Fed Clin Neurophysiol.* mars 2006;117(3):649-59.
391. Tascilar ME, Turkkahraman D, Oz O, Yucel M, Taskesen M, Eker I, et al. P300 auditory event-related potentials in children with obesity: is childhood obesity related to impairment in cognitive functions? *Pediatr Diabetes.* nov 2011;12(7):589-95.
392. Garner DM. *Eating disorder inventory-2. psychological assessment resources* Odessa, FL; 1991.

393. 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.* juill 2012;45(5):657-63.
394. Meule A, Heckel D, Kübler A. Factor structure and item analysis of the Yale Food Addiction Scale in obese candidates for bariatric surgery. *Eur Eat Disord Rev J Eat Disord Assoc.* sept 2012;20(5):419-22.
395. Meule A, Müller A, Gearhardt AN, Blechert J. German version of the Yale Food Addiction Scale 2.0: Prevalence and correlates of « food addiction » in students and obese individuals. *Appetite.* 1 août 2017;115:54-61.
396. Koball AM, Clark MM, Collazo-Clavell M, Kellogg T, Ames G, Ebbert J, et al. The relationship among food addiction, negative mood, and eating-disordered behaviors in patients seeking to have bariatric surgery. *Surg Obes Relat Dis Off J Am Soc Bariatr Surg.* janv 2016;12(1):165-70.
397. Burrows T, Hides L, Brown R, Dayas CV, Kay-Lambkin F. Differences in Dietary Preferences, Personality and Mental Health in Australian Adults with and without Food Addiction. *Nutrients.* 15 mars 2017;9(3).
398. Nunes-Neto PR, Köhler CA, Schuch FB, Solmi M, Quevedo J, Maes M, et al. Food addiction: Prevalence, psychopathological correlates and associations with quality of life in a large sample. *J Psychiatr Res.* janv 2018;96:145-52.
399. Guillou-Landréat M, Grall-Bronnec M, Vénisse J-L. Addictions comportementales. *Presse Médicale.* 1 déc 2012;41(12, Part 1):1271-5.
400. Guelfi J, Rouillon F. *Manuel de psychiatrie*, 3ème éd. Elsevier Masson. 2017.
401. Smith PH, Mazure CM, McKee SA. Smoking and mental illness in the U.S. population. *Tob Control.* nov 2014;23(e2):e147-153.
402. Kalman D, Kim S, DiGirolamo G, Smelson D, Ziedonis D. Addressing tobacco use disorder in smokers in early remission from alcohol dependence: the case for integrating smoking cessation services in substance use disorder treatment programs. *Clin Psychol Rev.* févr 2010;30(1):12-24.
403. Les niveaux et pratiques des jeux de hasard et d'argent en 2010 - Tendances 77 - septembre 2011 - OFDT [Internet]. [cité 10 août 2018]. Disponible sur: <https://www.ofdt.fr/publications/collections/periodiques/lettre-tendances/niveaux-et-pratiques-jeux-de-hasard-et-argent-en-2010-tendances-77-septembre-2011/>
404. Gearhardt AN, Corbin WR. Body mass index and alcohol consumption: family history of alcoholism as a moderator. *Psychol Addict Behav J Soc Psychol Addict Behav.* juin 2009;23(2):216-25.
405. Kleiner KD, Gold MS, Frost-Pineda K, Lenz-Brunsmann B, Perri MG, Jacobs WS. Body mass index and alcohol use. *J Addict Dis.* 2004;23(3):105-18.
406. Meule A. Food addiction and body-mass-index: a non-linear relationship. *Med Hypotheses.* oct 2012;79(4):508-11.
407. Hone-Blanchet A, Fecteau S. Overlap of food addiction and substance use disorders definitions: analysis of animal and human studies. *Neuropharmacology.* oct 2014;85:81-90.
408. Gold MS. From bedside to bench and back again: a 30-year saga. *Physiol Behav.* 25 juill 2011;104(1):157-61.
409. Ang C-S, Chan N-N, Lee C-S. Shyness, Loneliness Avoidance, and Internet Addiction: What are the Relationships? *J Psychol.* 2 janv 2018;152(1):25-35.
410. Kim E, Cho I, Kim EJ. Structural Equation Model of Smartphone Addiction Based on Adult Attachment Theory: Mediating Effects of Loneliness and Depression. *Asian Nurs Res.* juin 2017;11(2):92-7.

411. Zhang S, Tian Y, Sui Y, Zhang D, Shi J, Wang P, et al. Relationships Between Social Support, Loneliness, and Internet Addiction in Chinese Postsecondary Students: A Longitudinal Cross-Lagged Analysis. *Front Psychol.* 2018;9:1707.
412. Biolcati R, Mancini G, Pupi V, Mugheddu V. Facebook Addiction: Onset Predictors. *J Clin Med.* 23 mai 2018;7(6).
413. Lamis DA, Ballard ED, Patel AB. Loneliness and suicidal ideation in drug-using college students. *Suicide Life Threat Behav.* déc 2014;44(6):629-40.
414. Hosseinbor M, Yassini Ardekani SM, Bakhshani S, Bakhshani S. Emotional and social loneliness in individuals with and without substance dependence disorder. *Int J High Risk Behav Addict.* sept 2014;3(3):e22688.
415. Elton-Marshall T, Wijesingha R, Sendzik T, Mock SE, van der Maas M, McCready J, et al. Marital Status and Problem Gambling among Older Adults: An Examination of Social Context and Social Motivations. *Can J Aging Rev Can Vieil.* sept 2018;37(3):318-32.
416. Zhao Z, Ma Y, Han Y, Liu Y, Yang K, Zhen S, et al. Psychosocial Correlates of Food Addiction and Its Association with Quality of Life in a Non-Clinical Adolescent Sample. *Nutrients.* 28 juin 2018;10(7).
417. Piazza PV, Le Moal M. The role of stress in drug self-administration. *Trends Pharmacol Sci.* févr 1998;19(2):67-74.
418. Ahmed SH, Badiani A, Miczek KA, Müller CP. Non-pharmacological factors that determine drug use and addiction. *Neurosci Biobehav Rev.* 1 sept 2018;
419. Koob GF, Schulkin J. Addiction and stress: An allostatic view. *Neurosci Biobehav Rev.* 15 sept 2018;
420. Greenwald MK. Anti-stress neuropharmacological mechanisms and targets for addiction treatment: A translational framework. *Neurobiol Stress.* nov 2018;9:84-104.
421. Sinha R, Jastreboff AM. Stress as a common risk factor for obesity and addiction. *Biol Psychiatry.* 1 mai 2013;73(9):827-35.
422. Lemeshow AR, Rimm EB, Hasin DS, Gearhardt AN, Flint AJ, Field AE, et al. Food and beverage consumption and food addiction among women in the Nurses' Health Studies. *Appetite.* 1 févr 2018;121:186-97.
423. Meadows A, Nolan LJ, Higgs S. Self-perceived food addiction: Prevalence, predictors, and prognosis. *Appetite.* 01 2017;114:282-98.
424. Lehmann T, Jacquemet S, Bernstein M, Golay A. Outil de diagnostic des troubles du comportement alimentaire en cas de surcharge pondérale. *CahNutrDiét.* 1999;34(3).
425. Picton TW. The P300 wave of the human event-related potential. *J Clin Neurophysiol Off Publ Am Electroencephalogr Soc.* oct 1992;9(4):456-79.
426. Babiloni C, Del Percio C, Valenzano A, Marzano N, De Rosas M, Petito A, et al. Frontal attentional responses to food size are abnormal in obese subjects: An electroencephalographic study. *Clin Neurophysiol.* 1 août 2009;120(8):1441-8.
427. Reyes S, Peirano P, Peigneux P, Lozoff B, Algarin C. Inhibitory control in otherwise healthy overweight 10-year-old children. *Int J Obes.* août 2015;39(8):1230-5.
428. Chen S, Jia Y, Woltering S. Neural differences of inhibitory control between adolescents with obesity and their peers. *Int J Obes.* 2 juill 2018;
429. Dawe S, Gullo MJ, Loxton NJ. Reward drive and rash impulsiveness as dimensions of impulsivity: implications for substance misuse. *Addict Behav.* sept 2004;29(7):1389-405.
430. Sripetchwandee J, Chattipakorn N, Chattipakorn SC. Links Between Obesity-Induced Brain Insulin Resistance, Brain Mitochondrial Dysfunction, and Dementia. *Front Endocrinol.* 2018;9:496.
431. Sevinçer GM, Konuk N, Bozkurt S, Coşkun H. Food addiction and the outcome of bariatric surgery at 1-year: Prospective observational study. *Psychiatry Res.* 30 oct 2016;244:159-64.

432. Lynch A. « When the honeymoon is over, the real work begins: » Gastric bypass patients' weight loss trajectories and dietary change experiences. *Soc Sci Med* 1982. févr 2016;151:241-9.
433. Biron S, Biertho L, Marceau S, Lacasse Y. Long-term follow-up of disease-specific quality of life after bariatric surgery. *Surg Obes Relat Dis Off J Am Soc Bariatr Surg*. 2018;14(5):658-64.
434. O'Hara CB, Campbell IC, Schmidt U. A reward-centred model of anorexia nervosa: a focussed narrative review of the neurological and psychophysiological literature. *Neurosci Biobehav Rev*. mai 2015;52:131-52.
435. Gorwood P, Blanchet-Collet C, Chartrel N, Duclos J, Dechelotte P, Hanachi M, et al. New Insights in Anorexia Nervosa. *Front Neurosci* [Internet]. 29 juin 2016 [cité 2 mars 2018];10. Disponible sur: <https://www.ncbi.nlm.nih.gov/pmc/articles/PMC4925664/>
436. Kwako LE, Momenan R, Litten RZ, Koob GF, Goldman D. Addictions Neuroclinical Assessment: A Neuroscience-Based Framework for Addictive Disorders. *Biol Psychiatry*. 01 2016;80(3):179-89.
437. Brody AL, Mandelkern MA, London ED, Childress AR, Lee GS, Bota RG, et al. Brain metabolic changes during cigarette craving. *Arch Gen Psychiatry*. déc 2002;59(12):1162-72.
438. Sell LA, Morris JS, Bearn J, Frackowiak RS, Friston KJ, Dolan RJ. Neural responses associated with cue evoked emotional states and heroin in opiate addicts. *Drug Alcohol Depend*. 1 août 2000;60(2):207-16.
439. Tapert SF, Cheung EH, Brown GG, Frank LR, Paulus MP, Schweinsburg AD, et al. Neural response to alcohol stimuli in adolescents with alcohol use disorder. *Arch Gen Psychiatry*. juill 2003;60(7):727-35.
440. Van den Eynde F, Claudino AM, Mogg A, Horrell L, Stahl D, Ribeiro W, et al. Repetitive transcranial magnetic stimulation reduces cue-induced food craving in bulimic disorders. *Biol Psychiatry*. 15 avr 2010;67(8):793-5.
441. McBride D, Barrett SP, Kelly JT, Aw A, Dagher A. Effects of expectancy and abstinence on the neural response to smoking cues in cigarette smokers: an fMRI study. *Neuropsychopharmacol Off Publ Am Coll Neuropsychopharmacol*. déc 2006;31(12):2728-38.
442. Carnell S, Gibson C, Benson L, Ochner CN, Geliebter A. Neuroimaging and obesity: current knowledge and future directions. *Obes Rev Off J Int Assoc Study Obes*. janv 2012;13(1):43-56.
443. Vainik U, Dagher A, Dubé L, Fellows LK. Neurobehavioural correlates of body mass index and eating behaviours in adults: a systematic review. *Neurosci Biobehav Rev*. mars 2013;37(3):279-99.
444. Brevet-Aeby C, Brunelin J, Iceta S, Padovan C, Poulet E. Prefrontal cortex and impulsivity: Interest of noninvasive brain stimulation. *Neurosci Biobehav Rev*. 2016;71:112–134.
445. Been G, Ngo TT, Miller SM, Fitzgerald PB. The use of tDCS and CVS as methods of non-invasive brain stimulation. *Brain Res Rev*. déc 2007;56(2):346-61.
446. Penfield W, Boldrey E. Somatic motor and sensory representation in the cerebral cortex of man as studied by electrical stimulation. *Brain J Neurol* [Internet]. 1937 [cité 15 oct 2013]; Disponible sur: <http://psycnet.apa.org/psycinfo/1938-05711-001>
447. Nitsche MA, Boggio PS, Fregni F, Pascual-Leone A. Treatment of depression with transcranial direct current stimulation (tDCS): a review. *Exp Neurol*. sept 2009;219(1):14-9.
448. Nitsche MA, Fricke K, Henschke U, Schlitterlau A, Liebetanz D, Lang N, et al. Pharmacological modulation of cortical excitability shifts induced by transcranial direct current stimulation in humans. *J Physiol*. 15 nov 2003;553(Pt 1):293-301.
449. Nitsche MA, Jaussi W, Liebetanz D, Lang N, Tergau F, Paulus W. Consolidation of human motor cortical neuroplasticity by D-cycloserine. *Neuropsychopharmacol Off Publ Am Coll Neuropsychopharmacol*. août 2004;29(8):1573-8.

450. Kuo M-F, Paulus W, Nitsche MA. Boosting focally-induced brain plasticity by dopamine. *Cereb Cortex N Y N* 1991. mars 2008;18(3):648-51.
451. Fregni F, Orsati F, Pedrosa W, Fecteau S, Tome FAM, Nitsche MA, et al. Transcranial direct current stimulation of the prefrontal cortex modulates the desire for specific foods. *Appetite*. juill 2008;51(1):34-41.
452. Goldman RL, Borckardt JJ, Frohman HA, O'Neil PM, Madan A, Campbell LK, et al. Prefrontal cortex transcranial direct current stimulation (tDCS) temporarily reduces food cravings and increases the self-reported ability to resist food in adults with frequent food craving. *Appetite*. juin 2011;56(3):741-6.
453. Montenegro RA, Okano AH, Cunha FA, Gurgel JL, Fontes EB, Farinatti PTV. Prefrontal cortex transcranial direct current stimulation associated with aerobic exercise change aspects of appetite sensation in overweight adults. *Appetite*. févr 2012;58(1):333-8.
454. Lee DJ, Elias GJB, Lozano AM. Neuromodulation for the treatment of eating disorders and obesity. *Ther Adv Psychopharmacol*. févr 2018;8(2):73-92.
455. Fregni F, Liguori P, Fecteau S, Nitsche MA, Pascual-Leone A, Boggio PS. Cortical stimulation of the prefrontal cortex with transcranial direct current stimulation reduces cue-provoked smoking craving: a randomized, sham-controlled study. *J Clin Psychiatry*. janv 2008;69(1):32-40.
456. Boggio PS, Liguori P, Sultani N, Rezende L, Fecteau S, Fregni F. Cumulative priming effects of cortical stimulation on smoking cue-induced craving. *Neurosci Lett*. 29 sept 2009;463(1):82-6.
457. Boggio PS, Sultani N, Fecteau S, Merabet L, Mecca T, Pascual-Leone A, et al. Prefrontal cortex modulation using transcranial DC stimulation reduces alcohol craving: a double-blind, sham-controlled study. *Drug Alcohol Depend*. 1 janv 2008;92(1-3):55-60.
458. Boggio PS, Zaghi S, Villani AB, Fecteau S, Pascual-Leone A, Fregni F. Modulation of risk-taking in marijuana users by transcranial direct current stimulation (tDCS) of the dorsolateral prefrontal cortex (DLPFC). *Drug Alcohol Depend*. 1 déc 2010;112(3):220-5.
459. Meule A, Lutz A, Vögele C, Kübler A. Food cravings discriminate differentially between successful and unsuccessful dieters and non-dieters. Validation of the Food Cravings Questionnaires in German. *Appetite*. févr 2012;58(1):88-97.
460. Leahey TM, Bond DS, Raynor H, Roye D, Vithianathan S, Ryder BA, et al. Effects of bariatric surgery on food cravings: do food cravings and the consumption of craved foods « normalize » after surgery? *Surg Obes Relat Dis Off J Am Soc Bariatr Surg*. févr 2012;8(1):84-91.
461. Nijs IMT, Franken IHA, Muris P. The modified Trait and State Food-Cravings Questionnaires: development and validation of a general index of food craving. *Appetite*. juill 2007;49(1):38-46.
462. Beck AT, Steer RA, Carbin MG. Psychometric properties of the Beck Depression Inventory: Twenty-five years of evaluation. *Clin Psychol Rev*. 1988;8(1):77-100.
463. Lejuez CW, Read JP, Kahler CW, Richards JB, Ramsey SE, Stuart GL, et al. Evaluation of a behavioral measure of risk taking: the Balloon Analogue Risk Task (BART). *J Exp Psychol Appl*. juin 2002;8(2):75-84.
464. MacLeod C, Mathews A, Tata P. Attentional bias in emotional disorders. *J Abnorm Psychol*. 1986;95(1):15.

ANNEXES

Annexe 1 : YFAS, version française

Consignes pour remplir l'échelle: Ce questionnaire porte sur vos habitudes alimentaires de l'année passée. Les gens ont parfois du mal à maîtriser leur consommation de certains aliments telles que:

- Les aliments sucrés comme la crème glacée, le chocolat, les beignets, les biscuits, les gâteaux et les bonbons.
- Les féculents comme le pain blanc, les petits pains, les pâtes et le riz.
- Les aliments salés comme les chips, les bretzels et les biscuits.
- Les aliments gras comme le steak, le bacon, les hamburgers, les cheeseburgers, les pizzas et les frites.
- Les boissons sucrées comme le soda.

Pour les questions suivantes qui portent sur « CERTAINS ALIMENTS » pensez à tout aliment équivalent à ceux qui sont énumérés ci-dessus ou d'autres aliments avec lesquels vous avez eu des difficultés au cours de l'année passée.

Au cours des 12 derniers mois :

	Jamais	Une fois par mois	2 à 4 fois par mois	2 à 4 fois par semaine	Plus de 4 fois par semaine ou tous les jours
1. Je pense que lorsque je commence à manger certains aliments, je finis par manger beaucoup plus que prévu.	<input type="checkbox"/> ₀	<input type="checkbox"/> ₁	<input type="checkbox"/> ₂	<input type="checkbox"/> ₃	<input type="checkbox"/> ₄
2. Je constate que je continue à manger certains aliments même lorsque je n'ai plus faim.	<input type="checkbox"/> ₀	<input type="checkbox"/> ₁	<input type="checkbox"/> ₂	<input type="checkbox"/> ₃	<input type="checkbox"/> ₄
3. Je mange jusqu'à me sentir « mal » physiquement.	<input type="checkbox"/> ₀	<input type="checkbox"/> ₁	<input type="checkbox"/> ₂	<input type="checkbox"/> ₃	<input type="checkbox"/> ₄
4. Le fait d'arrêter de manger certains types d'aliments ou de les réduire, est quelque chose qui me préoccupe.	<input type="checkbox"/> ₀	<input type="checkbox"/> ₁	<input type="checkbox"/> ₂	<input type="checkbox"/> ₃	<input type="checkbox"/> ₄
5. Je passe beaucoup de temps à me sentir endormi(e) ou fatigué(e) après avoir trop mangé.	<input type="checkbox"/> ₀	<input type="checkbox"/> ₁	<input type="checkbox"/> ₂	<input type="checkbox"/> ₃	<input type="checkbox"/> ₄
6. Je me retrouve fréquemment en train de manger certains aliments tout au long de la journée.	<input type="checkbox"/> ₀	<input type="checkbox"/> ₁	<input type="checkbox"/> ₂	<input type="checkbox"/> ₃	<input type="checkbox"/> ₄
7. Lorsque certains aliments ne sont pas disponibles, je vais aller les acheter. Par exemple, je ne vais pas hésiter à me rendre dans un magasin pour en acheter alors que j'ai d'autres aliments à la maison.	<input type="checkbox"/> ₀	<input type="checkbox"/> ₁	<input type="checkbox"/> ₂	<input type="checkbox"/> ₃	<input type="checkbox"/> ₄
8. Il m'est arrivé de consommer certains aliments si souvent ou en si grandes quantités que je mangeais au lieu de travailler, au lieu de passer du temps avec ma famille ou mes amis, ou de réaliser des activités importantes ou des activités de loisir que j'apprécie habituellement.	<input type="checkbox"/> ₀	<input type="checkbox"/> ₁	<input type="checkbox"/> ₂	<input type="checkbox"/> ₃	<input type="checkbox"/> ₄
9. Il m'est arrivé de consommer certains aliments si souvent ou en si grandes quantités que je passais mon temps à avoir des pensées négatives sur ma consommation excessive, au lieu de passer du temps avec ma famille ou mes amis, ou de réaliser des activités importantes ou des activités de loisir que j'apprécie habituellement.	<input type="checkbox"/> ₀	<input type="checkbox"/> ₁	<input type="checkbox"/> ₂	<input type="checkbox"/> ₃	<input type="checkbox"/> ₄

	Jamais	Une fois par mois	2 à 4 fois par mois	2 à 4 fois par semaine	Plus de 4 fois par semaine ou tous les jours
10. Il m'est arrivé d'éviter certaines situations professionnelles ou relationnelles au cours desquelles certains aliments étaient disponibles car j'avais peur d'en manger en excès.	<input type="checkbox"/> ₀	<input type="checkbox"/> ₁	<input type="checkbox"/> ₂	<input type="checkbox"/> ₃	<input type="checkbox"/> ₄
11. Il m'est arrivé d'éviter certaines situations professionnelles ou relationnelles, car je ne me sentais pas capable d'y consommer certains aliments.	<input type="checkbox"/> ₀	<input type="checkbox"/> ₁	<input type="checkbox"/> ₂	<input type="checkbox"/> ₃	<input type="checkbox"/> ₄
12. J'ai eu des symptômes de sevrage (agitation, anxiété ou autres symptômes physiques) quand j'ai diminué ou arrêté de consommer certains aliments (Merci de ne pas inclure ceux provoqués par l'arrêt de boissons contenant de la caféine comme certains sodas, le café, le thé, les boissons énergisantes, etc.).	<input type="checkbox"/> ₀	<input type="checkbox"/> ₁	<input type="checkbox"/> ₂	<input type="checkbox"/> ₃	<input type="checkbox"/> ₄
13. J'ai consommé certains aliments pour éviter de me sentir anxieux, agité ou de développer d'autres symptômes physiques (Merci de ne pas inclure ceux provoqués par l'arrêt de boissons contenant de la caféine comme certains sodas, le café, le thé, les boissons énergisantes, etc.).	<input type="checkbox"/> ₀	<input type="checkbox"/> ₁	<input type="checkbox"/> ₂	<input type="checkbox"/> ₃	<input type="checkbox"/> ₄
14. J'ai constaté que j'avais un besoin plus important ou une envie irrésistible de manger certains aliments lorsque j'en diminuais la consommation ou lorsque j'arrêtais d'en manger.	<input type="checkbox"/> ₀	<input type="checkbox"/> ₁	<input type="checkbox"/> ₂	<input type="checkbox"/> ₃	<input type="checkbox"/> ₄
15. Mon comportement vis-à-vis la nourriture et de l'alimentation est source d'une souffrance marquée.	<input type="checkbox"/> ₀	<input type="checkbox"/> ₁	<input type="checkbox"/> ₂	<input type="checkbox"/> ₃	<input type="checkbox"/> ₄
16. Je rencontre des difficultés importantes pour mener à bien mes activités (pour les tâches quotidiennes, le travail / l'école, les activités sociales, les activités familiales, problèmes de santé) à cause de la nourriture et de l'alimentation.	<input type="checkbox"/> ₀	<input type="checkbox"/> ₁	<input type="checkbox"/> ₂	<input type="checkbox"/> ₃	<input type="checkbox"/> ₄

Au cours de ces 12 derniers mois :

	Non	Oui
17. Ma consommation de nourriture a provoqué d'importants problèmes psychologiques comme de la dépression, de l'anxiété, un dégoût de moi-même ou de la culpabilité.	<input type="checkbox"/> ₀	<input type="checkbox"/> ₁
18. Ma consommation de nourriture a provoqué ou aggravé d'importants problèmes physiques.	<input type="checkbox"/> ₀	<input type="checkbox"/> ₁
19. J'ai continué à consommer les mêmes types d'aliments ou la même quantité de nourriture malgré l'existence de problèmes physiques et/ou psychologiques.	<input type="checkbox"/> ₀	<input type="checkbox"/> ₁

20. Au fil du temps, j'ai constaté que j'avais besoin de manger de plus en plus pour obtenir le même effet, qu'il s'agisse de la diminution d'émotions négatives ou d'un plus grand plaisir.	<input type="checkbox"/> ₀	<input type="checkbox"/> ₁
21. J'ai l'impression que le fait de manger la même quantité de nourriture ne diminue pas mes émotions négatives ou n'augmente pas le plaisir que je peux ressentir comme par le passé.	<input type="checkbox"/> ₀	<input type="checkbox"/> ₁
22. Je veux réduire ou arrêter de manger certains types d'aliments.	<input type="checkbox"/> ₀	<input type="checkbox"/> ₁
23. J'ai essayé de réduire ou d'arrêter de manger certains types d'aliments.	<input type="checkbox"/> ₀	<input type="checkbox"/> ₁
24. J'ai réussi à arrêter ou à ne pas manger ce genre d'aliments.	<input type="checkbox"/> ₀	<input type="checkbox"/> ₁

Au cours de ces 12 derniers mois :

25. Au cours de la dernière année, combien de fois en tout avez-vous essayé de réduire ou d'arrêter de manger certains aliments ?	Une fois <input type="checkbox"/> ₀	Deux fois <input type="checkbox"/> ₁	Trois fois <input type="checkbox"/> ₂	4 fois <input type="checkbox"/> ₃	5 fois ou plus <input type="checkbox"/> ₄
---	---	--	---	---	---

26. Merci d'encercler TOUS les aliments avec lesquels vous avez actuellement des difficultés

- | | | |
|-----------------------|------------|---------------------|
| Crème glacée | Chocolat | Pommes |
| Beignets | Brocoli | Paquets de biscuits |
| Gâteaux | Pain blanc | Les petits pains |
| Laitue | Pâtes | Fraises |
| Riz | Crackers | Bretzels |
| Frites | Carottes | Steak |
| Bananes | Bacon | Hamburgers |
| Pizzas | Soda | Esquimau |
| Bonbons | Chips | Cheeseburgers |
| Aucun de ces aliments | | |

27. Merci de lister ici quels sont les autres aliments avec lesquels vous avez des difficultés (merci de ne mentionner que les aliments n'étant pas déjà dans la liste ci-dessus).

.....

.....

.....

.....

Annexe 2 : mYFAS, version française

Version courte de la Yale Food Addiction Scale (mYFAS) : adaptation française de S. Berthoz, A. Carré, J. Swendsen, C. Dantzer (Bourdier et al. 2015).

Ce questionnaire porte sur vos habitudes alimentaires de l'année passée.

Les gens ont parfois des difficultés à contrôler leur consommation de certains aliments tels que :

- les aliments sucrés comme la crème glacée, le chocolat, les beignets, les paquets de biscuits, les gâteaux et les bonbons.
- les féculents comme le pain blanc, les petits pains, les pâtes et le riz.
- les aliments salés comme les chips, les bretzels et les biscuits.
- les aliments gras comme le steak, le bacon, les hamburgers, les cheeseburgers, les pizzas et les frites.
- les boissons sucrées comme le soda.

Les questions suivantes portent sur ces aliments ou n'importe quel(s) autre(s) aliment(s) avec lesquels vous avez pu rencontrer des difficultés durant les 12 derniers mois.

Pour chaque question, merci d'entourer le chiffre correspondant à votre réponse.

	Jamais	Une fois par mois	2 à 4 fois par mois	2 à 4 fois par semaine	Plus de 4 fois par semaine ou tous les jours
1. J'ai constaté que je continuais à consommer certains aliments même lorsque je n'avais plus faim.	<input type="checkbox"/> 0	<input type="checkbox"/> 1	<input type="checkbox"/> 2	<input type="checkbox"/> 3	<input type="checkbox"/> 4
2. Le fait de réduire ma consommation de certains aliments m'a préoccupé(e), tracassé(e).	<input type="checkbox"/> 0	<input type="checkbox"/> 1	<input type="checkbox"/> 2	<input type="checkbox"/> 3	<input type="checkbox"/> 4
3. Je me suis senti(e) épuisé(e) ou ramolli(e) d'avoir trop mangé.	<input type="checkbox"/> 0	<input type="checkbox"/> 1	<input type="checkbox"/> 2	<input type="checkbox"/> 3	<input type="checkbox"/> 4
4. J'ai passé du temps à faire face aux émotions négatives liées au fait d'avoir trop mangé certains aliments, plutôt que de passer du temps à faire d'autres activités importantes comme être avec ma famille ou mes amis, travailler ou avoir des loisirs.	<input type="checkbox"/> 0	<input type="checkbox"/> 1	<input type="checkbox"/> 2	<input type="checkbox"/> 3	<input type="checkbox"/> 4
5. J'ai ressenti des symptômes de sevrage comme de l'agitation, de l'anxiété lorsque j'ai diminué ou arrêté de consommer certains aliments (NE PAS tenir compte des symptômes dus à une réduction ou un arrêt de boissons contenant de la caféine : café, thé, boissons gazeuses ou énergisantes, etc...).	<input type="checkbox"/> 0	<input type="checkbox"/> 1	<input type="checkbox"/> 2	<input type="checkbox"/> 3	<input type="checkbox"/> 4
6. J'ai continué de consommer le même type ou la même quantité de nourriture, en dépit de difficultés émotionnelles (par exemple : dépression, de l'anxiété, de la culpabilité, de la honte ou du dégoût de moi-même) ou de problèmes physiques importants liés à mon alimentation.	<input type="checkbox"/> 0	<input type="checkbox"/> 1	<input type="checkbox"/> 2	<input type="checkbox"/> 3	<input type="checkbox"/> 4
7. J'ai constaté que de manger la même quantité de nourriture ne me permet plus de réduire les émotions négatives ou d'augmenter le sentiment de plaisir comme cela était le cas auparavant.	<input type="checkbox"/> 0	<input type="checkbox"/> 1	<input type="checkbox"/> 2	<input type="checkbox"/> 3	<input type="checkbox"/> 4

	Jamais	Une fois par mois	2 à 4 fois par mois	2 à 4 fois par semaine	Plus de 4 fois par semaine ou tous les jours
8. J'éprouve une importante détresse en raison de mon rapport à la nourriture et de mon comportement alimentaire.	<input type="checkbox"/> 0	<input type="checkbox"/> 1	<input type="checkbox"/> 2	<input type="checkbox"/> 3	<input type="checkbox"/> 4
9. J'éprouve d'importantes difficultés à fonctionner efficacement (par exemple : au travail ou à l'école, dans mes activités quotidiennes, en famille ou en situation sociale), ou j'ai des problèmes de santé en raison de mon rapport à la nourriture ou de mon comportement alimentaire.	<input type="checkbox"/> 0	<input type="checkbox"/> 1	<input type="checkbox"/> 2	<input type="checkbox"/> 3	<input type="checkbox"/> 4

QL1. Merci d'encercler TOUS les aliments avec lesquels vous avez actuellement des difficultés.

Crèmes glacées	Chocolat	Pommes	Beignet
Brocoli	Paquets de biscuits	Gâteaux	Pain blanc
Les petits pains	Laitue	Pâtes	Fraises
Riz	Crackers	Bretzels	Frites
Carottes	Steak	Bananes	Bacon
Hamburgers	Pizzas	Soda	Esquimau
Bonbons	Chips	Cheeseburgers	Aucun de ces aliments

QL2. Merci de lister ici quels sont les autres aliments avec lesquels vous avez des difficultés (merci de ne mentionner que les aliments n'étant pas déjà dans la liste ci-dessus).

.....

.....

.....

Modalités de cotation de la mYFAS :

- Les items 1 à 7 évaluent chacun des 7 critères DSM-IV-TR de dépendance à une substance (pour les items 1 et 2 : critère présent si score ≥ 4 ; pour les items 3 à 5 : critère présent si score ≥ 3 ; pour les items 6 et 7 : critère présent si score ≥ 1).
- Les items 8 et 9 évaluent la souffrance significative associée (critère présent si score ≥ 3 à au moins un de ces deux items)
- Le nombre de symptômes d'addiction à l'alimentation correspond au nombre de critères présents sur les 7 possibles (score de 0 à 7).
- Il existe une addiction à l'alimentation s'il existe :
 - o Au moins 3 critères sur 7 d'addiction à l'alimentation (items 1 à 7)
 - o ET que le critère de détresse émotionnelle est présent (items 8 et 9).
- Les questions 10 et 11 permettent d'avoir une idée des types d'aliments dont il est difficile de contrôler la consommation.

Annexe 3 : YFAS 2.0, version française

Consignes pour remplir le questionnaire :

Ce questionnaire porte sur vos habitudes alimentaires de **l'année passée**. Pour chaque question, merci d'entourer le chiffre (0, 1, 2, 3, 4, 5, 6 ou 7) qui correspond le mieux à vos habitudes alimentaires des 12 derniers mois. Les gens ont parfois du mal à contrôler la quantité de nourriture qu'ils peuvent manger, comme par exemple:

- Les aliments sucrés comme les glaces ou les crèmes glacées, le chocolat, les beignets, les biscuits, les gâteaux et les bonbons.
- Les féculents comme le pain, le pain de mie, les sandwiches, les pâtes et le riz.
- Les aliments salés comme les chips, les bretzels et les biscuits apéritifs.
- Les aliments gras comme le steak, les charcuteries, le bacon, les hamburgers, les cheeseburgers, les fromages, les pizzas et les frites.
- Les boissons sucrées comme le soda, la limonade et les boissons énergétiques.

Pour les questions suivantes, l'expression « CERTAINS ALIMENTS » sera utilisée. Dans ce cas, merci de penser à TOUT aliment ou boisson indiqué(e) dans la liste ci-dessus ou à TOUT AUTRE(S) aliment(s) qui vous a (ont) posé un problème au cours de **l'année passée**.

AU COURS DES 12 DERNIERS MOIS :	Jamais	Moins d'une fois par mois	Une fois par mois	2 à 3 fois par mois	Une fois par semaine	2 à 3 fois par semaine	4 à 6 fois par semaine	Tous les jours
1. Lorsque j'ai commencé à manger certains aliments, j'en ai mangé beaucoup plus que prévu.	0	1	2	3	4	5	6	7
2. Il m'est arrivé(e) de continuer à manger certains aliments même lorsque je n'avais plus faim.	0	1	2	3	4	5	6	7
3. J'ai mangé jusqu'à me sentir « mal » physiquement.	0	1	2	3	4	5	6	7
4. J'ai été très inquiet(e) à l'idée de diminuer ma consommation de certains types d'aliments, mais j'en continué à en manger.	0	1	2	3	4	5	6	7
5. J'ai passé beaucoup de temps à me sentir endormi(e) ou fatigué(e) après avoir trop mangé.	0	1	2	3	4	5	6	7
6. J'ai passé beaucoup de temps à manger certains aliments au cours de la journée.	0	1	2	3	4	5	6	7
7. Lorsque je n'avais pas certains aliments à ma disposition, j'ai fait des efforts pour en acheter. Par exemple, je suis allé(e) dans un magasin pour acheter ces aliments alors que j'avais d'autres aliments à la maison.	0	1	2	3	4	5	6	7
8. J'ai mangé certains aliments si souvent ou en si grande quantité que j'ai arrêté de faire d'autres choses importantes, comme par exemple travailler ou passer du temps avec ma famille ou mes amis.	0	1	2	3	4	5	6	7

AU COURS DES 12 DERNIERS MOIS :	Jamais	Moins d'une fois par mois	Une fois par mois	2 à 3 fois par mois	Une fois par semaine	2 à 3 fois par semaine	4 à 6 fois par semaine	Tous les jours
9. J'ai eu des problèmes avec ma famille ou mes amis à cause de la quantité de nourriture que je mange.	0	1	2	3	4	5	6	7
10. J'ai évité certaines activités au travail, à l'école ou certaines activités sociales par peur de manger trop dans ces situations.	0	1	2	3	4	5	6	7
11. Lorsque j'ai diminué ou arrêté ma consommation de certains aliments, je me suis senti(e) irritable, stressé(e) ou triste.	0	1	2	3	4	5	6	7
12. Lorsque j'ai diminué ou arrêté ma consommation de certains aliments et que j'ai eu des symptômes physiques, j'ai mangé ces aliments pour me sentir mieux.	0	1	2	3	4	5	6	7
13. Lorsque j'ai diminué ou arrêté ma consommation de certains aliments et que je me suis senti(e) irritable, stressé(e) ou triste, j'ai mangé ces aliments pour me sentir mieux.	0	1	2	3	4	5	6	7
14. Lorsque j'ai diminué ou arrêté ma consommation de certains aliments, j'ai eu des symptômes physiques comme par exemple des maux de tête ou de la fatigue.	0	1	2	3	4	5	6	7
15. Lorsque j'ai diminué ou arrêté ma consommation de certains aliments, j'ai constaté que j'avais un besoin plus important ou une envie irrésistible de manger ces aliments.	0	1	2	3	4	5	6	7
16. Mon comportement vis-à-vis de la nourriture et de l'alimentation a été source de souffrance.	0	1	2	3	4	5	6	7
17. J'ai eu beaucoup de problèmes dans ma vie à cause de la nourriture et de l'alimentation, comme par exemple des problèmes pour gérer le quotidien, des problèmes au travail, à l'école, avec la famille ou encore des problèmes de santé.	0	1	2	3	4	5	6	7
18. Des fois, je me suis senti(e) si mal à cause de mon alimentation excessive que cela m'a empêché de faire des choses importantes, comme travailler ou passer du temps avec mes amis ou ma famille.	0	1	2	3	4	5	6	7
19. Mon alimentation excessive m'a empêché(e) de m'occuper correctement de ma famille ou de faire des tâches ménagères.	0	1	2	3	4	5	6	7
20. J'ai évité des opportunités professionnelles ou relationnelles parce que je ne pouvais pas manger certains aliments dans ces situations	0	1	2	3	4	5	6	7

AU COURS DES 12 DERNIERS MOIS :	Jamais	Moins d'une fois par mois	Une fois par mois	2 à 3 fois par mois	Une fois par semaine	2 à 3 fois par semaine	4 à 6 fois par semaine	Tous les jours
21. J'ai évité certaines activités sociales car dans ces situations, certaines personnes n'étaient pas d'accord avec la quantité de nourriture que je pouvais manger.	0	1	2	3	4	5	6	7
22. J'ai continué à manger le(s) même(s) type(s) d'aliment(s) ou la même quantité de nourriture bien que cela ait été responsable de problèmes psychologiques.	0	1	2	3	4	5	6	7
23. J'ai continué à manger le(s) même(s) type(s) d'aliment(s) ou la même quantité de nourriture bien que cela ait été responsable de problèmes physiques.	0	1	2	3	4	5	6	7
24. Le fait de manger la même quantité de nourriture qu'avant ne me donne plus le même plaisir qu'avant.	0	1	2	3	4	5	6	7
25. J'ai vraiment voulu diminuer ou arrêter ma consommation de certains aliments, mais je n'y suis pas arrivé.	0	1	2	3	4	5	6	7
26. J'ai eu besoin de manger de plus en plus pour avoir le même effet qu'avant, comme par exemple avoir moins de stress, avoir moins de tristesse ou avoir plus de plaisir.	0	1	2	3	4	5	6	7
27. Je n'ai pas réussi correctement au travail ou à l'école car je mangeais trop.	0	1	2	3	4	5	6	7
28. J'ai continué à manger certains aliments même si je savais que c'était dangereux pour ma santé physique. Par exemple, j'ai continué à manger des bonbons alors que je savais que j'avais du diabète, ou j'ai continué à manger des aliments gras alors que je savais que j'avais des problèmes cardiaques.	0	1	2	3	4	5	6	7
29. J'ai eu des envies si fortes pour certains aliments que je ne pouvais plus penser à autre chose.	0	1	2	3	4	5	6	7
30. J'ai eu des envies si fortes pour certains aliments que c'était comme si je devais absolument les manger tout de suite.	0	1	2	3	4	5	6	7
31. J'ai essayé de diminuer ou d'arrêter ma consommation de certains aliments, mais je n'ai pas réussi.	0	1	2	3	4	5	6	7
32. J'ai essayé mais n'ai pas réussi à diminuer ou à arrêter de manger certains aliments.	0	1	2	3	4	5	6	7

AU COURS DES 12 DERNIERS MOIS :	Jamais	Moins d'une fois par mois	Une fois par mois	2 à 3 fois par mois	Une fois par semaine	2 à 3 fois par semaine	4 à 6 fois par semaine	Tous les jours
33. En mangeant, il m'est arrivé(e) d'être tellement inattentif (inattentive) que j'aurai pu être blessé(e) (par exemple en conduisant une voiture, en traversant la rue ou en utilisant une machine ou un instrument dangereux).	0	1	2	3	4	5	6	7
34. En pensant à la nourriture et à l'alimentation, il m'est arrivé(e) d'être tellement inattentif (inattentive) que j'aurai pu être blessé(e) (par exemple en conduisant une voiture, en traversant la rue ou en utilisant une machine ou un instrument dangereux).	0	1	2	3	4	5	6	7
35. Mes amis et ma famille ont été inquiets de la quantité de nourriture que je pouvais manger.	0	1	2	3	4	5	6	7

36. Merci d'entourer TOUS les aliments pour lesquels vous avez eu des problèmes (c'est à dire des difficultés à en contrôler la consommation).

- Glaces/Crèmes glacées Chocolat Pommes Beignets
- Brocolis Biscuits Gâteaux Bonbons
- Pain Pain de mie Sandwichs Laitues
- Pâtes Fraises Riz Chips
- Bretzels Biscuits apéritifs Carottes Steak
- Charcuteries Bananes Bacon Hamburgers
- Cheeseburgers Fromages Pizzas Frites
- Sodas Aucun de ces aliments

37. Merci d'indiquer ici s'il y a d'autre(s) aliment(s) pour lesquels vous avez eu des problèmes (c'est à dire des difficultés à en contrôler la consommation).
 Merci d'indiquer uniquement les aliments qui ne sont pas dans la liste ci-dessus.

.....

.....

.....

Modalités de cotation :

(Pour obtenir le fichier permettant de calculer automatiquement les scores en fonction des réponses obtenues, vous pouvez envoyer un mail à : paul.brunault@univ-tours.fr)

Les items de l'échelle permettent d'évaluer chacun des 11 critères de la catégorie diagnostique « Troubles liés à une substance et troubles addictifs » et l'existence d'une souffrance significative selon les critères DSM-5 (*à noter que l'ordre des critères retenu dans l'article de validation de Gearhardt et al. 2016 n'est pas le même que l'ordre des critères DSM-5 ; sont indiqués ici les critères dans l'ordre du DSM-5*):

1. Plus grandes quantités/perte de contrôle	items 1, 2, 3
2. Désir persistant/efforts infructueux pour diminuer	items 4, 25, 31, 32
3. Beaucoup de temps passé	items 5, 6, 7
4. Craving	items 29, 30
5. Poursuite malgré pb sociaux ou interpersonnels	items 9, 21, 35
6. Incapacité à remplir des obligations majeures	items 19, 27
7. Abandon/diminution act sociales/prof/loisir	items 8, 10, 18, 20
8. Consommation qd physiquement dangereux	items 28, 33, 34
9. Consommation malgré conséquences	items 22, 23
10. Tolérance	items 24, 26
11. Sevrage	items 11, 12, 13, 14, 15
Détresse liée à l'alimentation	items 16, 17

Dans le DSM-5, ces critères sont regroupés de la manière suivante :

Critères allant de 1 à 4 : impaired control

Critères allant de 5 à 7 : social impairment

Critères allant de 8 à 9 : risky use

Critères allant de 10 à 11 : pharmacological criteria

Les items 36 et 37 sont optionnels (donne une idée des types d'aliments associés une perte de contrôle).

Pour parler d'addiction à l'alimentation, il faut que la personne ait au moins 2 critères sur 11 positifs ET qu'elle remplisse également le critère "souffrance marquée". Pour qu'un critère soit considéré comme "positif", il faut qu'au moins un des items du critère ait un score significatif. Les cut-offs de significativité ont été définis par Gerhardt et al. (2016) et sont les suivants :

- Au moins « une fois par mois » (score significatif si réponse ≥ 2) : items 9, 10, 19, 27, 33, 35.
- Au moins « 2 à 3 fois par mois » (score significatif si réponse ≥ 3) : items 8, 18, 20, 21, 34.
- Au moins « une fois par semaine » (score significatif si réponse ≥ 4) : items 3, 11, 13, 14, 22, 28, 29.
- Au moins « 2 à 3 fois par semaine » (score significatif si réponse ≥ 5) : items 5, 12, 16, 17, 23, 24, 26, 30, 31, 32.
- Au moins « 4 à 6 fois par semaine » (score significatif si réponse ≥ 6) : items 1, 2, 4, 6, 7, 15, 25.

Ces données permettent d'évaluer (selon les données de l'auto-questionnaire):

- Le nombre de symptômes d'addiction à l'alimentation, à partir d'un score total (de 0 à 11 sur 11)
- L'existence ou non d'une addiction à l'alimentation (détresse émotionnelle ET au moins 2 critères sur 11 positifs), et la sévérité de cette addiction (si détresse émotionnelle et nbre de critères d'addiction entre 2 et 3 : addiction légère ; si détresse émotionnelle et nbre de critères d'addiction entre 4 et 5 : addiction modérée ; si détresse émotionnelle et nbre de critères d'addiction supérieur ou égal à 6 : addiction sévère).

Annexe 4 : Formulaire de demande de prise en charge CIO Lyon Sud



**Demande de prise en charge
sur le Centre Intégré et Spécialisé de l'Obésité des Hospices Civils de Lyon**

Centre Intégré de l'Obésité

Hospices Civils de Lyon
Pavillon Médical 1B
Hôpital Lyon Sud
165 Chemin du Grand Revoyet
69495 Pierre-Bénite Cedex
MEDECIN COORDINATEUR
Pr M. LAVILLE

Médecine Adulte

Groupement Hospitalier Sud
Service d'Endocrinologie-Diabète-
Maladies de la nutrition
Pr M. LAVILLE
Pr C. SIMON
Pr E. DISSE

Cette demande doit être remplie **par votre médecin** (généraliste ou spécialiste), puis nous être adressée par voie postale, par fax, ou par mail.

Coordonnées

NOM : PRENOM : Date de Naissance :

Adresse :

Téléphone :

Mail :

Mesures

POIDS : TAILLE : IMC :

Demande

- | | | |
|--|-----|-----|
| <input type="checkbox"/> S'agit-il d'une demande de prise en charge initiale ? | OUI | NON |
| <input type="checkbox"/> Demande autour d'une chirurgie de l'obésité | OUI | NON |
| <input type="checkbox"/> Antécédent de Chirurgie de l'obésité ? | OUI | NON |

Pathologies présentes

- | | | |
|---|-----|-----|
| <input type="checkbox"/> Diabète | OUI | NON |
| <input type="checkbox"/> HTA ou IDM ou AVC | OUI | NON |
| <input type="checkbox"/> Sd Apnées du Sommeil | OUI | NON |
| <input type="checkbox"/> Si OUI : Appareillé | OUI | NON |
| <input type="checkbox"/> Pathologie articulaire invalidante | OUI | NON |
| <input type="checkbox"/> Troubles sévères du comportement alimentaire | OUI | NON |
| <input type="checkbox"/> Autonomie de déplacement ? (fauteuil, béquilles, attelle, etc.) | OUI | NON |
| <input type="checkbox"/> Besoin d'un interprète | OUI | NON |
| <input type="checkbox"/> Si OUI : Quelle langue ? | | |
| <input type="checkbox"/> Traitement psychotropes ou pathologie psychique | OUI | NON |
| <input type="checkbox"/> Pathologie sévère associée (ex : maladie chronique inflammatoire, néoplasie, etc.) | OUI | NON |

OUI laquelle ? : NON

CONTACTS :

Secrétariat : 04.78.86.14.84

Adresse :

Hôpital de Jour
Endocrinologie Diabète
Nutrition
Pavillon Médical 2^{ème} étage
CHLS
165, chemin du Grand Revoyet
69495 Pierre Bénite Cedex

Fax : 04.72.67.88.70

Email : ls.endocrino-hj@chu-lyon.fr

Demande établie par :

en date du :

Signature / cachet du Médecin :

Signature du patient

Annexe 5 : Questionnaire DO-It

Merci de remplir ce questionnaire qui nous aidera à mieux vous connaître afin d'organiser votre séjour et la prise en charge de votre obésité. Toutes ces informations resteront strictement confidentielles

VOTRE SITUATION PERSONNELLE, FAMILIALE ET PROFESSIONNELLE

Nom : Prénom :
Date de naissance : / / Sexe : F/M

Avez-vous des enfants : O/N
→ Si O nombre d'enfants : xx

Actuellement vous vivez avec votre conjoint(e) : O/N

Actuellement vous vivez avec d'autres personnes : O/N
→ Nombre de personnes au foyer : xx

Situation professionnelle actuelle :

- Travail à plein temps
- Travail à temps partiel
- Etudiant, en formation ou en stage
- Sans activité professionnelle
- Si Travail à temps plein ou temps partiel → Activité professionnelle actuelle :
- Si sans activité professionnelle → Précisez votre situation
 - Retraité ou en pré-retraite
 - Invalidité
 - Chômage ou RMI
 - Autre
 - Précisez votre situation

HISTOIRE DE VOTRE EXCES DE POIDS

Quelle est votre taille (cm) : xxx

Quel était votre poids de naissance (g) : xxxx

Quel est votre poids actuel (kg) : xxx

Le poids actuel est-il le poids maximum que vous ayez atteint : O/N

- Quel poids maximum avez-vous atteint (kg)
- A quel âge avez-vous atteint ce poids

Depuis 6 mois votre poids est :

- En baisse (perte de plus de 3kg)
- Stable (à plus ou moins 3k près)
- En hausse (> 3 kg)

A quel moment avez-vous commencé à prendre du poids :

- Pendant l'enfance (1 de 11 ans)
- Pendant l'adolescence (11 à 19 ans)
- Entre 20 et 30 ans
- Entre 30 et 40 ans
- Entre 40 et 50 ans
- Après 50 ans

- Calculer l'IMC (poids en kg / (taille en mètres au carré)
- Classification selon le tableau suivant

- IMC <18 : Maigre
- IMC >=18 et < 25 : poids normal
- IMC >= 25 et <30 : surpoids
- IMC >=30 et <35 : obésité grade 1
- IMC >=35 et <40 : obésité grade 2
- IMC >= 40 : obésité grade 3

HISTOIRE DE VOTRE EXCES DE POIDS

Quel a été selon vous le ou les facteur(s) déclenchant(s) (plusieurs réponses possibles) :

- Pilule (à ne présenter qu'aux femmes)
- Grossesse (à ne présenter qu'aux femmes)
- Ménopause (à ne présenter qu'aux femmes)
- Dépression, difficultés psychologiques
- Difficultés ou changement professionnel
- Difficultés familiales, divorce, déception sentimentale, deuil
- Prise de médicaments
- Arrêt du tabac
- Arrêt du sport
- Maladie, accident
- Retraite
- Autre : → si coché présenter un texte libre

Problèmes de santé associés à votre excès de poids

Etes-vous suivi(e) pour les problèmes de santé suivants :

- Diabète : O/N
- Augmentation du cholestérol ou des triglycérides : O/N
- Maladie des reins : O/N
- Maladie du foie : O/N
- Hypertension artérielle : O/N
- Problèmes cardiaques : O/N
- Douleurs au niveau des genoux ou du dos : O/N
- Apnée du sommeil : O/N
- Si oui : êtes-vous appareillé pour l'apnée du sommeil : O/N
- Si non faire apparaître le questionnaire Epworth à la fin des complications ou du questionnaire (cf annexe)
- Problème psychologique, dépression : O/N
- Troubles sévères du comportement alimentaire : O/N
- Autres
- Si oui: préciser en clair

Vous diriez globalement :

- que votre état de santé est :
Réglette de 0 (très mauvais) à 10 (très bon)
- que votre moral est :
Réglette de 0 (très mauvais) à 10 (très bon)
- Prenez-vous des médicaments tous les jours : O/N
Si oui lesquels (en clair)

Prise en charge de votre excès de poids

Avez-vous déjà suivi des régimes pour perdre du poids : O/N

- Si oui précisez
- Une à 2 fois
 - 3 à 4 fois
 - 5 fois ou plus

Avez-vous déjà consulté pour perdre du poids : O/N

- Si oui → Précisez (plusieurs réponses possibles) :
- Médecin traitant
 - Diététicien(ne)
 - Cure en maison diététique
 - Endocrinologue/nutritionniste
 - Groupe d'entraide de type Weight-Watchers
 - Autre

Avez-vous déjà eu une chirurgie de l'obésité : O/N

- Si oui
- Anneau gastrique
 - Sleeve
 - By-pass
 - Autre

Faites-vous un régime actuellement : O/N

Quel poids souhaiteriez-vous atteindre (kg) :

Qui a demandé votre hospitalisation :

- Vous-même
- Votre médecin traitant
- Un chirurgien
- Autre

Qu'attendez-vous de l'hospitalisation (en clair) : 2 lignes maxi

J'accorde à la perte de poids une importance :

Réglette de 0 (Nulle) à 10 (très importante)

Faites-vous un lien entre votre moral et votre excès de poids : O/N

Pensez-vous être capable de changer votre activité physique : O/N

Pensez-vous être capable de modifier vos habitudes alimentaires : O/N

Avez-vous déjà envisagé la chirurgie pour perdre du poids : O/N

Deuxième série : Questionnaire Mode de vie et état

Cette deuxième série de questionnaires nous permettra de mieux connaître votre mode de vie et votre état émotionnel. Répondez soigneusement à chaque question (si vous hésitez, choisissez la réponse qui vous semble la plus proche de ce que vous faites ou ressentez). Toutes ces informations resteront strictement confidentielles

ACTIVITES PHYSIQUES QUOTIDIENNES ET AU TRAVAIL

Ce questionnaire permet de déterminer votre profil d'activité physique et de sédentarité. Pour chaque question, cochez la proposition qui vous correspond le mieux.

Selon le questionnaire de Ricci et Gagnon modifié

Votre alimentation

Ce questionnaire s'intéresse à vos habitudes et comportements alimentaires. Répondez en fonction de ce que vous faites et non de ce que vous devriez faire.

Selon le questionnaire de Lehmann et Golay

Questions complémentaires

Comment définiriez-vous votre alimentation actuelle :

Réglette de 0 (très mal équilibrée) à 10 (très équilibrée)

Comment considérez-vous la gestion de votre alimentation actuellement :

Réglette de 0 (très contraignante) à 10 (très facile et satisfaisante)

Quel rôle pensez-vous que votre alimentation peut avoir sur ...

- Votre santé

Réglette de 0 (aucun) à 10 (très important)

- Votre poids

Réglette de 0 (aucun) à 10 (très important)

Choisissez parmi les propositions suivantes celle qui vous correspond le mieux :

- A. Mon alimentation n'est pour rien dans mon excès de poids
- B. Mon alimentation contribue à mon excès de poids mais je n'ai pas l'intention de la changer dans les prochains mois
- C. Mon alimentation contribue à mon excès de poids et je suis décidé(e) à tout mettre en œuvre pour la modifier
- D. Mon alimentation contribue à mon excès de poids et je viens de mettre en place des changements (moins de 3 mois)
- E. Mon alimentation contribue à mon excès de poids et j'ai mis en place des changements depuis plus de 3 mois
- F. J'avais changé mon alimentation l'an dernier mais j'ai lâché les efforts ces derniers mois.

Existe-t-il parmi vos proches, dans votre entourage, une ou des personne(s) qui pourrai(en)t vous aider et motiver pour modifier votre alimentation ? O/N

Si oui qui

Votre état émotionnel

Les questions qui suivent portent sur votre humeur et votre niveau d'anxiété. Veuillez répondre à toutes les questions en entourant la réponse choisie. Si vous ne savez pas très bien comment répondre, choisissez la réponse la plus proche de votre situation.

Selon l'échelle HAD

Questions générales

Du fait de votre excès de poids ...

Avez-vous des difficultés pour vous laver seul(e) : O/N

Avez-vous des difficultés pour vous habiller seul(e) : O/N

Avez-vous des difficultés pour lasser vos chaussures : O/N

Votre aspect extérieur vous préoccupe : O/N

Qu'est-ce qui vous pose le plus de difficultés avec votre poids dans le quotidien ? Dans votre vie professionnelle ? Dans vos relations avec les autres ?

Texte ouvert (4 lignes)

Quelles sont les obstacles, difficultés que vous rencontrez à perdre du poids ?

Texte ouvert (4 lignes)

Fumez-vous : O/N

→ Si oui : Combien de cigarettes/j : xx

→ Si non → Avez-vous déjà fumé ?

Si oui, depuis combien de temps avez-vous arrêté ?

Annexe 6 : Questionnaire de Ricci-Ganon

Ce test simple permet d'évaluer vos activités physiques en prenant en compte les **activités de loisir** et aussi les **activités de la vie quotidienne**

Nombre de points par item	1	2	3	4	5
Comportements sédentaires					
Combien de temps passez-vous en position assise (loisirs, TV, ordinateur, travail...)	+ de 5h	4 à 5 h	3 à 4h	2 à 3h	- de 2h

Nombre de points par item	1	2	3	4	5
Activités physiques de loisirs dont le sport					
Pratiquez-vous régulièrement une activité physique	Non				Oui
A quelle fréquence pratiquez-vous ces activités ?	1 à 2 fois/mois	1 fois /semaine	2 fois /semaine	3 fois /semaine	4 fois/semaine
Quel temps consacrez-vous en moyenne à chaque séance	- de 15 min	15 à 30 min	30 à 45 min	45 à 60 min	+d'1 h
Comment percevez-vous cet effort	Très facile				difficile

Nombre de points par item	1	2	3	4	5
Activités physiques quotidiennes					
Quelle intensité d'activité physique requiert votre travail ?	légère	modérée	moyenne	intense	Très intense
Heures consacrées aux travaux ménagers et bricolage par semaine	-de 2h	3 à 4 h	5 à 6h	7 à 9h	+ de 10 h
Combien de temps consacrez-vous à la marche par jour	- de 15 min	15 à 30 min	30 à 45 min	45 à 60 min	+d'1 h
Combien d'étages montez-vous à pied chaque jour	- de 2	3 à 5	5 à 10	10 à 15	+ de 15

Annexe 7 : Questionnaire de Lehmann et Golay

Division d'Enseignement Thérapeutique pour Maladies Chroniques
Centre collaborateur OMS
Hôpital Universitaire de Genève

Questionnaire évaluant la Consommation et les Comportements Alimentaires

Questionnaire élaboré par T. Lehmann, Dr. A. Golay, S. Jacquemet

Répondez, en cochant d'une X la case en fonction de ce que vous faites et non de ce que vous devriez faire.
Merci d'être le plus honnête possible !

	Toujours	Souvent	Parfois	Jamais
1. Je mange davantage lorsque je suis seul(e).	<input type="checkbox"/>	<input type="checkbox"/>	<input type="checkbox"/>	<input type="checkbox"/>
2. Je mange du fromage à la fin d'un de mes repas principaux.	<input type="checkbox"/>	<input type="checkbox"/>	<input type="checkbox"/>	<input type="checkbox"/>
3. Lorsque je vois les vitrines des boulangeries ou les rayons des supermarchés j'achète ce qui me fait envie.	<input type="checkbox"/>	<input type="checkbox"/>	<input type="checkbox"/>	<input type="checkbox"/>
4. Je prends une collation l'après-midi.	<input type="checkbox"/>	<input type="checkbox"/>	<input type="checkbox"/>	<input type="checkbox"/>
5. Avant ou après un bon repas à l'extérieur, je mange moins que d'habitude.	<input type="checkbox"/>	<input type="checkbox"/>	<input type="checkbox"/>	<input type="checkbox"/>
6. J'évalue la quantité d'huile, de beurre ou de margarine, que j'utilise pour cuisiner mes plats.	<input type="checkbox"/>	<input type="checkbox"/>	<input type="checkbox"/>	<input type="checkbox"/>
7. Je différencie la faim de l'envie de manger.	<input type="checkbox"/>	<input type="checkbox"/>	<input type="checkbox"/>	<input type="checkbox"/>
8. À midi, je prends le temps de manger.	<input type="checkbox"/>	<input type="checkbox"/>	<input type="checkbox"/>	<input type="checkbox"/>
9. Il m'est difficile de résister lorsque je suis en présence de mets appétissants.	<input type="checkbox"/>	<input type="checkbox"/>	<input type="checkbox"/>	<input type="checkbox"/>
10. La publicité alimentaire à la télévision ou dans la rue m'incite à manger.	<input type="checkbox"/>	<input type="checkbox"/>	<input type="checkbox"/>	<input type="checkbox"/>
11. Des légumes (crus ou cuits) sont présents dans mes repas principaux.	<input type="checkbox"/>	<input type="checkbox"/>	<input type="checkbox"/>	<input type="checkbox"/>
12. Le matin, au réveil, je me sens reposé(e) pour aborder la journée à venir	<input type="checkbox"/>	<input type="checkbox"/>	<input type="checkbox"/>	<input type="checkbox"/>
13. Je sucre mes boissons chaudes.	<input type="checkbox"/>	<input type="checkbox"/>	<input type="checkbox"/>	<input type="checkbox"/>
14. Avant les repas (midi ou soir) je prends volontiers un apéritif.	<input type="checkbox"/>	<input type="checkbox"/>	<input type="checkbox"/>	<input type="checkbox"/>
15. En bonne compagnie, je mange plus que d'habitude.	<input type="checkbox"/>	<input type="checkbox"/>	<input type="checkbox"/>	<input type="checkbox"/>
16. Je mange lorsque je suis contrarié(e).	<input type="checkbox"/>	<input type="checkbox"/>	<input type="checkbox"/>	<input type="checkbox"/>
17. J'ai faim lorsque je mange.	<input type="checkbox"/>	<input type="checkbox"/>	<input type="checkbox"/>	<input type="checkbox"/>
18. Je prends un petit-déjeuner.	<input type="checkbox"/>	<input type="checkbox"/>	<input type="checkbox"/>	<input type="checkbox"/>
19. Je mange en regardant la télévision.	<input type="checkbox"/>	<input type="checkbox"/>	<input type="checkbox"/>	<input type="checkbox"/>
20. Je bois de l'alcool aux repas principaux.	<input type="checkbox"/>	<input type="checkbox"/>	<input type="checkbox"/>	<input type="checkbox"/>
21. Je prends le temps de me détendre et de me reposer	<input type="checkbox"/>	<input type="checkbox"/>	<input type="checkbox"/>	<input type="checkbox"/>
22. Je suis essoufflé(e) quand je dois monter les escaliers.	<input type="checkbox"/>	<input type="checkbox"/>	<input type="checkbox"/>	<input type="checkbox"/>
23. Lorsque je suis au restaurant je finis mon assiette.	<input type="checkbox"/>	<input type="checkbox"/>	<input type="checkbox"/>	<input type="checkbox"/>

24. Je pratique la relaxation.	<input type="checkbox"/>	<input type="checkbox"/>	<input type="checkbox"/>	<input type="checkbox"/>
25. Je consomme un fruit par jour.	<input type="checkbox"/>	<input type="checkbox"/>	<input type="checkbox"/>	<input type="checkbox"/>
26. Si l'on m'encourage à manger, il m'est difficile de refuser.	<input type="checkbox"/>	<input type="checkbox"/>	<input type="checkbox"/>	<input type="checkbox"/>
27. Je prends soin de mon hygiène corporelle.	<input type="checkbox"/>	<input type="checkbox"/>	<input type="checkbox"/>	<input type="checkbox"/>
28. À chaque repas, je mange soit du pain, soit des pâtes, soit du riz, soit des pommes de terre ou d'autres céréales.	<input type="checkbox"/>	<input type="checkbox"/>	<input type="checkbox"/>	<input type="checkbox"/>
29. Au restaurant, je prends une entrée et un dessert.	<input type="checkbox"/>	<input type="checkbox"/>	<input type="checkbox"/>	<input type="checkbox"/>
30. Je finis mon assiette avant les autres.	<input type="checkbox"/>	<input type="checkbox"/>	<input type="checkbox"/>	<input type="checkbox"/>
31. Je mange du pain complet.	<input type="checkbox"/>	<input type="checkbox"/>	<input type="checkbox"/>	<input type="checkbox"/>
32. Au restaurant, à la cafétéria, je choisis de préférence des mets en sauce.	<input type="checkbox"/>	<input type="checkbox"/>	<input type="checkbox"/>	<input type="checkbox"/>
33. J'ai peu de temps pour manger.	<input type="checkbox"/>	<input type="checkbox"/>	<input type="checkbox"/>	<input type="checkbox"/>
34. Mon aspect extérieur me préoccupe.	<input type="checkbox"/>	<input type="checkbox"/>	<input type="checkbox"/>	<input type="checkbox"/>
35. Je mange pour oublier mes problèmes.	<input type="checkbox"/>	<input type="checkbox"/>	<input type="checkbox"/>	<input type="checkbox"/>
	Tous les jours	Plus de 3x/ semaine	Moins de 3x/ semaine	Jamais
36. La charcuterie figure à un de mes repas	<input type="checkbox"/>	<input type="checkbox"/>	<input type="checkbox"/>	<input type="checkbox"/>
37. Je bois des jus de fruits.	<input type="checkbox"/>	<input type="checkbox"/>	<input type="checkbox"/>	<input type="checkbox"/>
38. Je marche au moins 20 minutes.	<input type="checkbox"/>	<input type="checkbox"/>	<input type="checkbox"/>	<input type="checkbox"/>
39. Je consomme des douceurs (chocolat, pâtisseries).	<input type="checkbox"/>	<input type="checkbox"/>	<input type="checkbox"/>	<input type="checkbox"/>
40. Je pratique une activité physique.	<input type="checkbox"/>	<input type="checkbox"/>	<input type="checkbox"/>	<input type="checkbox"/>
41. Je mange des chips, cacahuètes, amandes...	<input type="checkbox"/>	<input type="checkbox"/>	<input type="checkbox"/>	<input type="checkbox"/>
42. Je mange à l'extérieur.	<input type="checkbox"/>	<input type="checkbox"/>	<input type="checkbox"/>	<input type="checkbox"/>
43. Je bois des limonades, des sodas.	<input type="checkbox"/>	<input type="checkbox"/>	<input type="checkbox"/>	<input type="checkbox"/>
44. Je consomme des fast-food (hamburger, quiches, pizzas, sandwiches...).	<input type="checkbox"/>	<input type="checkbox"/>	<input type="checkbox"/>	<input type="checkbox"/>

Annexe 8 : Binge Eating Scale, version française

Instructions : ce questionnaire a pour objectif de mieux connaître votre comportement vis à vis de l'alimentation et optimiser votre prise en charge. Lisez toutes les phrases de chaque groupe et, pour chaque groupe de phrase, entourez le chiffre qui correspond le mieux à vos sentiments concernant les problèmes que vous rencontrez pour contrôler votre alimentation.

- I 1- Je ne me sens pas gêné(e) par mon poids ou la taille de mon corps quand je suis avec les autres.
2- Je suis soucieux(se) de mon apparence physique vis-à-vis des autres, mais en général, je ne suis pas déçu(e) par moi-même.
3- Je suis gêné(e) par mon apparence et mon poids qui me déçoivent.
4- Je suis très gêné(e) par mon poids et fréquemment j'ai honte de moi-même et je me dégoûte. J'essaie d'éviter les contacts sociaux à cause de cette gêne.
- II 1- Je n'ai aucune difficulté pour manger doucement de manière convenable.
2- Bien que j'aie l'impression d'avaler rapidement la nourriture, je ne termine pas en me sentant rempli(e) d'avoir trop mangé.
3- Parfois, j'ai tendance à manger rapidement et ensuite je me sens mal à l'aise d'être trop rempli(e).
4- J'ai l'habitude d'avaler ma nourriture sans vraiment la mâcher. Quand cela m'arrive, j'ai souvent l'impression d'être bourré(e) parce que j'ai trop mangé.
- III 1- Je me sens capable de contrôler mes envies irrésistibles de nourriture quand je le veux.
2- J'ai l'impression de moins bien contrôler mes conduites alimentaires que la plupart des gens.
3- Je me sens absolument désespéré(e) quand il me vient à l'esprit de vouloir contrôler mes envies irrésistibles de nourriture.
4- Comme je me sens désespéré(e) pour contrôler mon alimentation, je suis vraiment sans espoir de pouvoir essayer de me contrôler.
- IV 1- Je n'ai pas l'habitude de manger quand je m'ennuie.
2- Je mange parfois quand je m'ennuie, mais souvent je suis capable de m'occuper et de ne plus penser à la nourriture.
3- J'ai l'habitude de manger quand je m'ennuie, mais parfois je peux faire une autre activité pour chasser l'alimentation de mes pensées.
4- J'ai la grande habitude de manger quand je m'ennuie. Rien ne semble m'aider à supprimer cette habitude.
- V 1- Habituellement j'ai faim quand je mange quelque chose.
2- Parfois, je mange de manière impulsive même si je n'ai pas vraiment faim.
3- J'ai l'habitude de manger des aliments que je n'aime pas vraiment pour satisfaire mon envie de nourriture même si je n'ai pas faim.
4- Même si je n'ai pas faim, j'ai une sensation de faim dans la bouche qui ne semble être satisfaite qu'en mangeant de la nourriture, par exemple un sandwich, qui remplit ma bouche. Parfois, après avoir mangé pour satisfaire cette sensation de faim, je recrache la nourriture pour ne pas prendre de poids.
- VI 1- Je ne ressens aucune culpabilité ni aucun dégoût de moi-même après avoir trop mangé.
2- Après avoir trop mangé, je me sens coupable ou je me dégoûte parfois.
3- La plupart du temps, je ressens une profonde culpabilité ou un profond dégoût de moi-même après avoir trop mangé.

- VII 1- Je ne perds jamais totalement le contrôle de mon alimentation quand je fais un régime, même après des périodes d'excès alimentaire.
- 2- Parfois je mange un aliment défendu par le régime, j'ai l'impression de le chasser de ma mémoire et je mange encore plus.
- 3- Fréquemment, quand je mange trop pendant le régime, je me dis : « je viens de faire un écart par rapport au régime, pourquoi ne pas continuer ? ». Quand cela m'arrive, je mange encore plus.
- 4- J'ai l'habitude de commencer un régime strict, mais je l'interromps en continuant mes excès alimentaires. Ma vie semble être soit « festin », soit « famine ».
- VIII 1- Je mange rarement une telle quantité de nourriture que je me sens trop rempli(e) après.
- 2- Habituellement, environ une fois par mois, je mange une telle quantité de nourriture que je me sens trop rempli(e) après.
- 3- J'ai régulièrement des périodes dans le mois pendant lesquelles je mange de très grandes quantités d'aliments, soit lors des repas, soit en dehors des repas.
- 4- Je mange tant de nourriture, que fréquemment, je ne me sens vraiment pas très bien après les repas et parfois même, j'ai des nausées.
- IX 1- Habituellement, la quantité de calories que j'ingère ne s'élève pas très haut ni ne descend jamais très bas.
- 2- Parfois, après avoir trop mangé, j'essaie de réduire les calories que j'ingère, au point de ne rien manger pour compenser l'excès alimentaire.
- 3- J'ai l'habitude de beaucoup manger durant la soirée. Il me semble que le plus souvent je n'ai pas faim le matin mais je mange beaucoup le soir.
- 4- Il y a eu des périodes de plusieurs semaines pendant lesquelles dans ma vie d'adulte, je me privais presque totalement de nourriture. Ces périodes succédaient à des périodes de suralimentation. J'ai l'impression d'alterner entre « festin » et « famine ».
- X 1- Le plus souvent je suis capable de m'arrêter quand je le veux. Je sais quand « trop c'est trop ».
- 2- Assez souvent, j'éprouve un besoin irrésistible de manger que je ne semble pas pouvoir contrôler.
- 3- Fréquemment, j'ai des envies irrésistibles de grandes quantités de nourriture que je semble incapable de contrôler, mais à d'autres moments je parviens à contrôler ces pulsions alimentaires.
- 4- Je me sens incapable de contrôler mes pulsions alimentaires. J'ai peur de ne pas pouvoir être capable de m'arrêter volontairement de manger.
- XI 1- Je n'ai aucun problème pour m'arrêter de manger quand je me sens rempli(e).
- 2- Le plus souvent je peux m'arrêter de manger quand je n'ai plus faim, mais parfois je mange trop, au point de me sentir trop rempli(e).
- 3- J'ai des difficultés à m'arrêter de manger une fois que j'ai commencé et le plus souvent je me sens complètement rempli(e) après avoir mangé un repas.
- 4- Comme j'ai des difficultés à m'arrêter de manger quand je veux, je me fais parfois vomir pour ne plus me sentir trop rempli(e).
- XII 1- J'ai l'impression de manger autant quand je suis avec les autres (famille, repas en société) que quand je suis seul(e).

2- De temps en temps, quand je suis avec d'autres personnes, je ne mange pas autant que je le voudrais parce que je suis gêné(e) par mes habitudes alimentaires.

3- Fréquemment, je mange seulement de petites quantités de nourriture quand je suis en présence d'autres personnes, parce que je suis très embarrassé(e) par ma manière de manger.

4- Je suis tellement honteux(se) de trop manger que je choisis des moments pendant lesquels personne ne me voit pour manger de grosses quantités d'aliments. J'ai l'impression d'être un(e) « mangeur/mangeuse en cachette ».

XIII 1- Je mange trois repas par jour et occasionnellement une collation entre les repas.

2- Je mange trois repas par jour, mais je prends aussi souvent un casse-croûte entre les repas.

3- Quand je prends des casse-croûte copieux entre les repas, j'ai l'habitude de sauter les repas.

4- Il y a des périodes pendant lesquelles j'ai l'impression de manger continuellement sans avoir de vrai repas planifié.

XIV 1- Je ne pense pas beaucoup à essayer de contrôler mes pulsions alimentaires.

2- Quelquefois, j'ai l'impression d'être préoccupé(e) par mes tentatives de contrôle de mes crises de « grande bouffe ».

3- J'ai l'impression que fréquemment, je passe beaucoup de temps à penser à la quantité d'aliments que j'ai mangée ou que j'ai essayé de ne pas manger.

4- J'ai l'impression de consacrer la plupart de mon temps à penser à ce que je mange ou pas. Je ressens comme si j'étais constamment en train de résister pour ne pas manger.

XV 1- Je ne pense pas beaucoup à la nourriture.

2- J'ai un grand besoin de nourriture mais cela ne dure que pendant de courtes périodes.

3- Il y a des jours où je ne peux pas penser à autre chose qu'à la nourriture.

4- La plupart de mes journées semble être occupées par des pensées concernant la nourriture. J'ai l'impression de vivre pour manger.

XVI 1- Je sais le plus souvent si j'ai faim ou non. Je mange une portion correcte de nourriture pour satisfaire ma faim.

2- De temps en temps, je ne suis pas sûr(e) de savoir si j'ai faim ou pas. À ces moments, il m'est difficile de savoir quelle quantité de nourriture je dois prendre pour me rassasier.

3- Même si je devrais connaître la quantité de calories que je devrais manger, je n'ai aucune idée de ce qu'est une portion normale pour moi.

Résumé :

L'addiction à l'alimentation (AA) est un concept ancien, mais encore sujet de controverses qui toucherait 18 à 24 % des obèses. Dans cette thèse, nous nous sommes intéressés aux intrications entre régulations du comportement alimentaire, addiction et AA, afin de mieux comprendre les mécanismes liés à la désinhibition de la prise alimentaire.

Notre travail a conduit à plusieurs résultats : 1) Une revue de la littérature a permis de montrer l'existence d'interactions étroites entre les niveaux de régulation du comportement alimentaire et comment AA pourrait en être un exemple de dérégulation. 2) Une étude de cohorte a permis de démontrer l'existence de caractéristiques cliniques communes entre addictions et AA et celle d'un probable transfert d'addiction de la nicotine vers l'alimentation. 3) Sur le plan expérimental, nous avons montré qu'il existe des perturbations des potentiels évoqués cognitifs P300 et N200, dans l'obésité et la désinhibition alimentaire, proches de celles observées dans les addictions. 4) Enfin, nos résultats suggèrent le rôle potentiel de la ghréline comme marqueur de risque de troubles du comportement alimentaire.

Ce travail ouvre des perspectives sur le plan expérimental, avec la suggestion de groupes contrôles plus pertinents, sur le plan clinique, avec la création d'un potentiel test de dépistage rapide et sur le plan thérapeutique, avec la mise en place d'un essai thérapeutique par tDCS.

Mots clefs : Obésité ; Addiction à l'alimentation ; Comportement alimentaire ; désinhibition ; Potentiels évoqués cognitifs ; Ghréline; Dépistage

Abstract:

Food addiction (FA) is an old concept, but still subject to controversy. It affects 18 to 24% of obese people. In this thesis, we are interested in overlaps between food behavior regulation, addiction and FA, in order to better understand the mechanisms linked to food intake disinhibition.

Our work leads to several results: 1) A review of the literature has shown the existence of close interactions between eating behavior regulation levels and how FA could be an example of their disturbance. 2) A cohort study demonstrated the existence of common clinical features between addiction and FA and a probable addiction transfer from nicotine to food. 3) From an experimental point of view, we have shown that there are disturbances of P300 and N200 ERP, in obesity and food disinhibition, close to those observed in addictions. 4) Finally, our results suggest the potential role of ghrelin as a marker for eating disorders increased risk.

This work opens experimental perspectives, with the suggestion of more relevant control groups; clinical perspectives, with the creation of a screening tool; therapeutics perspectives, with the establishment of a therapeutic trial by tDCS.

Keywords: Obesity; Food Addiction; Food behavior; disinhibition; Event Related Potential; Ghrelin; Screening

Contact: sylvain.iceta@chu-lyon.fr

Affiliation :

Équipe PsyR2 – Centre de Recherche en Neurosciences de Lyon (CRNL)
INSERM U1028 / CNRS UMR 5292 / UCBL1
CH Le Vinatier
95 Boulevard Pinel - BP 300 39
69678 BRON Cedex