



HAL
open science

Activité cérébrale du système opioïde chez les sportifs d'endurance et l'anorexie mentale : Etudes TEP à la [11C]-diprénorphine

Bastien Roger Marcel Traverse

► To cite this version:

Bastien Roger Marcel Traverse. Activité cérébrale du système opioïde chez les sportifs d'endurance et l'anorexie mentale : Etudes TEP à la [11C]-diprénorphine. Physiologie [q-bio.TO]. Université de Lyon, 2020. Français. NNT : 2020LYSES003 . tel-03164873

HAL Id: tel-03164873

<https://theses.hal.science/tel-03164873v1>

Submitted on 10 Mar 2021

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 : 2020LYSES003

THESE de DOCTORAT DE L'UNIVERSITE DE LYON
opérée au sein de
Université Jean Monnet

Ecole Doctorale ED SIS 488
Ecole Doctorale Sciences, Ingénierie, Santé

Spécialité de doctorat : Biologie et physiologie de l'exercice

Soutenue publiquement le 19/02/2020, par :
Bastien Roger Marcel TRAVERSE

**Activité cérébrale du système opioïde chez
les sportives d'endurance et l'anorexie
mentale :
Etudes TEP à la [¹¹C]-diprénorphine**

Devant le jury composé de :

Président(e) : Monsieur le Professeur Luc ZIMMER

Tremblay, Léon

Directeur de Recherche/

Institut des Sciences Cognitives de Lyon

Costes, Nicolas

Docteur/Cermep

Zimmer, Luc

Professeur/Cermep

Massoubre, Catherine

Professeur/CHU Saint-Etienne

Prévôt-Bitot, Nathalie

Docteur/CHU Saint-Etienne

Galusca, Bogdan

Professeur/CHU Saint-Etienne

Rapporteur

Rapporteur

Examinateur

Examinatrice

Examinatrice

Directeur de thèse

Exemplaire n°

Préface

Mes années de thèse ont pour moi été l'occasion de rencontrer un grand nombre de personnes, et ont été riches d'enseignements. Non content d'en apprendre énormément sur un champ de recherches qui m'a passionné, cela a aussi été l'occasion d'en apprendre beaucoup tant sur moi-même que sur les autres.

Le gain scientifique de réaliser un doctorat est grand, mais le gain humain l'est davantage, d'autant plus dans un domaine qui touche à la santé et à la vie de nombreuses personnes.

C'est aussi l'occasion de découvrir le travail en autonomie, selon un rythme exigeant et contraignant tant pour soi que pour ses proches.

C'est aussi l'apprentissage du doute, de l'erreur, de la remise en question, mais qui demeurent selon Karl Popper la base du raisonnement scientifique.

C'est aussi un acte d'humilité que d'être forcé de reconnaître que toute vérité n'est qu'au mieux transitoire, et que nous n'en détenons au mieux qu'une infime partie, sans cesse balayée par les vents de la connaissance et de l'incertitude.

Notre propre cerveau demeure un mystère, et les clés de son fonctionnement sont encore loin d'être percées. Il est étrange, voire ironique, de se dire que c'est un cerveau qui pense ces lignes, fort de l'expérience acquises au contact d'autres cerveaux qui se posent eux-mêmes des questions sur le fonctionnement...du cerveau !

La maxime écrite à l'entrée du temple de Delphes, Γνῶθι σεαυτόν (« Connais-toi toi-même »), reste près de 25 siècles après la destruction de ce temple une source tant d'énigmes que d'inspiration...

Remerciements

Bien que la plupart des doctorants de ce monde se sentent généralement bien seuls face à leurs thèses, expériences, longues séances de lecture d'articles tant diurnes que nocturnes, avec une notion du temps abolie (les termes « week-end », « vacances », « sommeil » devenant des notions plutôt abstraites voire mystiques) et une vie sociale (je n'évoquerai pas les deux autres types de vie commençant par des « s ») réduite à la contemplation béate du portrait du dernier chercheur ayant trouvé, en fait il n'est pas seul. Nombreuses sont les personnes qui gravitent de près ou de loin, et qui même si on ne les voit pas toujours ont un rôle déterminant dans la vie d'un doctorant.

Aussi, il est temps pour moi de remercier celles et ceux sans qui ma thèse n'aurait sans doute jamais abouti, et qui m'ont également permis de conserver une santé mentale presque satisfaisante.

En premier lieu bien sûr je tiens à remercier le premier cercle, ma famille ! Et plus particulièrement mon père, mes 3 petites sœurs (dont je serai toujours immensément fier !), mes grands-parents, mes oncles et tantes et mes cousins. Voilà 28 ans que vous me supportez, vous êtes au top !

En deuxième lieu je tiens à remercier tous ceux qui ont contribué directement à ma thèse. Mes remerciements vont au service d'Endocrinologie du CHU de Saint-Etienne et plus spécifiquement à mon directeur de thèse, le Pr Bogdan GALUSCA, qui m'aura encadré pendant ces presque 5 années. Je remercie également tous ceux qui m'ont entouré là-bas, notamment Yiin, Marème, Hocine et Amira qui ont eu à supporter une décoration de bureau Starwarsienne, Minionesque, associée à une passion (partagée) pour le tiramisù, les barres glacées cryogénisées et plein de choses vraiment très

mauvaises à la santé. J'ai aussi une pensée pour tous les infirmiers, secrétaires et étudiants qui ont toujours su m'apporter leur aide et qui m'ont grandement aidé pour de nombreuses manip.

Je remercie également le Cermep, et tout particulièrement le Dr Jérôme REDOUTE et le Dr Nicolas COSTES sans qui rien n'aurait été possible, et qui ont eu toute la patience et la pédagogie nécessaires pour permettre au profane informatique que je suis d'utiliser correctement un grand nombre de logiciels tout en me permettant de me sortir de situations inextricables pour moi seul.

Je salue également le service de Médecine Nucléaire, qui il y a maintenant bien des années m'a initié à cette discipline passionnante, tout en me permettant de maîtriser un certain nombre de techniques mises en œuvre dans cette thèse et tout en me permettant de rencontrer celui qui est devenu mon directeur de thèse. Je remercie tout particulièrement le Dr Nathalie PREVOT et le Dr Marielle DECOUSUS.

Je tiens également à remercier tous mes camarades du Groupement de Gendarmerie Départementale de la Loire, et tout particulièrement les personnels servant à la Caserne Bergson et les militaires de réserve de la Loire. Sans vous je ne serai certainement pas la personne que je suis aujourd'hui, et vous avez toujours su me soutenir dans mes projets.

Je remercie également mes camarades de l'EONGN, qui là encore depuis le 1^{er} août 2018 vivent avec un physicien fou et malchanceux.

Je tiens également à remercier un chanteur (et patron de restaurant à ses heures perdues), Luc, pour toutes ces années de soutien et de discussions philosophiques, qui ont là encore très grandement contribué à me faire passer à l'âge adulte. Merci à toi !

Je remercie aussi mon groupe de jeux de rôle, et notamment Alexandre, David, Paul, Cyril, Théo, Myriam, Oriane, Adrien, Arthur et Jérémy. Il n'y a pas dire, après une manip foirée rien de tel qu'une pizza et un dragon à occire pour se détendre !

Enfin je ne peux que remercier mon chat, qui même s'il ne comprend rien m'aura grandement aidé grâce à une ronronthérapie pratiquée intensément.

Sommaire

I.	Préambule.....	9
II.	Introduction.....	13
1)	Aux origines de la dépendance : la dopamine.....	13
2)	Deux coupables complices : la sérotonine et la noradréline.....	18
3)	Le coupable masqué : le système opioïde endogène.....	22
4)	Conséquences chez la femme d'une pratique physique intense.....	31
5)	Addictions avec substances et addictions comportementales.....	35
6)	L'addiction au sport.....	39
7)	L'anorexie mentale.....	42
8)	Objectifs des études effectuées dans le cadre de la thèse.....	45
III.	Grands principes de l'imagerie IRM et TEP/TDM.....	47
1)	L'appareillage IRM : Siemens Magnetom Sonata Maestro Class 1,5 T.....	47
a)	Rôle des machines IRM en radiologie.....	47
b)	Fonctionnement d'une machine d'IRM.....	49
c)	Exploitation du phénomène de résonance magnétique nucléaire.....	52
d)	Acquisition des images.....	56
2)	L'appareillage TEP/TDM.....	63
a)	Rôle des gamma-caméras en Médecine Nucléaire.....	65
b)	Principe de fonctionnement d'une TEP/TDM.....	67
c)	Les détecteurs à scintillation.....	70
d)	La reconstruction des images.....	75
e)	Le traceur utilisé : la [¹¹ C]-diprénorphine.....	81
IV.	Techniques mises en œuvre.....	82
1)	Rappel du protocole expérimental.....	82
2)	La calorimétrie indirecte.....	85
3)	La bioimpédancemétrie.....	87
4)	La densitométrie par DEXA.....	90
5)	Les dosages d'opioïdes en circulation par ELISA.....	92
6)	Les questionnaires.....	94
a)	Détermination du profil psychologique.....	94
b)	Évaluation des troubles du comportement alimentaire.....	98
c)	Les questionnaires d'addiction.....	101
7)	L'évaluation du niveau d'activité physique.....	103
8)	Analyse voxel à voxel sous SPM.....	105
a)	Prétraitement des images.....	107

b)	Conversion et normalisation spatiale	109
c)	Modélisation SRTM	110
d)	Analyse voxel à voxel sous SPM 12	116
e)	Comparaison des groupes témoins des deux caméras.....	117
V.	Article 1 : Anorexie mentale	118
VI.	Article 2 : Addiction au sport.....	149
VII.	Discussion générale	183
VIII.	Conclusion.....	194
IX.	Publications et communications	196
X.	Bibliographie	200
XI.	Index des figures et tableaux	210
XII.	Glossaire des abréviations.....	211

I. Préambule

Six siècles avant notre ère, le fragment 66 des écrits de la célèbre poétesse grecque Sappho exprimait sa fierté d'avoir été le mentor de Herô de Gyaros, « la rapide coureuse ». Dans l'antiquité hellénique, principalement en Elide et dans la cité de Sparte, nulle distinction n'était faite selon le sexe : le sport était autant féminin que masculin. L'un des exemples les plus connus (auquel Sappho fait référence) sont les jeux Héréens, qui, tous les 4 ans, à Olympie, rendaient hommage à la déesse Héra par des épreuves sportives exclusivement féminines (contrairement aux jeux Olympiques, dont les femmes étaient exclues). La victoire était synonyme de prestige autant pour la sportive que pour celle qui l'avait entraînée ! Nul doute qu'à cette époque déjà de longues et rigoureuses séances d'entraînement étaient de mise...

Par la suite, le contexte culturel et religieux, notamment lié à l'essor du christianisme a marginalisé la pratique sportive chez les femmes tout au long du Moyen-Âge et de l'époque moderne. A l'époque contemporaine, notamment en Grande-Bretagne au début du XIX^{ème} siècle, une résurgence progressive du sport féminin, principalement de la danse et de la gymnastique, apparaît. Néanmoins, les réticences des instances sportives et médicales, ainsi que de la société civile, sont importantes, et jusqu'à la moitié du XX^{ème} siècle des athlètes telles que Suzanne Lenglen resteront des exceptions. Il faudra attendre la fin de ce siècle pour voir passer la proportion d'athlètes féminines aux jeux Olympiques de 18% à Séoul en 1988 à 44% à Pékin en 2008. Selon les études menées par le Ministère/Secrétariat d'Etat des Sports, le nombre de pratiquants sportifs, professionnels et amateurs, de tous sexes et disciplines est en constante augmentation depuis le début de ce siècle. Certaines disciplines ont connu une réelle explosion du nombre de pratiquants entre 2000 et 2014,

comme l'athlétisme (+67,4%), la natation (+51,9%) ou le canoë-kayak (+288%). Le sport scolaire est également concerné, passant en France en 2000 de 850000 adhérents UNSS à 1050000 en 2014.

Parallèlement, ce retour au premier plan du **sport féminin** a su également trouver son écho dans le monde médical. Les études cliniques sont sorties du champ exclusif des sportifs masculins pour s'intéresser aux sportives. En effet, le sport pratiqué intensément n'a pas les mêmes conséquences physiologiques selon le sexe.

Dès 1978 une première étude établit le lien entre **pratique intense de sport** et aménorrhée (1). Son origine se trouve dans la baisse de la proportion de masse grasse au profit de la masse maigre, qui entraîne une cascade de **perturbations hormonales** qui aboutissent à une chute du taux d'œstrogènes et donc à une disparition des règles. D'autres conséquences directes et indirectes sont également relevées, comme une ostéopénie (pouvant conduire à l'ostéoporose) et des troubles du comportement alimentaire. Dans les années 1990, ce phénomène deviendra connu sous le nom de **triade de la sportive** (2). Aujourd'hui, en association avec certaines pathologies cardiovasculaires (notamment le dysfonctionnement endothélial), certains auteurs commencent même à parler de **tétrade** et de **RED-S (Relative Energy Deficiency in Sport)** (3). Ceci ne va pas sans rappeler les observations faites chez les femmes souffrant d'anorexie mentale. En effet, la disparition de la masse grasse consécutive aux importants troubles du comportement alimentaire dont souffrent ces personnes entraînent une symptomatologie identique.

Si toutes les études s'accordent sur les bénéfices de la pratique régulière d'un sport ou d'une activité physique (notamment dans un cadre de sevrage tabagique ou alcoolique par exemple), dès les années 1970-1980 des phénomènes d'addiction au sport, notamment chez les marathoniens, ont été

décrits (4). Les symptômes de manque sont similaires à ceux décrits chez des personnes souffrant d'addiction aux produits stupéfiants : nervosité, dépression voire tremblements. Une étude suédoise a montré que chez les adolescentes pratiquant le sport à haut niveau, les cas d'**addiction** avec fort surentraînement attendraient 9% (5). Si aucune étude statistique d'envergure n'existe sur le nombre de personnes souffrant d'addiction au sport dans la population générale, il est néanmoins possible d'estimer à partir des données précédentes que plusieurs dizaines de milliers de personnes en France en sont potentiellement atteintes, avec des conséquences pouvant être graves chez les femmes.

L'une des principales difficultés dans l'étude de l'addiction au sport ou de l'**anorexie mentale** est le nombre relativement faible d'études s'intéressant aux addictions comportementales en général. Il aura fallu attendre 2013 et la rédaction finale du DSM 5 pour que quelques **addictions comportementales** soient intégrées à ce manuel de référence, à savoir le jeu pathologique et le jeu sur Internet. Mais à l'heure actuelle il s'agit des 2 seules addictions comportementales explicitement intégrées. Par ailleurs, les études se sont essentiellement focalisées sur l'aspect psychiatrique de l'addiction au sport, notamment au travers de questionnaires comme le questionnaire EDSR (6), peu d'études en proportion s'étant intéressées à la biologie ou à l'imagerie cérébrale dans cette addiction (7). Il en va de même pour les TCA où les études de l'anorexie mentale ou de la boulimie peinent à encore à sortir d'une étude exclusivement sous le prisme de la psychiatrie, les études s'intéressant à la biologie (8) ou à l'imagerie (9) de ces addictions restant assez rares. L'intérêt de notre travail dans l'étude de l'addiction au sport tout comme de l'étude de l'anorexie mentale est qu'il combine à la fois le versant psychiatrique, le versant biologique et le versant **imagerie**.

Ce mémoire de thèse développe plus spécifiquement les techniques physiques, biophysiques et mathématiques mises en œuvre lors de la réalisation du protocole décrit infra. En effet, physicien nucléaire et ingénieur de formation, il m'est apparu primordial de donner cette dimension technique à ma thèse, celle-ci employant des techniques novatrices et encore peu utilisées telles que la modélisation SRTM, ou encore inconnues en-dehors de la recherche biomédicale telles que l'analyse voxel à voxel. J'avais déjà eu l'opportunité d'utiliser cette dernière technique lors de mes stages de master au sein du service de Médecine Nucléaire du CHU Saint-Etienne où nous avons étudié la viabilité de l'utiliser en complément diagnostique de la maladie de Parkinson en se focalisant sur la fixation de la [^{18}F]-DOPA au niveau striatal. A la suite de cela, l'opportunité m'a été offerte de mettre à nouveau en pratique cette technique au sein l'équipe TAPE de l'Université Jean Monnet de Saint Etienne dans le cadre de cette thèse.

II.Introduction

1) Aux origines de la dépendance : la dopamine

La dépendance trouve sa source généralement au sein d'un produit (tabac, alcool, drogues, médicaments...) ou d'une pratique (loisirs, sexe, sport...) qui procure du plaisir, de la satisfaction. Au sein du public des consommateurs, quelques personnes plus vulnérables vont développer une **addiction**. Celle-ci se caractérise par plusieurs symptômes : en cas de coupure avec sa substance, la personne dépendante va subir une importante pression psychique, voire physique, la poussant inexorablement à chercher à se procurer cette substance. Cela peut avoir des effets profondément délétères sur la santé physique (tremblements, fièvre, tachycardie...) et mentale (hallucinations, violence, dépression...). Dans certains, cela peut conduire à la mort (suicide, délirium tremens...). A cela s'ajoutent des conséquences sociales et dans certains cas sanitaires. En résumé, la dépendance est l'association d'une source de bien-être et d'une incapacité importante, avec de possiblement lourdes conséquences, à s'en passer.

Le phénomène d'addiction est le fruit d'une alchimie cérébrale complexe et encore largement méconnue, impliquant plusieurs **neurotransmetteurs** et structures cérébrales associées. Les études se sont principalement focalisées sur la dépendance avec substance. Les addictions sans substance n'ont commencé à être étudiées qu'au début des années 2000, à la faveur de l'émergence de la cyberdépendance (Internet, téléphone portable, jeux vidéos...), bien que la dépendance aux jeux d'argent soit, elle, connue de longue date.

Le premier circuit étudié fut celui de la **dopamine** (3,4 dihydroxyphényléthylamine) (10). Cette catécholamine, produite principalement par la substantia nigra et l'aire tegmentale ventrale, est un

neurotransmetteur essentiel impliqué dans de nombreuses fonctions biologiques, comme le contrôle volontaire des mouvements (boucle nigro-striée), la mémorisation (boucle méso-corticale) ou certains comportements (boucle tubéro-infundibulaire). Néanmoins, ce qui lui a valu son surnom « d'hormone du bonheur » est le rôle essentiel qu'elle joue dans le **circuit récompense/renforcement** (11) et motivation au niveau de la **boucle méso-limbique**. Cet ensemble pair (un par hémisphère cérébral) de structures se compose du nucleus accumbens, des noyaux septaux et amygdaliens, de l'hippocampe, de la stria terminalis et des tubercules olfactifs (voir [figure 1](#)).

Le circuit renforcement/récompense est essentiel, conditionnant la survie de l'individu et de l'espèce. Il sert à mémoriser et à inciter les comportements apportant un bienfait physiologique ou psychologique, tels que manger certains aliments, établir des relations avec certaines personnes et éviter des conséquences néfastes comme par exemple respecter les lois/règles pour éviter une sanction. Le renforcement positif passe par des stimuli agréables pour favoriser l'adoption d'un comportement, là où le renforcement négatif vise à favoriser l'apparition d'un comportement par suppression d'un stimulus.

Il a été montré que toutes les substances psychoactives (héroïne, cocaïne, alcool...) mais également certaines substances telles que la nicotine provoquent une augmentation du taux de dopamine dans la boucle méso-limbique, avec la mise en évidence du rôle central joué par le nucleus accumbens (12). Cette stimulation artificielle étant beaucoup plus intense généralement que celle générée via les voies sensorielles (par exemple la musique pour le système auditif, des odeurs pour le système olfactif...), la personne peut dans certains cas finir par développer une addiction, son cerveau y trouvant un moyen plus aisé de renforcer le circuit récompense/renforcement. Addiction et surstimulation vont donc de pair. Cette proportion de personnes développant une addiction à la

substance qu'ils consomment reste néanmoins très variable selon la substance (voir [figure 2](#)). Il convient d'ajouter que des études ont conduit à montrer qu'il existe des prédispositions à la dépendance notamment **génétiques, épigénétiques** et **environnementales** (12).

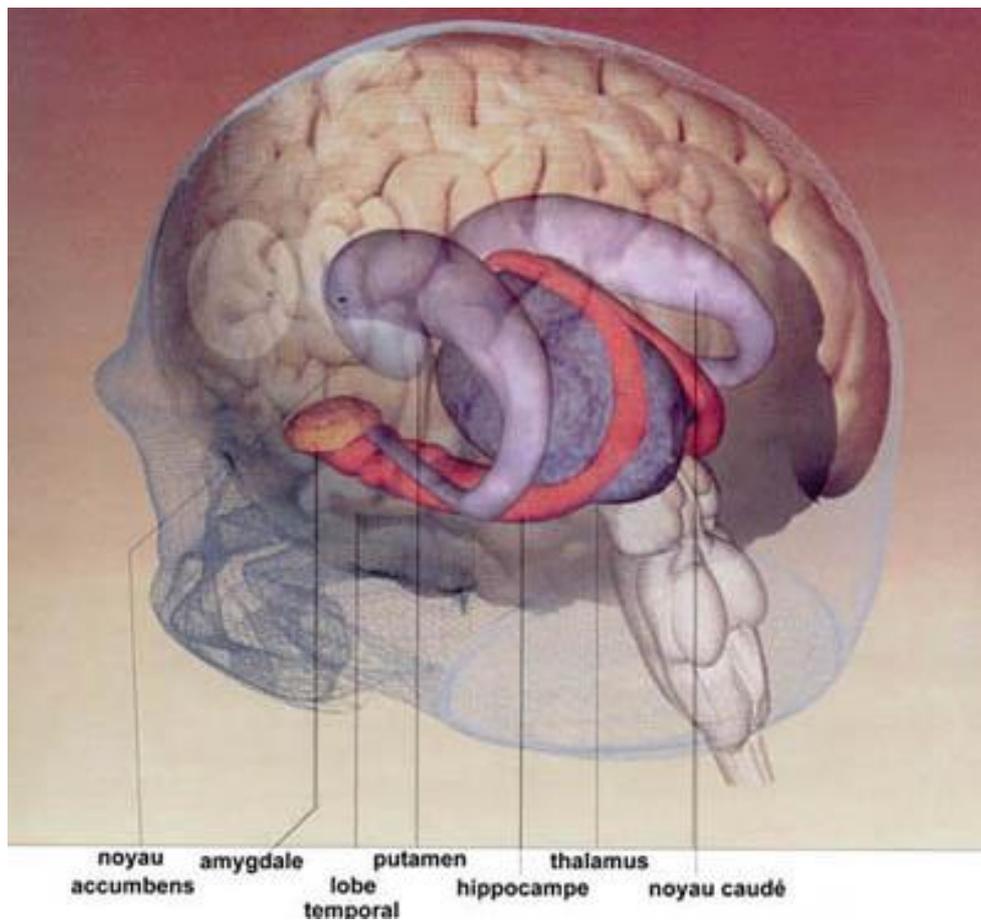


Figure 1 : Boucle méso-limbique (vue $\frac{3}{4}$ arrière gauche) (source : « La ou les mémoires et les troubles d'apprentissage, Une approche neuropsychologique » par M. HABIB et B. JOLY-POTTUZ du CHU de Marseille)

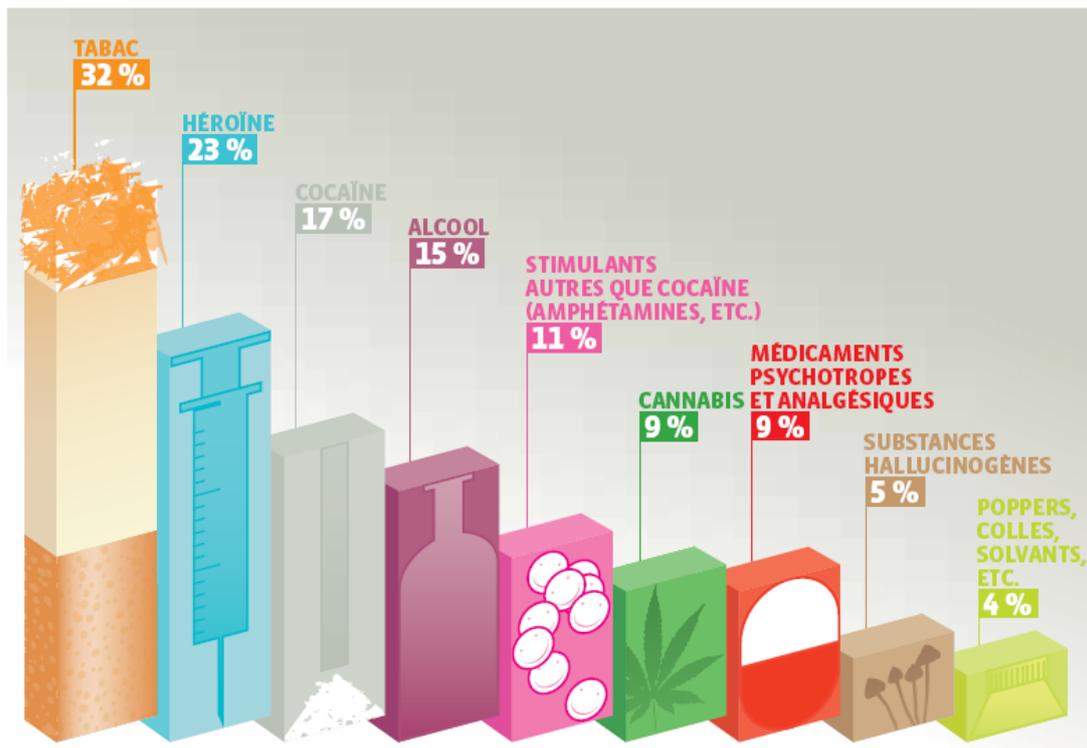


Figure 2 : Pourcentage de consommateurs développant une addiction à leur substance (source Ministère de la Santé)

Le rôle du système dopaminergique a été mis en évidence notamment par des expériences d'auto-administration de cocaïne chez le rat (13). Dans une cage on place un rat avec un cathéter relié à une pompe capable sur commande de lui injecter par voie parentérale une dose de cocaïne. Dans cette même cage deux leviers sont placés, un actif provoquant une injection et un inactif. Lorsque le rat appui sur le levier actif, la lumière de la pièce s'éteint et une diode s'allume au-dessus de ce levier, et une dose est injectée. 20 secondes plus tard les deux leviers se rétractent. En cas d'appui sur le levier inactif, il y a seulement rétractation des deux leviers 20 secondes après. Rapidement les rats ne se mettent à appuyer plus que sur le levier actif. Certains finissent même par cesser de manger uniquement pour se focaliser sur le levier actif. Le rôle du système dopaminergique et notamment du nucleus accumbens est alors mis en évidence en injectant au rat un mélange de 6-hydroxydopamine (neurotoxine détruisant les neurones dopaminergiques et noradrénergiques) avec un inhibiteur sélectif de la noradrénaline (afin de préserver les neurones noradrénergiques de la 6-

hydroxydopamine). La destruction partielle du système dopaminergique et du nucleus accumbens entraîne l'arrêt chez les rats du comportement addictif, ceux-ci cessant de se concentrer uniquement sur le levier actif (14).

2) Deux coupables complices : la sérotonine et la noradrénaline

Les années 2000 ont marqué un tournant au niveau de la compréhension des phénomènes de dépendance. Si pendant près de 30 ans la dopamine en a été tenue pour seule responsable, des études ont conduit à montrer le rôle que tiennent les systèmes couplés **noradrénaline** (ou norépinephrine)/**sérotonine** (ou 5-hydroxytryptamine, 5-HT) (15,16).

Le système noradrénergique trouve son origine au sein de 7 noyaux répartis dans le tronc cérébral. Les neurones noradrénergiques, notamment ceux du locus cœruleus (noyau A6, partie supérieure du pont de Varole) jouent, particulièrement par leurs projections dans **l'amygdale**, un rôle primordial dans le contrôle des émotions, notamment de la peur et de l'anxiété, ainsi que dans les situations de stress intense, participant ainsi au renforcement négatif (17). Ils interviennent également sur la gestion de l'attention et du rythme circadien. Si les neurones du locus cœruleus sont relativement peu nombreux (entre 15000 et 50000), leurs réseaux d'axones extrêmement denses assurent une innervation importante de la quasi-totalité du cerveau et notamment au sein du néocortex, et seraient ainsi en partie responsables de la mémorisation des stimuli et des comportements qui en sont à l'origine (18). Le système noradrénergique serait ainsi impliqué dans la recherche ultérieure et la reproduction de ces comportements, et dans les phénomènes de rechute, provoquant anxiété, stress voire dépression (symptômes de sevrage) lorsque cette stimulation n'est pas reproduite. Les études ont montré que le rôle clef serait plus particulièrement tenu par les récepteurs α_{2A} et α_{1B} -adrénergiques dans ce processus de dépendance (19,20). En effet, les récepteurs α_{1B} -adrénergiques sont le sous-type prédominant de récepteur α_1 au sein des cellules pyramidales des couches corticales II, III et V, ainsi qu'au niveau des noyaux amygdaliens, du diencephale mais aussi du noyau paraventriculaire. Ils ont généralement un effet excitateur sur les neurones. Les récepteurs

α_{2A} -adrénergiques quant à eux se retrouvent en grandes quantités comme autorécepteurs au sein du locus cœruleus, ainsi que dans l'hypothalamus, l'hippocampe et le cortex préfrontal où ils sont impliqués essentiellement comme inhibiteurs (voir [figure 3](#)).

Néanmoins comme expliqué précédemment, ce système est complémentaire du système sérotoninergique (et plus spécifiquement de ses récepteurs 5-HT_{2A} (21)). Le centre de celui-ci se trouve au sein des 9 noyaux du raphé, les neurones les constituant se projetant dans l'intégralité du cerveau. Il joue généralement un rôle de neuromodulateur, c'est-à-dire qu'il régule d'autres systèmes, en ajustant l'excitabilité de leurs neurones ou encore en modifiant la synchronisation entre les composantes des différentes régions du cerveau (22). Ce rôle est plus spécifiquement inhibiteur dans les noyaux amygdaliens, les cellules pyramidales des couches corticales préfrontales V et VI ou l'hippocampe. Il est très fortement impliqué dans la régulation de l'humeur (23) (voir [figure 3](#)).

Le couplage des systèmes sérotoninergique et noradrénergique a été mis en évidence chez la souris, en bloquant (pharmacologiquement) ou supprimant (génétiquement) tantôt les récepteurs 5-HT_{2A}, tantôt les récepteurs α_{1B} -adrénergiques et tantôt les deux types de récepteurs (24).

Dans le premier cas, l'administration de drogue provoque une sur-activation du système noradrénergique avec une addiction fortement amplifiée, la sérotonine ne pouvant plus jouer son rôle inhibiteur.

Dans le deuxième cas, c'est l'inverse qui se produit, avec une insensibilisation quasi complète, la sérotonine provoquant une inhibition importante non contrebalancée. Persiste une légère réactivité

à la morphine expliquée par le rôle des récepteurs 5-HT_{2A} dans les processus de mémorisation, et du circuit dopaminergique.

Enfin dans le troisième cas, toute addiction disparaît totalement, y compris la réponse dopaminergique. Ainsi sont mis en évidence les rôles inhibiteurs réciproques de la sérotonine et de la noradrénaline dans les structures associées à la dépendance.

Il a également été mis en évidence que l'hyperactivation de ces deux circuits se poursuivait longtemps après l'arrêt de la prise de drogue là où on pouvait s'attendre à un retour rapide à la normale. La drogue briserait donc cette synchronisation, chaque système devenant indépendant de l'autre, entraînant, en l'absence de reprise de drogue et le temps que le recouplage se fasse, des symptômes de stress et de dépression (25).

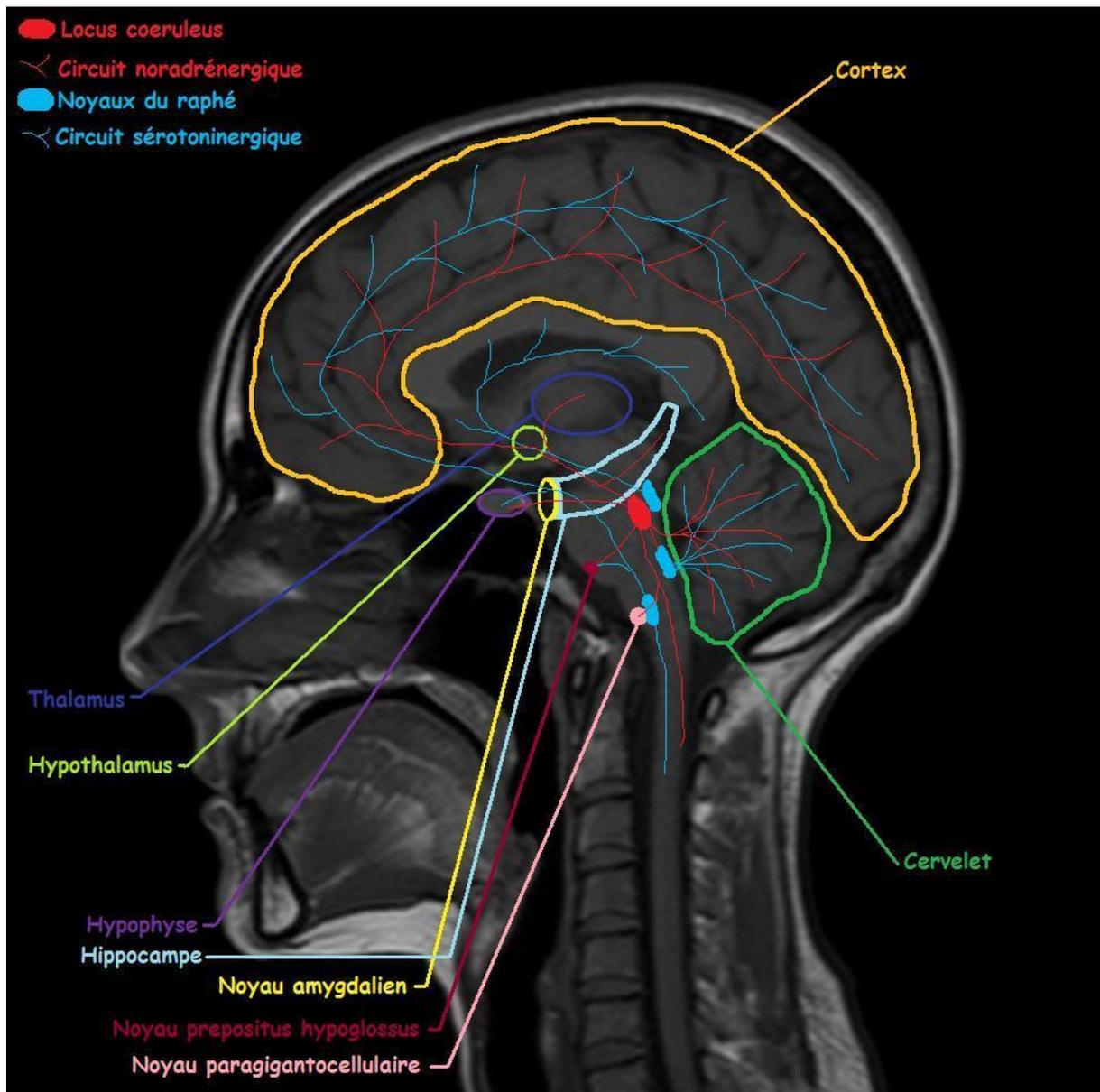


Figure 3 : Systèmes noradrénergique et sérotoninergique avec leurs structures associées

Note : vue en coupe sagittale de l'hémisphère droit ; tous les noyaux du raphé ne figurent pas. La plupart des noyaux ainsi que l'hippocampe ici représentés le sont en projection, étant sous cette vue des structures internes

3) Le coupable masqué : le système opioïde endogène

L'existence d'un circuit spécifique de récepteurs aux opiacés a été supposée dès le début des années 1970 (26). En effet, les propriétés de stéréoisomérisie de certains opiacés les rendaient incapables de se fixer sur les récepteurs cérébraux connus à cette époque. Cette hypothèse a été confirmée dès 1973 par des études chez le rat. En 1979, trois premiers récepteurs spécifiques sont identifiés (appelés initialement **mu**, **delta** et sigma, ce dernier sera par la suite exclu et remplacé par **delta**) (27). Ce n'est néanmoins qu'en 1992 que leur clonage permis de les caractériser. Un 4^{ème} récepteur, atypique, sera découvert en 1995 : le récepteur nociceptine/orphanine (28). Dans le même temps, plusieurs ensembles d'opiacés endogènes ont été identifiés, tels que les **enképhalines** en 1975 (29) ou les **dynorphines** en 1979 (30), chacun ayant généralement son récepteur préférentiel. Le **tableau 1** (page 29) et la **figure 4** (page 30) présentent un récapitulatif synthétique de l'ensemble des principaux ligands, récepteurs et lieux de synthèse et clivage des précurseurs du système opioïde, ainsi que la répartition des récepteurs.

Le système opioïde, à l'instar du système sérotoninergique, joue un rôle essentiellement de neuromodulateur, chaque récepteur ayant une action spécifique. Sa large distribution cérébrale le fait intervenir dans un grand nombre de paramètres physiologiques, notamment la nociception (31), la respiration (32), le transit gastro-intestinal ou la thermorégulation (33). Il intervient également au niveau cognitif dans le circuit de la récompense (34,35) et dans les processus de mémorisation.

Son action dans les phénomènes de dépendance est également bien établie, notamment par les études sur la morphine. En effet celle-ci, de par son effet agoniste sur les récepteurs μ va

provoquer leur activation notamment au sein du nucleus accumbens (36). Ceci conduit (par désactivation des neurones inhibiteurs GABAergiques) à une augmentation de l'activité dopaminergique dans cette zone, conduisant à des effets renforçant au sein du circuit de la récompense. Les récepteurs δ tiennent un rôle identique mais avec une action moindre. Cette observation a été confirmée par des études utilisant soit des antagonistes μ tels que la naloxone et la naltrexone, soit des souris génétiquement modifiées déficientes en récepteurs μ : le phénomène de dépendance se retrouve fortement atténué et conduit même à une aversion pour la morphine (37).

A contrario, les récepteurs κ semblent avoir un rôle modérateur sur l'addiction. Il a en effet été observé chez des souris déficientes en récepteurs κ une diminution de la dopamine extracellulaire au sein du nucleus accumbens, ce qui laisse penser que leur activation en bloque la neurotransmission (38). On a donc, dans le cas de la morphine un double rôle joué par le système opioïde : d'un côté les récepteurs μ (et δ dans une moindre mesure) provoquent une libération accentuée de dopamine dans le circuit de la récompense, tandis que les récepteurs κ contrebalancent partiellement cet effet en en diminuant l'échange.

L'alcool-dépendance fournit également un éclairage différent sur les différents rôles. Il a en effet été observé chez les consommateurs chroniques d'éthanol une diminution du taux de β -endorphines dans le **complexe hypothalamo-hypophysaire** (39). En cas d'abstinence pendant 48 heures suivie d'une reprise de la consommation, on y observe ce coup-ci des taux anormalement élevés de β -endorphines. Un sevrage de plusieurs semaines est nécessaire pour observer un retour de valeurs normales. Là encore le rôle clef semble revenir aux récepteurs μ (40). Leur blocage pharmacologique avec du naltrexone (41), ou leur suppression génétique chez l'animal entraîne une

disparition du comportement addictif. Il en va de même lorsque le noyau arqué de l'hypothalamus est lésé. Ceci serait dû à leur effet inhibiteur sur le circuit noradrénergique au sein du locus cœruleus, conjointement avec le système sérotoninergique. La consommation d'alcool répétée finit par provoquer une baisse de la sécrétion médullosurrénale d'enképhalines, qui associée à la diminution des β -endorphines entraîne une stimulation moindre des récepteurs μ dans le locus cœruleus, et donc à une levée partielle de l'inhibition du système noradrénergique (42). On assiste donc à un découplage très similaire à celui existant avec la sérotonine, qui serait en partie responsable des symptômes de sevrage. Ce phénomène serait amplifié par le rôle inhibiteur des récepteurs μ sur le système sérotoninergique : leur activation entraîne une diminution de l'activité de celui-ci et donc à une levée supplémentaire du contrôle sur le circuit noradrénergique, auquel il faut ajouter les effets intrinsèques d'une neutralisation partielle du système sérotoninergique, notamment dans la régulation de l'humeur.

Le clonage des récepteurs, l'utilisation d'agonistes/antagonistes sélectifs ou non de ces récepteurs et l'expérimentation sur des animaux génétiquement modifiés pour être déficients sur tout ou partie de ces récepteurs ont permis leur caractérisation ainsi que de découvrir dans quelles fonctions ils sont impliqués.

Le récepteur μ (ou MOR pour Mu Opioid Receptor) a été cloné pour la première fois en 1993. Son nom provient de la première lettre de morphine, celle-ci étant en effet un de ses agonistes le plus connu. On le retrouve essentiellement en position présynaptique au sein de la moelle épinière, l'amygdale, le cortex cérébral, le noyau du tractus solitaire, le thalamus, le striatum ou le locus cœruleus. Il existe 3 sous-types de récepteurs μ : les récepteurs μ_1 , μ_2 et μ_3 . Le récepteur μ est associé

généralement à l'analgésie spinale, supra-spinale et périphérique, ainsi que dans la sédation, l'euphorie ou encore les phénomènes de dépendance physique (accoutumance) (43,44).

Le récepteur δ (ou DOR pour Delta Opioid Receptor) a été le premier récepteur opioïde cloné, en 1992. Son nom provient du vas deferens, le tissu dans lequel il a été caractérisé pour la première fois. On le retrouve majoritairement dans le cortex cérébral, le striatum, l'amygdale et les noyaux du pont. Il en existe 2 sous-types : δ_1 et δ_2 . Le rôle du récepteur δ est encore mal connu, il semblerait qu'il intervienne essentiellement dans des rôles d'analgésie spinale (45). Il est également impliqué dans la dépression respiratoire (46).

Le récepteur κ (ou KOR pour Kappa Opioid Receptor) a été cloné en 1993. Son nom provient de la kétazocine, l'un des premiers agonistes sélectifs du récepteur κ connu. On le retrouve principalement dans l'hypothalamus, la substantia nigra, le noyau du tractus solitaire, le claustrum, le nucleus accumbens, le striatum ou le noyau endopiriforme. Il en existe 3 sous-types : κ_1 , κ_2 et κ_3 . Il est impliqué dans l'analgésie périphérique, la sédation, la dysphorie et dans une moindre mesure dans l'analgésie spinale (47). On le retrouve impliqué également dans la dépendance (48). Leur activation peut également conduire à des hallucinations (49).

Le récepteur nociceptine/orphanine FQ (ORL₁ pour Opioid Receptor-Like) a été cloné en 1994. Il s'agit d'un récepteur atypique qui ne fixe pas la naloxone. Il est essentiellement présent dans la partie mamillaire de l'hypothalamus, le thalamus, le locus cœruleus, le noyau du raphé dorsal, l'amygdale, l'hippocampe postérieur, les noyaux septaux et l'habenula. Il est impliqué dans la perception de la douleur, la régulation de l'appétit, l'anxiété et l'immunomodulation (50).

Parallèlement, plus d'une trentaine de peptides opioïdes endogènes a été recensée. Néanmoins, les études, notamment de séquençage génétique, ont conduit à isoler plusieurs grandes « familles » et notamment trois précurseurs (51).

Le premier de ces précurseurs est la proenképhaline A. Il génère principalement la leucine(LEU)-enképhaline et la méthionine(MET)-enképhaline (52), ainsi que quelques peptides opioïdes secondaires tels que le nonapeptide amidorphine, l'octapeptide adrénorphine (ou métorphamide), les peptides B, E et F ou les BAM 18, 20P et 22P (53,54). La proenképhaline A est produite par les cellules chromaffines des glandes médullosurrénales (55). Ses dérivés se lient préférentiellement aux récepteurs μ et δ , et ont une très faible affinité pour les récepteurs κ . A ce titre, on retrouve ses peptides dérivés essentiellement dans le cortex cérébral, le striatum, le globus pallidus, l'hypothalamus, le thalamus, l'amygdale, le nucleus accumbens ou encore dans les structures spinales et supraspinales (tronc cérébral et plus spécifiquement bulbe rachidien, moelle épinière). Parmi leurs fonctions qui leur sont généralement associées, se retrouvent l'analgésie ou la régulation de la respiration. Ils jouent également un rôle important dans les symptômes physiques de sevrage. Il a été montré que lors d'une activité physique, le taux d'enképhalines augmente (56).

Le deuxième précurseur est la prodynorphine (ou proenképhaline B en ancienne nomenclature). Il génère principalement les dynorphines A et B (ainsi qu'un hybride des deux, la big dynorphin) et les α et β -néoendorphines. Elle produit également de la leu-enképhaline (57). A l'instar de la proenképhaline, elle est également produite dans les cellules chromaffines de la glande médullosurrénale (58). Son clivage a lieu essentiellement au niveau striatal (59). Ses dérivés se fixent préférentiellement sur les récepteurs κ , bien qu'ayant aussi une affinité non nulle pour les récepteurs

μ et δ . Ses peptides dérivés se retrouvent principalement au niveau de complexe hypothalamo-hypophysaire, du nucleus accumbens, de la substantia nigra et de l'hippocampe. Ils sont impliqués dans la réponse à la douleur et notamment dans le renforcement négatif. Ils interviennent au niveau de l'apprentissage, de la perception sensorielle ainsi que dans la dépendance. Ils ont également une influence sur la réponse au stress, la dépression, l'appétit, le cycle circadien et la thermorégulation corporelle.

Le troisième grand précurseur est la pro-opiomélanocortine (POMC). De lui dérivent les α , β et γ -endorphines, et d'autres peptides non-opioïdes tels que les α , β et γ -mélanotropines (MSH), les β et γ -lipotropines (LPH) et l'adrénocorticotrophine (ACTH) (60). Sa synthèse a lieu au niveau des cellules mélanotropes et corticotropes du lobe antérieur de l'hypophyse (adénohypophyse) (61), son clivage ayant essentiellement lieu au niveau du noyau arqué de l'hypothalamus et du noyau du tractus solitaire pour la β -endorphine (62). Elle se projette également au niveau de la substance grise périaqueducule. La β -endorphine, possède une bonne affinité avec les récepteurs μ , mais se fixe également au niveau des récepteurs δ et κ . Elle est très présente en auto-projections au sein de l'adénohypophyse, du noyau arqué de l'hypothalamus et du noyau du tractus solitaire. Elle joue un rôle clé dans l'analgésie périphérique. Elle semble également stimuler le système immunitaire au niveau des lymphocytes B et T et des macrophages (63). Par ailleurs des études ont montré qu'une augmentation du taux de β -endorphine avait lieu lors d'une activité physique (64).

Un quatrième groupe, celui des endomorphines, a été identifié. Son précurseur est inconnu actuellement. Il comprend les endomorphines 1 et 2. Leur nom vient de la très haute affinité dont elles disposent pour le récepteur μ , à l'instar de la morphine. Elles ne présentent aucune fixation sur

les récepteurs δ et κ . On la retrouve essentiellement au niveau de la stria terminalis, du locus cœruleus, des noyaux parabrachiaux, du noyau du tractus solitaire, et des parties médiale et périventriculaires de l'hypothalamus. On les retrouve également au niveau du noyau suprachiasmatique. Les endomorphines interviennent dans la régulation de la douleur, le rythme circadien ou la réponse au stress et à la peur.

Un cinquième peptide opioïde endogène peut être considéré : la nociceptine ou orphanine FQ, dont le précurseur est pronociceptine. Celle-ci ne se fixe pas sur les récepteurs μ , δ et κ , mais sur un récepteur qui lui est spécifique, le récepteur nociceptine/orphanine (opioid receptor-like ORL1). Sa synthèse a lieu au niveau de la substantia nigra pars reticulata. La nociceptine est ensuite largement distribuée dans le cerveau et intervient dans de nombreux processus. On la retrouve dans les couches I, II et III du cortex, le tractus spinal du nerf trijumeau, le noyau du lemnisque latéral, le complexe olivaire supérieur, le colliculus inférieur et supérieur, l'amygdale, l'hippocampe, le complexe hypothalamo-hypophysaire, le noyau du tractus solitaire ou les bulbes olfactifs. Il contribue donc à la vue, à l'ouïe, l'odorat, l'apprentissage, la nociception ou encore certains comportements (sexualité, violence...). Des études ont également montré que la nociceptine jouerait également un rôle modulateur sur le système dopaminergique, notamment au sein de la boucle méso-limbique (circuit récompense/renforcement) (65).

Précurseur	Peptide opioïde endogène	Constante d'inhibition Ki par récepteur			Lieux de synthèse et d'action
		μ	δ	κ	
Proenképhaline A	Leucine-enképhaline	7.4	0.18	5540	Synthèse dans les cellules chromaffines de la glande médullosurrénale ; projections dans l'ensemble du cerveau notamment dans le striatum, le globus pallidus, le cortex cérébral, les tubercules olfactifs, l'hypothalamus, le thalamus, le septum, les moelles épinière et allongée, le nucleus accumbens et l'amygdale
	Méthionine-enképhaline	0.65	1.01	2980	
Prodynorphine (ou proenképhaline B)	Dynorphine A	32	84	0.5	Synthèse dans les cellules chromaffines de la glande médullosurrénale ; projections dans le complexe hypothalamo-hypophysaire, le nucleus accumbens, la substantia nigra et l'hippocampe ; présence importante dans l'endomètre
	Dynorphine B	3	14.7	0.3	
	α -neoendorphine	9.3	0.95	13	
	β -neoendorphine				
Pro-opiomélanocortine	β -endorphine	1.6	5.4	11.4	Synthèse dans les cellules corticotropes et mélanotropes de l'adénohypophyse ; projections dans le noyau arqué de l'hypothalamus, le noyau du tractus solitaire, et l'adénohypophyse
Inconnu	Endomorphine 1	0.29	5100	2048	Origine inconnue ; forte présence au sein de la stria terminalis, du locus coeruleus, des noyaux parabrachiaux, du noyau du tractus solitaire et de l'hypothalamus périvericulaire et médial
	Endomorphine 2	1.33	6085	5200	
Diprénorphine		0.07	0.23	0.02	Artificiel ; antagoniste non-sélectif des récepteurs μ , δ et κ
Action du récepteur	Analgésie supraspinale	+++			
	Analgésie spinale	++	++	+	
	Analgésie périphérique	++		++	
	Sédation	++		++	
	Euphorie	+++			
	Dysphorie			+++	
	Dépendance	+++		+	

Tableau 1 : Tableau synthétique du système opioïde chez l'être humain ; seuls les principaux peptides opioïdes figurent (plus d'une trentaine est actuellement recensée) ; le récepteur orphanine/nociceptine et les sous-types de récepteurs ne figurent pas ; les valeurs de Ki sont données en nM (1 nM = 1 nmol/L), plus sa valeur est élevée plus l'affinité pour le récepteur est faible, une valeur supérieure à 1000 peut être considérée comme une absence de fixation et une valeur inférieure à 1 comme une excellente affinité ; les valeurs pour la β -neoendorphine ne sont pas actuellement disponibles chez l'homme

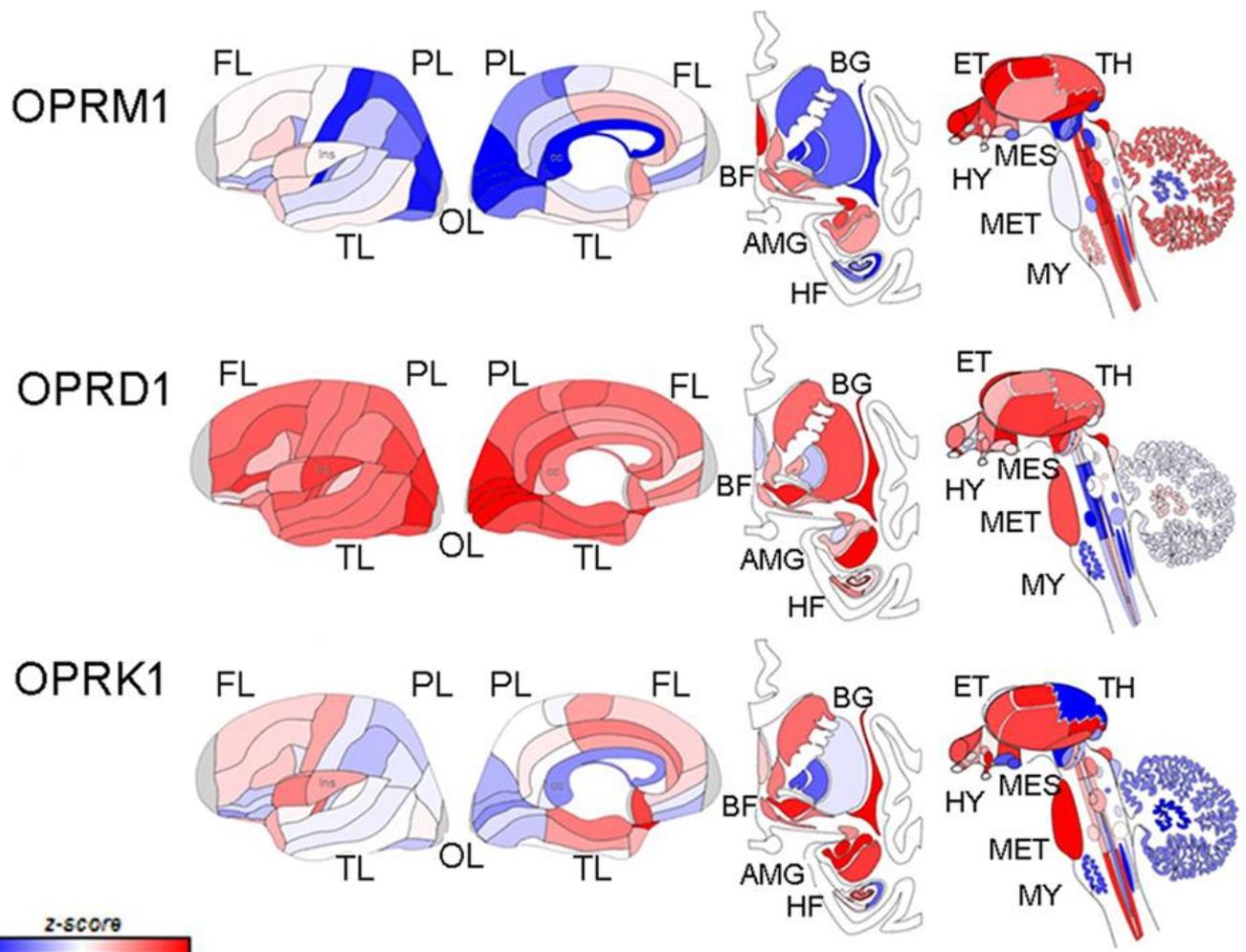


Figure 4 : Distribution par récepteur du système opioïde selon Valentino et Volkow (66)

4) Conséquences chez la femme d'une pratique physique intense

Comme expliqué précédemment, la pratique sportive intense a des conséquences physiologiques différentes selon le sexe.

En plus de certaines pathologies psychologiques telles des **troubles du comportement alimentaire** (TCA), les femmes sportives peuvent souffrir d'**aménorrhée secondaire**, d'**ostéopénie** et de **maladies cardiovasculaires** (2). Ce mécanisme, toujours étudié, est aujourd'hui mieux compris. Les sports d'endurance (course à pied, ski de fond, cyclisme...) ou les sports nécessitant un poids faible (danse, gymnastique...) entraînent une disparition du **tissu adipeux** et plus spécifiquement des adipocytes (67). Or ceux de la graisse blanche (adipocytes blancs uniloculaires) jouent un rôle de glande endocrine et auto-paracrine. Ils sécrètent un ensemble d'hormones appelées adipocytokines au nombre desquelles se trouve la **leptine**.

La leptine agit notamment au niveau de l'hypothalamus et est à l'origine de différentes conséquences. La première est la perturbation du cycle de l'appétit. En effet, la leptine joue un rôle inhibiteur orexigène et activateur anorexigène (68). Chez les sportives on assiste donc à un effondrement du taux de leptine, entraînant des perturbations importantes au niveau de l'appétit (69) et l'apparition de troubles du comportement alimentaire à des fins de compensation. Cette perturbation est renforcée par les impératifs psychologiques ou réglementaires imposés aux sportifs sur le contrôle de leur poids, comme par exemple les catégories de poids dans les sports de combat ou encore la recherche de meilleures performances par des poids faibles en course à pied, danse, équitation ou gymnastique. Parmi les maladies observées le plus fréquemment chez les sportives se trouvent l'anorexie mentale (recherche obsessionnelle d'un poids faible par hypophagie chronique,

exercice physique intense voire prise de laxatifs et diurétiques, associée à une altération de la perception de soi), la boulimie (maintien d'un poids, souvent normal, par une alternance de crises d'hyperphagie et de vomissements auto-induits, avec association de diurétiques ou de laxatifs) et l'orthorexie (contrôle obsessionnel de la nourriture ingérée, principalement au niveau de sa qualité et de ses apports nutritionnels, parfois associé à un contrôle précis des quantités) (70).

La leptine participe également à un 2nd rôle au niveau de l'hypothalamus. En effet elle participe au contrôle de la sécrétion pulsatile de gonadolibérine (ou lilibérine ; GnRH ou LHRH). Cette dernière stimule ensuite au niveau du lobe antérieur de l'hypophyse la production de gonadotrophines (hormone folliculo-stimulante ou follitropine FSH et hormone lutéinisante ou lutropine LH). Ces dernières contrôlent ensuite au niveau des gonades le cycle menstruel. La baisse du taux de leptine contribue donc pour partie à une aménorrhée secondaire d'origine hypothalamique. Celle-ci se retrouve chez environ la quasi-totalité des gymnastes, les $\frac{3}{4}$ des cyclistes, la moitié des coureuses et le tiers des nageuses et danseuses (71).

Néanmoins l'aménorrhée est également due en partie au système opioïde. En effet, lors d'une pratique sportive intense, des enképhalines ainsi que de la β -endorphine sont relâchées (56,64) en réponse au stress causé à l'organisme ainsi que pour lutter contre la douleur. Hors la β -endorphine a un effet inhibiteur sur la libération de GnRH (72) et donc par voie de conséquence sur la libération de LH et de FSH, participant ainsi à l'apparition d'une aménorrhée secondaire.

La 3^{ème} grande conséquence dont peuvent souffrir les sportives est l'ostéopénie qui peut, notamment avec l'âge, déboucher sur de l'ostéoporose et des fractures spontanées. A cela plusieurs

causes. La première est liée à l'hypoestrogénie (notamment la baisse du taux de 17β -œstradiol) consécutive à la stimulation moindre des gonades par la FSH et la LH. Or, les œstrogènes ont un double rôle au niveau de l'ostéogénèse : d'un côté ils limitent la résorption osseuse en inhibant la multiplication des ostéoclastes et de l'autre ils stimulent la synthèse osseuse en favorisant la prolifération des ostéoblastes (73). La baisse du taux d'œstrogènes lié au sport provoque donc, selon un schéma identique à celui observé dans la ménopause, une diminution de la densité osseuse. La seconde est le rôle stimulant de la leptine sur les ostéoblastes et donc sur l'ostéogénèse. La baisse du taux de leptine entraîne donc là encore une limitation de la formation osseuse.

La 4^{ème} conséquence, ayant transformé récemment la triade en tétrade de la sportive, est l'atteinte cardiovasculaire. Si l'activité physique entraîne une probabilité de maladie coronarienne deux fois moindre chez les sportifs que chez les sédentaires, un excès provoque notamment chez les femmes un risque accru. En effet, les œstrogènes ont un effet protecteur sur le système cardiovasculaire, notamment en limitant la formation de dépôts lipidiques sur les parois intra-artérielles (athérogenèse) grâce notamment à leur effet modérateur sur le taux de LDL cholestérol (« mauvais cholestérol »). Leur disparition entraîne donc un risque cardiovasculaire accru, d'autant plus qu'une plaque d'athérome a plus de chance de se décrocher et migrer lors d'une activité physique intense qu'au repos. A cela s'ajoutent toutes les complications pouvant être issues de carences dues à des éventuels troubles du comportement alimentaire.

D'autres conséquences peuvent également être signalées. L'activité sportive intense chronique et notamment la libération de β -endorphine associée peut finir par créer une accoutumance à celle-ci et à un amoindrissement de la perception de la douleur, ce qui permet au sportif de ne pas ressentir certains signaux d'alerte risquant ainsi la blessure. De même certaines sensations douloureuses liées à

une maladie sous-jacente peuvent être atténuées ou supprimées, pouvant entraîner un diagnostic tardif.

Aujourd'hui, cet ensemble de symptômes physiologiques et psychiatriques se retrouve sous la nomenclature de **RED-S (Relative Energy Deficiency in Sport)**. Les éléments la définissant sont identiques à ceux de la triade de la sportive, auxquels viennent s'ajouter les pathologies cardiovasculaires, un métabolisme au repos ralenti, des symptômes dépressifs et des troubles gastrointestinaux (74).

5) Addictions avec substances et addictions comportementales

Dans cette partie nous allons nous intéresser dans un premier temps à la définition de l'addiction. L'Institut Nord-Américain des Drogues (National Institute of Drug Abuse, NIDA) en donne la définition suivante : « Addiction is defined as a chronic, relapsing disorder characterized by compulsive drug seeking and use despite adverse consequences. » (« L'addiction est une affection cérébrale chronique, récidivante, caractérisée par la recherche et l'usage compulsifs de drogue, malgré la connaissance de ses conséquences nocives ») (75).

L'addiction est donc bel et bien une pathologie, trouvant son siège au niveau cérébral. Il ne s'agit pas d'une pathologie épisodique, mais d'une pathologie s'inscrivant dans le temps, entraînant des modifications du comportement visant à satisfaire un besoin, un manque. Et ce comportement, entraîne des conséquences nocives sur la santé, pouvant aller jusqu'à la mort. Le Ministère de la Santé estime que par exemple l'alcool provoque le décès de 41000 personnes par an en France.

L'Organisation Mondiale de la Santé (OMS) dans sa classification statistique internationale des maladies (CIM 10) retient 6 critères d'addiction :

- 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
- 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 ces conséquences manifestement nocives. On doit s'efforcer de préciser si le sujet était au courant, ou s'il aurait dû être au courant, de la nature et de la gravité des conséquences nocives.

Selon cette classification un diagnostic d'addiction peut être posé dès lors que 3 de ces symptômes se sont manifestés au cours de l'année écoulée (76).

La 5^{ème} édition du manuel diagnostique et statistique des troubles mentaux (DSM 5), édité en 2013 par l'American Psychiatric Association retient quant à elle 11 critères d'évaluation de l'addiction :

- Besoin impérieux et irrésistible de consommer la substance ou de jouer (craving)
- Perte de contrôle sur la quantité et le temps dédié à la prise de substance ou au jeu
- Beaucoup de temps consacré à la recherche de substances ou au jeu
- Augmentation de la tolérance au produit addictif
- Présence d'un syndrome de sevrage, c'est-à-dire de l'ensemble des symptômes provoqués par l'arrêt brutal de la consommation ou du jeu
- Incapacité de remplir des obligations importantes
- Usage même lorsqu'il y a un risque physique
- Problèmes personnels ou sociaux
- Désir ou efforts persistants pour diminuer les doses ou l'activité

- Activités réduites au profit de la consommation ou du jeu
- Poursuite de la consommation malgré les dégâts physiques ou psychologiques

La présence de 2 à 3 critères indique une addiction faible, la présence de 4 à 5 critères une addiction modérée et la présence de 6 critères ou plus une addiction sévère (76).

Par ailleurs le DSM 5 a abandonné la terminologie seule d'« addiction » ou d'« abus » au profit de « substance use disorders » (« troubles liés à l'usage d'une substance ») (77). Cette fusion sémantique vise avant tout à limiter la distinction entre l'addiction à proprement parler et l'abus de cette substance ou de ce comportement (78). Ceci a également conduit à la suppression de la classification des stades addictifs usage-abus-dépendance. Cet élargissement a permis par ailleurs une avancée significative par rapport au DSM-IV : l'introduction des addictions comportementales ou addictions sans substance (78).

Concernant les addictions avec substances, le DSM-5 détaille plus spécifiquement celles liées à 10 substances : alcool, cannabis, caféine, hallucinogènes, inhalables, opioïdes, sédatifs/hypnotiques/anxiolytiques, stimulants, tabac et autres substances/substances inconnues. Il s'intéresse plus particulièrement aux critères liés à la définition du trouble de l'utilisation et aux critères liés au sevrage.

Au niveau des addictions comportementales, une seule est pour l'instant reconnue dans le DSM-5 : le jeu pathologique. Cette pathologie était déjà présente dans le DSM-IV, mais ne faisait l'objet d'aucune classification et n'était pas considérée comme une addiction à proprement parler. Cette évolution dans le DSM-5 est notamment due au fait que le jeu pathologique est souvent

retrouvé comme comorbidité d'autres addictions avec substances (79,80) tout en présentant des symptômes comparables avec les addictions avec substance (81). Cette introduction d'un comportement en tant qu'addiction aux côtés des addictions avec substances a ainsi ouvert la porte à la reconnaissance d'autres types d'addictions comportementales.

A partir des critères liés au jeu pathologique, des auteurs ont établi une base de définitions et de critères pour ce type de troubles. Les deux chapitres suivants présentent ceux retenus pour l'addiction au sport et l'anorexie mentale.

6) L'addiction au sport

L'évaluation de l'addiction est un exercice difficile, d'autant plus dans le cadre d'addictions comportementales telles que le sport. En 2003, Hausenblas et Giacobbi (82) ont développé un ensemble de 7 critères afin d'évaluer ce type d'addiction, basés sur ceux utilisés pour des addictions avec substance (tabac, alcool, drogues...) :

- La tolérance ou accoutumance : Nécessité d'augmenter sans cesse la fréquence d'entraînement afin d'obtenir l'effet recherché.
- Effets de sevrage : Crispation importante en cas de cessation de l'activité physique.
- La permanence : Persistance de l'exercice physique même si un problème médical incompatible avec ou lié à l'activité sportive est découvert.
- La perte de contrôle : Impossibilité de réduire la quantité de sport effectuée.
- Distraction pendant d'autres activités : Envie de faire du sport ou pensées liées intenses au point de provoquer une perte de concentration lorsque des activités non sportives sont effectuées (travail, loisirs...)
- Exclusivité : Le temps passé à faire du sport devient envahissant au point de limiter voire supprimer le temps passé dans d'autres activités.
- Intention : Dépassement fréquent de la durée initialement programmée d'une séance de sport.

La présence d'au moins trois de ces critères permet d'envisager la présence d'une addiction au sport. Une étude menée en 2008 utilisant des questionnaires basés sur ces critères a permis d'établir

que sur 300 membres d'un club de fitness, 125 (42%) présentaient un comportement addictif. Tous présentaient par ailleurs au minimum 5 des précédents critères (6).

Cette étude met en évidence qu'en moyenne les personnes dépendantes effectuaient 3.5 séances de 2.1 heures par semaine (soit un total de 7.35 heures par semaine) contre 2.9 séances de 1.5 heures par semaine (soit un total de 4.35 heures par semaine) pour les personnes non dépendantes.

Le lien avec d'autres addictions a été étudié. Si les personnes dépendantes fument moins que les personnes non dépendantes, elles ont une consommation d'alcool comparable, ont des pulsions d'achat plus fréquentes (63% contre 38%), une propension à l'hypochondrie légèrement plus élevée, une prévalence de boulimie plus élevée (70% contre 47%, avec 2.5 épisodes par semaine contre 1.3) et une cyberdépendance plus élevée (3.9 heures d'ordinateur par jour en moyenne contre 2.4 heures).

En somme, plusieurs constats sont à retenir de cette étude. La première est que l'addiction au sport concerne un pourcentage substantiel de personnes pratiquant une activité physique. Les critères développés par Hausenblas et Giacobbi semblent être de bons indicateurs pour mettre en évidence ce type de dépendance. Par ailleurs cette étude montre également le lien existant entre activité physique 'pathologique' et recherche de critères physiques incluant la santé ou l'apparence, et ce corrélé avec une prévalence de boulimie plus élevée chez les sportifs. Cela ne va pas sans rappeler les profils retrouvés chez des personnes atteintes de troubles du comportement alimentaire.

On peut également remarquer que les personnes dépendantes au sport présentent un profil plus addictogène vis-à-vis d'autres addictions comportementales (cyberdépendance, achat compulsif...) mais inchangé pour les addictions avec substance.

7) L'anorexie mentale

Le second grand modèle d'addiction comportementale auquel l'addiction au sport sera confrontée est l'anorexie mentale. L'INSERM la définit comme : « L'anorexie mentale est un trouble du comportement alimentaire essentiellement féminin, qui entraîne une privation alimentaire stricte et volontaire pendant plusieurs mois, voire plusieurs années ». Il s'agit de l'un des plus anciens troubles du comportement alimentaire connu, des cas étant déjà étudiés au Moyen-Âge (83). Il s'agit d'une pathologie assez médiatisée, de nombreuses célébrités en souffrant ou en ayant souffert, telles que Simone Weil ou l'impératrice Elizabeth d'Autriche-Hongrie (dite « Sissi »). Certains mouvements, tels que Pro-Ana ou Thigh-Gap, militent pour une reconnaissance de l'anorexie mentale comme un mode de vie et non une pathologie. Cependant comme détaillé infra, l'anorexie mentale est bel et bien un trouble du comportement alimentaire aux conséquences nombreuses et parfois mortelles.

Cette pathologie est essentiellement liée à un désir pour la personne d'atteindre un idéal d'image corporelle (84), avec une restriction alimentaire essentiellement lipidique (85). Les conséquences endocriniennes et psychiatriques de l'anorexie mentale sont nombreuses et peuvent conduire à la mort (86). En effet, la dénutrition présentée par les personnes souffrant d'anorexie mentale va dans un premier temps induire une chute de l'IMC avec un effondrement de la masse maigre. Celle-ci, de par son rôle endocrine notamment d'émission de la leptine va provoquer une perturbation de l'axe gonadotrope, menant à une disparition des règles (aménorrhée secondaire hypothalamique), une ostéoporose, des troubles cardiovasculaires, des perturbations (voire une disparition) des cycles de l'appétit et du sommeil, un retard de croissance (87,88).

Par ailleurs ces patientes présentent souvent des troubles psychiatriques annexes, avec une faible estime de soi, un risque suicidaire accru (89), des troubles anxieux et dépressifs ou obsessionnels-compulsifs (90). De nombreuses comorbidités addictives ou non sont également retrouvées (91).

Les études récentes ont mis en exergue le rôle central du système dopaminergique et du circuit de la récompense dans cette pathologie (8,92). Des études (93,94) ont démontré des perturbations importantes du système renforcement/récompense chez les femmes souffrant d'anorexie mentale, y compris après la reprise de poids. L'origine de cette perturbation et ce comportement d'évitement vis-à-vis de la nourriture pourraient remonter à l'enfance (95). Cependant les mécanismes à l'œuvre restent largement méconnus, et le système dopaminergique seul ne suffirait pas à les expliquer, le rôle du système opioïde ou acétylcholinergique étant mis en avant (96).

Par ailleurs des études menées sur des familles et des jumelles a mis en évidence l'existence certaine de facteurs génétiques susceptibles de favoriser le risque de développer un trouble anorexique (97,98). La littérature est riche d'études ayant recherché des causes génétiques. Des modifications substantielles ont été trouvées notamment sur les gènes 5-HTT liés au système sérotoninergique (99) ou le gène OPRD1 lié au système opioïde (100).

Cependant les études par imagerie métabolique restent rares dans cette pathologie, les études s'étant jusqu'à présent uniquement focalisées sur le système dopaminergique (101), le système endo-

cannabinoïde (102), et le système sérotoninergique (103). Aucune étude en revanche n'a été menée sur le système opioïde par imagerie TEP/TDM.

8) Objectifs des études effectuées dans le cadre de la thèse

Deux études seront présentées dans cette thèse. La première concerne l'étude du système opioïde chez des femmes souffrant d'anorexie mentale. Cette étude confronte un groupe de 17 personnes anorexiques en phase aigüe, 15 personnes anorexiques en phase de reprise de poids et 15 témoins ne présentant aucune pathologie.

La seconde étude s'intéresse à l'addiction au sport chez les femmes, par une étude comparative intergroupes. Un groupe de 18 sportives de haut niveau présentant une addiction au sport est comparé à un groupe de 15 témoins contrôles sédentaires.

Les résultats de ces deux études seront ensuite confrontés. Les comparaisons se baseront sur un ensemble d'exams incluant une densitométrie, une impédancemétrie, une calorimétrie, une mesure d'activité physique/ECG sur 4 jours, des analyses biologiques et biochimiques basées sur un ensemble de prises de sang, des questionnaires (enquête alimentaire, profil psychologique, activité physique et sensation de faim) et une imagerie cérébrale IRM et TEP/TDM à la [¹¹C]-diprénorphine.

Nous tenterons ainsi d'explorer chez les sportives l'aspect dénutrition et l'aspect addiction, avec notamment l'implication fonctionnelle du système opioïde dont la [¹¹C]-diprénorphine est un traceur spécifique. Concernant l'étude sur les femmes souffrant d'anorexie mentale, l'étude se centrera sur l'implication fonctionnelle du système opioïde. L'essentiel de ces deux études aura lieu au service d'Endocrinologie du CHU Nord Saint-Etienne, les imageries quant à elles étant réalisées au Cermep à Lyon.

Les résultats obtenus sont présentés dans les deux articles rédigés et insérés dans cette thèse, le premier traitant de l'anorexie mentale et le second de l'addiction au sport. Chaque article dispose de sa propre discussion et conclusion. La confrontation et la comparaison de ces deux modèles d'addictions comportementales, ainsi que les lignes prospectives les concernant seront détaillées dans une partie de discussion générale à la fin de cette thèse.

Les deux protocoles ont été approuvés par un Comité de Protection des Personnes indépendant, l'Agence Régionale de Santé et l'Agence Nationale de Sécurité du Médicament, dans un cadre défini par le guide des Bonnes Pratiques Cliniques. Un consentement libre et éclairé a été obtenu de la part de toutes les personnes participant à ces études.

III.Grands principes de l'imagerie IRM et TEP/TDM

1) L'appareillage IRM : Siemens Magnetom Sonata Maestro Class 1,5 T

L'acquisition des images IRM a été effectuée au Cermep de Lyon sur une machinerie IRM Siemens Magnetom Sonata Maestro Class 1,5 T.

a) Rôle des machines IRM en radiologie

L'IRM (imagerie par résonance magnétique) est une technique d'imagerie développée dans les années 1970 par Paul Lauterbur et Sir Peter Mansfield (tous les deux prix Nobel de Physiologie ou Médecine en 2003). Initialement appelée zeugmatographie, elle est l'application à la médecine du phénomène de RMN (résonance magnétique nucléaire), connu et maîtrisé depuis les années 1950-60. Pour l'anecdote la première imagerie IRM réalisée fut celle d'un poivron. Elle est une technique complémentaire de la tomodensitométrie (ou scanner), développée 10 ans auparavant par Godfrey Hounsfield et Allan Cormack (tous deux prix Nobel de Physiologie ou Médecine en 1979).

L'IRM et le scanner sont deux techniques d'imagerie complémentaires. L'IRM présente l'avantage de ne pas être un examen irradiant, mais est interdit aux personnes porteuses de matériel métallique non compatible avec les forts champs magnétiques (prothèses à base de métaux ferromagnétiques, pacemaker, bouteilles d'oxygène...). Il présente également l'avantage d'avoir une très haute résolution en contraste, ce qui permet de distinguer des tissus de densités proches (ce que le scanner pourrait difficilement faire), faisant de l'IRM un examen d'imagerie de choix pour l'étude du cerveau.

Le scanner quant à lui présente l'avantage d'avoir, pour les machines de dernière génération, une très haute résolution spatiale (inframillimétrique), permettant de visualiser de petites structures complexes (oreilles interne et moyenne, artères coronaires...). Il s'agit cependant d'un examen irradiant (avec des doses pouvant aller à 40 mSv dans le cas de certains scanners thoraciques tels que les angiographies coronaires ou des recherches d'embolies pulmonaires).

Néanmoins ces deux techniques d'imagerie reposent sur des phénomènes différents. En effet si le scanner utilise la variation d'absorption des rayons X en fonction de la densité des tissus, l'IRM utilise une mesure de concentration en eau via l'utilisation de la résonance magnétique nucléaire de spin des atomes d'hydrogène.

b) Fonctionnement d'une machine d'IRM

L'une des propriétés du proton (noyau d'hydrogène ^1H) est de posséder, en tant que fermion, un nombre quantique de spin égal à $\frac{1}{2}$.

En plaçant ce noyau dans un champ magnétique (que nous appellerons \vec{B}_0), il va se produire le phénomène dit de précession de Larmor (voir [figure 5](#)).

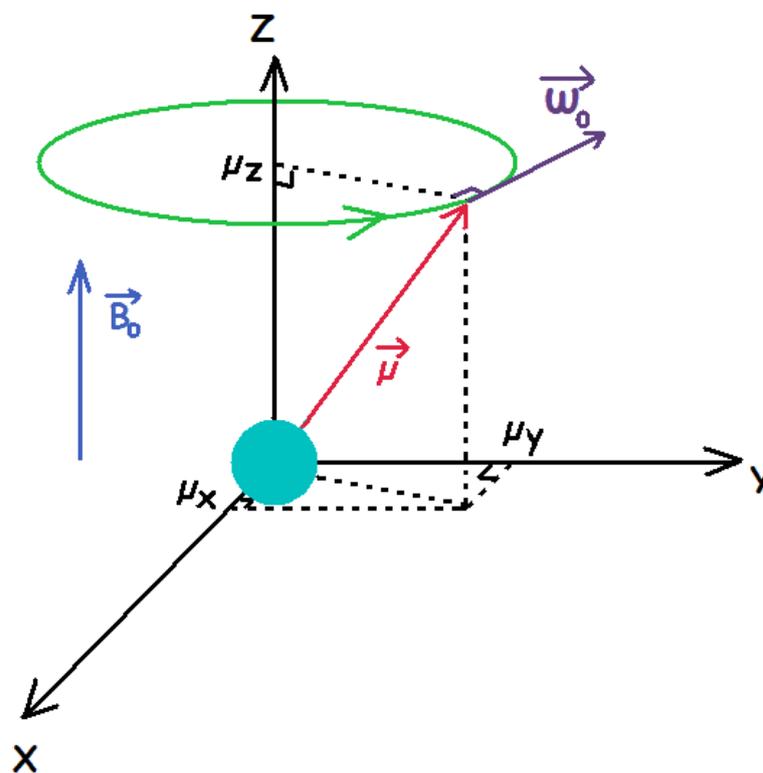


Figure 5 : Précession de Larmor

Le moment magnétique de spin du proton $\vec{\mu}$ (avec $\vec{\mu} = \gamma \cdot \vec{S}$, où \vec{S} est le moment cinétique de spin du proton) va sous l'action de \vec{B}_0 se mettre à décrire un cercle selon l'axe Z à une vitesse angulaire $\vec{\omega}_0$ (pulsation de Larmor) avec :

$$\vec{\omega}_0 = -\gamma \cdot \vec{B}_0 \quad \text{et} \quad \gamma = \frac{-e \cdot g}{2m}$$

Dans cette équation, e représente la charge du proton ($e=1.602.10^{-19}$ C), g le facteur de Landé (valant 5.586 pour le proton) et m la masse du proton ($m=1.672.10^{-27}$ kg). γ est appelé rapport gyromagnétique. En le divisant par 2π (passage de rad.s^{-1} aux Hz), on obtient que ce rapport vaut 42.57 MHz/T pour le noyau d'hydrogène. L'idée est donc de provoquer un phénomène de résonance en envoyant sur ces atomes d'hydrogène des radiofréquences. Si le champ magnétique \vec{B}_0 est par exemple de 1.5 T (notre cas), il faudra employer des radiofréquences à 63.85 MHz.

En envoyant sur les atomes d'hydrogène des radiofréquences à leur pulsation de résonance, le moment magnétique de spin va basculer de son orientation selon l'axe du champ magnétique (axe Z dans notre cas, position $\vec{\mu}_0$) vers le plan qui lui est perpendiculaire (plan XY, position $\vec{\mu}_1$). Une fois l'excitation passée, le moment magnétique de spin va revenir à sa position d'origine $\vec{\mu}_0$ selon l'axe Z (voir [figure 6](#)), provoquant 2 relaxations : une selon l'axe Z (relaxation longitudinale spin-réseau, de temps caractéristique appelé **T1**) et une autre selon les axes X et Y (relaxation transversale spin-spin, de temps caractéristique **T2**) (voir [figure 7](#)). A chacune de ces relaxations correspond l'émission d'un signal spécifique qui, une fois capté par une antenne adaptée, sert à reconstruire l'image.

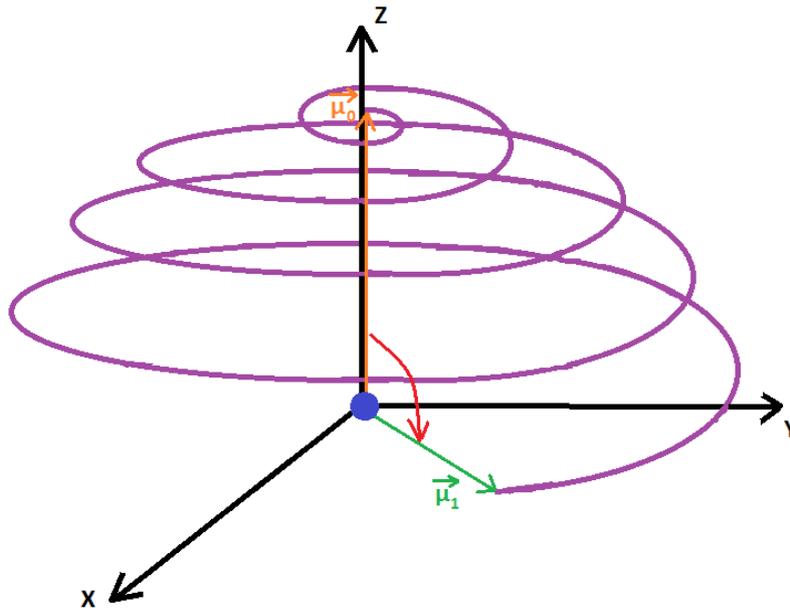


Figure 6 : Bascule et relaxation du moment magnétique de spin

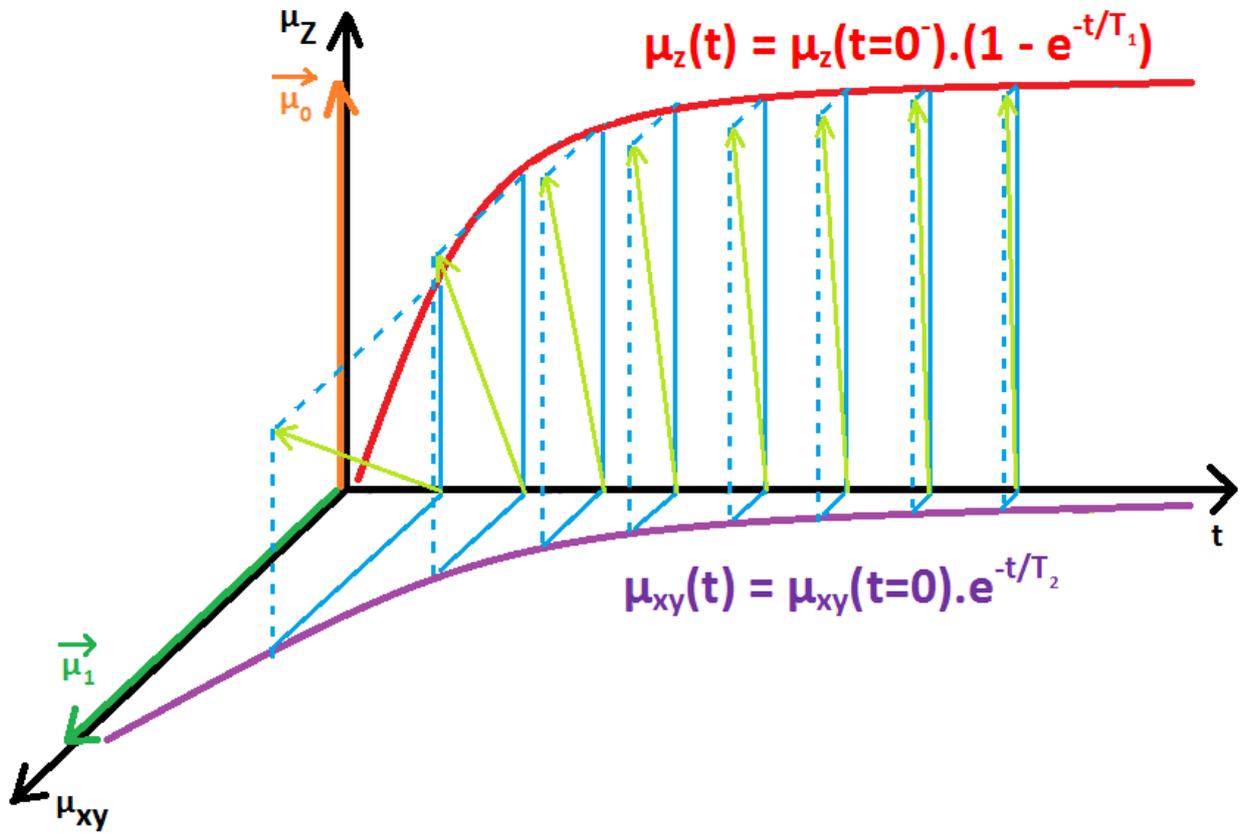


Figure 7 : Relaxation longitudinale et transversale avec les temps caractéristiques T1 et T2

c) Exploitation du phénomène de résonance magnétique nucléaire

Une machine d'IRM va schématiquement comporter 3 parties : une première servant à créer le champ magnétique \vec{B}_0 et donc à faire entrer en précession les noyaux d'hydrogène, une deuxième comportant l'émetteur et le récepteur de radiofréquences afin de générer la résonance magnétique nucléaire et de capter le signal de retour, et une troisième partie, informatique, qui va exploiter ce signal afin de générer les images (voir [figure 8](#)).

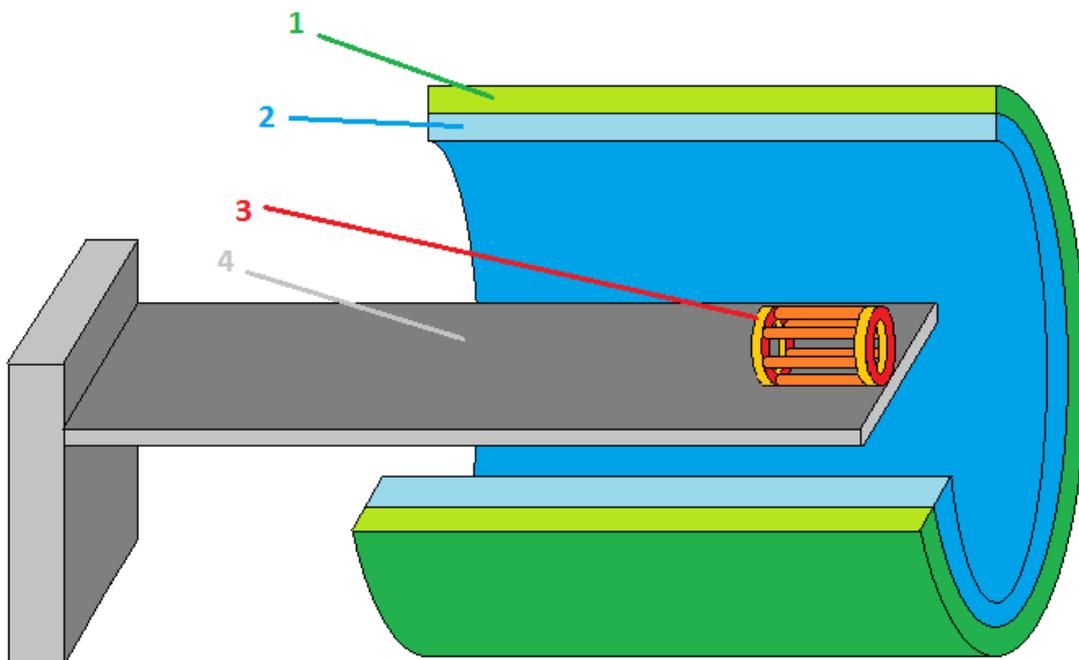


Figure 8 : Représentation schématique d'une machine d'IRM : en 1 on retrouve l'aimant principal, en 2 les bobines de gradient (superposées), en 3 l'antenne (ici représentation d'une antenne de tête couplant émetteur et récepteur de radiofréquences) et en 4 la table où le patient prend place

Afin de générer le champ magnétique principal \vec{B}_0 , trois aimants sont couplés : un aimant principal, des bobines correctrices (bobines de shim) et des bobines de gradient.

L'aimant principal sert à générer l'essentiel du champ magnétique. Le champ qu'il génère doit être puissant (pour maximiser le ratio signal/bruit), stable et homogène dans l'espace et dans le temps (afin là encore d'optimiser la qualité de l'image). Il peut être de 3 types : permanent, résistif ou supraconducteur.

Les aimants permanents actuels sont réalisés à partir d'un alliage de terres rares (Bore-néodyme-fer généralement). Ils présentent l'avantage de la stabilité du champ, de la fiabilité, et d'un coût d'achat et d'entretien contenu, mais ont pour faiblesse leur encombrement conséquent et l'incapacité d'atteindre des champs magnétiques élevés en routine (typiquement 0.5 T).

Les aimants résistifs ne sont plus utilisés aujourd'hui. Leur principe de fonctionnement est le suivant : en faisant circuler un courant électrique dans un bobinage (en cuivre généralement), il se crée un champ magnétique dans l'axe. Néanmoins cette technique était extrêmement énergivore et générait un flux de chaleur important par effet Joule, ce qui rendait le champ magnétique peu stable et inhomogène. Ses principaux avantages étaient sa simplicité de conception, et par conséquent un coût limité.

Le troisième type (utilisé dans l'IRM de notre étude), sont les aimants supraconducteurs. Ils sont une amélioration des aimants résistifs. En effet, certains matériaux ont la propriété de conduire le courant électrique sans résistance (création de paires de Cooper) et de posséder un diamagnétisme parfait (expulsion du champ magnétique par effet Meissner) à basse température (proche généralement du zéro absolu). L'idée de ces aimants est donc d'utiliser un bobinage électrique ayant cette propriété (en alliage niobium-étain le plus souvent), que l'on refroidit vers le zéro absolu (à l'aide d'hélium liquide). En faisant circuler un courant électrique dans ce bobinage, à l'instar des aimants

résistifs, il va se créer dans l'axe un champ magnétique. L'absence de résistivité électrique permet, en l'absence d'effet Joule, de générer un champ magnétique très intense (le Neurospin de Saclay dispose d'une IRM dédiée à l'homme avec un champ magnétique de 11.7 T). De plus, une fois le régime permanent atteint, la consommation électrique pour maintenir ce champ devient faible. Néanmoins, si cette technologie assure une qualité d'image inatteignable autrement, les aimants supraconducteurs présentent plusieurs faiblesses : leur coût d'achat très élevé, leur difficulté de mise en œuvre liée à la présence d'hélium liquide et la nécessité de disposer de blindages magnétiques d'autant plus importants que le champ magnétique est fort. De plus, dans ces machines, il existe un risque de quench, c'est-à-dire de perte locale de supraconductivité (pouvant être liée à un défaut mécanique, l'apparition de courants de Foucault en cas de variation rapide du champ magnétique ou à un problème sur le circuit de refroidissement). Ceci entraîne une évaporation voire une projection de l'hélium liquide (avec des risques de brûlure cryogénique pour les personnes à proximité) et une possible destruction de la bobine supraconductrice à cause de la chaleur générée par la réapparition de l'effet Joule.

Parallèlement à l'aimant principal, on trouve un deuxième type d'aimant : les bobines correctrices (dites bobines de shim). Leur but est de corriger les inhomogénéités du champ magnétique dues à l'environnement de l'IRM ou à la présence ou non d'un patient dans la machine. Il existe des shim passifs qui sont des pièces en métal ferromagnétique placées en différents points afin de corriger localement le champ (à l'instar des masses d'équilibrage pour les roues de véhicule), soit des shim actifs qui sont des bobines électriques supplémentaires.

Avec seulement ces deux premiers aimants, il est possible de provoquer une résonance magnétique nucléaire stable et homogène. Néanmoins, si l'on plaçait dans une telle machine un

patient, il se poserait un problème de taille : en effet, l'envoi de radiofréquences provoquerait l'émission d'un signal depuis la totalité de son corps, sans qu'il soit possible d'en situer l'origine ! On ne pourrait donc pas générer d'image.

C'est là qu'interviennent les bobines dites de gradient. Les bobines de gradient viennent par 3 : une pour chaque direction de l'espace (X, Y et Z, voir **figure 9**). Elles vont générer un gradient de champ magnétique (40 mT/m pour notre IRM) variable selon la direction, imposant ainsi les zones de l'espace où le champ magnétique aura la valeur exacte requise pour que la résonance ait lieu.

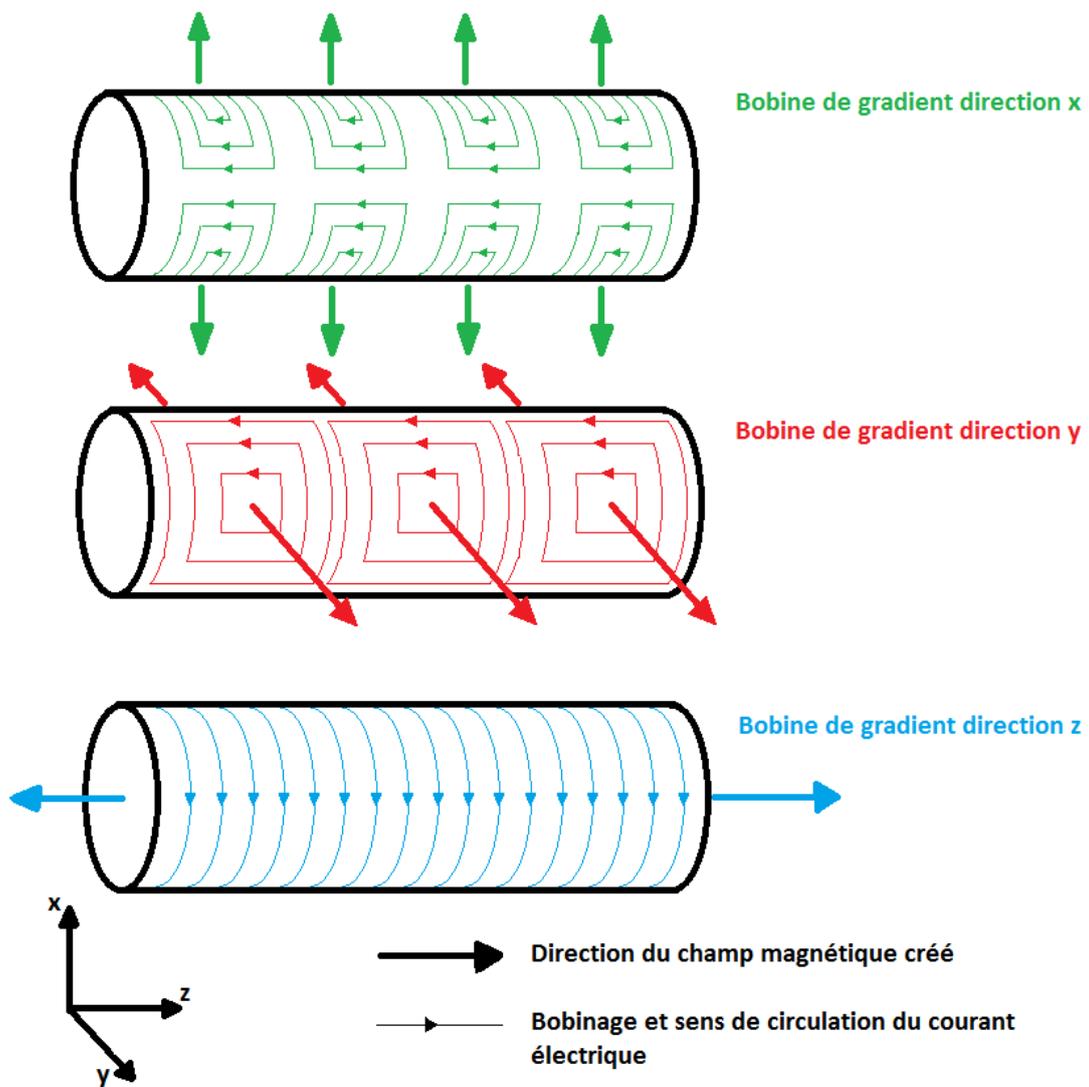


Figure 9 : Bobines de gradient

d) Acquisition des images

Il va donc être possible de localiser l'origine du signal. En faisant varier le gradient de champ magnétique des bobines de gradient, on 'sélectionne' une coupe (on parle de gradient de sélection de coupe GSC). Cette coupe est segmentée en lignes et en colonnes, leur intersection formant les pixels. Pour attribuer à chaque pixel l'intensité du signal qui lui est propre, on applique deux autres gradients.

Le premier, appelé gradient de codage de phase va être émis entre l'impulsion radiofréquence et la lecture du signal. Immédiatement après l'impulsion radiofréquence, tous les protons sont en phase et avec la même fréquence de pulsation. En appliquant un gradient sur l'axe y, cela va avoir pour effet de déphaser les protons entre chacune des lignes de l'image (car, n'étant plus soumis à exactement le même champ magnétique, il apparaît une différence de fréquence de pulsation). En coupant ce gradient, tous les protons se retrouvent avec de nouveau la même fréquence de pulsation, mais en conservant un écart de phase. Ainsi chaque ligne de l'image possède une phase qui lui est propre.

Le second, appelé gradient de codage en fréquence (ou gradient de lecture), va être appliqué au moment de la lecture du signal. Il consiste à appliquer un gradient de champ magnétique selon x cette fois-ci, provoquant comme pour le gradient de codage de phase, un déphasage qui sera cette fois entre les colonnes de l'image.

Une fois ces deux gradients appliqués, on s'aperçoit donc que chaque pixel se retrouve donc avec une population de protons ayant une même phase, et propre à chacun de ces pixels. Chacun de

ces groupes de protons a donc des composantes d'aimantation transversales et longitudinales identiques, qui multipliées par le nombre de protons de chacun de ces pixels va engendrer un champ magnétique assez puissant pour être détecté, l'antenne réceptrice captant un signal maximal lorsque cette phase est alignée dans sa direction.

Maintenant que le signal est produit et localisé précisément, il faut procéder à sa détection, en utilisant un capteur magnétique radiofréquence (« antenne »). Son principe de fonctionnement est contenu dans les équations de Maxwell suivantes :

$$\overrightarrow{rot}\vec{E} + \frac{\partial\vec{B}}{\partial t} = \vec{0} \quad \text{Équation de Maxwell-Faraday}$$

$$\overrightarrow{rot}\vec{B} = \mu_0\vec{J} + \frac{1}{c^2} \frac{\partial\vec{E}}{\partial t} \quad \text{Équation de Maxwell-Ampère}$$

Ces équations expliquent l'apparition d'un courant électrique dans un conducteur soumis à un rayonnement électromagnétique. C'est ce courant électrique qui est ensuite exploité et traité informatiquement pour reconstruire les images. Le champ magnétique généré par les pixels de protons en phase induit donc l'apparition d'une tension électrique dans l'antenne.

En IRM, l'intensité du signal est directement proportionnelle à la quantité d'eau présente. Par ailleurs, elle dépend également des propriétés physico-chimiques de l'eau contenue dans le tissu observé, avec un dimorphisme entre les signaux T1 et T2 (voir [tableau 2](#)). Il est possible d'accentuer cet écart par l'utilisation de produits de contraste à base de gadolinium (et plus spécifiquement ses

ions Gd^{3+} qui disposent de 7 électrons célibataires), qui a la propriété, en faible concentration, de faire diminuer T1 sans faire varier T2.

	T1 (ms)	T2 (ms)
Liquide cérébro-spinal	2500	2000
Substance grise	900	90
Substance blanche	750	80
Sang	1200	150

Tableau 2 : Comparaison de T1 et T2 pour différents tissus dans un champ de 1,5T

Pour balayer l'ensemble de la zone désirée et obtenir des images exploitables, il existe 2 paramètres à prendre en compte : le temps d'écho et le temps de répétition. Le premier caractérise le temps entre l'émission de la radiofréquence d'impulsion et la détection du signal. Le second quant à lui correspond au temps minimal nécessaire entre deux émissions d'impulsion radiofréquence. L'utilisation de séquences à temps de répétition court (proche du T1 mesuré) permet de générer un hypersignal en T1, alors que l'emploi d'une séquence à temps d'écho long favorisera un hypersignal en T2.

Pour se faire 2 types de séquences sont principalement employées (voir [figure 10](#)) : les séquences à écho de spin et les séquences à écho de gradient. Dans une séquence à écho de spin, on fait basculer le moment magnétique de spin des protons à 90° une première fois suivi d'une seconde fois à 180° de manière à rendre leurs moments magnétiques de spin antiparallèles au champ magnétique \vec{B}_0 . Ce type de séquence ayant un temps de répétition long (>2500 ms) et temps d'écho long (>90 ms), cela favorisera le signal T2. De plus l'impulsion à 180° a tendance à limiter l'impact des inhomogénéités du champ magnétique sur la qualité du signal. Néanmoins ce type d'acquisition est

plus long que pour l'écho de gradient, et la quantité de radiofréquences absorbées par le patient beaucoup plus importante, ce qui peut s'avérer problématique en cas de présence d'un corps métallique dans l'organisme.

Les séquences à écho de gradient quant à elles se limitent à une émission de radiofréquences afin de faire basculer le moment magnétique nucléaire de spin des protons d'un angle θ (avec un maximum de signal pour $\theta=90^\circ$, sachant que l'angle de bascule θ est proportionnel à la durée d'émission des radiofréquences) suivie de la détection du signal. Cette séquence plus simple est également plus rapide, et du fait de son temps de répétition court (<500 ms) et temps d'écho court (<20 ms), elle favorisera le signal T1.

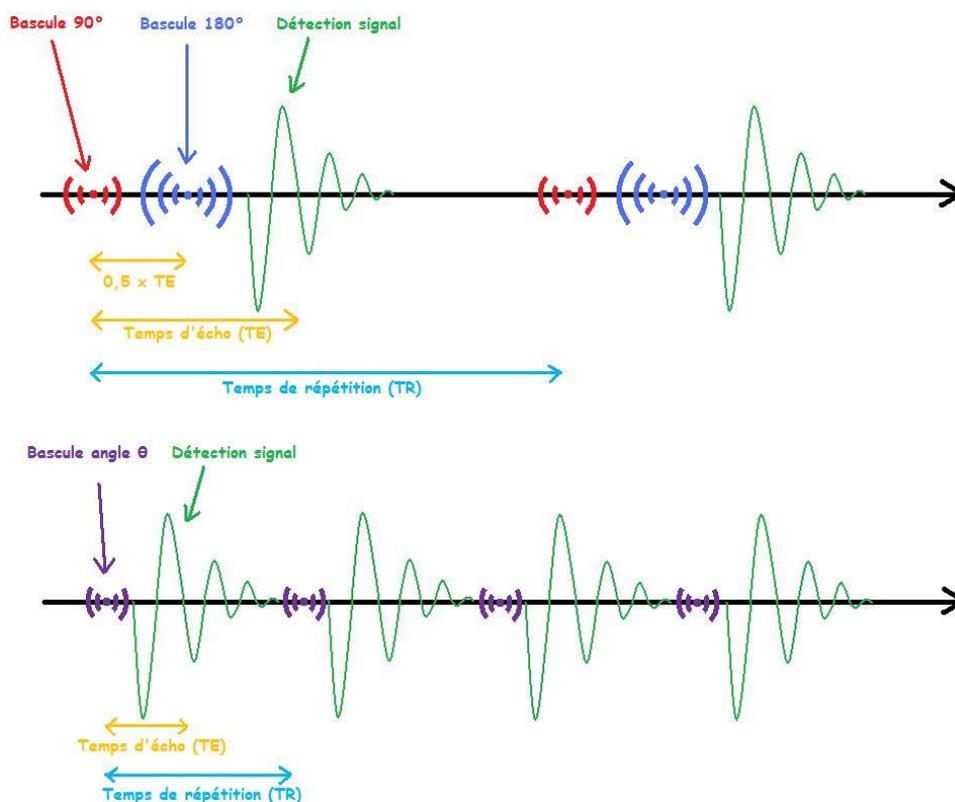


Figure 10 : Comparaison entre séquence à écho de spin (en haut) et séquence à écho de gradient (en bas)

Il existe également des séquences associant des temps d'écho courts (<20 ms) et des temps de répétition longs (>2500 ms) afin de créer des images dites en densité de protons.

Dans notre étude, nous allons utiliser des images produites selon un temps de répétition de 1970 ms, un temps d'écho de 4 ms avec 176 coupes épaisses d'1 mm. La séquence d'acquisition dure au total 8 minutes et 26 secondes.

Une fois les signaux captés, il va être possible de reconstruire l'image coupe par coupe en utilisant une transformée de Fourier en 2 dimensions. Cette transformée consiste en un passage de coordonnées temporelles à des coordonnées fréquentielles. Pour un signal f dépendant de t , sa transformation en espace des fréquences ν est :

$$F(\nu) = \int_{-\infty}^{+\infty} f(t) \cdot e^{-2i\pi\nu t} \cdot dt$$

Pour repasser en coordonnées temporelles, on utilise la transformée de Fourier inverse :

$$f(t) = \int_{-\infty}^{+\infty} F(\nu) \cdot e^{2i\pi\nu t} \cdot d\nu$$

L'idée de la transformée de Fourier est qu'un signal, périodique ou non, peut se décomposer comme une somme de fonctions paires et impaires. On ne représente ensuite plus la fonction selon son évolution dans le temps, mais comme une courbe sommant les fréquences de chacune de ces fonctions (voir [figure 11](#)). Chaque pic correspond donc à la fréquence propre d'une contribution, tandis que l'aire de ce pic (intégration) correspond à l'amplitude de cette contribution.

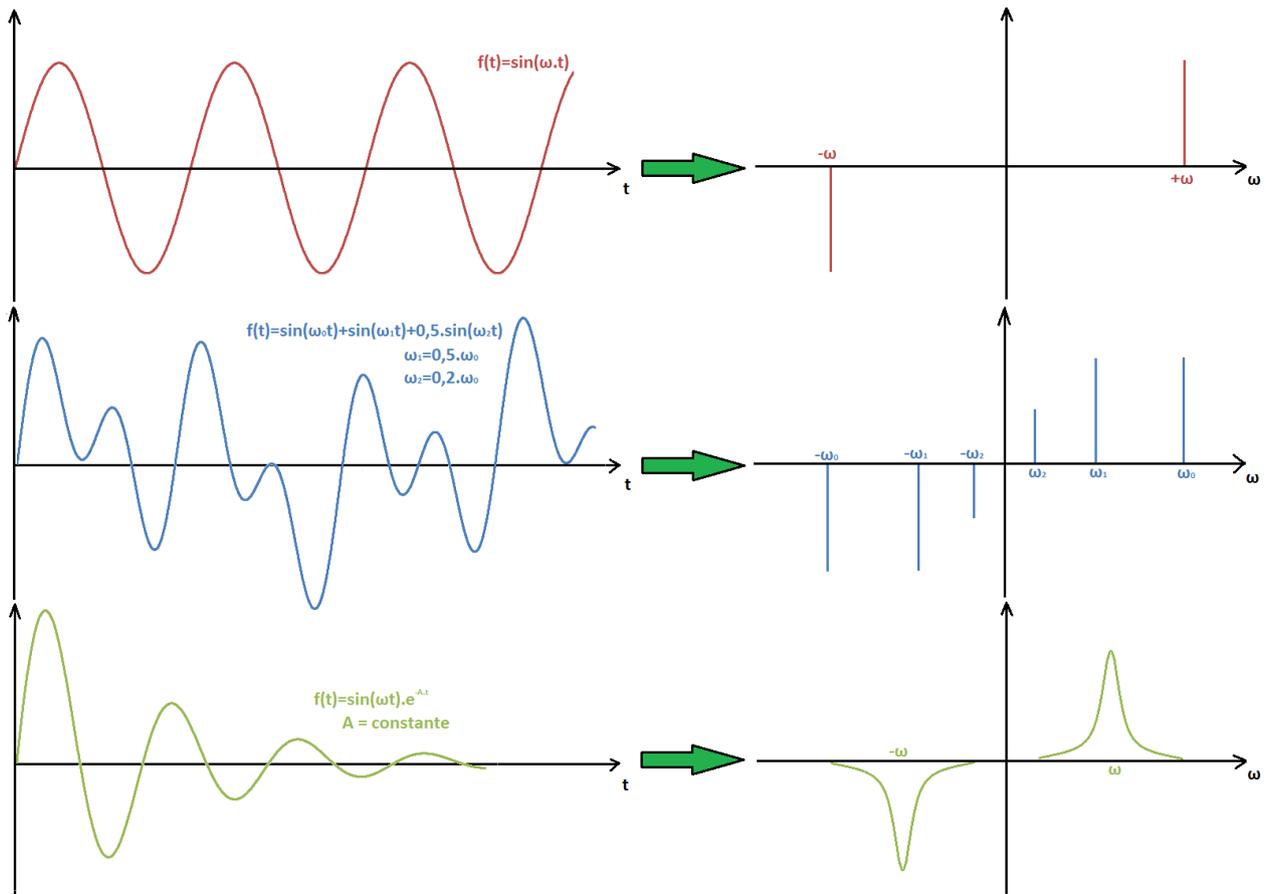


Figure 11 : Exemples de transformée de Fourier à une dimension (à droite) de fonctions périodiques (à gauche) ; en haut fonction sinus, au milieu somme de fonctions sinus, en bas fonction sinus amortie ; la forme du signal de décroissance en IRM correspond à ce dernier cas

Le passage de coordonnées spatiales à une représentation fréquentielle fait que la transformée de Fourier d'une image en 2 dimensions (appelé plan de Fourier ou espace des k) se présente comme un ensemble de points, avec en son centre les basses fréquences spatiales (associées à la forme globale de l'image et aux contrastes), tandis que les hautes fréquences spatiales (correspondant aux détails et aux contours) se situent sur le pourtour. Un plan de Fourier se partage en 4 cadrans possédant des propriétés de symétrie par conjugaison complexe (effet miroir des cadrans deux à deux) et est de dimensions identiques à l'image d'origine ou à obtenir (même nombre de pixels) (voir [figure 12](#)). L'acquisition des images s'effectue donc en remplissant chaque pixel du plan de Fourier (i.e. en captant l'intensité du signal pour chaque pixel/groupe de protons réalisé par le codage de phase et codage de fréquence), puis en réalisant la transformée de Fourier inverse.

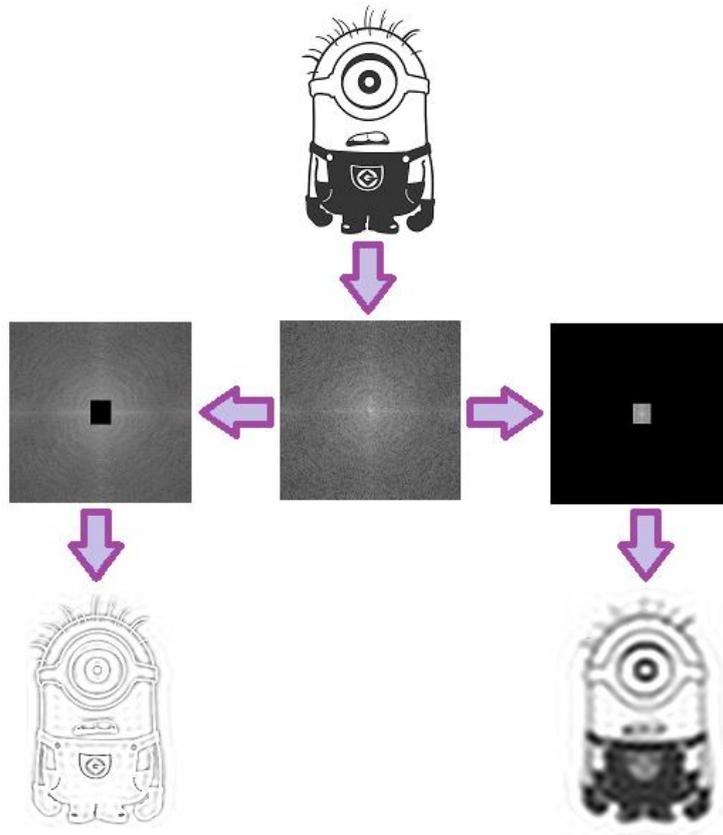


Figure 12 : Transformation de Fourier en 2 dimensions et implication de chaque zone du plan de Fourier au niveau de la restitution du signal ; les 4 cadrans apparaissant

2) L'appareillage TEP/TDM

Notre étude utilise 2 gamma caméras différentes au CERMEP à Lyon. L'imagerie cérébrale du groupe des personnes anorexiques mentales et de 16 témoins a été réalisée sur une Siemens ECAT EXACT HR+ ; celle des sportives et de 15 témoins quant à elle a été réalisée sur une Siemens Biograph mCT/S 64.

Le Siemens ECAT EXACT HR+ comporte exclusivement une partie tomographe à émission de positons. Elle se compose de 3 anneaux de 112 détecteurs de sous forme d'une matrice de 8x7 cristaux en germanate de bismuth (BGO). Chaque cristal de présente sous la forme d'un pavé de 50x23x30 mm. Il s'agit d'une TEP à scintillation avec une résolution spatiale de 6,7 mm. La correction d'atténuation est réalisée au moyen d'une source ponctuelle rotative de ^{68}Ge .

Le Siemens Biograph mCT/S 64, couple un scanner Siemens SOMATOM definition AS CT 64 et un tomographe à émission de positons, avec options temps de vol et champ étendu.

La partie scanner comporte un tube à rayons X à anode tournante et un détecteur en oxysulfure de gadolinium (GdO_2S) dopé au terbium (Siemens UFC) comportant 64 barrettes de détection (64 coupes par rotation). Il peut effectuer une rotation en 0.3 s, en effectuant des coupes entre 0.5 mm et 22 mm. La résolution spatiale peut atteindre 0.24 mm.

La partie tomographe à émission de positons quant à elle est composée de 4 anneaux polygonaux de 48 détecteurs chacun ; chacun de ces détecteurs étant constitué d'une matrice de

13x13 cristaux d'oxyorthosilicate de lutécium dopé au cérium (Lu_2SiO_5 ; LSO). Chaque cristal est un pavé de 4x4x20 mm. Il s'agit donc d'une TEP à scintillation, avec une résolution spatiale de 4,3 mm.

Sur les 2 appareillages l'acquisition des images est réalisée en mode dynamique, en 37 séquences (« frames ») sur 70 minutes après l'injection d'une dose de 185 MBq de [^{11}C]-diprénorphine, la tête de la patiente étant maintenue immobilisée par une contention douce.

a) Rôle des gamma-caméras en Médecine Nucléaire

La Médecine Nucléaire est une spécialité médicale consistant en l'administration de radioéléments en sources non scellées, par voie parentérale ou respiratoire, à des fins curatives dans le cadre de certains cancers (radiothérapie métabolique) ou à des fins d'imagerie. Nous nous concentrerons sur cette dernière, dont les gamma-caméras sont l'une des clefs de voûte.

Il existe deux grandes techniques d'imagerie employées en Médecine Nucléaire. La première est la Tomographie par Emission de Positons (TEP ou PET en anglais), aussi appelée PET-Scan ou PET-CT (Computed Tomography) lorsqu'elle est couplée avec un tomodensitomètre (en abrégé TDM, plus connu sous le nom de scanner), qui est celle utilisée dans notre étude. La deuxième est la scintigraphie (ou tomographie d'émission monophotonique) aussi désignée sous son terme anglais de SPECT (Single Photon Emission Computed Tomography), quant à elle plus rarement couplée à un scanner.

Le principe de base de ces deux techniques est le même : réaliser de manière non invasive et avec le moins de risques pour le patient une imagerie soit de structures anatomiques, soit de phénomènes métaboliques, et ce à partir des rayonnements γ découlant du radiotracer précédemment administré. L'origine des gammas est différente selon la technique : en TEP il s'agit de gammas d'annihilation, les radiotraceurs employés étant des émetteurs β^+ , soit directement d'un émetteur γ en scintigraphie. Le [tableau 3](#) récapitule les principaux radioéléments utilisés.

	Radioélément	Demi-vie	Emission
TEP	^{18}F	1,829 heures	β^+ 633,5 keV
	^{11}C	20,334 minutes	β^+ 0,96 MeV
	^{15}O	122,24 s	β^+ 1,731 MeV
Scintigraphie	$^{99\text{m}}\text{Tc}$	6,007 heures	γ 140,51 keV
	^{123}I	13,21 heures	γ 158,97 keV
	^{111}In	2,805 jours	γ 171,28 keV
	$^{81\text{m}}\text{Kr}$	13 s	β^- 175,98 keV (26,8%) γ 190,3 keV (67,1%)

Tableau 3 : Tableau récapitulatif des principaux radiotraceurs d'imagerie

On dispose donc de rayons γ d'énergies très différentes selon la technique utilisée (140-190 keV en scintigraphie et 511 keV en TEP). Cette thèse ne développera que l'imagerie TEP/TDM.

b) Principe de fonctionnement d'une TEP/TDM

Le fonctionnement d'une machine de scintigraphie et celui d'une TEP repose sur le même principe : détecter et localiser aussi précisément que possible l'origine d'une émission radioactive provoquée par le radiopharmaceutique injecté.

Par exemple, certains cancers entraînent la formation de tumeurs, c'est-à-dire de tissus présentant des anomalies comparativement au même tissu sain. En règle générale, ces tumeurs présentent un hypermétabolisme de certaines molécules (glucide, iode...). En marquant avec un atome radioactif cette molécule, il apparaîtra un contraste lors de l'imagerie, le tissu cancéreux apparaissant plus lumineux que le tissu sain. Il est également possible de visualiser dynamiquement certains phénomènes, tels que la respiration, en utilisant des gaz et aérosols radioactifs, ou de diagnostiquer/quantifier certaines maladies neurodégénératives, telles que celles comportant une atteinte dopaminergique avec des traceurs spécifiques ($[^{18}\text{F}]\text{-DOPA}$; $[^{123}\text{I}]\text{-FP-CIT}$). Dans notre cas ce sera la densité plus ou moins élevée de récepteurs opioïdes qui sera mesurée avec la $[^{11}\text{C}]\text{-diprénorphine}$, et ce pour différentes parties du cerveau.

L'imagerie TEP utilise le principe de détection en coïncidence des photons gamma à 511 keV émis lors de l'annihilation des positons émis par le radioisotope de marquage (voir [figure 13](#)). Celle-ci se base sur le fait que deux gammas d'annihilation sont émis en opposition. Lorsque les deux gammas sont détectés, on sait sur quelle ligne se trouvait l'annihilation, celle-ci étant proche du lieu d'émission du positon, celui du ^{18}F ayant par exemple un parcours moyen dans l'eau de 0,6 mm. En recoupant les lignes obtenues on obtient ainsi la concentration locale du radiotraceur. La Siemens Biograph mCT intègre également un dispositif à temps de vol : lorsque le premier gamma est détecté, un compteur

mesurant le temps qui s'écoule avant la détection du deuxième gamma se déclenche, et connaissant la célérité de la lumière on peut affiner davantage la précision de la mesure de position.

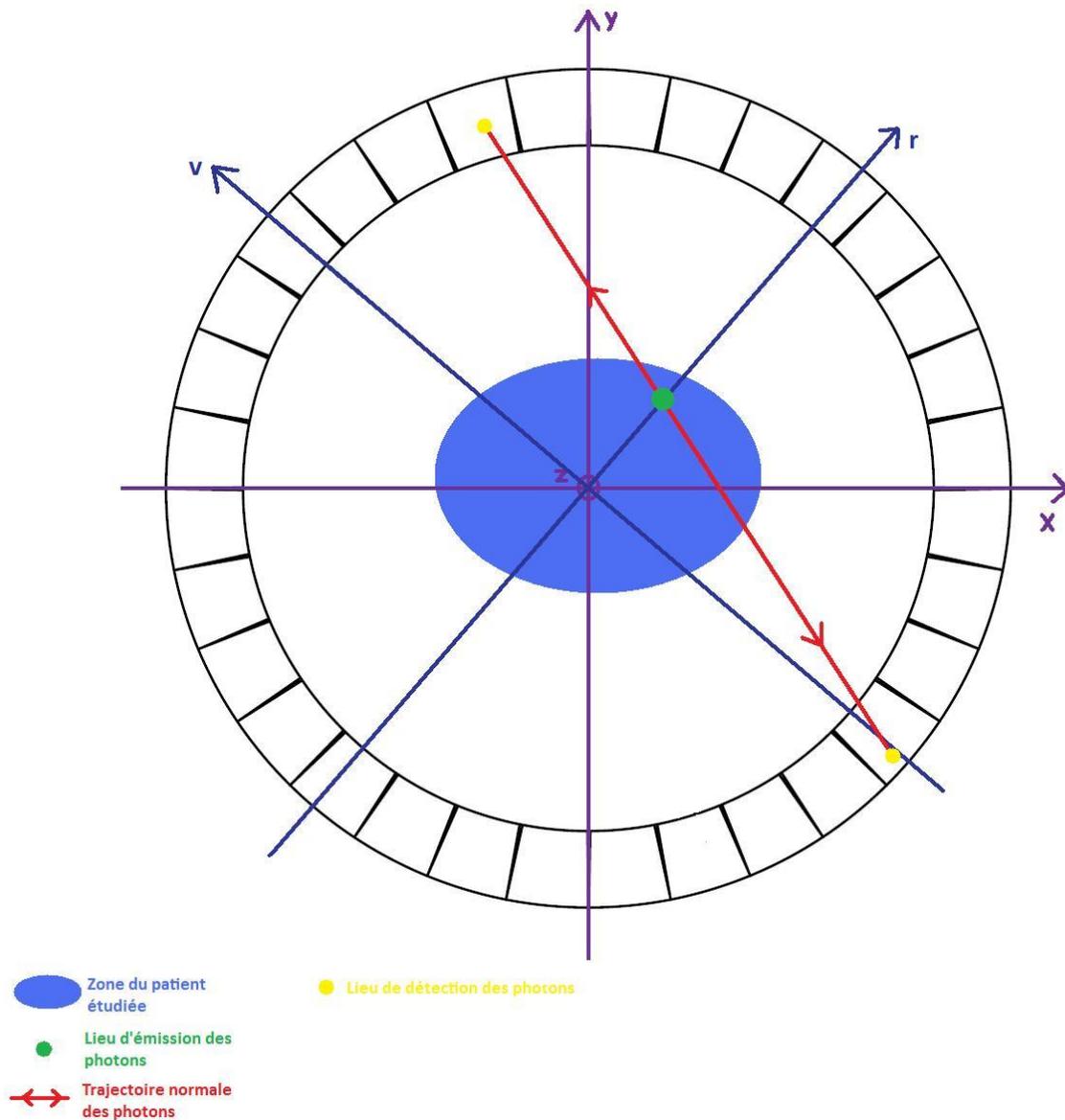


Figure 13 : Principe de fonctionnement de la TEP

Dans le cadre de la TEP, et parfois de la scintigraphie, le couplage avec un scanner permet d'identifier le type de tissu et de réaliser la carte des coefficients d'atténuation des gammas afférente (le flux de photon s'atténue en $e^{-\mu \cdot r}$, avec r la distance parcourue dans le milieu et μ le coefficient d'atténuation, celui-ci est par exemple très élevé pour le tissu osseux et très faible pour l'air contenu

par exemple dans les poumons ; ainsi à fixation égale il n'y aura pas la même activité détectée en fonction d'où proviennent les photons) afin de corriger l'image. Cela permet également de réaliser le repérage topographique des tissus. Pour illustrer ce dernier on peut faire une analogie avec le jeu « Où est Charlie ? » : l'image due au radiotraceur permet de voir uniquement Charlie en couleur sans son environnement tandis que l'image scanner permet de tout voir mais en noir et blanc. En fusionnant les deux on a donc Charlie en couleur se détachant de son environnement en noir et blanc, c'est-à-dire la zone hyperfixante (ou hypofixante) avec sa localisation anatomique.

c) Les détecteurs à scintillation

Historiquement, les détecteurs à scintillation ont été les premiers détecteurs utilisés, et demeurent encore aujourd'hui la technologie la plus courante, bien que leur remplacement progressif par des senseurs plus modernes (tels que les caméras à semi-conducteurs, comme les caméras CZT) soit en cours.

Le principe de fonctionnement de ces scintillateurs est donné en **figure 14** : un photon γ (1) pénètre dans le cristal et induit une excitation électronique provoquant un phénomène de fluorescence (2) (description de ce mécanisme avec l'exemple du NaI en **figure 15**). Le cristal se relaxe en émettant une cascade de photons, d'une énergie typique individuelle de 3 eV (3), qui sont ensuite collectés dans un tube photomultiplicateur. Ils induisent la production d'électrons par effet photoélectrique (4). A l'aide de dynodes avec des tensions accélératrices, une cascade d'électrons est produite (5), qui est collectée (6) et produit en sortie du tube un signal électrique suffisamment intense pour être exploité (7).

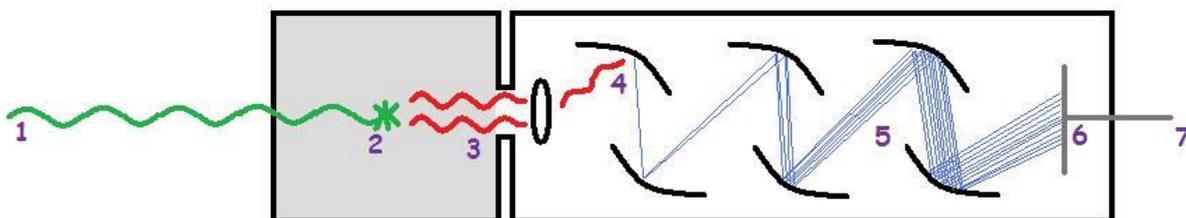


Figure 14 : Schéma de principe d'un photomultiplicateur

Le choix du cristal de scintillation se base sur des critères précis.

Le premier est la densité et le numéro atomique Z . En effet, le nombre de photons gamma détectables croît avec ceux-ci (effet photoélectrique proportionnel à Z^5 et effet Compton linéaire avec Z). La densité permet de surcroît de limiter la dissipation lumineuse, assurant ainsi une meilleure résolution spatiale. L'encombrement du détecteur en est également réduit.

Le second critère est le temps de décroissance. Celui-ci caractérise la durée du phénomène de fluorescence et donc la durée pendant laquelle le cristal ne peut pas détecter d'autre photon γ . Plus celle-ci est courte, plus il est possible de compter un nombre de coups important, augmentant ainsi la résolution temporelle.

Enfin le troisième critère est le rendement lumineux relatif, le cristal de NaI étant pris comme référence pour des raisons historiques. Il caractérise le nombre de photons réémis par scintillation en fonction de l'énergie absorbée. Plus ce rendement est élevé, plus la résolution en énergie du capteur sera grande.

Parfois un quatrième critère est pris en compte : la résistance du cristal à l'humidité. En effet, la plupart des cristaux utilisés étant ioniques, l'eau a tendance à les altérer, obligeant la mise en place de systèmes de protection, comme des atmosphères protectrices.

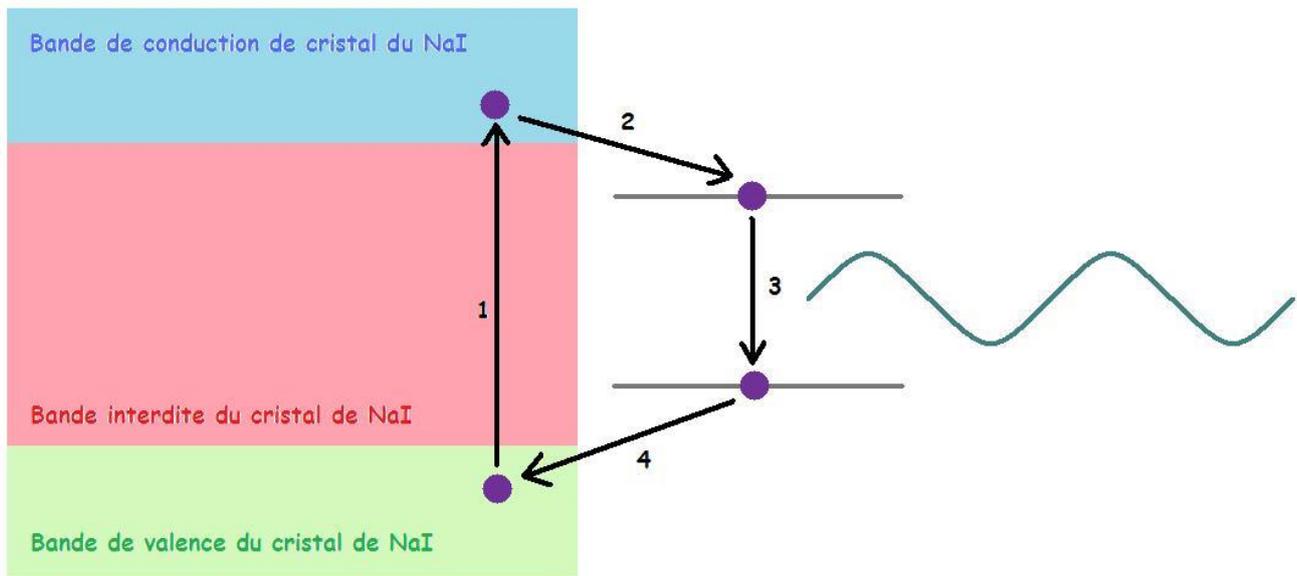


Figure 15 : Description du mécanisme de fluorescence d'un cristal de NaI dopé au thallium. Un photon γ excite des électrons du cristal de NaI de sa bande de valence à sa bande de conduction (1). Suit une désexcitation non radiative vers l'un des niveaux d'excitation du thallium (2). Le thallium se désexcite ensuite en émettant un photon d'une énergie typique de 3 eV (3). Enfin les électrons retournent à la bande de valence du cristal de NaI de manière non radiative (4).

Historiquement, le premier cristal utilisé est l'iodure de sodium (NaI) dopé au thallium. Ce cristal a été initialement choisi pour sa simplicité et sa grande facilité de fabrication, la bonne connaissance de ses caractéristiques physiques et son rendement lumineux élevé. Encore aujourd'hui il est le cristal largement prépondérant en scintigraphie, mais a été abandonné en TEP. En effet, l'efficacité de ce cristal décroît fortement lorsque l'énergie du rayon γ augmente, comme indiqué dans le [tableau 4](#), et obligeait de ce fait à augmenter l'épaisseur de cristal.

Energie du gamma incident	Rendement lumineux relatif du cristal de NaI
140 keV	1
160 keV	0.83
280 keV	0.38
370 keV	0.24
511 keV	0.14

Tableau 4 : Efficacité lumineuse d'un cristal de NaI en fonction de l'énergie du gamma ; l'énergie de 140 keV utilisée comme référence est celle du ^{99m}Tc, le radio-isotope le plus utilisé en scintigraphie.

La TEP s'est donc quant à elle orientée sur le choix d'autres cristaux, plus opérants à 511 keV. En effet, les contraintes géométriques liées à la taille nécessaire pour les cristaux de NaI auraient conduit à un appareillage excessivement volumineux et disposant d'un nombre restreint de cristaux, entraînant une baisse de la qualité de l'image. C'est dans cette optique initiale que les cristaux BGO et GSO sont apparus, qui, s'ils sont moins performants que les cristaux de NaI, ont une densité beaucoup plus élevée, assurant des détecteurs plus compacts (voir [tableau 5](#)).

Par ailleurs, le cadre d'usage des TEP, qui se veut être une technique d'imagerie de plus haute résolution spatiale et temporelle que la scintigraphie, nécessite l'emploi de cristaux avec un temps de décroissance beaucoup plus court que celui du NaI, BGO et GSO. Devant néanmoins toujours respecter des contraintes de dimensionnement, les recherches ont donc été orientées vers les cristaux à base de lanthanides, dopés avec des ions Ce³⁺, qui s'avèrent très performants, bien qu'extrêmement sensibles à l'humidité et difficiles à synthétiser.

Nom	Composition	Densité	Temps de décroissance (ns)	Rendement lumineux relatif
LSO	Oxyorthosilicate de lutécium	7,4	40	75%
LYSO	Oxyorthosilicate de lutécium et d'yttrium	7,1	41	84%
LPS	Pyrosilicate de lutécium	6,2	38	71%
LuAP	Aluminate de lutécium	8,3	18	27%
BGO	Germanate de bismuth	7,13	300	25%
GSO	Silicate de gadolinium	6,7	660	35%
NaI	Iodure de sodium	3,67	230	100% (référence)

Tableau 5 : Comparaison entre cristaux actuels avec dopage Ce³⁺ (en blanc) et d'ancienne génération (en bleu clair) ; la Siemens Biograph mCT utilise des cristaux de LSO

d) La reconstruction des images

A l'exception de la scintigraphie planaire qui ne permet d'obtenir que des images 2D (le détecteur restant fixe), la tomographie d'émission monophotonique et la TEP permettent d'obtenir des images tridimensionnelles avec le même procédé de reconstruction. Etymologiquement, tomographie vient du grec tomos qui signifie coupe et de graphia, écrire. En effet, la technique la plus répandue pour obtenir des images ne consiste non pas à créer des images volumiques directement, mais à superposer toutes les coupes obtenues selon un axe fixé, généralement l'axe z (axe cranio-caudal).

La technique consiste donc, à z fixé, à mesurer l'activité $f(x,y)$ (correspondant à l'objet à reconstruire) dans toutes les directions angulaires dans ce plan (angle θ variant de 0 à 2π). On effectue ensuite un changement de coordonnées pour passer dans l'espace de Radon (voir [figure 16](#)).

Par projection on obtient :

$$\begin{cases} r = x \cdot \cos\theta + y \cdot \sin\theta \\ v = -x \cdot \sin\theta + y \cdot \cos\theta \end{cases}$$

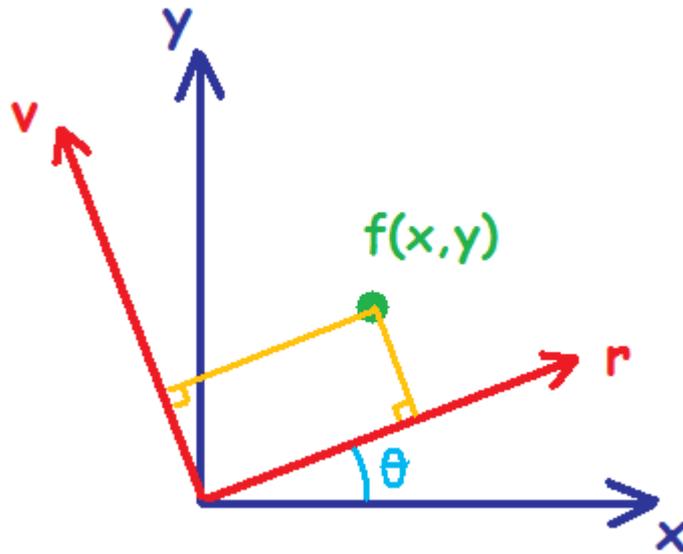


Figure 16 : Passage des coordonnées cartésiennes aux coordonnées de Radon

La transformée de Radon correspondante est donc (avec la fonction δ de Dirac) :

$$p_{\theta}(r) = \iint_{-\infty}^{+\infty} f(x, y) \cdot \delta(x \cdot \cos\theta + y \cdot \sin\theta - r) \cdot dx \cdot dy$$

Afin de calculer $f(x,y)$, l'objet à reconstruire recherché, il existe deux techniques. La première consiste à inverser analytiquement $p_{\theta}(r)$. Elle fournit une solution exacte, mais est très compliquée à mettre en œuvre car très gourmande en puissance de calcul. Il s'agit du type de reconstruction utilisée sur la TEP Siemens ECAT EXACT HR+. Dans notre cas, la technique utilisée est plus exactement la rétroprojection filtrée. Celle-ci se déroule en 4 étapes. Dans un premier temps, on réalise la transformée de Fourier $P(\rho, \theta)$ de chaque projection $p_{\theta}(r)$ à z fixé. On applique ensuite un filtrage de type filtre de Hann à $P(\rho, \theta)$ afin d'améliorer la résolution spatiale de l'image et limiter le bruit haute fréquence. On réalise ensuite la transformée de Fourier inverse du résultat obtenu, puis on obtient l'image reconstruite $f(x,y)$ en faisant la rétroprojection du résultat obtenu. Mathématiquement on obtient :

$$f(x, y) = \int_0^\pi p'(r, \theta) d\theta$$

Avec :

$$p'(r, \theta) = \int_{-\infty}^{+\infty} P(\rho, \theta) |\rho| w(\rho) e^{2i\pi\rho r} d\rho$$

Avec $|\rho| w(\rho)$ le filtre de Hann :

$$w(\rho) = 0,5 \cdot \left(1 + \cos\left(\pi \frac{\rho}{\rho_c}\right) \right) \text{ si } \rho < \rho_c$$

$$w(\rho) = 0 \text{ si } \rho \geq \rho_c$$

Où ρ_c est la fréquence de coupure du filtre de Hann (dans notre cas nous avons pris $\rho_c=0,5$).

Les images ont également été acquises avec un zoom x 2,5.

La seconde technique de reconstruction, utilisée sur la Siemens Biograph mCT/S 64, est la reconstruction dite itérative, représentée par l'équation matricielle (n représentant les dimensions de la matrice utilisée pour la reconstruction) :

$$\begin{bmatrix} p_1 \\ \vdots \\ p_n \end{bmatrix} = \begin{bmatrix} R_{1-1} & \cdots & R_{1-n} \\ \vdots & \ddots & \vdots \\ R_{n-1} & \cdots & R_{n-n} \end{bmatrix} \cdot \begin{bmatrix} f_1 \\ \vdots \\ f_n \end{bmatrix}, \text{ simplifiée en } p = R \cdot f$$

Pour chaque coupe (donc à z fixé), p est un vecteur représentant la projection de la mesure sur les détecteurs, R la matrice de l'opérateur de projection et f un vecteur lié à l'objet à reconstruire. p est connu puisqu'il s'agit de ce qui est mesuré sur le détecteur.

Quant à R, chacun de ses éléments vaut la probabilité pour qu'une émission produite dans un voxel i soit détecté dans le voxel j (voir [figure 17](#), un voxel étant un pixel à 3 dimensions). Il décrit donc la manière dont la projection est faite, en tenant compte de facteurs géométriques, physiques, mais

également de certains mouvements que peut effectuer le patient ainsi que de la carte des coefficients d'atténuation obtenue via le scanner. Ainsi pour retrouver f il faudrait inverser R , ce qui n'est pas possible compte-tenu de ses dimensions (matrice 400×400 pour la Siemens Biograph mCT). L'astuce de la méthode itérative est donc de partir d'un f choisi empiriquement, de calculer sa projection en lui appliquant R , et de la comparer au p mesuré. On applique ensuite un correctif à ce f initial, on réitère les étapes précédentes, et ainsi de suite jusqu'à ce que le p calculé soit proche du p mesuré, signifiant que le f choisi, et donc l'objet à reconstruire, est le bon.

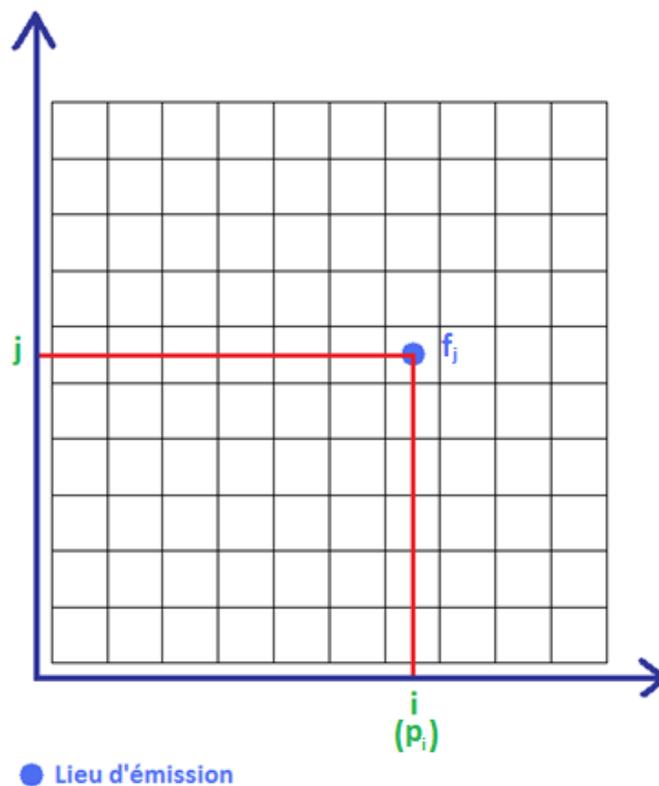


Figure 17 : Projection dans le voxel i d'un événement f_j issu du voxel j ; vue en 2 dimensions

L'évaluation et la mesure de chacun des trois facteurs de $p=R.f$ a connu de grandes améliorations. p étant la mesure, celle-ci a su pleinement profiter de l'évolution des détecteurs précédemment décrite.

R, quant à lui, contenant l'information sur la manière dont la mesure est réalisée et notamment sur les mouvements effectués par le patient, a récemment connu une nette avancée avec la possibilité offerte de mieux prendre en compte les conséquences de la respiration. En effet, sur un cycle respiratoire, les reins se déplacent par exemple de 12mm en moyenne et l'apex cardiaque de 6,7 mm avec une dissymétrie gauche/droite et une forte variabilité entre les patients. En intégrant dans R des données issues de mesures via un spiromètre ou des capteurs infrarouges il est possible d'améliorer la netteté des images. Ce procédé existe néanmoins depuis longtemps en scintigraphie myocardique où les mouvements du cœur sont pris en compte grâce à un électrocardiogramme. Néanmoins nous n'effectuerons pas ce type de correction dans notre étude, les mouvements respiratoires n'entraînant pas de déplacement important au niveau de la tête, qui est par ailleurs maintenue immobile par une contention douce pendant la durée de l'examen.

Enfin l'évolution de la qualité des modèles utilisés pour le choix initial de f a également permis de gagner en qualité et en rapidité. Plus le modèle de départ choisi est proche de la réalité, plus le nombre d'itérations nécessaire sera faible. Si cela permet de réduire le temps de calcul, cela améliore également la qualité de l'image, un nombre élevé d'itérations ayant tendance à amplifier le bruit haute fréquence. Cependant le nombre d'itérations n'est pas le seul paramètre à intervenir dans la qualité de l'image. On retrouve également le nombre de sous-ensembles et la FWHM du filtrage gaussien.

Un sous-ensemble est un regroupement plus ou moins important de plusieurs détecteurs de l'anneau, afin de les faire travailler ensemble et de les considérer lors de la reconstruction comme l'équivalent d'un seul détecteur. Plus le nombre de sous-ensembles est important, plus l'image sera de

bonne qualité, mais plus le temps de reconstruction sera long. Le choix du nombre de sous-ensembles consiste donc en un compromis entre qualité souhaitée et temps de reconstruction admissible.

Le filtrage gaussien intervient en dernière étape et est caractérisé par sa FWHM. Son but est de lisser les images, notamment en atténuant les hautes fréquences de comptage tout en préservant les basses fréquences (détails). Une faible FWHM entraîne une forte pixellisation de l'image, la rendant difficilement lisible, et a contrario une FWHM trop élevée détruit les détails, donnant une image lissée mais floue.

Pour cette étude, notre choix s'est porté sur une reconstruction comportant 12 itérations avec 21 sous-ensembles et une FWHM à 2 mm. Les images ont été acquises avec un zoom x 3.

e) **Le traceur utilisé : la [¹¹C]-diprénorphine**

Nos études ont utilisé de la [¹¹C]-diprénorphine comme traceur du système opioïde. Il s'agit d'un antagoniste non sélectif du système opioïde, disposant d'une affinité très élevée, supérieure à celle des ligands endogènes, pour les récepteurs μ , δ et κ (104) (voir [Tableau 1](#)).

Son usage chez l'humain est exclusivement réservé à l'imagerie, son usage thérapeutique étant quant à lui réservé à la médecine vétérinaire chez les gros mammifères (105). En imagerie humaine, les doses injectées sont très faibles (< 80 μ g) (106), et ne rentrent ainsi pas en concurrence avec les ligands endogènes. Ainsi une hausse de sa fixation traduit une baisse de l'activité endogène du système opioïde. Son marquage au carbone 11 est réalisé au Cermep sur un cyclotron IBA Cyclone 18/9 MeV.

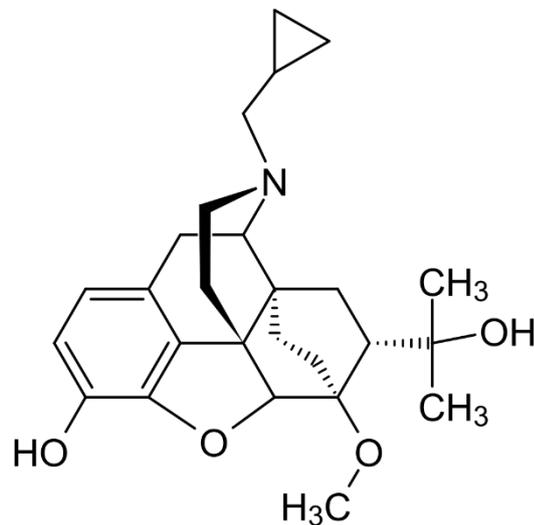


Figure 18 : Structure de la diprénorphine

IV. Techniques mises en œuvre

1) Rappel du protocole expérimental

Comme expliqué précédemment, l'objectif de nos deux études sera d'étudier l'addiction au sport et l'anorexie mentale chez les femmes avec notamment les implications fonctionnelles du système opioïde dans ce phénomène, tant au niveau central que périphérique.

Cette étude est donc une étude comparative entre deux fois deux groupes de femmes. Le premier est composé de 15 femmes sans troubles du comportement alimentaire et sédentaires, servant de groupe témoin. Le deuxième groupe comporte 18 sportives présentant une addiction au sport évaluée par questionnaire. Le second ensemble de groupes issu de l'étude de l'anorexie mentale, comporte des femmes suivies au CHU de Saint-Étienne pour anorexie mentale et est subdivisé en 2 sous-groupes comportant respectivement 17 et 15 patientes : le premier avec des femmes en période d'anorexie mentale et le second avec des femmes en phase de reprise de poids. Lors de cette seconde étude, un groupe témoin comportant 15 personnes a également été constitué. Les critères de sélection pour chacun de ces groupes sont détaillés dans les articles afférents à chaque étude.

Ces groupes sont comparés via un ensemble de mesures réalisées sur 2 visites. Au cours de la première, après examen médical visant à valider ou infirmer l'inclusion et classer la personne dans un des groupes, un ensemble de questionnaires est transmis à la patiente. Ils visent à évaluer et quantifier différents critères. L'activité physique est évaluée via un questionnaire MOSPA (107). Le profil psychologique est déterminé par des questionnaires EDE (108), EDI (109,110), SCL-90-R (111,112), DEBQ (113), PDQ 4 plus (114) et un test des silhouettes. L'addiction au sport est évaluée par un

questionnaire EDS-R (115,116). Un questionnaire d'enquête alimentaire à remplir sur 4 jours est également remis, tout comme un questionnaire sur la sensation de faim. Pour les personnes issues de l'étude sur l'addiction au sport, un dispositif de mesure de l'activité physique et du rythme cardiaque est également posé sur l'abdomen pour une durée de 4 jours, avec pour consigne de respecter normalement leur mode de vie habituel sur cette période.

La deuxième visite quant à elle comporte un ensemble de mesures morphologiques, physiologiques et métaboliques. La composition corporelle (eau, masse grasse, masse maigre et masse osseuse) et sa répartition sont mesurées par impédancemétrie et densitométrie en corps entier. Le métabolisme de base est calculé par calorimétrie indirecte. Un ensemble de prises de sang réparties sur 24 heures est réalisé afin de quantifier un ensemble de constantes dont une numération de la formule sanguine et plaquettaire, un ionogramme sanguin, un bilan enzymatique (aspartate amino transférase ASAT, alanine amino transférase ALAT, gamma glutamyl transférase GGT et phosphatases alcalines PAL), un bilan métabolique (cholestérol total, triglycérides, lipoprotéines de haute densité HDL et lipoprotéines de basse densité LDL), des dosages de protéines spécifiques (protéine C réactive, albumine et préalbumine), un bilan hormonal (25 hydroxyvitamine D, hormone lutéinisante LH, la thyroestimuline TSH, triiodothyronine T3 libre, thyroxine T4 libre, parathormone PTH, hormone folliculo-stimulante FSH, testostérone, testostérone-œstradiol binding globulin SHBG/TeBG, insulin-like growth factor 1 IGF1, déhydroépiandrostérone sulfate SDHEA), les métanéphrines plasmatiques libres (normétadrénaline, métadrénaline), un dosage des vitamines B9 (folates sériques) et B12 ainsi que les cycles sur 24 heures de la cortisol, de la prolactine, des cross laps, de l'hormone de croissance (GH), de l'adrénocorticotrophine (ACTH), de l'ostéocalcine et de la leptine. Des dosages des enképhalines, dynorphines et de la β -endorphine sont également réalisés. Un dosage de la β -HCG est également réalisé afin d'attester que la personne n'est pas enceinte. Enfin

au cours de cette dernière visite une imagerie anatomique IRM cérébrale suivie d'une TEP/TDM à la [¹¹C]-diprénorphine est réalisée. L'ensemble de ces examens se déroule au service d'Endocrinologie du CHU Nord Saint-Etienne, à l'exception de l'IRM et de la TEP/TDM qui se déroulent au CERMEP à Lyon.

2) La calorimétrie indirecte

Au cours de ce protocole une calorimétrie indirecte en circuit ouvert est réalisée sur un appareillage Quark RMR® (Cosmed Ltd). Le but de cet examen est de mesurer le métabolisme de base de l'organisme. Elle est réalisée au repos, sur des personnes à jeun depuis 12 heures. Cette technique est actuellement la plus employée, en alternative à des méthodes telles que la calorimétrie directe ou l'eau doublement marquée qui sont difficiles et coûteuses à mettre en œuvre.

Son principe de fonctionnement est le suivant. Après avoir calibré l'appareil (et donc déterminé la composition en dioxygène et dioxyde de carbone de l'atmosphère), la tête du patient est placée sous une cloche étanche en plexiglas doublée d'une jupe plastique souple d'étanchéité. De la cloche part un tube souple relié au calorimètre. Deux capteurs (un paramagnétique pour le dioxygène et un infrarouge pour le dioxyde de carbone) mesurent la composition de l'air expiré. Une turbine assure le contrôle du débit d'air entrant (et donc sortant) de la cloche. En faisant le différentiel entre la composition de l'air qui rentre dans la cloche (connue grâce à la calibration initiale) et celle de l'air expiré, on détermine directement la quantité de dioxyde de carbone produite par la respiration (VCO_2 en L/min). On détermine ensuite la dépense d'énergie au repos (DER en kJ/min) par l'équation de Weir :

$$DER = 4,63.VCO_2 + 16,49.\frac{VCO_2}{RER}$$

RER est le rapport d'échange respiratoire. Il est le rapport entre la quantité de CO_2 produite (VCO_2 en L/min) et la quantité d' O_2 consommée (VO_2 en L/min) au niveau des poumons :

$$RER = \frac{VCO_2}{VO_2}$$

A partir de la table de respiration sans protides, il est également possible de déterminer si l'énergie produite vient de la consommation de lipides ou de glucides. En effet, il faut 6 molécules de dioxygène pour métaboliser une molécule de glucose (glycolyse), contre par exemple 80 pour dégrader une molécule lipidique (lipolyse) telle que la trioléine (un lipide de la famille des triglycérides, que l'on retrouve notamment dans les adipocytes) :

$$\text{Consommation glucides}(g/min) = 4,585.VCO_2 - 3,226.VO_2$$

$$\text{Consommation lipides}(g/min) = 1,695.VO_2 - 1,701.VCO_2$$

Les données ainsi obtenues seront utiles afin de comparer les sportives des témoins sur le plan de la dénutrition. En effet, en cas de dénutrition (relative ou absolue), les valeurs attendues pour le métabolisme de base devraient être inférieure à la normale.

3) La bioimpédancemétrie

Au cours de ce protocole, une mesure de bioimpédance est réalisée à l'aide d'un impédancemètre mBCA 515 (Seca GmbH&Co. KG.). Le but de cet examen est de mesurer un ensemble de paramètres physiologiques comprenant la quantité de masse grasse et de masse maigre, en absolu et en fraction, la quantité d'eau dans l'organisme, qu'elle soit extracellulaire ou intracellulaire, ainsi que l'angle de phase, qui reflète le métabolisme membranaire cellulaire.

Le principe de fonctionnement d'un impédancemètre part du constat suivant : tous les tissus du corps humain n'ont pas la même conductivité électrique. Certains sont isolants, comme la peau ou le tissu adipeux, et d'autres sont de bons conducteurs, comme les muscles ou certains fluides tels que le liquide cérébro-spinal. L'objectif d'une mesure de bioimpédance est donc de déterminer la composition corporelle en faisant circuler un courant électrique (de 100 μ A pour notre appareil) à différentes fréquences (de 1 kHz à 1 MHz dans notre cas) et de mesurer l'impédance, qui est différente selon le type de tissu traversé. L'examen est réalisé après que le patient soit allé uriner afin de ne pas polluer la mesure, l'urine étant une bonne conductrice électrique.

Pour ce faire, notre appareil dispose d'électrodes fixes sur lesquelles le patient vient positionner ses pieds et ses mains (un par électrode). L'impédance est ensuite mesurée en effectuant des balayages sur toutes les fréquences entre toutes les électrodes 2 à 2, jouant alternativement un rôle d'émetteur ou de récepteur.

La distinction entre eau intracellulaire et eau extracellulaire est réalisée de la manière suivante : le cytoplasme d'une cellule est conducteur, tout comme l'environnement de la cellule. La

membrane cellulaire quant à elle, comportant une bicouche phospholipidique, est isolante. Lorsqu'un courant électrique à basse fréquence arrive sur la cellule, la membrane va induire un phénomène capacitif avec accumulation de charges en surface (écranage d'électrons), empêchant la circulation du courant électrique au travers de la cellule. Avec les courants à basse fréquence on ne mesure donc que la quantité d'eau présente à l'extérieur des cellules. Les courants haute fréquence quant à eux n'induisent pas d'effet capacitif, et peuvent traverser les cellules par leurs canaux ioniques. Ils mesurent donc toute l'eau présente dans l'organisme. En faisant la différence avec le résultat obtenu avec les basses fréquences, on obtient la quantité d'eau intracellulaire. De la même manière il est possible de distinguer le muscle de la graisse : le tissu adipeux contenant moins d'eau que la masse maigre, celui-ci sera moins conducteur. Le modèle utilisé pour mesurer l'impédance Z d'un tissu est donné par l'équation de Cole-Cole :

$$Z = \left(\frac{R_e}{R_e + R_i} \right) \cdot \left(R_i + \frac{R_e}{1 + (2\pi j f C (R_e + R_i)^\alpha)} \right)$$

Avec R_e la résistance électrique extracellulaire (en Ω), R_i la résistance électrique intracellulaire (en Ω), f la fréquence du courant électrique (en Hz), C la capacité électrique globale (en Farad) et α l'angle de phase (défini ci-dessous). Cependant ce modèle est principalement valable pour des masses grasses de 15% à 30%, les valeurs se situant en-dehors de cette plage ayant tendance à diverger. Pour les patientes souffrant d'anorexie mentale et les sportives l'examen de référence sera donc la DEXA (détaillée dans le chapitre suivant).

Nous allons également utiliser la notion d'angle de phase pour quantifier le dynamisme du métabolisme au niveau de la membrane cellulaire. En effet, lorsque les cellules sont globalement

altérées, leurs membranes deviennent poreuses et perdent de leur caractère isolant. Il en va de même en cas de dénutrition. On la définit comme (en °) :

$$\alpha = \arctan\left(\frac{\text{Réactance}}{\text{Résistance}}\right)$$

Avec la réactance en Ω :

$$X = \frac{1}{2\pi fC}$$

Où f est la fréquence du courant électrique (en Hz) et C la capacité électrique de la membrane cellulaire (en farad). La résistance quant à elle représente la résistance électrique globale de la personne en Ω . Un angle de phase élevé indique donc une membrane cellulaire en bon état, là où en cas de dénutrition cet angle de phase a tendance à diminuer.

4) La densitométrie par DEXA

Afin de compléter la mesure d'impédancemétrie, un examen de densitométrie par DEXA (Dual energy X-ray absorptiometry ; absorptiométrie biphotonique à rayons X), est également réalisé. Cet examen est complémentaire de l'impédancemétrie au sens où, s'il s'agit d'une technique plus précise quant à la mesure de la quantité et de la répartition de la masse grasse et de la masse maigre, elle permet également d'évaluer, contrairement à l'impédancemétrie, la composition et la densité minérale osseuse (CMO et DMO). Néanmoins, elle ne permet pas comme l'impédancemétrie d'évaluer la composition en eau de l'organisme, et donc ne permet pas des mesures d'hydratation ou d'angle de phase. L'appareil que nous avons utilisé est un Luna iDXA™ (GE Healthcare).

Cette technique utilise la différence d'absorption des rayons X en fonction du type de tissu rencontré. En effet, l'atténuation de l'intensité lumineuse I des rayons X suit la loi de Beer-Lambert :

$$I = I_0 \cdot e^{-\mu \cdot L}$$

Avec I_0 l'intensité lumineuse initiale, L l'épaisseur de matière traversée et μ le coefficient d'atténuation fonction du type de tissu traversé et de l'énergie du rayonnement incident. Ne pouvant connaître L directement, l'idée du DEXA est d'utiliser 2 rayonnements X d'énergies différentes (40 keV et 100 keV), et, connaissant I et I_0 , résoudre le système de 2 équations à 2 inconnues afin de déterminer μ et L . Il est ensuite possible de déterminer quel était le type de tissu rencontré (voir [tableau 7](#)) et sa quantité.

Type de tissu Énergie des X	Air	Eau	Muscle	Tissu adipeux	Os (paroi corticale)
40 keV	0,000291	0,2629	0,274	0,2155	0,8397
100 keV	0,000185	0,1706	0,176	0,1543	0,2779

Tableau 6 : Tableau des coefficients d'atténuation linéaire μ (en cm^{-1}) en fonction du tissu et de l'énergie des rayons X

L'examen de densitométrie consiste à faire allonger le patient sur une table comportant le détecteur de rayons X, et à faire circuler au-dessus de lui selon l'axe cranio-caudal le tube à rayons X. Deux examens supplémentaires sont effectués sur le col du fémur et le rachis lombaire afin d'évaluer précisément la composition minérale osseuse. L'examen dure 7 minutes en corps entier, 1 minute en rachis lombaire et 1 minute pour le col du fémur, avec une dose efficace totale d'environ 300 μSv .

5) Les dosages d'opioïdes en circulation par ELISA

Dans notre protocole, des prélèvements sanguins sont réalisés notamment afin de réaliser des dosages d'enképhaline, de dynorphine A et de β -endorphine. Ces dosages sont réalisés par ELISA sur du plasma collecté à 8h00 et 20h00 et stocké en sérothèque.

L'ELISA (Enzyme Linked ImmunoSorbent Assay) est une technique d'immunologie permettant de réaliser des dosages d'anticorps. Ce type de dosage se déroule en 4 étapes (voir [Figure 19](#)).

La première (facultative, certains kits étant déjà pré-enduits) consiste à enduire le fond des puits de dosage avec l'antigène de l'anticorps à doser. Cette étape nécessite une incubation d'une nuit au cours de laquelle l'antigène se fixe de manière électrostatique au fond des puits ; l'excès étant retiré ensuite par un lavage avec une solution tampon.

La deuxième étape consiste à fixer l'anticorps à doser sur ces antigènes. Cela nécessite une étape de dilution du plasma sanguin avant d'en déposer une quantité précise dans les puits à l'aide d'une micropipette avant une période d'incubation de 2 heures. Les mesures ont été réalisées en duplicata, c'est-à-dire que l'échantillon est déposé dans deux puits distincts afin d'améliorer la qualité de la mesure, la valeur retenue étant la moyenne des 2 résultats. Par ailleurs, 2 colonnes de puits sont également utilisées afin de permettre la calibration du lecteur de plaque. En lieu et place du plasma sanguin, il est mis dans ces puits une solution contenant une quantité connue d'anticorps, avec un ensemble de dilutions afin de couvrir toute la gamme de mesure. Une fois l'incubation terminée, la plaque est lavée avec une solution tampon afin d'enlever la part des anticorps non liée aux antigènes.

La troisième étape consiste à rajouter les anticorps de détection dans les puits. Ceux-ci se fixent spécifiquement aux anticorps à doser (eux-mêmes reliés au puits via l'antigène initial). Une incubation est ensuite nécessaire, avant de laver de nouveau la plaque avec la solution tampon.

La dernière étape consiste à rajouter dans ces puits une solution révélatrice qui va donner une coloration aux puits, proportionnelle (ou inversement proportionnelle dans certains cas) à la quantité d'anticorps de détection (et donc d'anticorps à doser) présente. La plaque est ensuite lue dans un lecteur optique. Connaissant l'échelle colorimétrique grâce aux puits de calibration dont la quantité d'anticorps présents est connue, il est possible d'obtenir la concentration en anticorps à doser dans chaque puits.

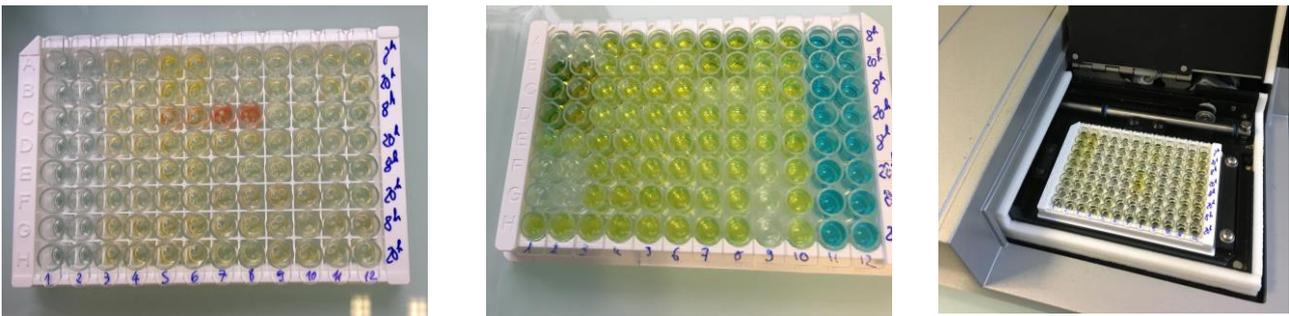


Figure 19 : Plaque d'analyse ELISA ; à gauche plaque après ajout de l'échantillon à doser (les colonnes 1 et 2 étant celles attribuées à la calibration), au centre plaque après l'ajout de l'anticorps de détection (colonnes en bleu) et après l'ajout du révélateur (colonnes en jaune), à droite lecteur de plaque

Les kits utilisés étaient les suivants :

*Enkephaline : FineTest, Wuhan Fine Biotech Co, Ltd ; gamme : 0,156-10 ng/mL, sensibilité <0,094 ng/mL.

* β -endorphine : FineTest, Wuhan Fine Biotech Co, Ltd ; gamme : 15,625-1000 pg/mL, sensibilité <9,375 pg/mL

*Dynorphine A : RayBio, RayBiotech[®] ; gamme : 0,1-1000 ng/mL, sensibilité <0,3 ng/mL

6) Les questionnaires

Au cours de ce protocole un ensemble de questionnaire est posé aux volontaires, afin de déterminer leur profil psychologique, leur comportement alimentaire et leur addiction au sport.

a) Détermination du profil psychologique

Le profil psychologique est évalué par des questionnaires SCL-90-R (Symptom Checklist 90 revised) et PDQ 4 plus (Personality Diagnostic Questionnaire).

Le questionnaire SCL-90-R, comportant 90 questions évaluées sur une échelle de 5 de 'pas du tout' à 'extrêmement', sert à évaluer la personnalité suivant 9 critères principaux :

- La somatisation : La capacité de manifestation sous forme physique de troubles psychiques, tels que des troubles cardiovasculaires, respiratoires, digestifs.
- Les troubles obsessionnels compulsifs : La propension à développer des obsessions (pensées envahissantes générant peur, appréhension...) ou des compulsions (actes répétés, ritualisés ayant pour effet de faire diminuer la peur, l'appréhension...).
- Les traits sensitifs : L'image que la personne a d'elle-même comparativement aux autres, avec le degré de dévalorisation, le sentiment d'être inadapté ou les gênes lors d'interactions avec d'autres personnes.
- La dépression : La présence de symptômes dépressifs, tels que la dysphorie, la perte de motivation, d'énergie, les pensées suicidaires ou la perte d'intérêt.
- L'anxiété : La tendance à être nerveux, tendu ou à subir des moments de peur voire de panique.

- L'hostilité : La prédisposition à la colère, l'agressivité ou la rancune.
- L'anxiété phobique : La présence d'une peur persistante, injustifiée et disproportionnée vis-à-vis d'un animal, d'un lieu, d'une personne ou d'une situation, avec apparition de comportements d'évitement.
- Les idéations paranoïaques : Conviction d'être persécuté, traité injustement ou menacé, sans fondement.
- Traits psychotiques : Apparition de troubles comportementaux se traduisant par des comportements inadaptés ou d'isolement, de retrait vis-à-vis des autres, avec possibles hallucinations.

Le questionnaire PDQ 4 plus, évalué sur 99 propositions auxquelles le volontaire doit répondre vrai ou faux permet un éventuel classement catégoriel de la personnalité du patient selon 12 troubles :

- Personnalité paranoïaque : Interprétation malveillante des intentions et attitudes des autres personnes, méfiance permanente, sensation persistante d'être menacé. Image généralement hautement valorisée de soi-même. Attitude pouvant être agressive et méprisante envers autrui.
- Personnalité histrionique : Besoin incessant de l'attention des autres, envie de séduire répondant à une image dégradée de soi-même.
- Personnalité antisociale : Comportement impulsif et très souvent violent envers les autres (très rarement envers elle-même), tendance à la prédation, la domination, sans ressentir de la culpabilité ou de l'angoisse. Pas de tendance dépressive, avec une émotivité sévèrement diminuée.
- Personnalité obsessionnelle compulsive : Besoin continu de tout contrôler, y compris ses propres sentiments, avec une psychorigidité et une absence de confiance en autrui.

- Personnalité négativiste (ou passive agressive) : Tendance à l'évitement du travail, à le bâcler, le reporter ou à ne pas le faire. Ne supporte pas l'autorité, ni les remarques/suggestions qui lui sont faites.
- Personnalité schizoïde : Personnalité froide voire glaciale, solitaire avec une apparente absence d'émotions. Personne très constante dans cette attitude (pas de saute d'humeur) et ayant généralement une image dégradée d'elle-même.
- Personnalité narcissique : Personnalité à l'ego surdimensionné, ayant une très haute et exagérée idée d'elle-même. L'arrogance, le mépris et l'absence d'empathie pour les autres qu'elle peut voir comme ses instruments la caractérise. Il s'agit là encore d'une personnalité très constante, invariable dans cette attitude.
- Personnalité évitante : Peur de l'échec permanente associée à une image dégradée de soi, conduisant à l'isolement, la solitude et à la fuite de ses propres sentiments. Ses relations avec les autres sont freinées par une timidité maladive. Il peut avoir tendance à se réfugier dans un monde imaginaire.
- Personnalité dépressive : Personnalité présentant des traits dépressifs, avec une perte de motivation, d'intérêt, de goût pour la vie, avec une image dégradée de soi, de l'anxiété et un repli sur soi.
- Personnalité schizotypique : Personne présentant un comportement excentrique avec des croyances dans le surnaturel (morts-vivants, magie...), pouvant penser posséder des dons particuliers (télépathie, pouvoirs...). Tendance à fuir les autres de peur d'être incompris. Humeur pouvant être très fluctuante.
- Personnalité borderline : Incapacité à contrôler ses sentiments, conduisant à une humeur très changeante, pouvant passer d'un état à son contraire, avec une forte impulsivité, de l'anxiété et une

irritabilité importante. Image d'elle-même très dégradée pouvant conduire également à des actes auto-agressifs.

- Personnalité dépendante: Personnalité incapable de décider par elle-même, la rendant dépendante des autres jusqu'à la soumission, avec une peur du changement, de l'abandon. Personnalité anxieuse avec une mauvaise opinion d'elle-même.

Ce questionnaire présente également 6 questions servant à déterminer la sincérité des réponses du volontaire et donc la validité du questionnaire.

b) Évaluation des troubles du comportement alimentaire

La relation qu'entretient la volontaire avec la nourriture et son corps sera évaluée par des questionnaires EDE (Eating Disorder Examination), EDI (Eating Disorder Inventory), DEBQ (Dutch Eating Behaviour Questionnaire) et un test des silhouettes.

Le questionnaire EDE évalue 4 axes principaux via 28 questions évaluées de 0 à 6 (0 correspondant à aucun jour sur la période étudiée et 6 correspondant à tous les jours) :

- La restriction : La peur de manger, de la nourriture, l'évitement de la nourriture, l'envie d'avoir l'estomac vide et suivi de règles diététiques.
- Préoccupation par la nourriture : Peur de trop manger, des calories, de manger en public, culpabilité vis-à-vis de manger.
- Préoccupation par la silhouette : Recherche d'un ventre plat, importance de la silhouette, peur de prendre du poids, insatisfaction de ses formes, impression d'être grosse, peur de voir ou de montrer son corps.
- Préoccupation par le poids : Importance du poids, recherche d'un poids particulier, obligation de se peser fréquemment, envie de perdre du poids.

Le questionnaire EDI, comportant 64 questions (évaluées de 0 à 5, 0 correspondant à jamais et 5 à toujours), quant à lui servira à soupçonner une éventuelle anorexie mentale, une boulimie ou d'autres troubles sévères du comportement alimentaire. Il se focalise sur :

- Recherche de la minceur : Préoccupation excessive vis-à-vis du poids, peur de la prise de poids et suivi de règles diététiques strictes.

- Boulimie : Présence d'épisodes de prise compulsive de nourriture potentiellement suivis de vomissements volontaires, prise de diurétiques ou de laxatifs.
- Insatisfaction de son corps : Préoccupation excessive vis-à-vis de son apparence physique.
- Inanité : Sentiment d'être inutile, inadapté, sans contrôle sur sa vie avec une sensation d'insécurité.
- Perfectionnisme : Recherche permanente et compulsive d'un idéal, de la perfection, avec insatisfaction en cas de non réalisation des critères.
- Méfiance envers les autres : Incapacité de nouer des liens de proximité avec les autres, peur d'être proche.
- Conscience de soi : Capacité à distinguer sensations et sentiments, tels que la faim et l'envie de manger.
- Peur de grandir : Envie de rester en enfance, peur d'avoir des responsabilités, des charges d'adulte.

Le questionnaire DEBQ quant à lui apporte une évaluation en 33 questions (appréciées de 1 à 5, 1 correspondant à jamais et 5 à toujours) sur 3 aspects de l'alimentation :

- La restriction cognitive : Réduction des quantités ingérées, sélection de certains aliments (allégés, sans sucre...), contrôle strict du poids.
- L'alimentation émotionnelle : Fort désir ou disparition du désir de manger face à une situation de stress, de dépression, de solitude ou d'ennui. Lien entre état psychique et alimentation.
- L'externalité : Capacité à se contrôler, résistance à la tentation de manger face à un stimulus externe tel qu'une odeur agréable, un plat appétissant ou en voyant d'autres personnes manger.

Enfin, le questionnaire des silhouettes, demandant de répondre à 5 questions, permet de compléter plus précisément l'image que la patiente a de son physique.

c) Les questionnaires d'addiction

L'addiction au sport et sa sévérité seront évaluées par un questionnaire EDS-R (Exercise Dependence Scale-Revised). Il s'agit d'un ensemble de 21 questions gradées de 1 à 6 (1 correspondant à jamais et 6 à toujours).

Plusieurs questionnaires seront également soumis aux volontaires afin de vérifier la présence de comorbidités addictives, qu'elles soient avec ou sans substance.

Un dépistage complémentaire du risque de présenter un trouble du comportement alimentaire est également validé par un questionnaire EAT-26 (Eating Attitudes Test), en 26 questions évaluées selon 6 niveaux, de 'Toujours' à 'Jamais'.

Le degré d'addiction à la cigarette, le cas échéant, est déterminé par un questionnaire de Fagerström en 6 questions.

L'addiction à l'alcool sera évaluée par un questionnaire AUDIT (Alcohol Use Disorders Test) en 10 questions associées à la fréquence de présence de certains comportements liés à l'alcool.

Un questionnaire CAST (Cannabis Abuse Screening Test) permettra d'attester la présence d'une éventuelle addiction au cannabis en 6 questions évaluées en 5 niveaux, de 'Jamais' à 'Toujours'. Il complète un questionnaire DAST 10 (Drug Abuse Screening Test) qui évalue en 10 questions dichotomiques la présence d'une dépendance à des drogues/médicaments en général.

La présence d'une addiction au jeu est évaluée par un questionnaire ICJE (Indice Canadien du Jeu Excessif), en 9 questions gradées de 0 à 4, 0 correspondant à 'Jamais' et 4 à 'Presque toujours'.

Enfin l'estime que la personne a d'elle-même est mesurée par une échelle de Rosenberg, en 10 questions évaluées en 4 degrés de 'Tout à fait d'accord' à 'Tout à fait en désaccord'.

7) L'évaluation du niveau d'activité physique

Le niveau d'activité physique moyen quotidien des volontaires sera évalué de 2 manières : dans un premier temps par un questionnaire MOSPA (Monica Optional Study of Physical Activity), et dans un second temps par la pose d'un enregistreur ECG/accéléromètre sur 4 jours.

Le questionnaire MOSPA, permet d'évaluer, sur une période d'un an, la dépense d'énergie quotidienne moyenne de la personne en s'intéressant à 4 grands volets. Le premier sert à évaluer la dépense énergétique due à ses activités professionnelles, selon le type d'emploi, sa durée ou le type de tâches réalisées (bureau, soulever des objets...). La deuxième partie prend en compte la dépense due aux trajets allers-retours pour se rendre au travail ou faire des courses, notamment si ceux-ci sont réalisés à pied ou à vélo. La troisième partie s'intéresse à la marche réalisée pour le plaisir, ainsi qu'à la dépense énergétique liée aux tâches ménagères. Enfin, la quatrième partie considère la dépense énergétique générée par les activités sportives à part entière.

L'enregistreur quant à lui, porté en permanence par la patiente sur 4 jours (nuits comprises) évalue de manière précise sur cette période différents paramètres de l'activité physique. Pour notre étude, nous avons employé un Actiheart© (CamNtech Ltd). Il s'agit d'un petit boîtier d'une dizaine de grammes se fixant au niveau de la poitrine par 2 électrodes (à renouveler quotidiennement sur une peau lavée et dégraissée au préalable), et réalisant conjointement une mesure d'accélérométrie (niveau d'activité) et un électrocardiogramme (afin de connaître le rythme cardiaque). A l'issue de cette mesure, plusieurs résultats sont obtenus. Le premier est le REE (Resting Energy Expenditure ; en kCal) correspondant à la dépense énergétique au repos (sans aucune activité physique), fournissant un complément à la mesure de calorimétrie indirecte. Le second est l'AEE (Activity Energy

Expenditure ; en kCal), correspondant à l'énergie dépensée à cause de l'activité physique (quelle que soit sa nature ou son intensité). Le troisième est le DIT (Diet Induced Thermogenesis ; en kCal), correspondant à l'énergie utilisée par l'organisme pour la digestion et le stockage de la nourriture, ainsi que celle dépensée dans la graisse brune pour produire de la chaleur. La somme de REE, AEE et du DIT donne le TEE (Total Energy Expenditure) correspondant à la dépense énergétique quotidienne moyenne de la patiente. En effectuant le ratio TEE/REE, on obtient le PAL (Physical Activity Level) qui sert à quantifier le niveau d'activité physique de la personne : entre 1 et 1.4 elle est sédentaire, entre 1.4 et 1.6 elle est faiblement active, entre 1.6 et 1.9 elle est active et entre 1.9 et 2.5 elle est très active. On réalise également une classification MET (Multiples of REE) afin de voir le temps passé en fonction de 6 niveaux d'activités : entre 1 et 1.5xREE, entre 1.5 et 2xREE, entre 2 et 2.5xREE, entre 2.5 et 3xREE, entre 3 et 6xREE et enfin au-delà de 6xREE. Typiquement une promenade à cheval requiert 2.3xREE, marcher à 5 km/h 3.3xREE, fendre du bois 4.9xREE, nager dynamiquement 7xREE ou faire du squash 12.1xREE.

Ces dépenses énergétiques seront mises en regard des apports quotidiens en énergie obtenus via un questionnaire d'enquête alimentaire à remplir sur 4 jours également (sur la même période que le port de l'Actiheart).

Le couplage de ce questionnaire d'enquête alimentaire et des données d'Actiheart avec les questionnaires d'évaluation des TCA, ainsi qu'avec les données d'impédancemétrie, de densitométrie et de calorimétrie indirecte permettra au final de fournir une large couverture du volet dénutrition, entre autres concernant la distinction entre dénutrition relative et dénutrition absolue.

8) Analyse voxel à voxel sous SPM

Les images acquises par IRM et TEP/TDM à la [¹¹C]-diprénorphine feront ensuite l'objet d'une analyse voxel à voxel (cartographie statistique paramétrique) avec SPM 12 (Statistical Parametric Mapping; Wellcome Department of Imaging Neuroscience, University College de Londres) fonctionnant sous Matlab R2013a (The MathWorks, Inc).

L'objectif de cette analyse, est de mettre en évidence des différences statistiquement significatives (selon un seuil choisi) de fixation du traceur entre deux groupes/individus ou plus au travers de différents tests statistiques tels qu'une analyse de variance (ANOVA), de covariance (ANCOVA) ou un test t de Student. On obtient in fine une cartographie cérébrale zone par zone d'éventuelles spécificités de fixation (en hyperfixation ou en hypofixation), permettant de mettre en évidence les structures pour lesquelles des différences existent entre nos différents groupes.

Notre analyse se déroulera en 2 phases : dans un premier temps une étape de prétraitement des images afin de rendre les images exploitables, et dans un second temps, l'analyse voxel à voxel en elle-même aura lieu.

Par ailleurs, notre protocole utilisant 2 TEP différentes, une analyse préparatoire sera réalisée afin de déterminer la faisabilité d'une comparaison directe entre les imageries des anorexiques mentales (TEP Siemens EXACT ECAT HR+) et des sportives (TEP Siemens mCT/S 64). Pour se faire, les images acquises sur la Siemens mCT/S 64 seront reconstruites également en rétroprojection filtrée (en plus de la reconstruction itérative, bien plus précise, qui servira elle pour les comparaisons sportives – témoins acquis sur cette seconde TEP), selon des paramètres identiques à ceux utilisés sur

la Siemens EXACT ECAT HR+, et ce afin de limiter les biais possibles liées à la différence technologique entre ces deux TEP. Nous avons retenu cette solution car les images acquises sur la Siemens EXACT ECAT HR+ ne pouvaient pas, elles, être reconstruites de manière itérative eu égard à sa technologie plus ancienne. L'évaluation de la viabilité de la comparaison entre ces deux TEP sera réalisée en comparant les groupes témoins acquis sur chacune d'elles.

a) **Prétraitement des images**

Le but du prétraitement des images est de rendre les images exploitables pour une analyse voxel à voxel. En effet, après l'acquisition sous caméra, les images obtenues présentent une très grande variabilité. A cela plusieurs causes. La première est liée à l'acquisition en elle-même. Si la tête de chaque patiente est maintenue immobile, il n'en demeure pas moins que la position n'est pas parfaitement reproductible d'une personne à l'autre, ce qui va induire un biais, sans compter les éventuels mouvements que la personne pourrait avoir effectués pendant l'acquisition.

La deuxième cause est les variations anatomiques interindividuelles. En effet, d'un individu à l'autre certaines aires cérébrales sont plus ou moins développées, avec des positions pouvant être légèrement modifiées, induisant des erreurs notamment quant à l'observation de petites structures telles que l'hypophyse. Il en va ainsi des personnes souffrant d'anorexie mentale chez qui le cerveau est généralement retrouvé de taille diminuée avec des réductions des substances grise et blanche (117).

La troisième cause est les différences métaboliques existant entre nos différents sujets. En effet, les contraintes techniques liées au marquage au carbone 11 font que l'activité injectée aux volontaires varie de 165 MBq à 235 MBq. De plus, la pharmacocinétique du produit n'est pas exactement la même d'une personne à l'autre, que ce soit lors du passage de la barrière hémato-encéphalique, de la fixation du produit au niveau des récepteurs opioïdes ou de son élimination.

L'idée de notre démarche est donc de corriger ces variations en utilisant d'un côté un atlas neuroanatomique et un ensemble de recalages (par translation, rotation et homothéties) afin de

rendre tous les cerveaux spatialement comparables entre eux, et d'un autre côté un modèle SRTM (Simplified Reference Tissue Model) à 3 paramètres afin, en prenant en compte la cinétique du traceur, d'obtenir des images en potentiel de liaison.

b) Conversion et normalisation spatiale

La première phase va consister en la conversion du fichier image IRM du format DICOM vers le format NIFTI en utilisant directement l'outil de conversion de SPM, ainsi qu'en la conversion du fichier image TEP/TDM du format DICOM vers le format ECAT. Une seconde conversion vers les formats MINC et SIF a également lieu ensuite pour les images IRM et TEP/TDM. L'utilisation conjointe de ces deux formats répond à des contraintes techniques des utilitaires utilisés plus tard dans le prétraitement, certains ne pouvant exploiter que des images au format NIFTI, ECAT ou MINC ou des fichiers textes de métadonnées tels que le format SIF. Pour ces conversions secondaires, ainsi que pour les conversions inverses, nous avons utilisé les utilitaires `ecattominc` (Peter Neelin, Anthonin Reilhac ; CERMEP), `mnc2nii/nii2mnc` (Robert Vincent ; Montreal Neurological Institute) et `cti2sif` (Turku PET Centre).

Ensuite un premier fichier sommant les 37 séquences de l'image TEP est réalisé grâce à l'utilitaire `ecatsum` (Turku PET Centre) afin de créer l'image TEP de référence.

Afin de pouvoir délimiter un ensemble de zones d'intérêt, nous allons utiliser l'atlas de maximum de probabilité d'Hammers (118). Celui-ci permet de définir 83 régions cérébrales, qu'elles soient corticales ou internes. Grâce à l'outil de coregistration et de segmentation de SPM 12, cet atlas est recalé sur l'image IRM. Ensuite, toujours grâce à l'outil de coregistration et de segmentation de SPM12, l'image IRM est recalée sur l'image TEP, et les champs de déformation inverses sont calculés.

Le choix a été fait de transformer et recalculer l'atlas et l'image IRM sur l'image TEP et non l'inverse afin de préserver cette dernière et ne pas subir de perte de donnée liée aux transformations spatiales.

c) **Modélisation SRTM**

La dernière étape du prétraitement des images va consister en l'utilisation d'une modélisation SRTM afin d'obtenir des images en potentiel de liaison. Cette modélisation a pour objectif, en utilisant une modélisation informatique et les propriétés pharmacocinétiques du traceur, d'obtenir des images en potentiel de liaison c'est-à-dire en ne prenant en compte que la part du traceur qui s'est réellement fixée aux récepteurs afin d'obtenir la cartographie la plus fidèle possible de la densité de récepteurs. Le principal avantage de cette technique numérique est de pouvoir se passer de prises de sang artérielles (contraignantes et douloureuses) et de dosages des métabolites.

Pour ce faire, ce modèle prend en compte 2 régions (une région de référence et la région étudiée), 3 compartiments (la part du produit dans la circulation sanguine, la part du ligand ayant passé la barrière hémato-encéphalique mais ne s'étant pas liée à des récepteurs, et la part du ligand fixée à des récepteurs) ainsi que leurs concentrations respectives et les constantes de vitesse de passage d'un compartiment à un autre (voir [figure 20](#)).

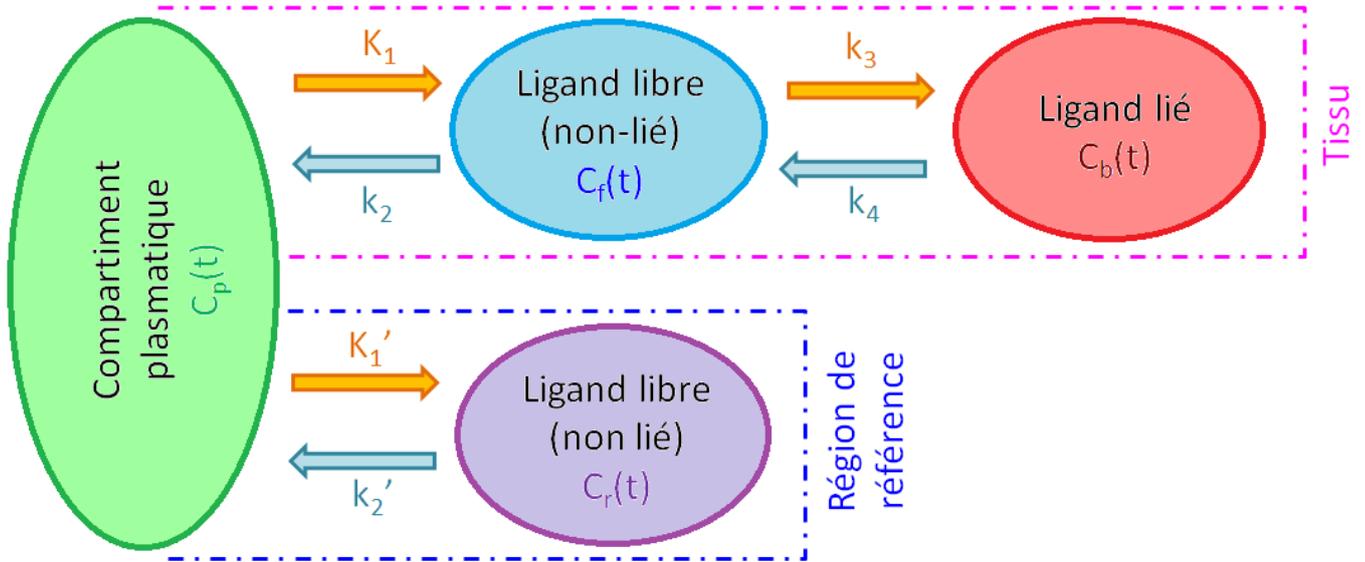


Figure 20 : Différents éléments de la modélisation SRTM, les concentrations $C_p(t)$, $C_f(t)$, $C_b(t)$, $C_r(t)$, sont en $\text{kBq}\cdot\text{mL}^{-1}$, les constantes de vitesse de passage K_1 , k_2 , k_3 , k_4 , K_1' , k_2' , sont en min^{-1}

Mathématiquement, la modélisation se base sur un système de 3 équations différentielles :

$$\begin{cases} \frac{dC_f(t)}{dt} = K_1 \cdot C_p(t) - k_2 \cdot C_f(t) - k_3 \cdot C_f(t) + k_4 \cdot C_b(t) & (1) \\ \frac{dC_b(t)}{dt} = k_3 \cdot C_f(t) - k_4 \cdot C_b(t) & (2) \\ \frac{dC_r(t)}{dt} = K_1' \cdot C_p(t) - k_2' \cdot C_r(t) & (3) \end{cases}$$

Les équations **(1)** et **(2)** décrivent la pharmacocinétique du ligand dans les compartiments libres et liés du tissu étudié, là où l'équation **(3)** décrit la pharmacocinétique dans la région de référence. Ces équations peuvent simplifiées en posant :

$$\begin{cases} R_1 = \frac{K_1}{K_1'} \\ BP = \frac{k_3}{k_4} \end{cases}$$

On peut ainsi simplifier les équations **(1)**, **(2)** et **(3)** pour ne garder que 3 paramètres : BP, R_1 et k_2 . Le paramètre déterminant pour notre étude est BP, qui selon sa définition correspond à l'équilibre dissociation/fixation sur les récepteurs et donc à l'activité du système opioïde.

On peut également, en supposant que la cinétique de passage du compartiment plasmatique vers le compartiment non lié est similaire, poser :

$$\frac{K_1}{k_2} = \frac{K'_1}{k'_2} \quad (4)$$

En pratique la mesure séparée de $C_f(t)$ et de $C_b(t)$ est difficile, on ne peut mesurer que la concentration totale $C_t(t)$ dans la zone étudiée, avec :

$$C_t(t) = C_f(t) + C_b(t)$$

On peut donc simplifier les équations **(1)** et **(2)** en les sommant, ce qui donne :

$$\frac{dC_f(t)}{dt} = K_1 \cdot C_p(t) - k_{2a} \cdot C_f(t) \quad (5)$$

Avec k_{2a} le coefficient de vitesse équivalent de passage entre le compartiment plasmatique et le compartiment total.

On remarque que :

$$\frac{K_1}{k_{2a}} = \frac{K_1}{k_2} \cdot (1 + BP) \quad (6)$$

Et :

$$(5) \Rightarrow C_p(t) = \frac{1}{K_1} \cdot \frac{dC_t(t)}{dt} + \frac{k_{2a}}{K_1} \cdot C_t(t)$$

$$(1), (6) \Rightarrow \frac{dC_r(t)}{dt} = \frac{1}{R_1} \cdot \frac{dC_t(t)}{dt} + \frac{k_2}{1 + BP} \cdot C_t(t) - k'_2 \cdot C_r(t)$$

D'où avec **(4)** :

$$\frac{dC_t(t)}{dt} + \frac{k_2}{1 + BP} \cdot C_t(t) = R_1 \cdot \frac{dC_r(t)}{dt} + k_2 \cdot C_r(t)$$

On résout cette équation avec la méthode de la variation de la constante :

*Equation sans second membre :

$$\frac{dC_t(t)}{dt} + \frac{k_2}{1 + BP} \cdot C_t(t) = 0$$

$$\Rightarrow C_{t\alpha}(t) = \alpha \cdot e^{\frac{-k_2}{1+BP} \cdot t} \quad \alpha \in R$$

*Equation avec second membre :

On cherche :

$$C_{t\beta}(t) = \beta(t) \cdot e^{\frac{-k_2}{1+BP}t}$$

Avec :

$$\beta(t) = \int \left(R_1 \cdot \frac{dC_r(t)}{dt} + k_2 \cdot C_r(t) \right) \cdot e^{\frac{k_2}{1+BP}t} \cdot dt + \gamma \quad \gamma \in \mathbb{R}$$

$$\Leftrightarrow \beta(t) = R_1 \cdot \underbrace{\int \frac{dC_r(t)}{dt} \cdot e^{\frac{k_2}{1+BP}t} \cdot dt}_A + k_2 \cdot \int C_r(t) \cdot e^{\frac{k_2}{1+BP}t} dt + \gamma$$

*Résolution de A par intégration par parties :

On pose :

$$\begin{cases} u'(t) = \frac{dC_r(t)}{dt} \Rightarrow u(t) = C_r(t) \\ v(t) = e^{\frac{k_2}{1+BP}t} \Rightarrow v'(t) = \frac{k_2}{1+BP} \cdot e^{\frac{k_2}{1+BP}t} \end{cases}$$

On a :

$$\int u'(t) \cdot v(t) \cdot dt = [u(t) \cdot v(t)]_0^t - \int u(t) \cdot v'(t) \cdot dt$$

$$\Leftrightarrow \int \frac{dC_r(t)}{dt} \cdot dt = \left[C_r(t) \cdot e^{\frac{k_2}{1+BP}t} \right]_0^t - \frac{k_2}{1+BP} \cdot \int C_r(t) \cdot e^{\frac{k_2}{1+BP}t} \cdot dt$$

$$= C_r(t) \cdot e^{\frac{k_2}{1+BP}t} - \frac{k_2}{1+BP} \cdot \int C_r(t) \cdot e^{\frac{k_2}{1+BP}t} \cdot dt \text{ avec } C_r(t=0)=0$$

D'où :

$$\beta(t) = R_1 \cdot C_r(t) \cdot e^{\frac{k_2}{1+BP}t} + \left(k_2 - \frac{R_1 \cdot k_2}{1+BP} \right) \cdot \int C_r(t) \cdot e^{\frac{k_2}{1+BP}t} dt + \gamma$$

$$\Rightarrow C_{t\beta}(t) = R_1 \cdot C_r(t) + \left(k_2 - \frac{R_1 \cdot k_2}{1+BP} \right) \cdot e^{\frac{-k_2}{1+BP}t} \cdot \int C_r(t) \cdot e^{\frac{k_2}{1+BP}t} \cdot dt + \gamma \cdot e^{\frac{-k_2}{1+BP}t}$$

Ainsi :

$$C_t(t) = C_{t\alpha}(t) + C_{t\beta}(t)$$

$$= (\alpha + \gamma) \cdot e^{\frac{-k_2}{1+BP}t} + R_1 \cdot C_r(t) + \left(k_2 - \frac{R_1 \cdot k_2}{1+BP} \right) \cdot e^{\frac{-k_2}{1+BP}t} \cdot \int C_r(t) \cdot e^{\frac{k_2}{1+BP}t} \cdot dt$$

A t=0, on a $C_r(t=0)=0$ et $C_t(t=0)=0$, d'où $\alpha+\gamma=0$.

Au final :

$$C_t(t) = R_1 \cdot C_r(t) + \left(k_2 - \frac{R_1 \cdot k_2}{1 + BP}\right) \cdot e^{\frac{-k_2}{1+BP}t} \cdot \int C_r(t) \cdot e^{\frac{k_2}{1+BP}t} \cdot dt$$

$$= R_1 \cdot C_r(t) + \left(k_2 - \frac{R_1 \cdot k_2}{1+BP}\right) \cdot C_r(t) * e^{\frac{-k_2}{1+BP}t} \quad (7); \quad * : \text{produit de convolution}$$

Le choix de la région de référence est primordial. En effet, pour que la modélisation SRTM soit applicable il faut impérativement que celle-ci soit vierge de récepteurs pour valider l'hypothèse d'absence de compartiment de ligand lié dans cette zone. Dans notre cas, nous avons choisi la substance grise du cuneus occipital qui, à la vue des courbes de fixation, apparaissait comme une région de référence acceptable, avec une densité de récepteurs faible (voir figures 21 et 22). Par ailleurs le choix de cette région a déjà été validé par d'autres études, bien qu'elle contienne 2/3 de fixation spécifique (119,120).

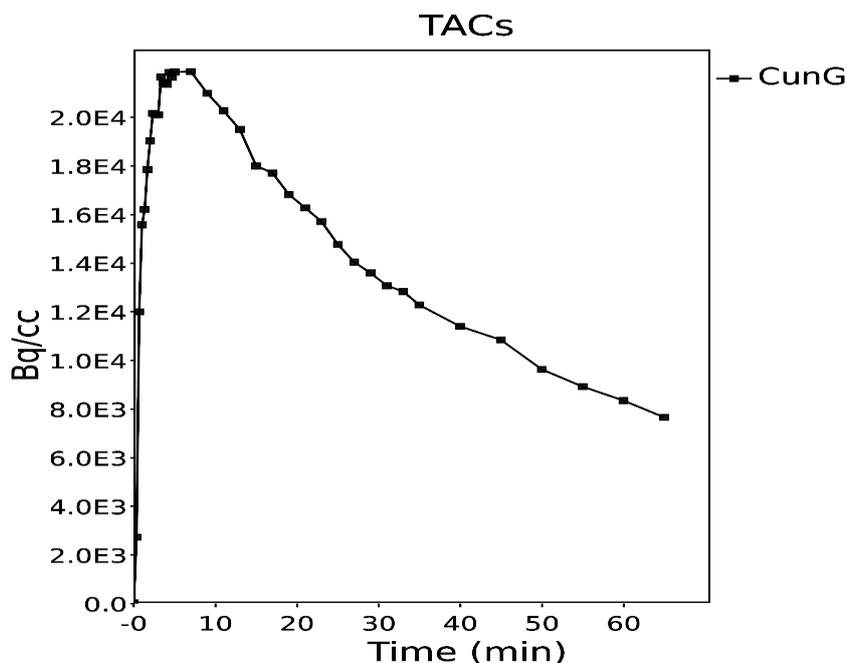


Figure 21 : Courbe de fixation de la [¹¹C]-diprenorphine dans la substance grise du cuneus occipital gauche ; on observe sur la première partie de la courbe l'entrée du traceur, puis son relâchement en seconde partie dû à l'absence de récepteurs ; image corrigée de la décroissance radioactive

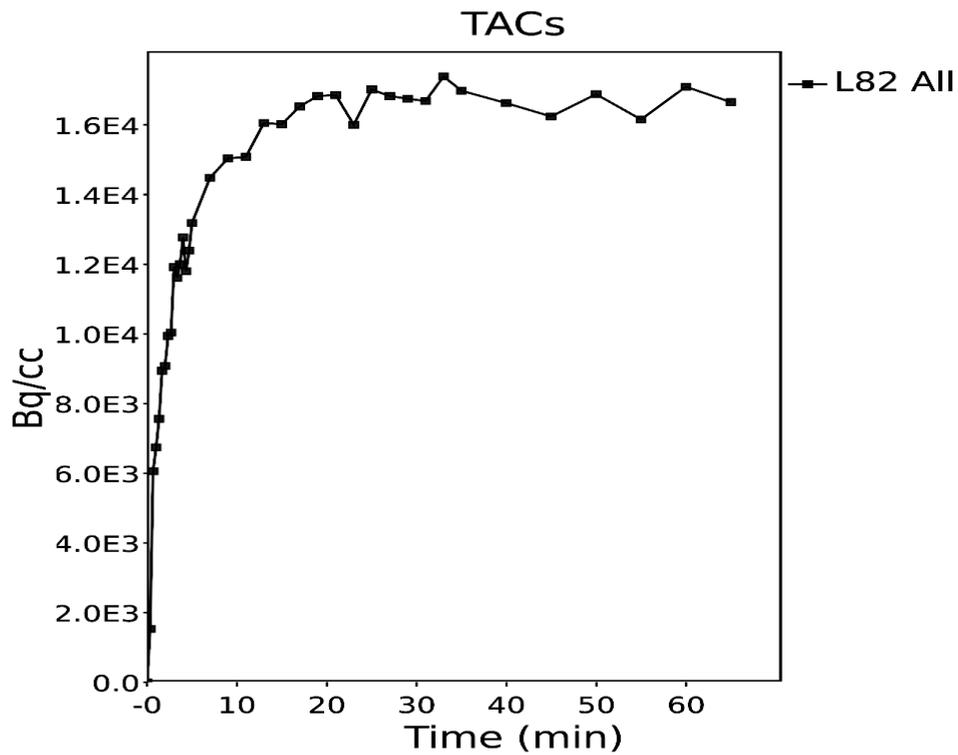


Figure 22 : Courbe de fixation de la [¹¹C]-diprénorphine dans le gyrus temporal supérieur gauche ; on observe sur la première partie de la courbe l'entrée du traceur, puis un palier correspondant au maintien du traceur sur les récepteurs ; image corrigée de la décroissance radioactive

Les images en BP obtenues sont ensuite, afin de limiter la pixellisation des images et atténuer d'éventuels effets de bord, lissées via un filtre gaussien en 3 dimensions avec une FWHM à 10x10x10 mm pour les images acquises sur la TEP Siemens mCT/S 64 et une FWHM à 12x12x12 mm pour les images acquises sur la Siemens EXACT ECAT HR+.

d) Analyse voxel à voxel sous SPM 12

Une fois cet ensemble de prétraitements réalisé, nous possédons des images cérébrales en BP avec la cinétique de fixation.

Les résultats seront projetés sur un modèle réalisé en moyennant les images IRM des groupes témoins.

e) Comparaison des groupes témoins des deux caméras

Comme expliqué précédemment, la première comparaison effectuée sera celles des groupes témoins acquis sur les deux caméras, et ce afin d'évaluer la faisabilité d'une comparaison directe du groupe des anorexiques mentales avec le groupe des sportives.

L'analyse voxel à voxel comprendra une ANCOVA afin d'utiliser la valeur moyenne d'intensité sur tout le cerveau pour chaque personne comme covariable. L'analyse intégrera un correctif FWE avec $p < 0,05$. Celle-ci sera ensuite exploitée en réalisant des images témoins « Siemens EXACT ECAT HR+ - Siemens mCT/S 64 » et « Siemens mCT/S 64 – Siemens EXACT ECAT HR+ » en t-test. Les zones qui apparaîtront comme problématiques et susceptibles de fausser l'analyse sportives vs anorexiques mentales seront extraites et serviront à réaliser un masque occultant qui sera intégré en début d'analyse afin d'exclure ces zones.

V.Article 1 : Anorexie mentale

Ce premier article présente les résultats obtenus lors de l'étude comparative entre un groupe témoin et deux groupes de patientes anorexiques, l'un en phase restrictive et l'autre en phase de reprise. Les résultats présentés concernent principalement les résultats de l'analyse voxel à voxel réalisée sur les images en BP_{ND}, avec des analyses complémentaires réalisées à partir des scores de plusieurs questionnaires ainsi qu'avec des dosages d'opioïdes en circulation périphérique.

High opioid tone in reward circuit and hypothalamo-pituitary areas related to hormonal abnormalities in anorexia nervosa

Bogdan Galusca ^{a,d} PhD, MD, Bastien Traverse ^{a,d}, Nicolas Costes ^b PhD, Catherine Massoubre ^{c,d} MD, Jerome Redouté ^b PhD, Didier Le Bars ^b PhD, MD, Bruno Estour ^{a,d} PhD, MD, Natacha Germain ^{a,d} PhD, MD

^a Endocrinology Department, CHU Saint Etienne, France

^b CERMEP-Imagerie du vivant, PET Department, Lyon, France

^c Psychiatry Department, CHU Saint Etienne, France

^d TAPE Research Unit, EA 7423, Jean Monnet University, Saint Etienne, France

Corresponding author

Pr Bogdan Galusca - Endocrinology Department, CHU Saint Etienne, 42055 Saint Etienne, Cedex 2, France Tel : 0033 4 77 12 77 27 Fax : 0033 4 77 12 04 93

Email : bogdan.galusca@chu-st-etienne.fr

Funding

This study was supported by a Programme Hospitalier de Recherche Clinique Grant PHRC Interregional no. 0908019, French Ministry of Health and registered on ClinicalTrials.gov with the no NCT02524301.

Declarations of interest: none

Abstract

Purpose. The opioid system role in anorexia nervosa (AN) physiopathology is still unclear since conflicting results were reported on peripheral and cerebrospinal fluid opioids levels. The study main aim was to evaluate cerebral AN opioid tone by using [^{11}C]diprenorphine, a ligand with non-selective binding to opiate receptors. **Methods.** *In vivo* [^{11}C]diprenorphine cerebral non-displaceable binding potential (BP_{ND}) evaluated by PET imaging was compared between three groups : 17 undernourished restrictive-type AN patients (LeanAN), 15 AN patients having regained normal weight (RecAN) and 15 controls. A lower BP_{ND} accounted for an increased opioid tone and vice versa. Serum hormones and endogenous opioids levels, and eating-related psychological traits were also evaluated. **Results.** Compared to controls, LeanAN and RecAN patients had decreased [^{11}C]diprenorphine BP_{ND} in the middle frontal gyrus and temporo-parietal cortices bilaterally. Hypothalamo-pituitary, anterior cingulate cortex, left amygdala and insula BP_{ND} was found decreased only in LeanAN and that of caudate nuclei only in RecAN. LeanAN present higher dynorphin A and enkephalin serum levels than in controls or RecAN. Inverse correlations were found between : 24h mean serum cortisol levels and anterior cingulate gyrus or insula BP_{ND} ; eating concern score and left amygdala BP_{ND} . Leptin correlated positively with hypothalamopituitary BP_{ND} . **Conclusions.** Increased opioid tone in reward circuit areas in both AN groups and relationship with hypercorticism may account for disease perpetuating and relapses. This comforts anorexia nervosa as a behavioral addiction model. Increased opioid tone in HP in Lean AN directly related to gonadotroph axis perturbations confirm opioid involvement in AN amenorrhea.

Keywords : anorexia nervosa, opioid system, hypothalamic–pituitary–adrenal axis, reward circuit, behavior addiction, brain imaging

Introduction

Restricting-type anorexia nervosa (AN) is characterized by several behavioral and psychiatric symptoms, such as intense fear of being fat, disgust for food, hyperactivity, perfectionism, mood changes, body image distortion and denial, associated with a body mass index under 17.5 kg/m² and amenorrhea according to previous DSM IV definition (American Psychiatric Association, 1994). The social environment can represent an important trigger for these symptoms. In addition, the concept of neurobiological mechanisms explaining onset and maintenance of AN emerged lately (Kaye et al., 2009). Abnormal neurotransmission parameters were demonstrated in several PET studies, mainly for the serotonergic (Galusca et al., 2008) and dopaminergic system (Frank et al., 2005), but also for endocannabinoid system (Gérard et al., 2011).

The opioid system is a ubiquitous neuromediator system, controlling several functions and processes, some of which are disturbed in anorexia nervosa: food intake, affect, addictive behaviour, reward processing, and gonadal function. A role of the opioid system in the control of food intake was suggested by the orexigenic effect of some opiate agonists (Hagan et al., 2001). A modulating role was also shown for gonadotropic function, with an inhibitory effect on the synthesis of GnRH (Gonadotropin Releasing Hormone) and LH (Luteinizing Hormone) (Genazzani et al., 1993). The cerebral opioid activity is also involved in the control of hypothalamic–pituitary–adrenocortical (HPA) reactivity to stress (Bilkei-Gorzo et al., 2008).

In AN patients, conflicting results on endogenous opioids levels in serum or cerebrospinal fluid have been reported (Brambilla et al., 1991; Kaye et al., 1982; Lesem et al., 1991; MARRAZZI et al., 1997). Treatment with opioid antagonists in AN could influence abnormal eating behavior (MARRAZZI et al., 1995) and restore menses (Wildt and Leyendecker, 1987). However, there are no data on opioid

cerebral activity and its relationship with hormonal adaptive changes in AN, yet these are necessary to understand the role of this system within the physiopathology of AN.

The aim of the current study was to evaluate by PET imaging the cerebral opioid receptor binding in restrictive-type AN patients, either undernourished or after having regain normal weight, in comparison with healthy controls. [¹¹C]diprenorphine is a radioligand with reversible and non-selective binding to opiate receptors μ , κ and δ (Sadzot et al., 1991). Despite a higher affinity for opioid receptors (Sadée et al., 1982) no competition between this ligand and endogenous opioids will occur as injected [¹¹C] diprenorphine reach low cerebral levels. [¹¹C] diprenorphine will be fixed only on non-internalized receptors. Consequently, higher endogenous opioid activity would lead to a lower binding of [¹¹C] diprenorphine and vice versa (Frost et al., 1990; Sadée et al., 1982). Therefore, in a context of presumed higher opioid activity in AN patients, we hypothesize lower binding compared to controls. Correlations between cerebral opioid receptor binding and psychological scores, hormonal levels, and endogenous opioid levels were also evaluated.

Methods

● Subjects

The study included three groups of young Caucasian women (18-30 years, see Table 1 for details): undernourished restrictive-type AN patients, patients clinically recovered from AN, and controls.

Seventeen subjects with restrictive-type AN according to DSM IV criteria (American Psychiatric Association, 1994) and a body mass index (BMI) between 13 and 16.5 kg/m² (LeanAN) were recruited before any therapeutic intervention.

A separate group of fifteen patients recovered from restrictive-type AN was recruited (RecAN). They had a BMI >18.5 kg/m² stable for at least one year.

None of the patients had documented other chronic or psychiatric diseases, and none of them were taking any medication.

Fifteen controls (C) with normal weight (BMI 18.5-25 kg/m²), spontaneous menses without oral contraception, and free of any psychiatric/neurological illness were included.

No subjects had contraindications to MRI and PET imaging. None of them were smokers or drug consumers. For eumenorrheic subjects, imaging was always carried out during the first phase of the menstrual cycle. A β -hCG test was carried out before imaging in order to exclude pregnant subjects.

The study was approved by the local ethics committee in accordance with the Helsinki declaration and French rules. All subjects gave their written informed consent.

- Clinical, biological and psychological assessment

Hormonal parameters related to nutritional status including plasma cortisol, ACTH, IGF-1, 17- β estradiol, leptin, free T3 and LH were assessed as previously described (Estour et al., 2010).

Dual-energy x-ray absorptiometry allowed the quantification of body fat mass percentage (FM) (LUNAR, DPX-L, <1%CV).

Circulating opioid peptides including beta-endorphin, enkephalin-leucine and dynorphin A were assessed using a RIA technique (Phoenix Pharmaceuticals, Burlingame, CA, USA; manufacturer's reference range: 10-1280 pg/ml).

Complementary psychological dimensions of eating behaviour were assessed using: EDE (Eating Disorders Examination) (Cooper and Fairburn, 1987), EDI (Eating Disorders Inventory) (Garner et al., 1983), DEBQ (Dutch Eating Behavior Questionnaire) (Van Strien et al., 1986) and SCL-90R (Symptom Checklist 90-Revised) (Derogatis, 1983).

- Imaging: MRI

A three-dimensional T1-weighted structural MRI with a spatial resolution of 1x1x1 mm consisting of 176 slices was acquired on a 1.5T Siemens Magnetom scanner.

MRIs were processed using SPM8 (Statistical Parametric Mapping, Wellcome Trust Centre for Neuroimaging, London, UK, <http://www.fil.ion.ucl.ac.uk/spm>), running on MATLAB 2010 (MathWorks). MRIs were spatially normalized *via* linear and non-linear transformations to MNI (Montreal Neurological Institute) stereotaxic space using the Unified Segmentation algorithm (Ashburner and Friston, 2005), providing the deformation field from the individual MRI acquisition

space to the MNI space, as well as the tissue probability maps for the grey matter (GM), white matter (WM), and Cerebro-spinal fluids (CSF).

- ROI definition

83 regions of interest were automatically delineated with the maximum probability atlas created from 30 healthy subjects by Hammers et al. (Gousias et al., 2008; Hammers et al., 2003). Grey matter part of the ROIs was delineated by the intersection of the GM probability map thresholded at 0.3 and the segmented ROI. Because the pituitary region was not defined in the maximum probability atlas, a manual delineation of the pituitary region was performed on each subject's own MRI.

- Imaging: PET

A multi-frame PET acquisition was realized on a Siemens HR+ camera at Lyon in vivo imaging research center (CERMEP). Thirty-seven frames were acquired over 70 minutes after injection of ~185 MBq of [¹¹C]diprenorphine, a non-selective opioid radioligand (Frost et al., 1990; Lever et al., 1987), synthesized at the CERMEP. A preliminary 10 minutes transmission acquisition with rotating ⁶⁸Ge sources was performed before PET emission acquisition for tissue attenuation correction. PET images were reconstructed with all corrections (scatter, random, and attenuation) with a 3D filtered back projection and a Hanning filter (Cut-off at the Nyquist frequency). The dynamic PET image was converted from ECAT format to MINC format (McConnell Brain Imaging Centre, Montreal Neurological Institute). In case of subject's movement during the PET acquisition, a correction was applied (Costes et al., 2009). For registration purpose, a weighted summed image of the 70 minutes' dynamic PET was computed. The individual PET sum and the MRI were automatically co-registered with rigid body

transformation (Collins et al., 1994). The maximum probability atlas was resampled in the individual acquisition PET space by applying the inverse transformation from the MNI space to the individual space, then from the MRI space to the PET space. The time activity curves (TAC) of all ROIs were extracted from the dynamic PET, then submitted to kinetic modeling.

- Modeling

The binding potential (BP) of the [¹¹C]diprenorphine on the opioid receptors were computed using the Simplified Reference Tissue Model (SRTM) (Gunn et al., 1997) with the occipital cortex used as the reference tissue. The SRTM estimates the non-displaceable binding potential (BP_{ND}) (Innis et al., 2007), Regional parameter values (ROI BP_{ND}), as well as voxel-wise parameter values (BP_{ND} parametric maps) were computed. To avoid arterial input function, SRTM modelization requires a reference region, which should present a density of receptors as low as possible, without variability among studied subjects. Previously, the occipital cortex was determined with the lowest accumulation of [¹¹C]diprenorphine (Sadzot et al., 1991) and as a valuable reference region for [¹¹C]diprenorphine quantification with simplified reference method (Spilker et al., 2004). According to our data, medial occipital region, the cuneus, was precisely chosen because of its complete accordance regarding SRTM criteria.

- Statistical analysis

Regional values of BP_{ND}, biological, anthropometric and psychometric parameters

All these parameters are presented as mean ± SEM. Intergroup comparison was performed by ANOVA followed by a post-hoc test (Fisher's Protected Least Significant Difference) when significant.

Correlations were calculated between [¹¹C]diprenorphine ROI BP_{ND} and psychiatric questionnaires, hormonal parameters and endogenous circulating opioids. These correlations were made using Z-test with a significance level set at 0.05.

Parametric maps of BP_{ND} were normalized to the MNI space, using the transformations computed in the MRI to PET coregistration and the MRI to MNI spatial normalization, then smoothed with a 12 mm full width at half maximum Gaussian filter. Whole –brain voxel-by-voxel analysis was performed with SPM8 in the frame of the general linear model. First, a ANOVA model (“Flexible factorial”) was computed, with the group condition: RecAN, LeanAN and Controls, without global mean, without threshold but using an explicit mask of intra-cerebral regions. Simple post-hoc t-contrasts testing group main effects (RecAN and LeanAN versus Controls, and RecAN versus LeanAN) were computed. Secondly, an ANCOVA model (“Multiple regression”) was computed to test for any covariation between voxel BP_{ND} and the circulating level of endogenous opioids as covariates. Statistical parametric maps resulting from the post-hoc contrasts were thresholded at p<0.001 for illustrative views and comments.

Results

General and hormonal characteristics

General and hormonal characteristics are shown in the Table 1. Most of the anthropomorphic and hormonal measures were found abnormal in the LeanAN compared to the C group: lower BMI, % fat mass, leptin, IGF-I, free T₃, 17β-estradiol, LH, and higher cortisol, Enkephalin and Dynorphin A levels. All of them were found in the normal range in the RecAN group.

Psychological profile

Results of the DEBQ, EDE, EDI and SCL 90-R questionnaires are shown in Table 2. Most items of these questionnaires showed significant elevated scores in the LeanAN group compared to controls. Significant lower values were found in RecAN when compared with LeanAN for all the items, except EDI perfectionism and EDI interpersonal distrust. Trends for higher values (p between 0.05 and 0.10) in the RecAN group compared to C group were found for EDI drive for thinness, EDI ineffectiveness, EDI interoceptive awareness, and SCL 90-R global severity index score.

Inter-groups [¹¹C]diprenorphine binding potential differences

- LeanAN vs C

ROIs analysis indicated lower mean BP_{ND} in several cerebral areas (Table 3). Voxel-based analysis confirmed these results by revealing several clusters with lower BP_{ND} in LeanAN group

patients compared to controls (Figure 1, left column). SPM clusters covered symmetrically the both hemispheres: large part of anterior cingulate cortex and superior frontal gyrus ; part of insula, inferior frontal gyrus and precentral gyrus ; middle frontal gyrus ; parietal cortexes including postcentral gyri, superior parietal, supramarginal and angular gyri; posterior part of temporal lobes ; hypothalamus and pituitary gland. Lower BP_{ND} in medial area of cerebellum was revealed only by voxel based analysis.

No ROIs or clusters were found with an increased BP_{ND} in LeanAN group compared to the control group.

- RecAN vs C

Overall, ROIs and clusters with lower BP_{ND} were also found in RecAN group when compared to controls, most of them being similar to those described in LeanAN group with some exceptions - no abnormality in cingular cortex or hypothalamic-pituitary areas (Table 3). "C-RecAN" voxel based analysis contrast confirmed these similitudes (Figure 1, right column).

No ROIs or clusters were found with an increased BP_{ND} in RecAN group compared to the controls.

- Lean AN vs RecAN

Clusters with lower BP_{ND} were found in LeanAN group compared to RecAN group in hypothalamus area, and restrained area of anterior cingulated gyrus and temporal cortex (Figure 2).

Regional BP_{ND} co-variations with plasmatic levels of endogenous opioid peptides

No significant co-variations were found between BP_{ND} and the circulating level of beta-Endorphin, Dynorphin A or Enkephalin.

Hormonal parameters, BMI or psychiatric scores correlations with ROI BP_{ND}

In total group (including LeanAN, C and RecAN) significant inverse correlations were noticed between 24h mean cortisol level and BP_{ND} of left precentral gyrus ($r = -0.33$, $p=0.02$), left insula ($r = -0.34$, $p=0.02$) right postcentral gyrus ($r = -0.32$, $p=0.02$) or left anterior cingulate gyrus ($r = -0.38$, $p=0.03$) (Figure 3). Mean leptin levels correlated directly with left amygdala BP_{ND} ($r = 0.33$, $p=0.02$) and strongly with hypothalamus BP_{ND} ($r=0.67$, $p<0.0001$). BMI and free T₃ correlated positively with left anterior cingulate gyrus BP_{ND} ($r = 0.31$ and $r = 0.43$ respectively, $p=0.02$). BMI also correlated with pituitary BP_{ND} ($r = 0.39$, $p=0.02$). No correlations between ROI BP_{ND} and psychiatric scores was revealed except for one limbic structure, the left amygdala BP_{ND}, that inversely correlated with the EDE eating concern score ($r = -0.45$, $p=0.02$).

In LeanAN we retrieve a positive correlation between left amygdala BP_{ND} and SCL-90-R “phobic anxiety” score ($r = 0,719$, $p=0,01$). We retrieve the same but inverse correlation when replacing left amygdala BP_{ND} by β -endorphin circulating level ($r = -0,777$, $p=0,011$). We also retrieve an inverse correlation between SCL-90-R “anxiety” and β -endorphin circulating level ($r = -0,712$, $p=0,03$).

Discussion

This is the first report of structured impairments of cerebral opioid activity in anorexia nervosa. A decreased [^{11}C] diprenorphine binding was noticed in several areas of cortex, midbrain and limbic system. As mentioned above (see Introduction), the decreased BP_{ND} found in LeanAN or in RecAN patients may account for an increased opioid tone, *i.e.* interaction between endogenous ligands and receptors (Zubieta et al., 2003). This could be partially due to an increased endogenous opioids release triggered by food deprivation (Vaswani and Tejwani, 1986), and potential subsequent internalization or inactivation of opioid receptors (Jones et al., 2004).

Although the opioid system involves the whole brain structures, abnormal cerebral opioid activity in AN occurred only in certain regions. Interestingly, some of these cortical abnormalities were presented in both LeanAN and RecAN patients, independently of nutritional status. These findings may suggest a link between the opioid tone and the organic background of this disease. Conversely, specific insula, anterior cingulate cortex or hypothalamic / pituitary region abnormalities were noticed only in undernourished AN patients while putamen and caudate nuclei abnormal activity was described only in RecAN patients. These abnormalities could be interpreted as a functional pattern, more related to nutritional status of these patients.

The hypothesis of a constitutional neurocircuitry controlling several traits of anorexia nervosa was lately proposed (Galusca et al., 2008; Kaye et al., 2009). Specific dysfunction of fronto-parietal connectivity were revealed using resting state functional imaging in both undernourished and recovered AN patients (Boehm et al., 2014; Cowdrey et al., 2014). The current study detected symmetric clusters of decreased [^{11}C] diprenorphine binding in middle frontal cortex and superior parietal gyrus of LeanAN patients. Similar but larger clusters were detected in RecAN patients. The maintenance/intensification of abnormal opioid activity in these specific areas may be part of the

organic background mechanisms subsidiary to long-lasting traits of AN after bodyweight recovery, including defected body image or interoceptive perception or feeding inhibition. Mentioned temporal and parietal cortices are characterized by higher densities of δ -receptors (Hiller and Fan, 1996). The relationship of regional opioid activity abnormalities we found in these areas, independently of the nutritional state, and δ -receptors genetic polymorphism previously described in AN (Bergen et al., 2003) remains to be explored.

As mentioned above, some regional abnormalities of opioid activity were found only in undernourished AN patients. Bilateral insular cortex, known to be involved in mechanisms of stress control or negative affect (Tabbert et al., 2010; Zubieta et al., 2003), presented such particular feature. It was suggested that cortisol might modulate insular activity in these conditions of stress exposure (Tabbert et al., 2010). We found lower opioid receptor availability in the insular cortex of lean AN patients were related to increased circadian cortisol levels characterizing the disease. The normalization of insular opioid activity along with cortisol levels after bodyweight recovery in anorexia nervosa underlines the functional, transient nature of these possibly interrelated abnormalities.

Anterior cingulate cortex is a limbic structure that also presented with an increased activity only in undernourished AN patients. The correlations found between cingulate cortex abnormalities and cortisol levels strength the idea of a functional opioid abnormality. The opioidergic tone in long distance runners, a model of addiction without substance, has been previously evaluated using a similar nonselective opioidergic ligand (Boecker et al., 2008). In their study, Boecker et al showed that regional cerebral reductions in opioid receptor availability after running including both ACC and insula cortex were inversely correlated to euphoria ratings (Boecker et al., 2008). In line with these data, our observation suggests that disturbed opioid activity of ACC in AN is a potential perpetuating factor

(Baldo, 2016) accounting for a permanent auto-addictive dimension (Baldo, 2016; MARRAZZI and LUBY, 1986).

Opioid tone abnormalities were found in putamen and caudate nuclei only in recovered AN patients. Putamen and/or caudate nuclei revealed abnormal opioid receptor activity in early abstinence from opioid dependence (Williams et al., 2007). The disturbances found in recovered AN could also be associated with an addictive dimension able to bring the patient back to undernutrition state.

Amygdala, another limbic structure, has also showed an opioid activity dependent on patient's nutritional status. Thus elevated opioid tonus was observed in the left amygdala of lean AN and only in the right amygdala of recovered AN. The left amygdala is known for its involvement in anxiety feelings (Friederich et al., 2007). The correlation we found between the EDE eating concern score and the opioid receptor availability of this region may account for an intense fear of gaining weight. In RecAN group, the higher opioid activity of controlateral amygdala could be related to an unpleasant own body image perception (Seeger et al., 2002).

Correlations found in left amygdala for leanAN also present a really interesting result able to be involved in development and maintaining of addiction. The positive correlation found between left amygdala BP_{ND} and SCL "phobic anxiety" shows that higher the opioid system activity in this area is, lower the "phobic anxiety" is. When replacing left amygdala BP_{ND} by β -endorphin circulating level we retrieve a direct correlation with both SCL "phobic anxiety" and SCL "anxiety": a low β -endorphin circulating level generates an anxious state while an high one significantly reduces this anxiety. Consequently, in left amygdala for leanAN, anxiety seems to be directly linked to opioid system activity, especially with β -endorphin circulating level and its target receptor, the μ opioid receptor.

Hypothalamus and pituitary also presented with decreased [^{11}C] diprenorphine binding only in LeanAN patients. To our knowledge, this is the first imagistic report of a neuromodulator abnormality in these regions in anorexia nervosa. It is known the complex regulation of GnRH pulsatility and LH release also involves the opioid tone (Genazzani et al., 1993). In LeanAN patients, this increased pituitary opioid tone could partially account for the central hypogonadism and subsequent secondary amenorrhea. Our imaging results corroborate indirectly with previous reports of transient menses restoration in anorexia nervosa after administration of naltrexone, a specific opiate antagonist (Wildt and Leyendecker, 1987). All mentioned structures located in the deep brain including pituitary and hypothalamic structures but also grey nuclei, cingulate gyrus or amygdala preferentially display κ - and μ - receptors (Herkenham et al., 1986; Hiller and Fan, 1996). Interestingly, the opioid activity of all these regions in AN was related to the nutritional status of AN patients. One remaining question is to find out if transient hormonal or endogenous opioids variations noticed in AN would particularly influence κ - and μ - receptors activity.

In conclusion, anorexia nervosa is characterized by an increased cerebral opioid tone suggested by a decreased [^{11}C] diprenorphine binding in specific cortical and deep brain areas. The occurrence of similar cortical opioid activity disturbances in both lean and bodyweight recovered AN add evidence for an organic background hypothesis of this disease. Nutritionally dependant opioid abnormalities noticed in reward circuit areas may play a role in symptomatic and addictive dimension of the disease as it was lately suggested (Berner et al., 2018; Steinglass and Foerde, 2018). Specific brain stimulation or drug approach should take into account complex neurocircuitry of anorexia nervosa suggested by these results.

Acknowledgments

We would like to thank to Alexander Hammers who contributed in drafting the manuscript.

Data availability

The datasets generated during and/or analyzed during the current study are not publicly available but are available from the corresponding author on reasonable request.

References

- American Psychiatric Association, 1994. Diagnostic and statistical manual of mental disorders, 4th ed. American Psychiatric Association, Washington, DC.
- Ashburner, J., Friston, K.J., 2005. Unified segmentation. *NeuroImage* 26, 839-851.
- Baldo, B.A., 2016. Prefrontal cortical opioids and dysregulated motivation: a network hypothesis. *Trends in neurosciences* 39, 366-377.
- Bergen, A.W., van den Bree, M.B., Yeager, M., Welch, R., Ganjei, J.K., Haque, K., Bacanu, S., Berrettini, W.H., Grice, D.E., Goldman, D., Bulik, C.M., Klump, K., Fichter, M., Halmi, K., Kaplan, A., Strober, M., Treasure, J., Woodside, B., Kaye, W.H., 2003. Candidate genes for anorexia nervosa in the 1p33-36 linkage region: serotonin 1D and delta opioid receptor loci exhibit significant association to anorexia nervosa. *Mol Psychiatry* 8, 397-406.
- Berner, L.A., Brown, T.A., Lavender, J.M., Lopez, E., Wierenga, C.E., Kaye, W.H., 2018. Neuroendocrinology of reward in anorexia nervosa and bulimia nervosa: Beyond leptin and ghrelin. *Molecular and cellular endocrinology*.
- Bilkei-Gorzo, A., Racz, I., Michel, K., Mauer, D., Zimmer, A., Klingmüller, D., Zimmer, A., 2008. Control of hormonal stress reactivity by the endogenous opioid system. *Psychoneuroendocrinology* 33, 425-436.
- Boecker, H., Sprenger, T., Spilker, M.E., Henriksen, G., Koppenhoefer, M., Wagner, K.J., Valet, M., Berthele, A., Tolle, T.R., 2008. The runner's high: opioidergic mechanisms in the human brain. *Cerebral Cortex* 18, 2523-2531.
- Boehm, I., Geisler, D., King, J.A., Ritschel, F., Seidel, M., Deza Araujo, Y., Petermann, J., Lohmeier, H., Weiss, J., Walter, M., 2014. Increased resting state functional connectivity in the fronto-parietal and default mode network in anorexia nervosa.
- Brambilla, F., Ferrari, E., Petraglia, F., Facchinetti, F., Catalano, M., Genazzani, A.R., 1991. Peripheral opioid secretory pattern in anorexia nervosa. *Psychiatry Res* 39, 115-127.

Collins, D.L., Neelin, P., Peters, T.M., Evans, A.C., 1994. Automatic 3D intersubject registration of MR volumetric data in standardized Talairach space. *J Comput Assist Tomogr* 18, 192-205.

Cooper, Z., Fairburn, C.G., 1987. The Eating Disorders Examination: A semistructured interview for the assessment of the specific psychopathology of eating disorders. *International Journal of Eating Disorders* 6, 1-8.

Costes, N., Dagher, A., Larcher, K., Evans, A.C., Collins, D.L., Reilhac, A., 2009. Motion correction of multi-frame PET data in neuroreceptor mapping: simulation based validation. *Neuroimage* 47, 1496-1505.

Cowdrey, F.A., Filippini, N., Park, R.J., Smith, S.M., McCabe, C., 2014. Increased resting state functional connectivity in the default mode network in recovered anorexia nervosa. *Human brain mapping* 35, 483-491.

Derogatis, L.R., 1983 *SCL-90-R: Administration, Scoring, and Procedures Manual, II*. Clinical Psychometric Research, Towson, Md.

Estour, B., Germain, N., Diconne, E., Frere, D., Cottet-Emard, J.-M., Carrot, G., Lang, F., Galusca, B., 2010. Hormonal profile heterogeneity and short-term physical risk in restrictive anorexia nervosa. *The Journal of Clinical Endocrinology & Metabolism* 95, 2203-2210.

Frank, G.K., Bailer, U.F., Henry, S.E., Drevets, W., Meltzer, C.C., Price, J.C., Mathis, C.A., Wagner, A., Hoge, J., Ziolkowski, S., Barbarich-Marsteller, N., Weissfeld, L., Kaye, W.H., 2005. Increased dopamine D2/D3 receptor binding after recovery from anorexia nervosa measured by positron emission tomography and [¹¹C]raclopride. *Biological psychiatry* 58, 908-912.

Friederich, H.C., Uher, R., Brooks, S., Giampietro, V., Brammer, M., Williams, S.C., Herzog, W., Treasure, J., Campbell, I.C., 2007. I'm not as slim as that girl: neural bases of body shape self-comparison to media images. *Neuroimage* 37, 674-681.

Frost, J.J., Mayberg, H.S., Sadzot, B., Dannals, R.F., Lever, J.R., Ravert, H.T., Wilson, A.A., Wagner Jr, H.N., Links, J.M., 1990. Comparison of [¹¹C] diprenorphine and [¹¹C] carfentanil binding to

opiate receptors in humans by positron emission tomography. *Journal of Cerebral Blood Flow & Metabolism* 10, 484-492.

Galusca, B., Costes, N., Zito, N.G., Peyron, R., Bossu, C., Lang, F., Le Bars, D., Estour, B., 2008. Organic background of restrictive-type anorexia nervosa suggested by increased serotonin 1A receptor binding in right frontotemporal cortex of both lean and recovered patients: [18F]MPPF PET scan study. *Biol Psychiatry* 64, 1009-1013.

Garner, D.M., Olmstead, M.P., Polivy, J., 1983. Development and validation of a multidimensional eating disorder inventory for anorexia nervosa and bulimia. *International Journal of Eating disorders* 2, 15-34.

Genazzani, A.R., Genazzani, A.D., Volpogni, C., Pianazzi, F., Li, G.A., Surico, N., Petraglia, F., 1993. Opioid control of gonadotrophin secretion in humans. *Hum Reprod* 8 Suppl 2, 151-153.

Gérard, N., Pieters, G., Goffin, K., Bormans, G., Van Laere, K., 2011. Brain type 1 cannabinoid receptor availability in patients with anorexia and bulimia nervosa. *Biol Psychiatry* 70, 777-784.

Gousias, I.S., Rueckert, D., Heckemann, R.A., Dyet, L.E., Boardman, J.P., Edwards, A.D., Hammers, A., 2008. Automatic segmentation of brain MRIs of 2-year-olds into 83 regions of interest. *NeuroImage* 40, 672-684.

Gunn, R.N., Lammertsma, A.A., Hume, S.P., Cunningham, V.J., 1997. Parametric imaging of ligand-receptor binding in PET using a simplified reference region model. *NeuroImage* 6, 279-287.

Hagan, M.M., Rushing, P.A., Benoit, S.C., Woods, S.C., Seeley, R.J., 2001. Opioid receptor involvement in the effect of AgRP-(83-132) on food intake and food selection. *Am J Physiol Regul Integr Comp Physiol* 280, R814-R821.

Hammers, A., Allom, R., Koeppe, M.J., Free, S.L., Myers, R., Lemieux, L., Mitchell, T.N., Brooks, D.J., Duncan, J.S., 2003. Three-dimensional maximum probability atlas of the human brain, with particular reference to the temporal lobe. *Hum Brain Mapp* 19, 224-247.

Herkenham, M., Rice, K.C., Jacobson, A.E., Rothman, R.B., 1986. Opiate receptors in rat pituitary are confined to the neural lobe and are exclusively kappa. *Brain Res* 382, 365-371.

Hiller, J.M., Fan, L.Q., 1996. Laminar distribution of the multiple opioid receptors in the human cerebral cortex. *Neurochem Res* 21, 1333-1345.

Innis, R.B., Cunningham, V.J., Delforge, J., Fujita, M., Gjedde, A., Gunn, R.N., Holden, J., Houle, S., Huang, S.C., Ichise, M., Iida, H., Ito, H., Kimura, Y., Koeppe, R.A., Knudsen, G.M., Knuuti, J., Lammertsma, A.A., Laruelle, M., Logan, J., Maguire, R.P., Mintun, M.A., Morris, E.D., Parsey, R., Price, J.C., Slifstein, M., Sossi, V., Suhara, T., Votaw, J.R., Wong, D.F., Carson, R.E., 2007. Consensus nomenclature for in vivo imaging of reversibly binding radioligands. *J Cereb Blood Flow Metab* 27, 1533-1539.

Jones, A.K., Watabe, H., Cunningham, V.J., Jones, T., 2004. Cerebral decreases in opioid receptor binding in patients with central neuropathic pain measured by [¹¹C]diprenorphine binding and PET. *Eur J Pain* 8, 479-485.

Kaye, W.H., Fudge, J.L., Paulus, M., 2009. New insights into symptoms and neurocircuit function of anorexia nervosa. *Nat Rev Neurosci* 10, 573-584.

Kaye, W.H., Pickar, D., Naber, D., Ebert, M.H., 1982. Cerebrospinal fluid opioid activity in anorexia nervosa. *The American journal of psychiatry* 139, 643-645.

Lesem, M.D., Berrettini, W.H., Kaye, W.H., Jimerson, D.C., 1991. Measurement of CSF dynorphin A 1-8 immunoreactivity in anorexia nervosa and normal-weight bulimia. *Biol Psychiatry* 29, 244-252.

Lever, J.R., Dannals, R.F., Wilson, A.A., Ravert, H.T., Wagner, H.N., 1987. Synthesis of carbon-11 labeled diprenorphine: a radioligand for positron emission tomographic studies of opiate receptors. *Tetrahedron letters* 28, 4015-4018.

Marrazzi, M.A., Bacon, J.P., Kinzie, J., Luby, E.D., 1995. Naltrexone use in the treatment of anorexia nervosa and bulimia nervosa. *Int Clin Psychopharmacol* 10, 163-172.

Marrazzi, M.A., Luby, E.D., 1986. An auto-addiction opioid model of chronic anorexia nervosa. *International Journal of Eating Disorders* 5, 191-208.

Marrazzi, M.A., Luby, E.D., Kinzie, J., Munjal, I.D., Spector, S., 1997. Endogenous codeine and morphine in anorexia and bulimia nervosa. *Life Sci* 60, 1741-1747.

Sadée, W., Perry, D.C., Rosenbaum, J.S., Herz, A., 1982. [3H] Diprenorphine receptor binding in vivo and in vitro. *European journal of pharmacology* 81, 431-440.

Sadzot, B., Price, J.C., Mayberg, H.S., Douglass, K.H., Dannals, R.F., Lever, J.R., Ravert, H.T., Wilson, A.A., Wagner, H.N., Feldman, M.A., 1991. Quantification of human opiate receptor concentration and affinity using high and low specific activity [11C] diprenorphine and positron emission tomography. *Journal of Cerebral Blood Flow & Metabolism* 11, 204-219.

Seeger, G., Braus, D.F., Ruf, M., Goldberger, U., Schmidt, M.H., 2002. Body image distortion reveals amygdala activation in patients with anorexia nervosa -- a functional magnetic resonance imaging study. *Neurosci Lett* 326, 25-28.

Spilker, M.E., Sprenger, T., Valet, M., Henriksen, G., Wagner, K., Wester, H.-J., Toelle, T.R., Boecker, H., 2004. Quantification of [18 F] diprenorphine kinetics in the human brain with compartmental and non-compartmental modeling approaches. *Neuroimage* 22, 1523-1533.

Steinglass, J.E., Foerde, K., 2018. Reward system abnormalities in anorexia nervosa: navigating a path forward. *JAMA psychiatry* 75, 993-994.

Tabbert, K., Merz, C.J., Klucken, T., Schweckendiek, J., Vaitl, D., Wolf, O.T., Stark, R., 2010. Cortisol enhances neural differentiation during fear acquisition and extinction in contingency aware young women. *Neurobiol Learn Mem* 94, 392-401.

Van Strien, T., Frijters, J.E., Bergers, G.P.A., Defares, P.B., 1986. The Dutch Eating Behavior Questionnaire for assessment of restrained, emotional and external eating behavior. *International Journal of Eating Disorders* 5, 295-315.

Vaswani, K.K., Tejwani, G.A., 1986. Food deprivation-induced changes in the level of opioid peptides in the pituitary and brain of rat. *Life sciences* 38, 197-201.

Wildt, L., Leyendecker, G., 1987. Induction of ovulation by the chronic administration of naltrexone in hypothalamic amenorrhea. *J Clin Endocrinol Metab* 64, 1334-1335.

Williams, T.M., Daghlish, M.R., Lingford-Hughes, A., Taylor, L.G., Hammers, A., Brooks, D.J., Grasby, P., Myles, J.S., Nutt, D.J., 2007. Brain opioid receptor binding in early abstinence from opioid dependence: positron emission tomography study. *Br J Psychiatry* 191, 63-69.

Zubieta, J.-K., Ketter, T.A., Bueller, J.A., Xu, Y., Kilbourn, M.R., Young, E.A., Koeppe, R.A., 2003. Regulation of human affective responses by anterior cingulate and limbic μ -opioid neurotransmission. *Archives of general psychiatry* 60, 1145-1153.

Figures legend

Figure 1. Clusters of inter-groups [^{11}C]Diprenorphine BP_{ND} significant differences revealed by voxel-based ANOVA analysis. Left column – “C-LeanAN” contrasts; Right column - “C-RecAN” contrasts. Cluster 1 –areas of anterior cingulate cortex and superior frontal gyrus; Cluster 2 –areas of insula, inferior frontal gyrus and precentral gyrus; Cluster 3 - areas of middle frontal gyrus; Cluster 4 - areas of parietal cortex; Cluster 5 - posterior part of the temporal lobes; Cluster 6 – amygdala; Cluster 7 – hypothalamic-pituitary region; Cluster 8 – grey nuclei; Cluster 9 – areas of cerebellum

Figure 2. Clusters of inter-groups [^{11}C]Diprenorphine BP_{ND} revealed by voxel-based ANOVA analysis in “RecAN-AN” contrast.

Figure 3. Correlations between 24h mean cortisol level and reward circuit areas BP_{ND}

	AN (n = 17)	RecAN (n = 15)	C (n = 15)	<i>p</i> < 0.05
Age	24.1 ± 1.3	23.3 ± 1.2	23.5 ± 0.8	-
BMI	14.1 ± 0.4	18.9 ± 0.2	20.8 ± 0.4	a, b, c
% fat mass	14.9 ± 2.2	24.7 ± 2.3	27.9 ± 1.7	a, b
Leptin (µg/l)	1.4 ± 0.2	9.5 ± 2.2	14.0 ± 2.5	a, b
IGF-I (µg/l)	110 ± 13	235 ± 18	232 ± 17	a, b
Free T ₃ (pmol/l)	3.0 ± 0.1	4.0 ± 0.2	4.2 ± 0.1	a, b
ACTH (ng/l)	13.0 ± 1.6	11.5 ± 1.1	12.0 ± 1.2	-
24 h mean cortisol (ng/ml)	414 ± 27	283 ± 27	254 ± 19	a, b
17β-Estradiol (ng/l)	10.4 ± 2.0	40.2 ± 6.9	51.3 ± 17.0	a, b
LH (UI/l)	0.6 ± 0.2	7.8 ± 1.6	11.3 ± 3.6	a, b
β-endorphin (ng/l)	26.7 ± 3.7	25.9 ± 3.8	22.1 ± 2.9	-
Dynorphin A (ng/l)	195 ± 27	119 ± 8	111 ± 13	a, b
Enkephalin (ng/l)	397 ± 14	341 ± 16	334 ± 18	a, b

Table 1: Anthropometric, hormonal and circulating endogenous opioids characteristics of the groups. Inter-groups significance threshold is *p* < 0.05 and was calculated with ANOVA followed by *post-hoc* LSD Fisher's test: *p* < 0.05 : a – AN vs RecAN; b – AN vs C; c – RecAN vs C.

	AN (n = 17)	RecAN (n = 15)	C (n = 15)	<i>p</i> < 0.05
DEBQ Restrained eating	38.1 ± 3.7	23.8 ± 3.5	22.2 ± 3.5	a, b
DEBQ Emotional eating	39.7 ± 5.2	25.3 ± 2.6	23.1 ± 2.9	a, b
DEBQ External eating	30.2 ± 2.2	28.8 ± 1.9	29.7 ± 1.5	-
EDE Restraint	15.2 ± 2.3	3.9 ± 1.6	3.0 ± 1.2	a, b
EDE Shape concern	22.5 ± 2.8	10.9 ± 3.2	5.1 ± 1.0	a, b
EDE Weight concern	15.9 ± 2.7	6.7 ± 2.1	3.7 ± 1.0	a, b
EDE Eating concern	19.8 ± 2.5	4.5 ± 1.9	2.2 ± 1.4	a, b
EDI Drive for thinness	10.7 ± 2.2	4 ± 1.3	0.5 ± 0.2	a, b
EDI Body dissatisfaction	14.5 ± 1.9	6.8 ± 2.6	5.2 ± 1.5	a, b
EDI Ineffectiveness	12.8 ± 1.9	4.9 ± 1.9	0.7 ± 0.4	a, b
EDI Perfectionism	7.4 ± 1.6	5.3 ± 1.6	1.1 ± 0.4	b, c
EDI Interpersonal distrust	6.3 ± 1.0	4.0 ± 1.5	2.5 ± 0.7	b
EDI Interoceptive awareness	12.3 ± 1.7	3.8 ± 1.7	0.2 ± 0.2	a, b
EDI Maturity fears	6.4 ± 1.4	3.2 ± 1.0	1.1 ± 0.4	a, b
SCL 90-R Global severity index	1.6 ± 0.2	0.5 ± 0.2	0.1 ± 0.0	a, b

Table 2: Psychiatric scores of DEBQ, EDE, EDI and SCL-90-R questionnaires. Inter-groups significance threshold is *p*<0.05 and was calculated with ANOVA followed by *post-hoc* LSD Fisher's test: *p*<0.05 : a – AN vs RecAN; b – AN vs C; c – RecAN vs C.

ROIs	Hemisphere	AN	RecAN	C	$p < 0.05$
Anterior cingulate cortex	L	1.72 ± 0.07	1.87 ± 0.07	2.05 ± 0.11	b
	R	1.79 ± 0.08	1.94 ± 0.09	2.12 ± 0.16	b
Superior internal frontal gyrus	L	1.26 ± 0.05	1.19 ± 0.07	1.48 ± 0.10	b, c
	R	1.30 ± 0.05	1.27 ± 0.06	1.53 ± 0.10	b, c
Inferior frontal gyrus	L	1.27 ± 0.06	1.30 ± 0.06	1.51 ± 0.09	b, c
Precentral gyrus	L	0.93 ± 0.03	0.92 ± 0.04	1.11 ± 0.06	b, c
Insula	L	1.69 ± 0.06	1.79 ± 0.06	1.96 ± 0.12	b
Middle frontal gyrus	L	1.26 ± 0.05	1.19 ± 0.06	1.45 ± 0.09	b, c
	R	1.30 ± 0.04	1.20 ± 0.07	1.45 ± 0.09	c
Postcentral gyrus	L	0.98 ± 0.04	0.91 ± 0.04	1.14 ± 0.07	b, c
	R	0.98 ± 0.02	0.96 ± 0.04	1.11 ± 0.06	b, c
Superior parietal gyrus	L	0.88 ± 0.03	0.79 ± 0.04	0.97 ± 0.04	c
	R	0.88 ± 0.03	0.77 ± 0.04	0.95 ± 0.05	a, c
Angular & supramarginal gyri	L	1.20 ± 0.04	1.08 ± 0.04	1.33 ± 0.07	a, c
	R	1.22 ± 0.03	1.07 ± 0.05	1.29 ± 0.07	a, c
Posterior temporal lobe	L	1.05 ± 0.03	1.01 ± 0.04	1.15 ± 0.05	c
	R	1.06 ± 0.03	0.99 ± 0.03	1.12 ± 0.06	c
Amygdala	L	1.85 ± 0.08	2.16 ± 0.09	2.29 ± 0.21	a, b
	R	2.07 ± 0.11	1.85 ± 0.06	2.20 ± 0.13	c
Hippocampus	R	0.96 ± 0.09	0.90 ± 0.08	1.19 ± 0.12	c
Hypothalamus		0.24 ± 0.03	0.44 ± 0.04	0.40 ± 0.06	a, b
Pituitary		0.66 ± 0.12	0.83 ± 0.13	1.19 ± 0.10	b, c
Caudate nucleus	L	1.94 ± 0.08	1.84 ± 0.12	2.23 ± 0.16	c
	R	1.85 ± 0.07	1.80 ± 0.08	2.12 ± 0.16	c
Putamen	L	2.27 ± 0.07	2.26 ± 0.08	2.61 ± 0.17	b, c
Thalamus	L	2.46 ± 0.09	2.48 ± 0.10	2.87 ± 0.14	b, c
	R	2.44 ± 0.08	2.40 ± 0.10	2.95 ± 0.14	b, c

Table 3: ROIs (regions of interest) with inter-groups differences of [¹¹C]Diprenorphine BP_{ND}. Significance is calculated with an ANOVA followed by *post-hoc LSD Fisher's* test: $p < 0.05$: a – AN vs RecAN; b – AN vs C; c – RecAN vs C.

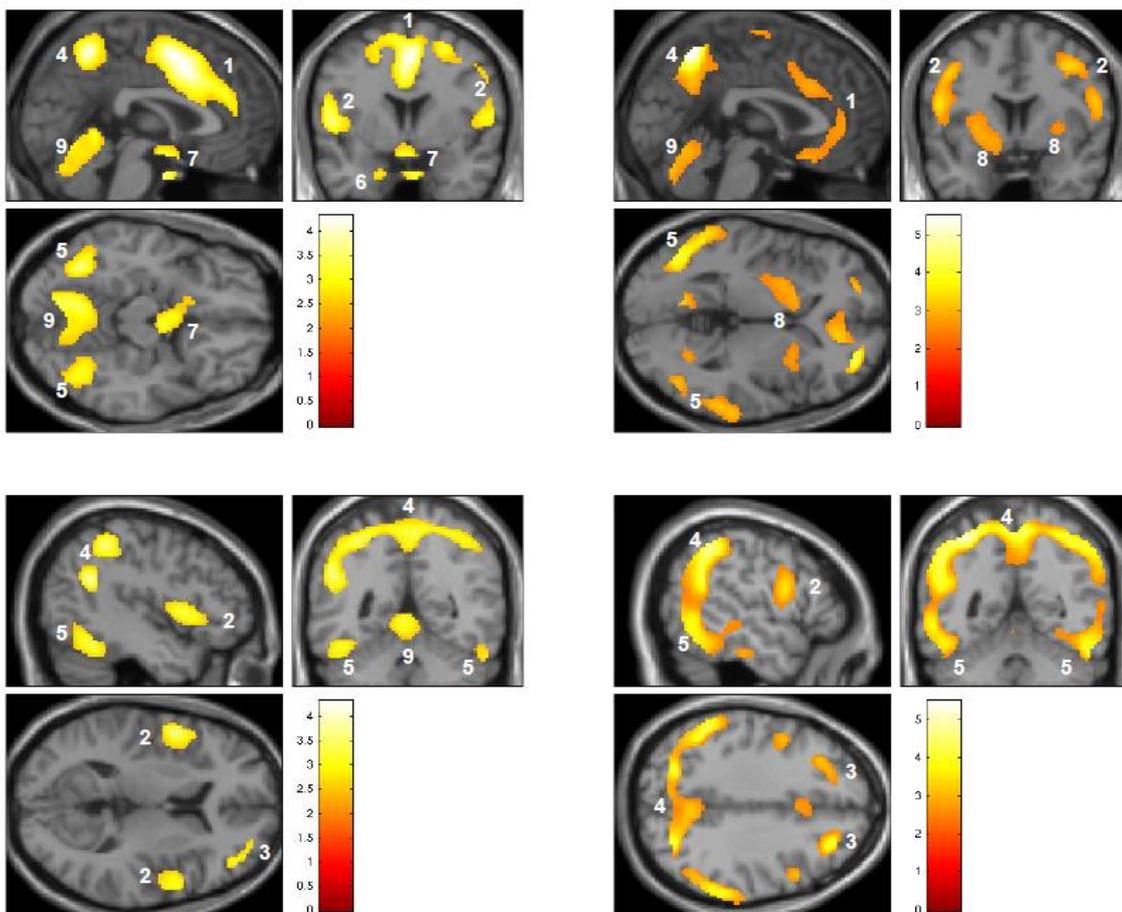
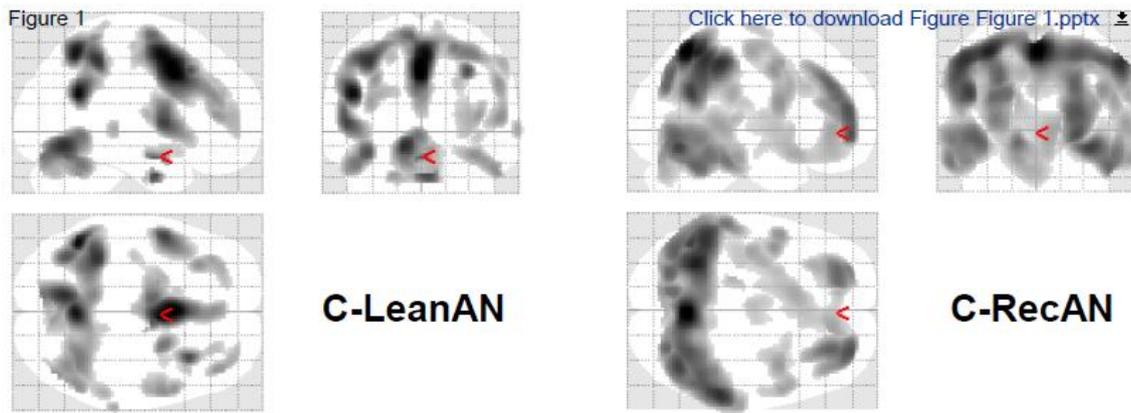


Figure 1. Clusters of inter-groups [^{11}C]Diprenorphine BP_{ND} significant differences revealed by voxel-based ANOVA analysis. Left column – “C-LearnAN” contrasts; Right column - “C-RecAN” contrasts. Cluster 1 –areas of anterior cingulate cortex and superior frontal gyrus; Cluster 2 –areas of insula, inferior frontal gyrus and precentral gyrus; Cluster 3 - areas of middle frontal gyrus; Cluster 4 - areas of parietal cortex; Cluster 5 - posterior part of the temporal lobes; Cluster 6 – amygdala; Cluster 7 – hypothalamic-pituitary region; Cluster 8 – grey nuclei; Cluster 9 – areas of cerebellum

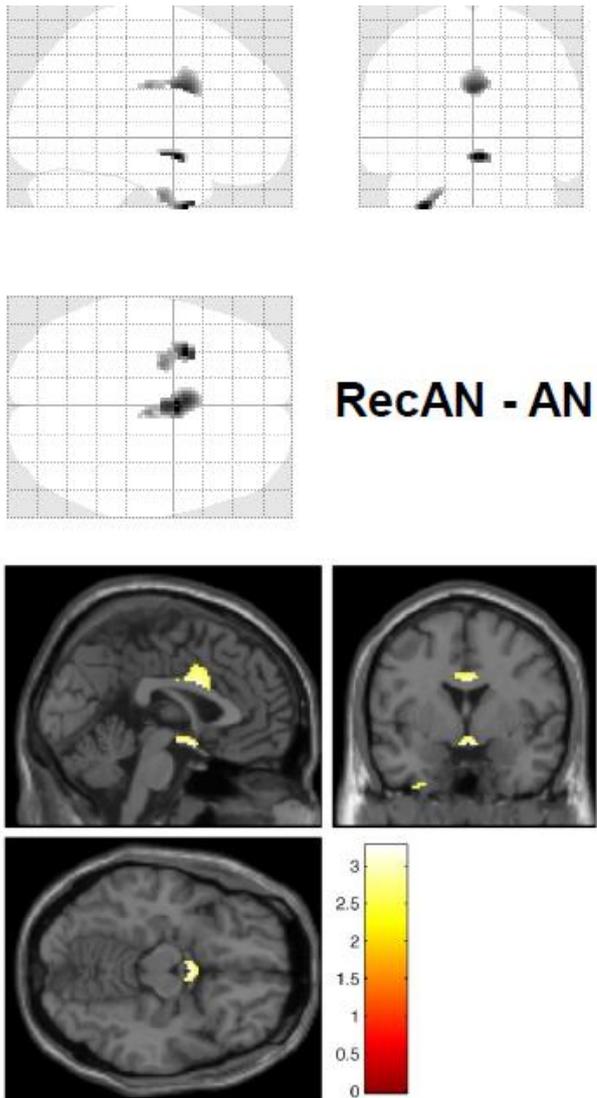


Figure 2. Clusters of inter-groups [^{11}C]Diprenorphine BP_{ND} revealed by voxel-based ANOVA analysis in “RecAN-AN” contrast.

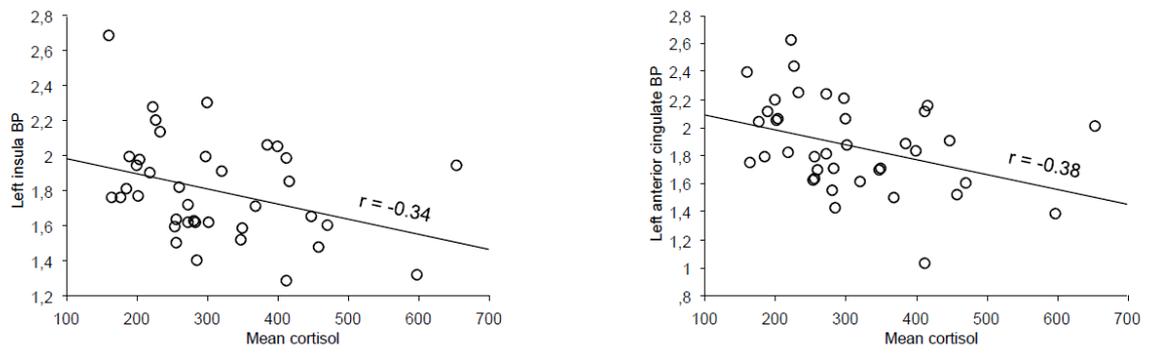


Figure 3. Correlations between 24h mean cortisol level and reward circuit areas BP_{ND}

VI.Article 2 : Addiction au sport

Ce second article présente les résultats obtenus lors de l'étude comparative entre un groupe témoin et un groupe de sportives. Les résultats présentés concernent principalement les résultats de l'analyse voxel à voxel réalisée sur les images en BP_{ND}, avec des analyses complémentaires réalisées à partir des scores de plusieurs questionnaires ainsi qu'avec des dosages d'opioïdes en circulation périphérique.

Lower resting cerebral opioid tone related to higher non-exercise physical activity account for a craving state in high-level female athletes

Bastien Traverse ^{a,b}, Jérôme Redouté ^c PhD, Aurélia Gay ^{b,d} PhD, MD, MD, Nicolas Costes ^c PhD, Natacha Germain ^{a, b} PhD, MD, Bruno Estour ^{a, b} PhD, MD, Pascal Edouard ^{e, f, g, h} PhD, Bogdan Galusca ^{a,b} PhD, MD

^a Endocrinology Department, CHU Saint Etienne, France

^b TAPE Research Unit, EA 7423, Jean Monnet University, Saint Etienne, France

^c CERMEP-Imagerie du vivant, PET Department, Lyon, France

^d Addictology Department, CHU Saint Etienne, France

^e Inter-university Laboratory of Human Movement Science (LIBM EA 7424), University of Lyon, University Jean Monnet, F-42023. Saint Etienne, France

^f Sports Medicine Unit, University Hospital of Saint-Etienne of Saint Etienne, France

^g Medical Commission, French Athletics Federation, Paris, France

^h European Athletics Medical & Anti Doping Commission, European Athletics Association (EAA), Lausanne, Switzerland

Corresponding author:

Pr Bogdan Galusca

Endocrinology Department, CHU Saint Etienne, 42055 Saint Etienne, Cedex 2, France

Tel : 0033 4 77 12 77 27 Fax : 0033 4 77 12 04 93

Email : bogdan.galusca@chu-st-etienne.fr

Word count: 3007 words

Funding and registration

This study was supported by a Programme Hospitalier de Recherche Clinique Grant PHRC Interregional no. 1208051, French Ministry of Health. The study was registered at ClinicalTrials.gov (ClinicalTrials.gov Identifier: NCT02112695).

Competing Interests

The authors declare no conflict of interest.

Abstract

Background and Aims: Although a link between post-running euphoria and corresponding cerebral opioid tone was demonstrated in athletes, little is known about the opioid tone / reward system state in basal conditions and its relation with physical activity in this population. Therefore, we aimed to evaluate peripheral levels of endogenous opioids and cerebral opioid receptor binding at the basal stage (i.e. away from exercise) in female high-level athletes compared to healthy female non-athlete controls.

Design : Experimental cross-sectional descriptive study.

Setting : University hospital center.

Participants/Cases : 18 high-level female athletes and 15 female controls.

Measurements: Cerebral opioid tone was explored in by PET imaging by evaluating the non-displaceable binding potential (BP_{ND}) of [^{11}C]diprenorphine, a non-selective ligand for opioid receptors. Hormones and endogenous opioids serum levels, physical activity, eating-related and dependence to physical activity psychological traits were also evaluated.

Findings: SPM analysis showed clusters of correlation between BP_{ND} and global physical activity or exercise addiction scores, in reward circuit areas including putamen, caudate nuclei and posterior cingulate gyrus in athletes, but not in controls. Non-exercise physical activity only was correlated with BP_{ND} in these areas. Dynorphin A levels were found lower in athletes than in controls all over the day, while β -endorphin displayed lower evening levels.

Conclusions: Lower basal opioid tone in reward circuit areas related to higher non-exercise physical activity in high-level female athletes, suggesting a background for a permanent and latent craving. Lower peripheral endogenous opioids also account for this state. This particular basal profile

of opioid use should be taken into account when exploring addictions in this population and developing withdrawal strategies.

INTRODUCTION

Frequent and intense practice of exercise is often associated with behavioral addiction.(1) Although no consensus has been reached to date,(2) exercise addiction has often been defined as an excessive time passed in exercise which leads to physiological affections (e.g. injuries) and psychological symptoms (e.g. craving symptoms, anxiety, reduced self-esteem), associated with an incapacity to reduce this exercise.(3-5)

The neurobiological mechanisms involved to maintain a regular and intense exercise, and probably exercise addiction, are unknown. Euphoria observed at the end of an intense effort in athletes was found to be correlated with a transient increase of opioid system activity in cerebral areas corresponding to reward pathway.(6) The opioid system is a ubiquitous neuromodulator system, controlling several functions and processes, including not only pain perception but also affect,(7) addictive behavior / reward processing(8) and reproductive function.(9) Thus, opioid system has been hypothesized to be involved in the mechanisms behind exercise addiction.(6) Indeed, in several addictions, craving symptoms triggered by the withdrawal periods were associated with a decrease of opioid tone in reward circuit areas.(10) We hypothesized that a decreased opioid basal tone in athletes could explain craving symptoms and subsequent compensatory behavior involving exercise.

Currently and to our knowledge, no study analyzed opioid basal tone in athletes, and it remains unclear whether and how the opioid system is involved in maintaining regular exercise. In addition few studies analysed exercise addiction in female athletes,(11, 12) although it represents a risk factor for RED-S (*ie* relative energy deficiency in sport). (3) Therefore, we aimed to evaluate

peripheral levels of endogenous opioids and cerebral opioid receptor binding by PET imaging at the basal stage (i.e. away from exercise) in female high-level athletes compared to healthy female non-athlete controls.

METHODS

Ethical approval information

The study was reviewed and approved by the Committee for the Protection of Persons (CPP Sud Est I, number: 2013-A01211-44) and by French Agency for the Safety of Health Products (ANSM, number: 131140A-12). All subjects gave their written informed consent.

Pre-registered hypothesis : <https://www.clinicaltrials.gov/ct2/show/study/NCT02112695>

Population

We recruited two groups of young Caucasian women (18-35 years): 1) high-level female athletes (Athletes) recruited via the Departmental Olympic Committee of Loire, if they practiced at least 8 hours of intense endurance sport per week, and have a normal weight (i.e. Body Mass Index (BMI) between 18.5 and 25 kg/m²); and 2) healthy female non-athlete controls (Controls) recruited via posted announcement if they have a normal weight (i.e. BMI from 18.5-25 kg/m²).

Exclusion criteria were for both groups: hormonal contraception or any treatment, documented chronic diseases including neurological/psychological diseases, smokers or drug consumers, contraindications to MRI and PET imaging, pregnancy (carried out by a β -hCG test before imaging).

Physical activity assessment

Physical activity energy expenditure (AEE) was estimated over one year with a MONICA Optional Study of Physical Activity Questionnaire (MOSPA-Q),(13) for which validity and reliability have been reported.(14, 15) The intensities of activities were derived from an updated compendium of physical activities and expressed in metabolic equivalents task (MET).(16) AEE values were expressed as a daily average. MOSPA-Q evaluated AEE separately for leisure-time sport, sport training, or exercise (MOSPA sport AEE) and for non-sport physical activities including occupational physical activity, transportation to and from work, school, and shopping, walking during leisure-time for pleasure or exercise, housework (MOSPA non-sport AEE).

Daily physical activity level and AEE were also measured with an accelerometer (ACTIHEART, CamNtech, Cambridge, UK)(17) in outpatient setting during 4 consecutive days (including both training and non-training days). Time spent (min/day) at several MET levels (from 1-1.5 to >6) was also evaluated.

Psychological assessment

Complementary psychological dimensions of eating behaviour were assessed using: EDE (Eating Disorders Examination),(18) EDI (Eating Disorders Inventory),(19) DEBQ (Dutch Eating Behavior Questionnaire)(20) and SCL-90R (Symptom Checklist 90-Revised).(21) Exercise addiction was assessed only in Athletes by an EDS-R (Exercise Dependence Scale-Revised) questionnaire.(22-24)

Metabolic and biological assessment

We measured hormonal parameters related to nutritional status including plasma cortisol, ACTH, IGF-1, 17- β estradiol, leptin, free T3 and LH,(25) as well as dual-energy x-ray absorptiometry to quantify body fat mass percentage (LUNAR, DPX-L, <1%CV), completed by an impedancemetry

measurement (Seca mBCA 515). Basal metabolic rate was measured using an indirect calorimeter (COSMED Quark RMR).

Circulating opioid peptides including beta-endorphin, enkephalin and dynorphin A were assessed using an ELISA technique (Enkephalin: FineTest, Wuhan Fine Biotech Co, Ltd; manufacturer's reference range: 0.156-10 ng/mL, sensitivity <0.094 ng/mL; β -endorphin: FineTest, Wuhan Fine Biotech Co, Ltd; manufacturer's reference range: 15.625-1000 pg/mL, sensitivity <9.375pg/mL; Dynorphin A: RayBio, Raybiotech® manufacturer's reference range: 0.1-1000 ng/mL, sensitivity <0.3 ng/mL). ACTH, cortisol and endogenous opioids were assessed at 08h00 and 20h00.

MRI imaging

A three-dimensional T1-weighted structural MRI with a spatial resolution of 1x1x1 mm consisting of 176 slices was acquired on a 1.5T Siemens Magnetom Sonata Maestro scanner.

MRIs were processed using SPM12 (Statistical Parametric Mapping, Wellcome Trust Centre for Neuroimaging, London, UK, <http://www.fil.ion.ucl.ac.uk/spm>), running on MATLAB R2013a (MathWorks). MRIs were spatially normalized *via* linear and non-linear transformations to Montreal Neurological Institute stereotaxic space using the Unified Segmentation algorithm,(26) providing the deformation field from the individual MRI acquisition space to the Montreal Neurological Institute space, as well as the tissue probability maps for the grey matter, white matter, and cerebro-spinal fluids.

83 regions of interest (ROI) were automatically delineated with the maximum probability atlas created from 30 healthy subjects by Hammers et al.(27, 28) Grey matter part of the ROIs was delineated by the intersection of the grey matter probability map thresholded at 0.3 and the segmented ROI.

PET imaging

[¹¹C]diprenorphine is a radioligand with reversible and non-selective binding to opiate receptors μ , κ and δ .(29) Despite a higher affinity for opioid receptors(30) no competition will occur between this ligand and endogenous opioids since injected [¹¹C]diprenorphine reach low cerebral levels. [¹¹C]diprenorphine will be fixed only on non-internalized receptors.(31) Consequently, higher endogenous opioid activity would lead to a lower binding of [¹¹C]diprenorphine and vice versa.

A multi-frame PET acquisition was realized on a Siemens Biograph mCT/S 64 camera at Lyon in vivo imaging research center. Thirty-seven frames were acquired over 70 minutes after injection of ~185 MBq of [¹¹C]diprenorphine synthesized at Lyon in vivo imaging research center. A preliminary tomodesitometry was performed before PET emission acquisition for tissue attenuation correction and anatomic localization. PET images were reconstructed with all corrections (scatter, random, and attenuation) with an OSEM iterative method (12 iterations, 21 subsets, Gaussian filter FWHM = 2 mm, zoom X3). To avoid movement artefact during acquisition, the head of volunteers was kept immobile with a soft contention. After acquisition, images were controlled and realigned if needed. For registration purpose, a weighted summed image of the 70 minutes dynamic PET was computed. The individual PET sum and the MRI were automatically co-registered with rigid body transformation.(32) The maximum probability atlas was resampled in the individual acquisition PET space by applying the inverse transformation from the MNI space to the individual space, then from the MRI space to the PET space. The time activity curves of all ROIs were extracted from the dynamic PET, then submitted to kinetic Simplified Reference Tissue Model (SRTM) modeling.

Modeling

The binding potential of the [¹¹C]diprenorphine on the opioid receptors were computed using the SRTM (33) with the grey matter of cuneus used as the reference tissue. The SRTM estimates the

non-displaceable binding potential (BP_{ND}), Regional parameter values (ROI BP_{ND}), as well as voxel-wise parameter values (BP_{ND} parametric maps) were computed. To avoid arterial input function, SRTM modelization requires a reference region, which should present a density of receptors as low as possible, without variability among studied subjects. Previously, the occipital cortex, more precisely the grey matter of cuneus, was determined with the lowest accumulation of [^{11}C]diprenorphine and as a valuable reference region for [^{11}C]diprenorphine quantification with simplified reference method.

(34)

Parametric maps of BP_{ND} were normalized to the MNI space, using the transformations computed in the MRI to PET coregistration and the MRI to MNI spatial normalization, then smoothed with a 10 mm full width at half maximum Gaussian filter.

Statistical analysis

Biological, anthropometric and psychometric parameters were presented as mean \pm SEM, and compared between groups (Athletes vs. Controls) by ANOVA with a significance threshold at 0.05.

Imaging parameters analysis. Whole brain voxel-by-voxel analysis was performed with SPM12 in the frame of the general linear model. First, ANOVA model (“Flexible factorial”) was computed, with the group condition: Athletes and Controls, without global mean, without threshold but using an explicit mask of intra-cerebral regions. Simple post-hoc t-contrasts testing group main effects were computed. Secondly, ANCOVA model (“Multiple regression”) was computed to test for any covariation between voxel BP_{ND} and anatomical, hormonal and psychological results as covariates. Statistical parametric maps resulting were threshold at $p < 0.001$ uncorrected.

Then, we performed SPM regression analysis between [^{11}C]diprenorphine BP_{ND} and several biological, anthropometric and psychometric as covariates. In parallel a linear regression between

mean ROI [¹¹C]diprenorphine BP_{ND} and above mentioned parameters was also performed with StatView 4.5 software (Abacus Concepts, Inc., Palo Alto, CA).

RESULTS

Population

Eighteen high-level female athletes were included in the group Athletes and 15 female non-athlete controls in the group Controls, and their characteristics are presented in Tables 1 to 3. Anthropometric data were found similar in Athletes and Controls for age (25.4 ± 1 vs. 22.6 ± 0.9 years; $p=0.07$), for body mass index (21.7 ± 0.4 vs. 21.7 ± 0.5 kg/m²; $p=0.3$) (Table 1).

Physical activity

Athletes had higher values of physical activity than Controls for both MOSPA and accelerometer assessment (Table 2). According to MOSPA, physical activity was higher in Athletes for both sport AEE and non-sport AEE.

Psychological profile

Athletes tend to be more concerned by their physical appearance and their weight, but without eating disorders traits (Table 3). EDS-R questionnaire clearly shown higher values in Athletes for tolerance, lack of control, continuance and excessive time past in physical activity items (Table 3).

Metabolic and biological characteristics

Athletes had higher values than Controls for bone mineral density (1.2 ± 0.025 vs. 1.12 ± 0.01 g/cm², $p=0.02$) and lower for fat mass (DEXA measurement; $26.1\pm 1.2\%$ vs. $32.6\pm 1.5\%$, $p=0.001$). All

undernutrition markers such as IGF1, free T3, normetadrenalin, or phase angle measured by bio-impedancemetry were found similar in Athletes and Controls. No difference between Athletes and Controls were found about gonadotrophic axis, including normal serum levels for LH, estradiol, testosterone, SHBG and SDHEA. Higher basal metabolic rate was observed in Athletes (1329 ± 125 vs. 1227 ± 119 kcal/24 hours, $p=0.02$) due to a higher lean mass.

Concerning β -endorphine circulating levels, a significant decrease were observed in Athletes between 08h00 and 20h00 (844 ± 76 vs. 499 ± 80 pg/mL, $p=0.0002$), while values for Controls remained constant over the day (717 ± 59 vs. 652 ± 51 pg/mL, $p=0.4$). For enkephalin, values for Athletes and Controls were not significantly different (at 08h00: 36.2 ± 4.7 vs. 33.3 ± 4.3 ng/mL, $p=0.66$; at 20h00: 23.2 ± 3.9 vs. 22.5 ± 3.1 ng/mL; $p=0.88$), and presented the same circadian rhythm with a decrease over time ($p=0.75$). For dynorphin A, Athletes present strongly lower circulating level compared to Controls both in the morning (7.3 ± 0.9 vs. 12.4 ± 2 ng/mL; $p=0.02$) and in the evening (8.9 ± 1.1 vs. 12.8 ± 1.6 ng/mL; $p=0.05$).

Cerebral [^{11}C]Diprenorphine BP_{ND}

Contrasts SPM analysis Athletes vs. Controls revealed no differences. Correlation clusters between BP_{ND} and EDS-R Time scale or more especially with EDS-R Continuance item were noticed in left middle frontal gyrus and in left precentral gyrus with (Figure 1).

Correlation clusters between BP_{ND} and MOSPA AEE for left and right putamen, right posterior cingulate gyrus, right precentral gyrus, left superior temporal gyrus and left caudate nucleus both with SPM and Statview analysis (Figure 2). When analyzed separately, only Athletes present correlations in these areas.

Exercise AEE did not correlate with the BP_{ND} neither in Athletes or Controls. Conversely, non-exercise MOSPA AEE was found related to BP_{ND} only in Athletes in a similar way as total MOSPA AEE. This correlation was also confirmed by SPM analysis.

Important correlations are noticed with dynorphin A (collection time: 08h00) for right and left fusiform gyri (Figure 3). While a strong correlation could be noticed for Controls between BP_{ND} in these areas and Dynorphin A circulating levels, no one is found for Athletes.

No correlation was found between BP_{ND} and hormonal, biological parameters, eating disorder scores, calorimetry, body composition or physical activity measured with accelerometer in total group or separately in Athletes or Controls.

DISCUSSION

The main findings of the present study were that high-level female athletes had 1) higher addiction to physical activity scores and higher non-exercise physical activity which both were related to a lower basal opioid tone in specific cerebral areas of reward circuit, and 2) lower or disturbed circadian levels of circulating endogenous opioid peptides which were also related to basal opioid cerebral tone in this population.

Particular addictive behavior to physical activity of athletes

In the current study, results at the EDS-R questionnaire, designed to quantify the dependence to physical activity, clearly showed that Athletes had higher scores than Controls for tolerance to effort, lack of control, continuance and excessive time past in physical activity, which is similar to those found for endurance athletes in other studies.(35) They also appear to be more concerned by their physical appearance and their weight, but without any objective eating disorder features. As expected, declared and measured physical activity was found markedly higher in Athletes compared to Controls. More unexpected, athletes also spent more time in non-exercise physical activity. It was previously shown that in general population the introduction of physical activity is usually associated with maintained but sometimes decreased non-exercise physical activity.(36) This is the first time that the paradoxical non-exercise physical activity profile has been reported in athletes suggesting their addictive behavior to physical activity.

Cerebral opioid tone related to non-exercise physical activity and addiction to physical activity in athletes

In several addictions, with or without substance, craving state is an equivalent of basal state, developed with and essential for the disease evolution. In the current study, Athletes with regular intense physical activity (~1h per day of MET>6 according to MOSPA) had lower dynorphin A plasma levels all over the day suggesting a diminished peripheral opioid tone in basal conditions. Although at central level no differences of cerebral opioid tone were found compared to Controls, we found only in Athletes a strong direct correlation between diprenorphine BP in middle frontal and precentral gyrus and scores of exercise addiction. These two areas are often cited as being involved in other addictive behavior, more particular in craving neuromediated mechanisms.(37) This interesting intragroup feature suggests individual capacities to develop an exercise addiction linked to basal opioid tone changes.

Further on, it was also interesting to underline that only in Athletes the cerebral diprenorphine BP_{ND} correlated with the declared physical activity (i.e. MOSPA), especially with upper mentioned non-exercise physical activity, in several brain areas involved in the reward circuits including bilateral areas of precentral gyrus, posterior cingulate gyrus and striatum (caudate nucleus and putamen). At this point it is difficult to precise if the lower opioid tone (suggested by a higher binding) was triggered by regular exercise physical activity and triggers in turn this higher non-exercise activity in Athletes but this specific correlation certainly accounts for a craving mechanism. The current results on basal cerebral opioid activity corroborated with previous data on the cerebral opioid tone increase after exercise along with euphoria(6) strongly suggesting a behavioral addictive cycle modulated by opioid tone changes.(38)

Relation between circulating endogenous opioids levels and cerebral opioid tone in athletes

The opioid system activity displays a circadian profile, especially in terms of circulating levels of β -endorphin, correlated to ACTH and cortisol (β -endorphin and ACTH have a common precursor).(39, 40) In the current study, this circadian profile was confirmed in both Athletes and Controls with comparable morning β -endorphin levels as previously shown.(41) However, the morning-evening decrease of β -endorphin levels was much deeper in Athletes. It was previously shown that athletes have generally higher second day part β -endorphin values, especially those with evening training.(42). A deeper decrease of β -endorphin during the evening may accentuate a deprivation state and trigger this kind of preference. The current study wasn't designed to separate the athletes according to their day time training preference.

The involvement of dynorphin system in addiction cycle was previously discussed.(38) In the current study a good correlation was found in Controls between [^{11}C]diprenorphine BP_{ND} and Dynorphin A serum levels in fusiform gyrus or hippocampus. These areas are assumed to own high densities of Kappa-opioid receptor, the main target receptor of Dynorphin A. Several studies in animals shows that Kappa-opioid receptor in hippocampus modulate several functions in other area such as perception, cognition or stress response.(43) A desynchronization clearly appears in athletes suggesting a loss of the modulatory role of Dynorphin A possibly leading to dysfunction in dopamine release.

Methodological considerations

This is the first study to evaluate exercise addiction in female athletes by using a multimodal approach including brain metabolic imaging corroborated with both biological and psychometric assessment. Furthermore, basal cerebral opioid tone was never studied before in athletes.

The use of psychometric scales and declarative evaluation of physical activity raises questions on their objectivity. Inclusion criteria were based on a set-point of exercise physical activity amount and not on minimal level of dependence to physical activity.(44) In our group of athletes, EDS-R mean scores were around 12 which indicate that the studied athletes did not present a pathological state of exercise addiction. This could partly explain why no clear intergroup differences of cerebral opioid tone were found for diprenorphine when compared to controls.

CONCLUSIONS

In high-level female athletes the intensity of exercise addiction traits and, complementary, the amount of non-exercise physical activity are related to a decreased cerebral opioid tone in areas of the reward circuit. This relationship accounts for a non-pathological opioid-neuromodulated craving state, possible due to allostatic mechanisms,(45, 46) and is subsequently responsible to maintain a regular intense physical activity in some athletes. Deleterious effects of these opioid adaptive mechanisms should be further studied in highly sportaholic persons in order to propose these novel brain imaging techniques or biological assessments as reliable tools to assess the risk of exercise addiction.

Acknowledgements

We acknowledge Stephane Paul for his assistance with the endogenous opioids assessment.

References

1. MORGAN W. P. Negative addiction in runners, *The Physician and sportsmedicine* 1979: 7: 55-77.
2. BERCZIK K., GRIFFITHS M. D., SZABÓ A., KURIMAY T., URBAN R., DEMETROVICS Z. Exercise addiction. *Behavioral Addictions: Elsevier*; 2014, p. 317-342.
3. REARDON C. L., HAINLINE B., ARON C. M., BARON D., BAUM A. L., BINDRA A. et al. Mental health in elite athletes: International Olympic Committee consensus statement (2019), *British journal of sports medicine* 2019: 53: 667-699.
4. LEJOYEUX M., AVRIL M., RICHOUX C., EMOUZZA H., NIVOLI F. Prevalence of exercise dependence and other behavioral addictions among clients of a Parisian fitness room, *Comprehensive Psychiatry* 2008: 49: 353-358.
5. HAUSENBLAS H. A., GIACOBBI JR P. R. Relationship between exercise dependence symptoms and personality, *Personality and Individual differences* 2004: 36: 1265-1273.
6. BOECKER H., SPRENGER T., SPILKER M. E., HENRIKSEN G., KOPPENHOEFER M., WAGNER K. J. et al. The runner's high: opioidergic mechanisms in the human brain, *Cerebral Cortex* 2008: 18: 2523-2531.
7. NUMMENMAA L., TUOMINEN L. Opioid system and human emotions, *British journal of pharmacology* 2018: 175: 2737-2749.
8. NUMMENMAA L., SAANIJOKI T., TUOMINEN L., HIRVONEN J., TUULARI J. J., NUUTILA P. et al. μ -opioid receptor system mediates reward processing in humans, *Nature communications* 2018: 9: 1500.
9. BOETTCHER B., SEEBER B., LEYENDECKER G., WILDT L. Impact of the opioid system on the reproductive axis, *Fertility and sterility* 2017: 108: 207-213.

10. ZUBIETA J. K., GORELICK D. A., STAUFFER R., RAVERT H. T., DANNALS R. F., FROST J. J. Increased mu opioid receptor binding detected by PET in cocaine-dependent men is associated with cocaine craving, *Nature medicine* 1996: 2: 1225-1229.
11. CUNNINGHAM H. E., PEARMAN S., 3RD, BREWERTON T. D. Conceptualizing primary and secondary pathological exercise using available measures of excessive exercise, *The International journal of eating disorders* 2016: 49: 778-792.
12. MAYOLAS-PI C., SIMON-GRIMA J., PENARRUBIA-LOZANO C., MUNGUIA-IZQUIERDO D., MOLINER-URDIALES D., LEGAZ-ARRESE A. Exercise addiction risk and health in male and female amateur endurance cyclists, *J Behav Addict* 2017: 6: 74-83.
13. PEREIRA M. A., FITZGERALD S. J., GREGG E. W., JOSWIAK M. L., RYAN W. J., SUMINSKI R. R. et al. A collection of Physical Activity Questionnaires for health-related research, *Med Sci Sports Exerc* 1997: 29: S1-205.
14. WAGNER A., SIMON C., EVANS A., FERRIERES J., MONTAYE M., DUCIMETIERE P. et al. Physical activity and coronary event incidence in Northern Ireland and France: the Prospective Epidemiological Study of Myocardial Infarction (PRIME), *Circulation* 2002: 105: 2247-2252.
15. ROEYKENS J., ROGERS R., MEEUSEN R., MAGNUS L., BORMS J., DE MEIRLEIR K. Validity and reliability in a Flemish population of the WHO-MONICA Optional Study of Physical Activity Questionnaire, *Med Sci Sports Exerc* 1998: 30: 1071-1075.
16. AINSWORTH B. E., HASKELL W. L., WHITT M. C., IRWIN M. L., SWARTZ A. M., STRATH S. J. et al. Compendium of physical activities: an update of activity codes and MET intensities, *Med Sci Sports Exerc* 2000: 32: S498-504.
17. CROUTER S. E., CHURILLA J. R., BASSETT JR D. R. Accuracy of the Actiheart for the assessment of energy expenditure in adults, *European journal of clinical nutrition* 2008: 62: 704.

18. COOPER Z., FAIRBURN C. The eating disorder examination: A semi-structured interview for the assessment of the specific psychopathology of eating disorders, *International journal of eating disorders* 1987: 6: 1-8.
19. GARNER D. M., OLMSTEAD M. P., POLIVY J. Development and validation of a multidimensional eating disorder inventory for anorexia nervosa and bulimia, *International journal of eating disorders* 1983: 2: 15-34.
20. VAN STRIEN T., FRIJTERS J. E., BERGERS G. P., DEFARES P. B. The Dutch Eating Behavior Questionnaire (DEBQ) for assessment of restrained, emotional, and external eating behavior, *International Journal of eating disorders* 1986: 5: 295-315.
21. DEROGATIS L. R. SCL-90-R: Administration, scoring & procedures manual-II for the (revised) version and other instruments of the psychopathology rating scale series, *Clinical Psychometric Research* 1992: 1-16.
22. ALLEGRE B., THERME P. Confirmative study of a French version of the Exercise Dependence Scale-revised with a French population, *L'Encephale* 2008: 34: 490-495.
23. DOWNS D. S., HAUSENBLAS H. A., NIGG C. R. Factorial validity and psychometric examination of the Exercise Dependence Scale-Revised, *Measurement in physical education and exercise science* 2004: 8: 183-201.
24. KERN L. Validation de l'adaptation française de l'échelle de dépendance à l'exercice physique: l'EDS-R, *Pratiques psychologiques* 2007: 13: 425-441.
25. ESTOUR B., GERMAIN N., DICONNE E., FRERE D., COTTET-EMARD J.-M., CARROT G. et al. Hormonal profile heterogeneity and short-term physical risk in restrictive anorexia nervosa, *The Journal of Clinical Endocrinology & Metabolism* 2010: 95: 2203-2210.
26. ASHBURNER J., FRISTON K. J. Unified segmentation, *NeuroImage* 2005: 26: 839-851.

27. GOUSIAS I. S., RUECKERT D., HECKEMANN R. A., DYET L. E., BOARDMAN J. P., EDWARDS A. D. et al. Automatic segmentation of brain MRIs of 2-year-olds into 83 regions of interest, *NeuroImage* 2008: 40: 672-684.
28. HAMMERS A., ALLOM R., KOEPP M. J., FREE S. L., MYERS R., LEMIEUX L. et al. Three-dimensional maximum probability atlas of the human brain, with particular reference to the temporal lobe, *Human brain mapping* 2003: 19: 224-247.
29. SADZOT B., PRICE J. C., MAYBERG H. S., DOUGLASS K. H., DANNALS R. F., LEVER J. R. et al. Quantification of human opiate receptor concentration and affinity using high and low specific activity [¹¹C] diprenorphine and positron emission tomography, *Journal of Cerebral Blood Flow & Metabolism* 1991: 11: 204-219.
30. SADÉE W., PERRY D. C., ROSENBAUM J. S., HERZ A. [³H] Diprenorphine receptor binding in vivo and in vitro, *European journal of pharmacology* 1982: 81: 431-440.
31. FROST J. J., MAYBERG H. S., SADZOT B., DANNALS R. F., LEVER J. R., RAVERT H. T. et al. Comparison of [¹¹C] diprenorphine and [¹¹C] carfentanil binding to opiate receptors in humans by positron emission tomography, *Journal of Cerebral Blood Flow & Metabolism* 1990: 10: 484-492.
32. COLLINS D. L., NEELIN P., PETERS T. M., EVANS A. C. Automatic 3D intersubject registration of MR volumetric data in standardized Talairach space, *Journal of computer assisted tomography* 1994: 18: 192-205.
33. GUNN R. N., LAMMERTSMA A. A., HUME S. P., CUNNINGHAM V. J. Parametric imaging of ligand-receptor binding in PET using a simplified reference region model, *NeuroImage* 1997: 6: 279-287.
34. SPILKER M. E., SPRENGER T., VALET M., HENRIKSEN G., WAGNER K., WESTER H.-J. et al. Quantification of [¹⁸F] diprenorphine kinetics in the human brain with compartmental and non-compartmental modeling approaches, *NeuroImage* 2004: 22: 1523-1533.

35. COSTA S., HAUSENBLAS H. A., OLIVA P., CUZZOCREA F., LARCAN R. Perceived parental psychological control and exercise dependence symptoms in competitive athletes, *International Journal of Mental Health and Addiction* 2015: 13: 59-72.
36. FEDEWA M. V., HATHAWAY E. D., WILLIAMS T. D., SCHMIDT M. D. Effect of exercise training on non-exercise physical activity: a systematic review and meta-analysis of randomized controlled trials, *Sports medicine* 2017: 47: 1171-1182.
37. TABIBNIA G., CRESWELL J. D., KRAYNAK T., WESTBROOK C., JULSON E., TINDLE H. A. Common prefrontal regions activate during self-control of craving, emotion, and motor impulses in smokers, *Clin Psychol Sci* 2014: 2: 611-619.
38. BUTELMAN E. R., YUFEROV V., KREEK M. J. kappa-opioid receptor/dynorphin system: genetic and pharmacotherapeutic implications for addiction, *Trends Neurosci* 2012: 35: 587-596.
39. IRANMANESH A., LIZARRALDE G., JOHNSON M. L., VELDHUIS J. D. Circadian, ultradian, and episodic release of β -endorphin in men, and its temporal coupling with cortisol, *The Journal of Clinical Endocrinology & Metabolism* 1989: 68: 1019-1026.
40. PETRAGLIA F., FACCHINETTI F., PARRINI D., MICIELI G., DE LUCA S., GENAZZANI A. R. Simultaneous circadian variations of plasma ACTH, beta-lipotropin, beta-endorphin and cortisol, *Hormones* 1983: 17: 147-152.
41. INDER W., LIVESEY J., DONALD R. Peripheral plasma levels of β -endorphin in alcoholics and highly trained athletes and the relationship to a measure of central opioid tone, *Hormone and metabolic research* 1998: 30: 523-525.
42. FACER-CHILDS E., BRANDSTAETTER R. The impact of circadian phenotype and time since awakening on diurnal performance in athletes, *Current Biology* 2015: 25: 518-522.
43. BRUCHAS M., LAND B., CHAVKIN C. The dynorphin/kappa opioid system as a modulator of stress-induced and pro-addictive behaviors, *Brain research* 2010: 1314: 44-55.

44. COSTA S., CUZZOCREA F., HAUSENBLAS H. A., LARCAN R., OLIVA P. Psychometric examination and factorial validity of the Exercise Dependence Scale-Revised in Italian exercisers, *Journal of Behavioral Addictions* 2012: 1: 186-190.
45. MCEWEN B. S. Stress, adaptation, and disease. Allostasis and allostatic load, *Ann N Y Acad Sci* 1998: 840: 33-44.
46. KOOB G. F., LE MOAL M. Addiction and the brain antireward system, *Annu Rev Psychol* 2008: 59: 29-53.

Figure legends:

Figure 1. Correlation between [¹¹C]diprenorphine BP_{ND} and EDSR continuance item. A) Left panel: Significant correlation clusters obtained by SPM multiple regression analysis in total group; $p < 0.005$ uncorrected and threshold for cluster size $k = 30$, inclusive mask for brain + brainstem, no global mean, EDSR continuance item as regression parameter; B) Right panel: regression graphs (mean area BP_{ND} vs EDSR continuance item) split by groups corresponding to areas indicated by a red arrow in left panel.

Acronyms for areas: PCG: Precentral gyrus; MFG: Middle frontal gyrus.

Figure 2. Correlation between [¹¹C]diprenorphine BP_{ND} and MOSPA total AEE. A) Left panel: Significant correlation clusters obtained by SPM multiple regression analysis in total group; $p < 0.005$ uncorrected and threshold for cluster size $k = 30$, inclusive mask for brain + brainstem, no global mean, MOSPA AEE (kcal/day) as regression parameter; B) Right panel: regression graphs (mean area BP_{ND} vs MOSPA) split by groups corresponding to areas indicated by a red arrow in left panel.

Acronyms for areas: CaN: Caudate nucleus; PCG: Precentral gyrus; PCC: posterior cingulate cortex; PT: Putamen; TSG: Temporal superior gyrus,.

Figure 3. Correlation between [¹¹C]diprenorphine BP_{ND} and dynorphin A serum levels. A) Left panel: Significant correlation clusters obtained by SPM multiple regression analysis in total group; $p < 0.005$ uncorrected and threshold for cluster size $k = 30$, inclusive mask for brain + brainstem, no global mean, dynorphin A serum levels (ng/mL) as regression parameter; B) Right panel: regression graphs (mean area BP_{ND} vs dynorphin A serum levels) split by groups corresponding to areas indicated by a red arrow in left panel.

Acronyms for areas: Fus: Fusiform gyrus; PCG: Precentral gyrus.

Table 1 Anthropomorphic and hormonal characteristics of the groups

	Athletes	Controls	p
	(n = 18)	(n = 15)	
LH (UI/L)	5.7±0.8	5.8±1.2	0.92
Estradiol (ng/L)	79.2±14.2	63.3±17	0.48
Testosterone (ng/dL)	23.4±2.5	24.7±3.4	0.76
Free T3 (pmol/L)	5.3±0.17	5.3±0.2	0.77
SHBG (nmol/L)	87.9±14.5	92.2±19.3	0.86
IGF1 (µg/L)	233.0±17.0	218.0±13.0	0.52
SDHEA (µmol/L)	5.2±0.6	5.4±0.5	0.72
Normetadrenaline (nmol/L)	0.3±0.0	0.3±0.0	0.14
ACTH (ng/L)	22.7±5.5	19.1±3.1	0.6
Osteocalcin (µg/L)	25.6±1.3	21.6±1.3	0.036
Cortisol (nmol/L)	334.7±37.4	365.3±52.2	0.63
Prolactin (mUI/L)	370.9±26.4	481.1±39.2	0.02
CTX (pmol/L)	3151.0±262.0	2477.0±335.0	0.11
GH (mUI/L)	9.5±1.9	7.3±2	0.43
Leptin (ng/mL)	7.4±0.7	13.3±1.6	0.0005

Table 2 Physical activity characteristics of the groups.

	Athletes	Controls	p
	(n = 18)	(n = 15)	
MOSPA			
Weekly sport (h)	9.4±0.97	1.6±0.5	<0.0001
AEE (kcal/day)	1674±200	650±157	0.0004
AEE sport (kcal/day)	504±41	86±25	<0.0001
AEE non-sport (kcal/day)	1170±93	565±144	0.019
Accelerometer parameters			
AEE (kcal/day)	913±80	579±53	0.0017
Physical Activity Level	1.86±0.07	1.59±0.04	0.002
MET 1-1.5 (min/day)	950±38	1026±51	0.24
MET 1.5-2 (min/day)	149±14	211±44	0.19
MET 2-2.5 (min/day)	125±15	84±11	0.04
MET 2.5-3 (min/day)	86±9	53±6	0.004
MET 3-6 (min/day)	105±14	63±7	0.01
MET >6 (min/day)	24±4	4±1	0.0001

AEE: Activity Energy Expenditure; MET: Metabolic Equivalent Task

Table 3 Psychiatric scores of EDE, EDI, SCL-90-R, DEBQ and EDS-R questionnaires.

	Athletes (n = 18)	Control (n = 15)	p
EDE Shape concern	10.3±2.2	4.7±1	0.03
EDE Weight concern	8.5±2	3.6±0.9	0.03
EDE Eating concern	6.7±2.1	5.1±2.1	0.6
EDE Restrained eating	5.9±1.7	2.4±0.8	0.08
EDI Drive for thinness	5.4±1.5	1.5±0.3	0.02
EDI Bulimia	1.5±0.8	0.33±0.19	0.2
EDI Body dissatisfaction	9.4±1.9	5.3±1.4	0.1
EDI Ineffectiveness	3.4±0.9	1.1±0.4	0.04
EDI Perfectionism	1.8±0.4	0.9±0.5	0.17
EDI Interpersonal distrust	2.4±0.6	1.3±0.7	0.25
EDI Interceptive awareness	2.9±0.9	0.9±0.3	0.047
EDI Maturity fears	2.4±0.6	1.3±0.4	0.15
SCL-90-R Global severity index	0.2±0.05	0.1±0.03	0.15
Silhouette index	3.3±0.2	4±0.3	0.1
DEBQ Restrained eating	27.4±2.6	21.7±2.3	0.12
DEBQ Emotional eating	30.7±2.5	27.3±3.2	0.49
DEBQ External eating	27.8±1.8	30.5±1.5	0.28
EDS-R Tolerance	9.3±1.1	3.75±0.75	0.019
EDS-R Withdrawal	8.6±0.7	6±2.7	0.2
EDS-R Intention effect	9.1±1.1	4±1	0.26
EDS-R Lack of control	9.6±1.2	3±0	0.01
EDS-R Time	11.5±1	4.5±1.5	0.004
EDS-R Reduction in other activities	7.9±0.8	3.25±0.25	0.009
EDS-R Continuance	7.8±0.8	3.5±0.5	0.01

EDE: Eating Disorders Examination;(18) EDI: Eating Disorders Inventory;(19) DEBQ: Dutch Eating Behavior Questionnaire;(20) SCL-90R: Symptom Checklist 90-Revised;(21) EDS-R: EDS-R (Exercise Dependence Scale-Revised) questionnaire.(22-24)

Figures

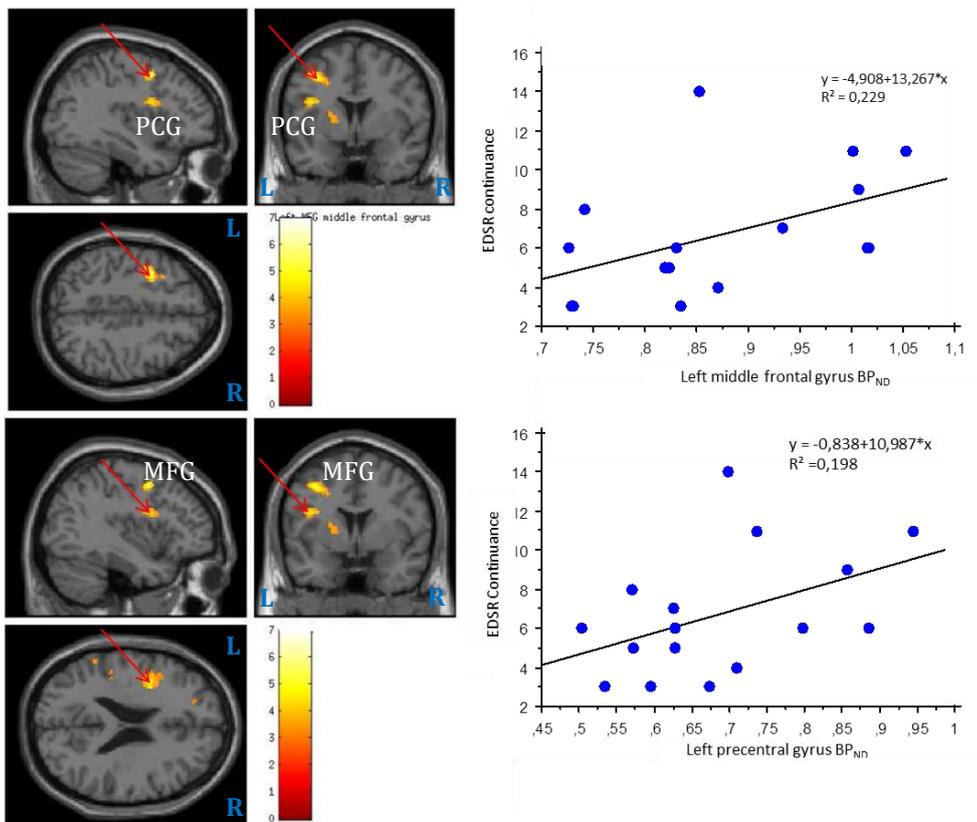


Figure 1. Correlation between [¹¹C]-diprenorphine BP_{ND} and EDSR continuance item. A) Left panel : Significant correlation clusters obtained by SPM multiple regression analysis in total group; $p < 0.005$ uncorrected and threshold for cluster size $k = 30$, inclusive mask for brain + brainstem, no global mean, EDSR continuance item as regression parameter; B) Right panel : regression graphs (mean area BP_{ND} vs EDSR continuance item) split by groups corresponding to areas indicated by a red arrow in left panel. Acronyms for areas: PCG = Precentral gyrus, MFG = Middle frontal gyrus.

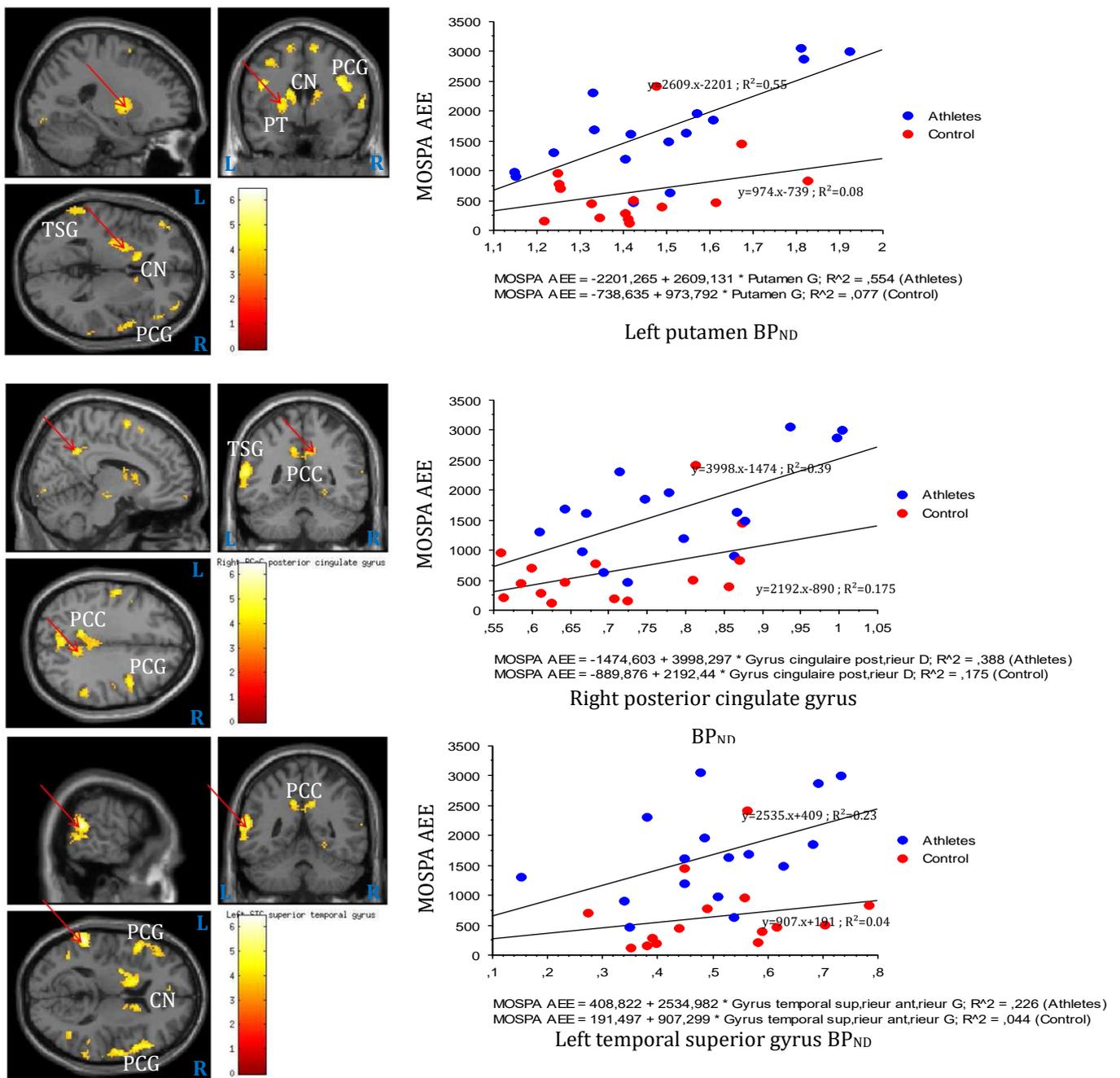


Figure 2. Correlation between [¹¹C]diprenorphine BP_{ND} and physical activity by MOSPA total AEE. A) Left panel : Significant correlation clusters obtained by SPM multiple regression analysis in total group; $p < 0.005$ uncorrected and threshold for cluster size $k = 30$, inclusive mask for brain + brainstem, no global mean, MOSPA AEE (kcal/day) as regression parameter; B) Right panel : regression graphs (mean area BP_{ND} vs MOSPA) split by groups corresponding to areas indicated by a red arrow in left panel. Acronyms for areas: CaN = Caudate nucleus PCG = Precentral gyrus, PCC= posterior cingulate cortex, PT= Putamen, TSG = Temporal superior gyrus,.

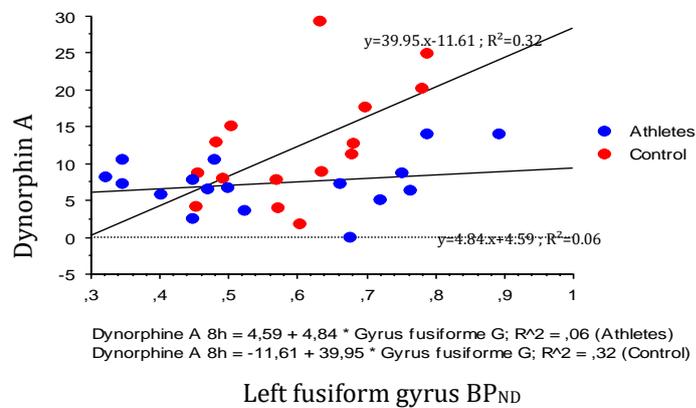
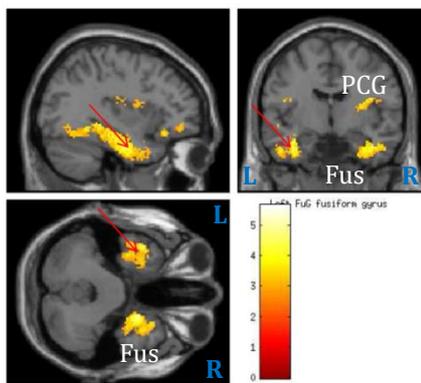
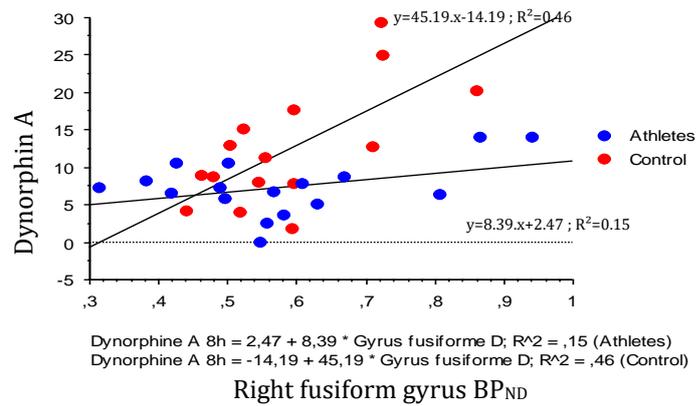
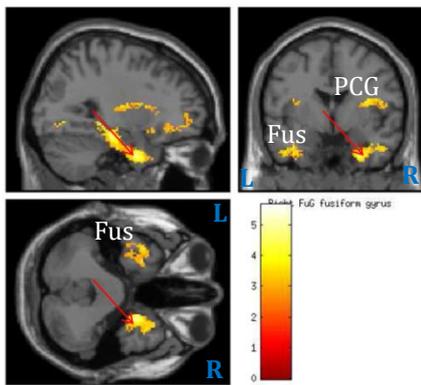


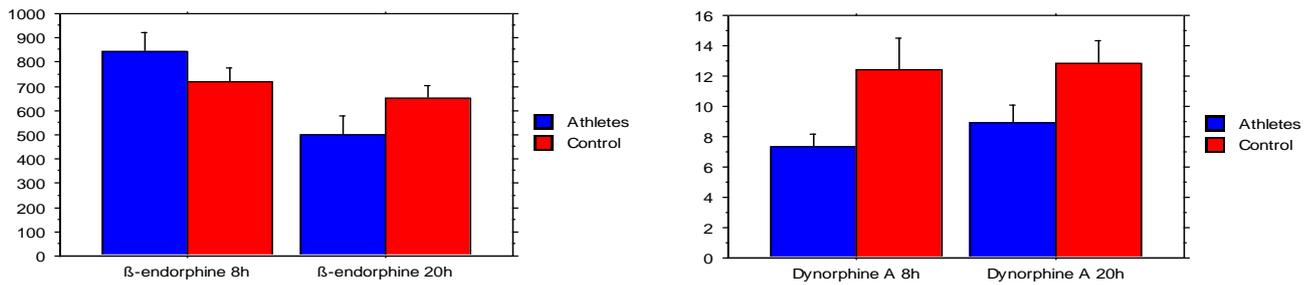
Figure 3. Correlation between [¹¹C]diprenorphine BP_{ND} and dynorphin A serum levels. A) Left panel : Significant correlation clusters obtained by SPM multiple regression analysis in total group; $p < 0.005$ uncorrected and threshold for cluster size $k = 30$, inclusive mask for brain + brainstem, no global mean, dynorphin A serum levels (ng/mL) as regression parameter; B) Right panel : regression graphs (mean area BP_{ND} vs dynorphin A serum levels) split by groups corresponding to areas indicated by a red arrow in left panel.

Acronyms for areas: Fus = Fusiform gyrus, PCG = Precentral gyrus.

VII. Discussion générale

Les deux études menées sur deux populations différentes fournissent des résultats riches d'informations. En effet, les personnes souffrant d'anorexie mentale tout comme les personnes présentant une addiction au sport représentent toutes deux des modèles d'addiction comportementale sans substance. Si dans les deux cas le système opioïde joue un rôle manifeste, les mécanismes de ces addictions semblent différents.

Dans le cas de l'addiction au sport, notre étude complète les résultats obtenus par une autre étude (7), qui s'était attachée, elle, à une imagerie TEP/TDM du système opioïde avec un traceur similaire au nôtre avant - après un effort physique important, et ce afin de mieux comprendre les mécanismes notamment mis en jeu dans l'euphorie liée à une activité physique intense. Cette étude allemande suggère que l'addiction au sport bénéficie de renforts ponctuels, limités sur un trait de temps correspondant à l'activité physique intense ou plutôt à son accomplissement. Notre étude, s'attachant à étudier l'état du système opioïde en condition de repos chez les grandes sportives par rapport à un group contrôle sédentaire, démontre que l'activité centrale du système opioïde chez ces personnes dépendantes au sport est globalement inférieure à celle du groupe contrôle. Ceci engendre principalement deux conséquences. La première, attendue, est effectivement un besoin accru de pratiquer des activités physiques intenses afin de combler ponctuellement ce déficit central, notamment en Dynorphine A (dont le dosage par méthode ELISA a permis de trouver un taux systématiquement inférieur chez les sportives que chez les témoins) et partiellement en β -endorphine (dont le dosage ELISA a mis en évidence un rythme circadien perturbé chez les sportives) (voir [figure 23](#)).



	Athlètes (n=18)	Témoins (n=15)	p (intergroupes)	p (temps)
β-endorphine 8h00 (pg/mL)	844±76	717±59	0,07	0,0135
β-endorphine 20h00 (pg/mL)	499±80	652±51	0,3	
Dynorphine A 8h00 (ng/mL)	7,3±0,9	12,4±2	0,02	0,3116
Dynorphine A 20h (ng/mL)	8,9±1,1	12,8±1,6	0,05	

Figure 23 : Dosages et cycles obtenus par ELISA pour la β-endorphine et la Dynorphine A

La seconde conséquence trouvée, moins attendue, est une hausse de l'activité physique non sportive. En effet, l'analyse de l'activité physique effectuée par les 2 groupes, enregistrée par accélérométrie ou obtenue par le questionnaire MOSPA démontre que même en-dehors du sport, les personnes dépendantes au sport ont tendance à « avoir la bougeotte », en ayant tendance à moins se reposer et préférant les loisirs requérant d'être dynamique plutôt que statique. Et on ignore ce que le fidgeting - activité physique imperceptible en accélérométrie et mal évaluée en MOSPA – pourrait représenter chez les sportives. Pour expliquer ce phénomène, plusieurs raisons apparaissent. La première serait liée là encore à ces taux abaissés d'opioïdes périphériques et ce tonus opioïde central réduit : les personnes dépendantes au sport essaieraient en permanence de par leur activité physique

à combler ces déficits, le sport étant plutôt un calmant requis lors d'épisodes de manque important et l'activité physique non sportive une réponse à un déficit plus faible. La seconde explication possible serait à rapprocher au niveau hormonal du cas des anorexiques mentales. En effet, celles-ci, de par leur dénutrition lipidique, subissent une chute de leur masse grasse induisant une hypoleptinémie. Le lien entre un taux de leptine effondré et hyperactivité est connu (121). Or, les dosages effectués chez les sportives démontrent, que même sans connaître une masse grasse effondrée et une hypoleptinémie, leur masse grasse sensiblement inférieure au groupe contrôle induit des taux de leptine significativement plus bas. Dès lors il est légitime de poser la question du rôle joué par ces taux bas de leptine sur la hausse des activités physiques non sportives.

Par ailleurs l'hétérogénéité du groupe de sportives recruté est également une source intéressante d'informations. En effet, le volume de sport effectué hebdomadairement par ce groupe varie de 6 heures pour les moins actives à plus de 20 heures, avec une moyenne de 9,5 heures. Et lorsque l'on se penche sur les résultats du questionnaire évaluant l'addiction à l'activité physique EDS-R, il apparaît des profils hétérogènes, avec des personnes effectuant un volume réduit de sport mais avec une addiction plus importante que des personnes effectuant un volume élevé de sport. Cela laisse supposer une prédisposition à l'addiction au sport qui pourrait notamment être la conséquence de facteurs génétiques ou environnementaux. En effet plusieurs études établissent le caractère partiellement héréditaire d'addictions avec substance (122). Mais l'aspect génétique d'addictions comportementales n'est encore que très peu étudié, les recherches s'étant jusqu'à présent limitées à l'étude de l'addiction au jeu (123) et avec des résultats mitigés (124). Cependant en ce qui concerne l'addiction au jeu, plusieurs articles s'accordent sur le fait que les gènes impliqués dans ce type d'addiction serait ceux influençant plus spécifiquement le système dopaminergique, notamment les

récepteurs D1 (125,126). Ainsi la question ultérieure du phénotypage des différentes catégories de personnes souffrant d'addiction au sport pourra être posée.

Le second type d'addiction dont notre étude révèle un pan est celui de l'anorexie mentale. En effet, jusque dans les années 2010, son mécanisme d'action et la nature de ce trouble était très difficile à déterminer, certains praticiens considérant que l'anorexie mentale est une peur pathologique de grossir, faisant plutôt appel au circuit amygdalien, là où d'autres considéraient qu'il s'agissait, au même titre que le jeu excessif, d'une addiction comportementale à la maigreur, avec une stimulation du circuit dopaminergique meso-limbique du circuit de la récompense. Finalement les études se sont accordées sur ce second aspect, à savoir un modèle d'addiction comportementale (8,127). Cependant si le circuit de la récompense semble jouer un rôle clé, son mécanisme et son origine sont très mal connus. Si des perturbations du système opioïde sont connues depuis les années 1980 (128), aucun lien n'a jusqu'à présent été fait, ces perturbations ayant été considérées comme une conséquence et non une cause de l'anorexie mentale. Par ailleurs les rares études sur le sujet ont été faites sur le rat, ou uniquement sur les taux d'opioïdes en circulation périphérique et jamais au niveau cérébral.

Notre étude révèle de très importantes perturbations du système opioïde chez les patientes atteintes d'anorexie mentale, qu'elles soient en phase pathologique ou en phase de reprise de poids.

Les patientes atteintes d'anorexie mentale en phase pathologique présentent des perturbations du système opioïde importante, avec une suractivité de celui-ci largement distribuée dans le cerveau. Les perturbations les plus importantes sont retrouvées au niveau de l'insula, du

cortex cingulaire, notamment de sa partie postérieure, et au niveau du complexe hypothalamo-hypophysaire. Ces perturbations sont également retrouvées au niveau périphérique tant au niveau de la dynorphine A, de la β -endorphine et des enképhalines. Ces perturbations sont directement corrélées aux perturbations retrouvées au niveau des hormones de l'axe gonadotrope, qu'il s'agisse de la leptine, de la β -estradiol ou de la LH. De même des corrélations très importantes sont retrouvées entre les taux de cortisol et le BP_{ND} de la [¹¹C]-diprénorphine dans les parties gauche de l'insula et du cortex cingulaire postérieur.

Les patientes en phase de reprise de poids quant à elles présentent des perturbations similaires quoique moins intenses au niveau du cortex cingulaire postérieur et de l'insula, ainsi qu'une hausse également de l'activité opioïde au niveau des noyaux caudés et putamens. Les perturbations déjà observées au niveau cortical chez les personnes anorexiques mentales en phase pathologique, notamment au niveau temporal et pariétal sont également retrouvées, moins intenses mais plus étendues chez les personnes anorexiques mentales en phase de reprise de poids. Par ailleurs, les mêmes corrélations avec les taux d'opioïde en circulation périphérique et les taux d'hormones de l'axe gonadotrope sont retrouvées.

Ces deux catégories de patientes atteintes d'anorexie mentale, la similarité des zones retrouvées et les corrélations obtenues montrent très clairement le rôle central joué par le système opioïde, tant dans l'apparition du trouble que dans son maintien, comme le démontre le cas des patientes en phase de reprise de poids pour qui les perturbations perdurent, conservant une inertie. Les zones touchées par ces perturbations sont fortement liées au circuit de la récompense (striatum, complexe hypothalamo-hypophysaire), à l'image de soi (cortex frontal et pariétal) ou au contrôle des

émotions et au stress (insula). Par ailleurs il est intéressant de noter que l'activité du système opioïde retrouvée au niveau du cluster de l'amygdale est corrélée avec le score de l'EDE « eating concern » ce qui montre qu'une composante anxieuse quant à la prise de poids existe chez ces patientes. Il reste à identifier dans l'anorexie mentale les passages/épisodes assimilables à un état de manque (« craving »), et donc à une baisse ponctuelle, même relative de l'activité opioïde dans certaines de ces zones, qui inciterait la patiente à restreindre son alimentation. Le stress ainsi généré à l'organisme, au travers du cortisol, provoquerait une libération d'opioïdes périphériques qui compenserait cette baisse au niveau central. Par ailleurs, quelques études montrent le lien existant entre système opioïde et hormones de l'appétit, notamment avec la ghréline (129), indiquant que les perturbations du système opioïde pourraient avoir aussi un effet direct sur l'appétit.

Par ailleurs comme dit supra, le cas des patientes en rémission démontre l'existence d'un phénomène inertiel. S'il nous est impossible de préciser le phénomène à l'œuvre, il semblerait que la reprise de poids induise une baisse de l'activité opioïde généralisée au niveau du cerveau, que ce dernier chercherait à compenser en stimulant davantage le système dopaminergique au niveau striatal. Ce serait donc une mise en évidence du rôle clé de neuromodulateur du système opioïde sur le système dopaminergique.

Finalement, au travers de ces deux modèles d'addictions comportementales (addiction au sport et anorexie mentale), on s'aperçoit que le système opioïde joue dans les deux cas un rôle important, mais très différent. Chez les sportives, une baisse permanente de l'activité opioïde est retrouvée, que la patiente chercherait à compenser de manière ponctuelle en pratiquant une activité physique intense. Au contraire, chez les patientes atteintes d'anorexie mentale, le système opioïde

apparaît hyperactif, et c'est à l'occasion de baisses ponctuelles dans la journée de l'activité de celui-ci que la patiente chercherait à le compenser, avec un rôle intermédiaire de l'axe corticotrope et du cortisol.

Un long travail a été réalisé afin de tenter une comparaison directe des groupes sportives et anorexiques. En effet, cette comparaison entre les deux seuls modèles d'addictions comportementales actuellement étudiés au niveau du système opioïde par imagerie cérébrale aurait été riche d'enseignements. La difficulté technique résidait dans le fait que les images des personnes anorexiques mentales ont été acquises sur une TEP plus ancienne et de technologie différente de celle où ont été acquises les images des sportives. Pour y parvenir, j'ai tenté, à partir des fichiers bruts des 2 TEP, de trouver une méthode de reconstruction et des paramètres pour celle-ci qui permettent de rendre les images des 2 groupes témoins comparables, sans qu'une ANOVA ne relève de différence. Cependant, en dépit de nombreux essais, la seule solution trouvée dégradait fortement les images, rendant une exploitation trop hasardeuse pour pouvoir en tirer des conclusions fiables.

Un autre travail a été mené sur les images IRM. En effet, un hypersignal T1 semblait apparaître sur les images IRM au niveau de la partie postérieure de l'hypophyse (neuro-hypophyse) chez les patientes atteintes d'anorexie mentale. Le rôle endocrine central de la neuro-hypophyse est largement documenté, il pouvait donc être intéressant de vérifier dans quelle mesure ces différences apparentes étaient fondées. Pour se faire, chaque image IRM de chaque patiente souffrant d'anorexie mentale et de chaque témoin du premier protocole ont fait l'objet d'un découpage tridimensionnel en 3 volumes d'intérêt avec le logiciel MNI Display (David MacDonald ; McConnell Brain Imaging Centre) : un volume contenant la neuro-hypophyse (artère hypophysaire exclue), un volume contenant

l'adénohypophyse (hypophyse antérieure) et enfin un volume correspondant à la loge hypophysaire. Ce dernier volume servait à déterminer le bruit de fond du signal T1. En effet, la loge hypophysaire est essentiellement constituée de liquide cérébro-spinal et fournissait donc une bonne référence pour déterminer le bruit de fond pour chaque personne. Ce signal était ensuite soustrait aux signaux extraits pour l'adénohypophyse et la neuro-hypophyse. Une fois cette opération effectuée, les valeurs définitives de chaque signal pour les deux volumes d'intérêt étaient comparées par une ANOVA patientes vs témoins. Cette analyse n'a mis en évidence aucune différence entre la valeur de signal T1 entre les patientes et les témoins, tant au niveau de l'adénohypophyse que de la neuro-hypophyse. L'hypersignal apparent n'était donc a priori qu'un artefact d'origine indéterminée pour le moment.

Enfin, l'étude du système opioïde devrait à l'avenir intégrer d'autres addictions comportementales, notamment l'addiction au jeu, selon un protocole d'imagerie cérébrale similaire au nôtre. En effet, nos deux études démontrent que le système opioïde joue un rôle complexe, variable selon le type d'addiction, et même variable d'un individu à l'autre. Par ailleurs des anomalies du système opioïde au niveau central ont aussi été relevées sur d'autres troubles du comportement alimentaire tels que la boulimie (9). Il pourrait alors être intéressant de voir si ces anomalies sont également retrouvées au niveau périphérique, et dans quelle mesure les anomalies trouvées seraient comparables.

L'étude d'autres addictions permettrait notamment aussi de confirmer le lien qui semble exister entre le système opioïde et le système dopaminergique, le premier semblant jouer un rôle de neuromodulateur sur le second. A ce titre une imagerie combinée [¹¹C]-diprénorphine/[¹⁸F]-DOPA pourrait fournir un éclairage important sur cette interconnexion. Le rôle de neuromodulateur du

système opioïde sur le système dopaminergique est connu dans d'autres addictions, notamment le rôle clé du récepteur kappa et de son ligand endogène, la dynorphine (130). Le couplage entre le récepteur mu et le système opioïde, notamment au niveau du nucleus accumbens est suggéré dans certains troubles du comportement alimentaire (131), ou encore dans la dépendance à l'alcool (132). Le rôle du système opioïde est également connu dans certaines affections psychiatriques (133). Cependant très peu d'études se sont intéressées à ce couplage dans le cadre des addictions par imagerie cérébrale. Une étude (134) menée sur l'obésité a permis de montrer des modifications au niveau de la densité de récepteurs mu, sans pour autant trouver de modifications sur les récepteurs D2 dopaminergiques. Deux autres études (135) menées sur des joueurs pathologiques n'ont pas réussi à mettre en évidence de modifications de l'équilibre système opioïde-système dopaminergique, suggérant que ce lien n'est pas altéré par un comportement addictif dans ce cas. Cependant ces études utilisent du [¹¹C]-carfentanyl comme traceur, et limitent donc l'étude de la partie système opioïde aux récepteurs mu, excluant les récepteurs δ et kappa. Par ailleurs ces deux études ont été menées par la même équipe, leurs résultats gagneraient donc à être confirmés par une équipe tierce.

Par ailleurs l'hétérogénéité des profils et des perturbations du système opioïde relevée tant chez les sportives que chez les personnes souffrant d'anorexie mentale nous invite à nous poser la question du phénotypage de ces populations. Et à travers cette question se pose celle du traitement. En effet, si une prise en charge thérapeutique chez les sportives ne peut être faite que pour celles dont le surentraînement néfaste est avéré, pour les personnes anorexiques mentales la prise en charge est vitale pour toutes afin d'éviter une entrée en phase chronique de cette pathologie.

Le traitement actuel de l'anorexie mentale reste aujourd'hui encore extrêmement complexe et hasardeux, ne portant malheureusement que rarement ses fruits, l'anorexie mentale restant encore à ce jour la pathologie mentale la plus mortelle répertoriée, toutes causes confondues (86). Les pistes les plus prometteuses actuellement pour le traitement d'anorexies mentales résistantes sont la tDCS (transcranial direct current stimulation) ou la rTMS (repetitive transcranial magnetic stimulation) (136,137). Elles se focalisent essentiellement sur la stimulation électrique du cortex préfrontal, et notamment sa partie dorsolatérale (138). Cependant toutes ces études démontrent également une très grande variabilité dans la réponse à ces traitements, allant de patientes présentant un état nettement amélioré à des patientes dont les symptômes s'aggravent, ce qui renvoie à la question du phénotypage.

Quelques rares essais ont par ailleurs été menés sur l'utilisation d'antagonistes sélectif des récepteurs μ opioïdes, notamment la naltrexone (139,140) ou la naloxone (141). Si des résultats encourageants ont été à chaque fois notés pour un certain nombre de patients, ces études sont malheureusement anciennes et aucune étude récente ne s'est penchée à nouveau sur cette piste dans le cadre de l'anorexie mentale. Cependant ceci n'est pas le cas pour l'addiction au jeu, où plusieurs études récentes se sont intéressées à l'usage de naloxone (142) ou de naltrexone (143) pour traiter cette pathologie, avec des résultats encourageants là encore.

Aussi ces études récentes menées sur le jeu pathologique pourraient ouvrir une piste intéressante sur le traitement d'autres addictions comportementales et leur phénotypage afin de trouver le traitement le plus adapté. La naloxone et la naltrexone étant des antagonistes sélectifs des récepteurs μ opioïde, il pourrait être intéressant de commencer une phase thérapeutique par une

imagerie cérébrale telle que celles menées dans nos protocoles, mais avec un traceur sélectif des récepteurs μ opioïdes tel que le [^{11}C]-carfentanyl. Une fois cette imagerie réalisée, une phase thérapeutique employant de la naloxone ou de la naltrexone dans un premier temps, et des techniques tDCS ou rTMS dans un second temps serait réalisée. A l'issue de cette phase thérapeutique, une imagerie à la [^{11}C]-carfentanyl serait à nouveau réalisée, et dont les résultats seraient comparés à la première imagerie. Il serait possible ainsi à terme de déterminer à partir d'une imagerie cérébrale quel serait le traitement le plus approprié, et également de localiser d'autres zones d'intérêt à cibles par stimulation transcrânienne.

VIII. Conclusion

Un constat doit être effectué de prime abord concernant nos études : nous espérons apporter des réponses, et finalement nous apportons des questions. En effet, que ce soit pour les patientes atteintes d'anorexie mentale ou les sportives présentant une addiction au sport, les résultats obtenus ont de quoi déconcerter.

Nous n'obtenons pas une différence majeure et systématique chez toutes ces personnes, mais des différences, allant de modifications périphériques et/ou centrales à une absence de changements. Cette hétérogénéité démontre tant l'existence de plusieurs sous-catégories chez ces personnes, qu'également le rôle trouble du système opioïde. Ce dernier joue très clairement un rôle dans le développement et le maintien de ces addictions comportementales. Néanmoins les mécanismes à l'œuvre restent obscurs : joue-t-il un rôle direct ou est-ce par son rôle neuromodulateur d'autres systèmes, notamment dopaminergique, qu'il intervient ? Par ailleurs existe-t-il des modifications du système opioïde présentes avant le développement de l'addiction ou ces modifications sont-elles concomitantes, découlant elles-mêmes d'un mécanisme supérieur ? Et si ces modifications sont présentes avant, sont-elles d'origine génétique, et sont-elles susceptibles d'être décelées au plus tôt, permettant la mise en place de mesures prophylactiques ?

Toutes ces questions posent forcément la question également du traitement. Si la plupart des sportives de notre étude présentent une addiction sans risque pour leur santé, ce n'est pas le cas de toutes. Il en va de même pour les patientes souffrant d'anorexie mentale dont, d'après les statistiques INSERM, 5% décéderont directement ou indirectement de leur pathologie. Leur prise en charge reste

encore complexe aujourd'hui. La piste du système opioïde pourrait ainsi être prometteuse et l'usage d'antagonistes sélectifs pourrait permettre de guérir ou a minima de soulager certaines d'entre elles.

Cependant ceci n'est qu'une prospective à moyen terme, les mécanismes sous-jacents devant encore être étudiés, notamment le couplage système opioïde/système dopaminergique, ainsi que l'implication fonctionnelle de chaque récepteur opioïde. En effet, la [¹¹C]-diprénorphine est un antagoniste non sélectif des récepteurs μ , δ et κ . Or les modifications enregistrées sur les taux d'opioïdes périphériques, notamment de la β -endorphine (associée aux récepteurs μ) et de la dynorphine A (associée aux récepteurs κ) sont hétérogènes et pourraient traduire une hétérogénéité et une variabilité selon chaque récepteur au niveau central, qui ne pourraient pas être détectées avec un traceur non spécifique.

Cet ensemble de constats et de questions laisse un important champ libre à l'étude du système opioïde et à l'étude des mécanismes de développement et de maintien des addictions comportementales. En effet, ces deux domaines restent au demeurant peu étudiés et largement méconnus, les rares études apportant des résultats contradictoires ou, à l'instar des nôtres, soulevant beaucoup de questions. Par ailleurs nos études sont avant tout des études descriptives, s'attachant avant tout à rechercher des différences, des anomalies et leurs conséquences, dans un cadre de recherche fondamentale. L'aspect clinique n'est pas abordé. Or, c'est celui-ci qui en définitif tranchera sur le rôle réel joué par le système opioïde, de par une possible piste thérapeutique.

IX. Publications et communications

Les travaux présentés dans cette thèse ont fait l'objet de plusieurs publications et communications. L'article « High opioid tone in reward circuit and hypothalamo-pituitary areas related to hormonal abnormalities in anorexia nervosa » concernant l'étude sur l'anorexie mentale est actuellement en soumission dans le journal « Psychoneuroendocrinology », tandis que l'article « Lower resting cerebral opioid tone related to higher non-exercise physical activity account for a craving state in high-level female athletes » concernant l'étude sur les sportives est en soumission dans le journal « Addiction ».

Par ailleurs la phase initiale de ces travaux a été présentée au congrès ENEA Milan 2016 lors d'une communication orale, d'une communication écrite ainsi que par le biais d'un poster. Elle a également été présentée par posters lors du congrès GIR-AFDAS 2016 à Saint-Etienne et lors de la Journée de la Recherche à l'Ecole Doctorale de Saint-Etienne. Les 3 posters sont présentés sur les pages suivantes.

Cerebral opioid system activity in sports endurance : addiction or undernutrition ? A [¹¹C]diprenorphine PET study

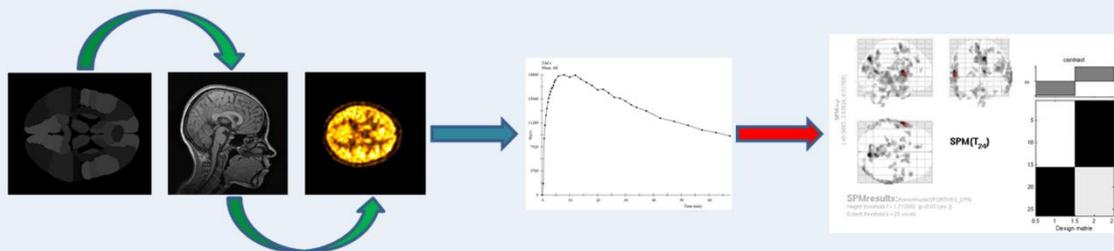
Bastien Traverse¹ ; Bruno Estour¹ ; Natacha Germain¹ ; Aurélia Gay¹ ; Nicolas Costes² ; Jérôme Redouté² ; Bogdan Galusca¹

¹ TAPE research team EA 7423, Jean Monnet University, Saint Etienne ; ² CERMEP, Lyon

Contact : bastien.traverse@chu-st-etienne.fr

Introduction : Opioid system is known to be involved in reward/ addiction process. Abnormalities of opioid system were described in anorexia nervosa as a model of behavioral addiction. The aim of our study is to evaluate the basal cerebral opioid tone in female athletes, another model of behavioral addiction. Similitudes with abnormalities of opioid tone in women with anorexia nervosa were further discussed.

Materials and methods : Three groups of women were compared : a control including 15 sedentary women, a sportive, with 17 female athletes and anorexia nervosa group with 17 anorexic women. All subjects underwent several evaluations including cerebral imagery with an anatomical MRI and [¹¹C]diprenorphine PET/CT, surveys on psychological profile, MOSPA questionnaire, body composition assessment and indirect calorimetry. PET images were exploited by a voxel-based analysis using SPM.



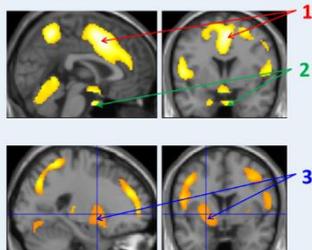
From left to right : preprocessing, SRTM modelization and voxel-based analysis using SPM12

Results : Energy balance differences were noticed between female athletes and controls. Psychological scale revealed a heterogeneity of values in female athletes.

	Age	BMI	Fat mass (%)	Daily sport activity (kcal)	DEBQ restrained eating	DEBQ emotional eating	DEBQ external eating
Control	22.6 ± 2.6	21.7 ± 1,5	32.6 ± 4.6	85.7 ± 95.9	21.7 ± 7	27.3 ± 9.2	30.5 ± 4.3
Athletes	23.9 ± 5.2	21.2 ± 1,3	26 ± 4	448.9 ± 158.6	27.1 ± 9.2	29.7 ± 9.4	28.4 ± 6.4
Anorexia nervosa	24.1 ± 1.3	14.1 ± 0.4	14.9 ± 2.2	NE	38.1 ± 3.7	39.7 ± 5.2	30.2 ± 2.2

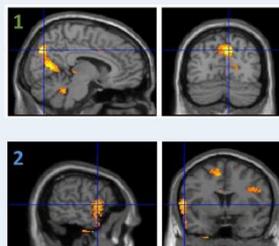
Anorexia nervosa vs control results:

Anorexia nervosa group presents an increased opioid activity in anterior part of cingular cortex (1), in pituitary gland and hypothalamus (2) or in left caudate nucleus (3)



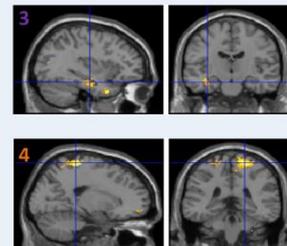
Sportive vs control results:

Athletes group presents an increased opioid activity in left precuneus (1) and in left precentral gyrus (2)



Sportive vs control results:

Athletes group presents a decreased opioid activity in hippocampus (3), and in left postcentral gyrus (4)



Conclusion : A large part of brain opioid tone abnormalities in athletes is common to those found in anorexia nervosa, including right inferior frontal gyrus, left medial frontal gyrus, right superior frontal gyrus and left precentral gyrus, mainly linked to voluntary control, attention maintaining, planning or social interactions, that comforts essential role of opioid system in behavioral addictions.

Activité cérébrale du système opioïde chez les sportives d'endurance : addiction ou dénutrition ? Etude TEP à la [¹¹C]diprénorphine

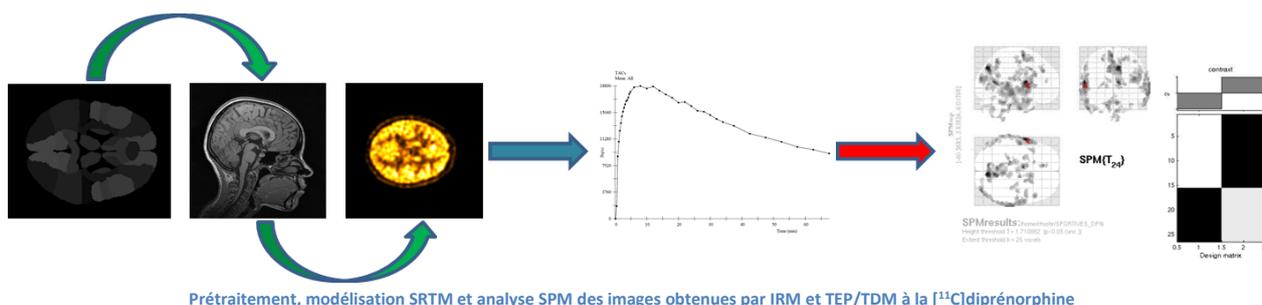
Résultats préliminaires

Traverse B^{1,3} ; Estour B^{1,3} ; Germain N^{1,3} ; Gay A^{2,3} ; Costes N⁴ ; Redouté J⁴ ; Galusca B^{1,3}

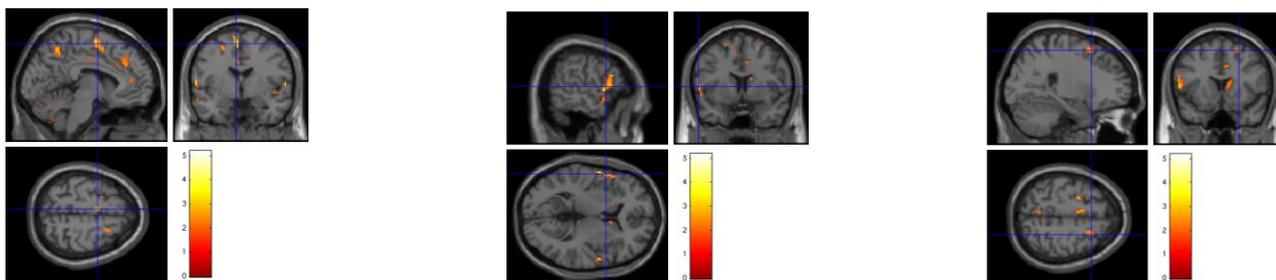
¹ Service d'Endocrinologie, CHU Saint-Etienne ; ² Service de psychiatrie, CHU Saint-Etienne ; ³ TAPE EA 7423, Université Jean Monnet Saint Etienne ; ⁴ CERMEP, Lyon

Introduction : En 1978 une étude établit le lien entre pratique sportive intense et aménorrhée. Associée à une ostéopénie et des troubles du comportement alimentaire, on parle à partir des années 1990 de triade de la sportive (voire de tétrade en ajoutant certaines pathologies cardiovasculaires comme le dysfonctionnement endothélial). Cette symptomatologie rappelle celle retrouvée chez les anorexiques mentales. Ces 2 catégories de personnes ont également un même profil d'addiction comportementale dans laquelle le système opioïde semble jouer un rôle central. Néanmoins son étude s'est jusqu'à présent limitée à des dosages sanguins. Notre objectif est donc de l'étudier directement au niveau cérébral par l'imagerie métabolique grâce à un traceur spécifique, la [¹¹C]diprénorphine.

Matériels et méthodes : Trois groupes de femmes seront comparés, respectivement composés de 35 témoins, 40 anorexiques mentales et 30 sportives. Ces groupes sont comparés via une imagerie anatomique IRM cérébrale suivie d'une TEP/TDM à la [¹¹C]diprénorphine. Une analyse voxel à voxel sous SPM12 est ensuite réalisée sur les images obtenues. Des examens complémentaires sont réalisés parallèlement (questionnaires, impédancemétrie, DEXA, calorimétrie indirecte, mesure d'activité physique).



Résultats : Nos premiers résultats font ressortir lors de la comparaison témoins vs sportives des hyperfixations significatives (p=0.05) au niveau de l'aire motrice supplémentaire gauche, du gyrus frontal inférieur droit, moyen gauche et supérieur droit, des gyri temporaux moyen et supérieur droits, du gyrus précentral gauche, du precuneus gauche, du lobule lingual droit, du noyau caudé gauche ainsi que des parties ventrale latérale, ventrale antérieure et réticulée du thalamus.



Hyperfixations en comparaison témoins vs sportives, de gauche à droite : aire motrice supplémentaire gauche, gyrus précentral gauche, gyrus frontal supérieur droit

Discussion : Nombre de ces aires se retrouvent lors de la comparaison témoins vs anorexiques mentales, notamment les gyri frontal inférieur droit, moyen gauche et supérieur droit, temporal supérieur droit et précentral gauche, généralement associés au contrôle volontaire, au maintien de l'attention, à la planification ou aux interactions sociales, ce qui conforte l'idée d'une implication du système opioïde dans ce type d'addictions comportementales.

Conclusion : L'implication du système opioïde dans les phénomènes addictifs, jusque-là solidement établie par dosage sanguin, est étayée par nos résultats préliminaires d'imagerie TEP/TDM à la [¹¹C]diprénorphine. Plusieurs structures, essentiellement corticales semblent jouer un rôle clef, se retrouvant dans nos deux modèles d'addiction comportementale. La [¹¹C]diprénorphine apparaît comme un traceur de choix pour étudier ce mécanisme.

Cerebral opioid system activity in sports endurance : addiction or undernutrition ? A [¹¹C]diprenorphine PET study

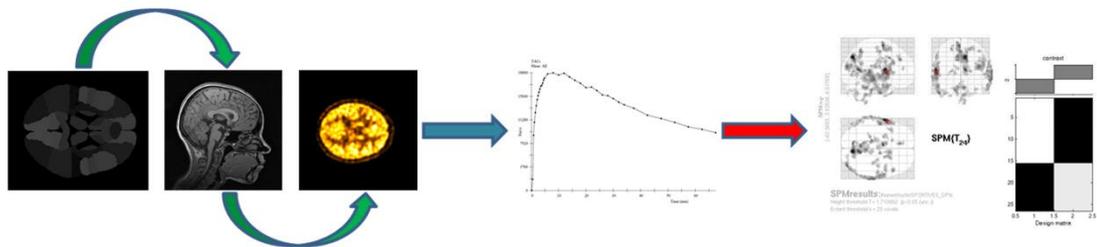
Bastien Traverse

TAPE research team EA 7423, Jean Monnet University, Saint Etienne

Contact : bastien.traverse@chu-st-etienne.fr

Introduction : Opioid system is known to be involved in reward/ addiction process. Abnormalities of opioid system were described in anorexia nervosa as a model of behavioral addiction. The aim of our study is to evaluate the **basal cerebral opioid tone** in **female athletes**, another model of behavioral addiction. Similitudes with abnormalities of opioid tone in women with anorexia nervosa were further discussed.

Materials and methods : Three groups of women were compared : a **control** including 15 sedentary women, a **sportive**, with 17 female athletes and **anorexia nervosa** group with 17 anorexic women. All subjects underwent several evaluations including **cerebral imagery** with an anatomical MRI and [¹¹C]diprenorphine PET/CT, surveys on **psychological profile**, MOSPA questionnaire, body composition assessment and indirect calorimetry. PET images were exploited by a **voxel-based analysis** using SPM.



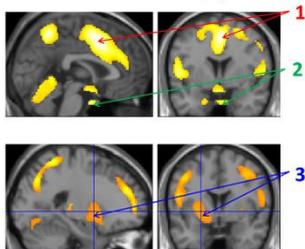
From left to right : preprocessing, SRTM modelization and voxel-based analysis using SPM12

Results : Energy balance differences were noticed between female athletes and controls. Psychological scale revealed a heterogeneity of values in female athletes.

	Age	BMI	Fat mass (%)	Daily sport activity (kcal)	DEBQ restrained eating	DEBQ emotional eating	DEBQ external eating
Control	22.6 ± 2.6	21.7 ± 1,5	32.6 ± 4.6	85.7 ± 95.9	21.7 ± 7	27.3 ± 9.2	30.5 ± 4.3
Athletes	23.9 ± 5.2	21.2 ± 1,3	26 ± 4	448.9 ± 158.6	27.1 ± 9.2	29.7 ± 9.4	28.4 ± 6.4
Anorexia nervosa	24.1 ± 1.3	14.1 ± 0.4	14.9 ± 2.2	NE	38.1 ± 3.7	39.7 ± 5.2	30.2 ± 2.2

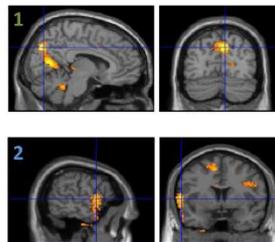
Anorexia nervosa vs control results:

Anorexia nervosa group presents an **increased opioid activity** in **anterior part of cingular cortex** (1), in **pituitary gland and hypothalamus** (2) or in **left caudate nucleus** (3)



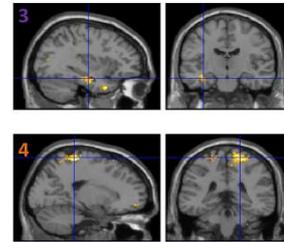
Sportive vs control results:

Athletes group presents an **increased opioid activity** in **left precuneus** (1) and in **left precentral gyrus** (2)



Sportive vs control results:

Athletes group presents a **decreased opioid activity** in **hippocampus** (3), and in **left postcentral gyrus** (4)



Conclusion : A large part of brain opioid tone abnormalities in athletes is **common** to those found in anorexia nervosa, including right inferior frontal gyrus, left medial frontal gyrus, right superior frontal gyrus and left precentral gyrus, mainly linked to **voluntary control, attention maintaining, planning or social interactions**, that comforts essential role of opioid system in behavioral addictions.

X. Bibliographie

1. Feicht CB, Johnson TS, Martin BJ, Sparkes KE, Wagner WW. Secondary amenorrhoea in athletes. *Lancet Lond Engl.* 25 nov 1978;2(8100):1145-6.
2. Yeager KK, Agostini R, Nattiv A, Drinkwater B. The female athlete triad: disordered eating, amenorrhea, osteoporosis. *Med Sci Sports Exerc.* juill 1993;25(7):775-7.
3. Mountjoy M, Sundgot-Borgen J, Burke L, Carter S, Constantini N, Lebrun C, et al. The IOC consensus statement: beyond the Female Athlete Triad--Relative Energy Deficiency in Sport (RED-S). *Br J Sports Med.* avr 2014;48(7):491-7.
4. Hogan DB, Cape RD. Marathoners over sixty years of age: results of a survey. *J Am Geriatr Soc.* févr 1984;32(2):121-3.
5. Kenttä G, Hassmén P, Raglin JS. Training practices and overtraining syndrome in Swedish age-group athletes. *Int J Sports Med.* août 2001;22(6):460-5.
6. Lejoyeux M, Avril M, Richoux C, Embouazza H, Nivoli F. Prevalence of exercise dependence and other behavioral addictions among clients of a Parisian fitness room. *Compr Psychiatry.* août 2008;49(4):353-8.
7. Boecker H, Sprenger T, Spilker ME, Henriksen G, Koppenhoefer M, Wagner KJ, et al. The runner's high: opioidergic mechanisms in the human brain. *Cereb Cortex N Y N 1991.* nov 2008;18(11):2523-31.
8. Bailer UF, Price JC, Meltzer CC, Wagner A, Mathis CA, Gamst A, et al. Dopaminergic activity and altered reward modulation in anorexia nervosa-insight from multimodal imaging. *Int J Eat Disord.* 2017;50(5):593-6.
9. Bencherif B, Guarda AS, Colantuoni C, Ravert HT, Dannals RF, Frost JJ. Regional mu-opioid receptor binding in insular cortex is decreased in bulimia nervosa and correlates inversely with fasting behavior. *J Nucl Med Off Publ Soc Nucl Med.* août 2005;46(8):1349-51.
10. Olds J, Milner P. Positive reinforcement produced by electrical stimulation of septal area and other regions of rat brain. *J Comp Physiol Psychol.* 1954;47(6):419-27.
11. Lippa AS, Antelman SM, Fisher AE, Canfield DR. Neurochemical mediation of reward: a significant role for dopamine? *Pharmacol Biochem Behav.* févr 1973;1(1):23-8.
12. Miller MC. Is addiction hereditary? *Harv Ment Health Lett.* févr 2006;22(8):8.
13. Ritz MC, Lamb RJ, Goldberg SR, Kuhar MJ. Cocaine self-administration appears to be mediated by dopamine uptake inhibition. *Prog Neuropsychopharmacol Biol Psychiatry.* 1988;12(2-3):233-9.
14. Roberts DC, Koob GF, Klonoff P, Fibiger HC. Extinction and recovery of cocaine self-administration following 6-hydroxydopamine lesions of the nucleus accumbens. *Pharmacol Biochem Behav.* mai 1980;12(5):781-7.

15. Fletcher PJ, Korth KM, Chambers JW. Selective destruction of brain serotonin neurons by 5,7-dihydroxytryptamine increases responding for a conditioned reward. *Psychopharmacology (Berl)*. déc 1999;147(3):291-9.
16. Marsden CA. Dopamine: the rewarding years. *Br J Pharmacol*. janv 2006;147 Suppl 1:S136-144.
17. Crow TJ, Deakin JF, File SE, Longden A, Wendlandt S. The locus coeruleus noradrenergic system--evidence against a role in attention, habituation, anxiety and motor activity. *Brain Res*. 27 oct 1978;155(2):249-61.
18. Storozhuk VM, Sachenko VV, Kruchenko JA. Dependence of sensorimotor cortex neuron activity on noradrenergic and serotonergic transmission in unspecific thalamic nuclei. *Neuroscience*. sept 1995;68(2):315-22.
19. Luhrs L, Manlapaz C, Kedzie K, Rao S, Cabrera-Ghayouri S, Donello J, et al. Function of brain α 2B-adrenergic receptor characterized with subtype-selective α 2B antagonist and KO mice. *Neuroscience*. 17 déc 2016;339:608-21.
20. Castelli MP, Spiga S, Perra A, Madeddu C, Mulas G, Ennas MG, et al. α 2A adrenergic receptors highly expressed in mesoprefrontal dopamine neurons. *Neuroscience*. 22 2016;332:130-9.
21. Soman S, Bhattacharya A, Panicker MM. Dopamine requires unique residues to signal via the serotonin 2A receptor. *Neuroscience*. 7 avr 2019;
22. Perrier J-F. Modulation of motoneuron activity by serotonin. *Dan Med J*. févr 2016;63(2).
23. Krakowski M. Violence and serotonin: influence of impulse control, affect regulation, and social functioning. *J Neuropsychiatry Clin Neurosci*. 2003;15(3):294-305.
24. Auclair A, Drouin C, Cotecchia S, Glowinski J, Tassin J-P. 5-HT_{2A} and α 1b-adrenergic receptors entirely mediate dopamine release, locomotor response and behavioural sensitization to opiates and psychostimulants. *Eur J Neurosci*. déc 2004;20(11):3073-84.
25. Lanteri C, Salomon L, Torrens Y, Glowinski J, Tassin J-P. Drugs of abuse specifically sensitize noradrenergic and serotonergic neurons via a non-dopaminergic mechanism. *Neuropsychopharmacol Off Publ Am Coll Neuropsychopharmacol*. juin 2008;33(7):1724-34.
26. Goldstein A, Lowney LI, Pal BK. Stereospecific and nonspecific interactions of the morphine congener levorphanol in subcellular fractions of mouse brain. *Proc Natl Acad Sci U S A*. août 1971;68(8):1742-7.
27. Martin WR. History and development of mixed opioid agonists, partial agonists and antagonists. *Br J Clin Pharmacol*. 1979;7 Suppl 3:273S-279S.
28. Anton B, Fein J, To T, Li X, Silberstein L, Evans CJ. Immunohistochemical localization of ORL-1 in the central nervous system of the rat. *J Comp Neurol*. 29 avr 1996;368(2):229-51.
29. Hughes J, Smith T, Morgan B, Fothergill L. Purification and properties of enkephalin - the possible endogenous ligand for the morphine receptor. *Life Sci*. 15 juin 1975;16(12):1753-8.
30. Goldstein A, Tachibana S, Lowney LI, Hunkapiller M, Hood L. Dynorphin-(1-13), an extraordinarily potent opioid peptide. *Proc Natl Acad Sci U S A*. déc 1979;76(12):6666-70.
31. Holden JE, Jeong Y, Forrest JM. The endogenous opioid system and clinical pain management. *AACN Clin Issues*. sept 2005;16(3):291-301.

32. Yamanaka T, Sadikot RT. Opioid effect on lungs. *Respirol Carlton Vic.* févr 2013;18(2):255-62.
33. Baiula M, Bedini A, Spampinato SM. Role of nociceptin/orphanin FQ in thermoregulation. *Neuropeptides.* avr 2015;50:51-6.
34. Laurent V, Morse AK, Balleine BW. The role of opioid processes in reward and decision-making. *Br J Pharmacol.* janv 2015;172(2):449-59.
35. Tseng A, Nguyen K, Hamid A, Garg M, Marquez P, Lutfy K. The role of endogenous beta-endorphin and enkephalins in ethanol reward. *Neuropharmacology.* oct 2013;73:290-300.
36. Rosas M, Porru S, Fenu S, Ruiu S, Peana AT, Papale A, et al. Role of nucleus accumbens μ opioid receptors in the effects of morphine on ERK1/2 phosphorylation. *Psychopharmacology (Berl).* août 2016;233(15-16):2943-54.
37. Aono Y, Kiguchi Y, Watanabe Y, Waddington JL, Saigusa T. Stimulation of accumbal GABAA receptors inhibits delta2-, but not delta1-, opioid receptor-mediated dopamine efflux in the nucleus accumbens of freely moving rats. *Eur J Pharmacol.* 15 nov 2017;815:18-25.
38. Femenía T, Manzanares J. Increased ethanol intake in prodynorphin knockout mice is associated to changes in opioid receptor function and dopamine transmission. *Addict Biol.* mars 2012;17(2):322-37.
39. Gianoulakis C, Béliveau D, Angelogianni P, Meaney M, Thavundayil J, Tawar V, et al. Different pituitary beta-endorphin and adrenal cortisol response to ethanol in individuals with high and low risk for future development of alcoholism. *Life Sci.* 1989;45(12):1097-109.
40. Hermann D, Hirth N, Reimold M, Batra A, Smolka MN, Hoffmann S, et al. Low μ -Opioid Receptor Status in Alcohol Dependence Identified by Combined Positron Emission Tomography and Post-Mortem Brain Analysis. *Neuropsychopharmacol Off Publ Am Coll Neuropsychopharmacol.* 2017;42(3):606-14.
41. Sudakin D. Naltrexone: Not Just for Opioids Anymore. *J Med Toxicol Off J Am Coll Med Toxicol.* mars 2016;12(1):71-5.
42. Maldonado R. Le système opioïde endogène et l'addiction aux drogues. *Ann Pharm Fr.* janv 2010;68(1):3-11.
43. Pasternak GW. Insights into mu opioid pharmacology the role of mu opioid receptor subtypes. *Life Sci.* 6 avr 2001;68(19-20):2213-9.
44. Pasternak GW. Mu Opioid Pharmacology: 40 Years to the Promised Land. *Adv Pharmacol San Diego Calif.* 2018;82:261-91.
45. Kovelowski CJ, Bian D, Hrubby VJ, Lai J, Ossipov MH, Porreca F. Selective opioid delta agonists elicit antinociceptive supraspinal/spinal synergy in the rat. *Brain Res.* 2 oct 1999;843(1-2):12-7.
46. Morin-Surun MP, Boudinot E, Dubois C, Matthes HW, Kieffer BL, Denavit-Saubié M, et al. Respiratory function in adult mice lacking the mu-opioid receptor: role of delta-receptors. *Eur J Neurosci.* mai 2001;13(9):1703-10.
47. Yamada H, Shimoyama N, Sora I, Uhl GR, Fukuda Y, Moriya H, et al. Morphine can produce analgesia via spinal kappa opioid receptors in the absence of mu opioid receptors. *Brain Res.* 14 avr 2006;1083(1):61-9.

48. Karkhanis A, Holleran KM, Jones SR. Dynorphin/Kappa Opioid Receptor Signaling in Preclinical Models of Alcohol, Drug, and Food Addiction. *Int Rev Neurobiol.* 2017;136:53-88.
49. White KL, Roth BL. Psychotomimetic effects of kappa opioid receptor agonists. *Biol Psychiatry.* 15 nov 2012;72(10):797-8.
50. Witkin JM, Statnick MA, Rorick-Kehn LM, Pintar JE, Ansonoff M, Chen Y, et al. The biology of Nociceptin/Orphanin FQ (N/OFQ) related to obesity, stress, anxiety, mood, and drug dependence. *Pharmacol Ther.* mars 2014;141(3):283-99.
51. Mansour A, Hoversten MT, Taylor LP, Watson SJ, Akil H. The cloned mu, delta and kappa receptors and their endogenous ligands: evidence for two opioid peptide recognition cores. *Brain Res.* 27 nov 1995;700(1-2):89-98.
52. Pittius CW, Seizinger BR, Mehraein P, Pasi A, Herz A. Proenkephalin-A-derived peptides are present in human brain. *Life Sci.* 1983;33 Suppl 1:41-4.
53. Bojnik E, Babos F, Magyar A, Borsodi A, Benyhe S. Bioinformatic and biochemical studies on the phylogenetic variability of proenkephalin-derived octapeptides. *Neuroscience.* 20 janv 2010;165(2):542-52.
54. Hurlbut DE, Evans CJ, Barchas JD, Leslie FM. Pharmacological properties of a proenkephalin A-derived opioid peptide: BAM 18. *Eur J Pharmacol.* 26 juin 1987;138(3):359-66.
55. Lewis RV. Enkephalin biosynthesis in the adrenal medulla. *Adv Biochem Psychopharmacol.* 1982;33:167-74.
56. Sommers DK, Loots JM, Simpson SF, Meyer EC, Dettweiler A, Human JR. Circulating met-enkephalin in trained athletes during rest, exhaustive treadmill exercise and marathon running. *Eur J Clin Pharmacol.* 1990;38(4):391-2.
57. Horikawa S, Takai T, Toyosato M, Takahashi H, Noda M, Kakidani H, et al. Isolation and structural organization of the human preproenkephalin B gene. *Nature.* 8 déc 1983;306(5943):611-4.
58. Yanase T, Nawata H, Kato K, Ibayashi H. Preproenkephalin B-derived opioid peptides in human pheochromocytomas. *Acta Endocrinol (Copenh).* mars 1987;114(3):446-51.
59. Morris BJ, Reimer S, Höllt V, Herz A. Regulation of striatal prodynorphin mRNA levels by the raphe-striatal pathway. *Brain Res.* août 1988;464(1):15-22.
60. Mains RE, Eipper BA, Ling N. Common precursor to corticotropins and endorphins. *Proc Natl Acad Sci U S A.* juill 1977;74(7):3014-8.
61. Cawley NX, Li Z, Loh YP. 60 YEARS OF POMC: Biosynthesis, trafficking, and secretion of pro-opiomelanocortin-derived peptides. *J Mol Endocrinol.* 2016;56(4):T77-97.
62. Bronstein DM, Schafer MK, Watson SJ, Akil H. Evidence that beta-endorphin is synthesized in cells in the nucleus tractus solitarius: detection of POMC mRNA. *Brain Res.* 7 août 1992;587(2):269-75.
63. Maddila SC, Busch-Dienstfertig M, Stein C. B Lymphocytes Express Pomc mRNA, Processing Enzymes and β -Endorphin in Painful Inflammation. *J Neuroimmune Pharmacol Off J Soc NeuroImmune Pharmacol.* 2017;12(1):180-6.

64. Elias AN, Iyer K, Pandian MR, Weathersbee P, Stone S, Tobis J. Beta-endorphin/beta-lipotropin release and gonadotropin secretion after acute exercise in normal males. *J Appl Physiol Bethesda Md* 1985. déc 1986;61(6):2045-9.
65. Marquez P, Nguyen AT, Hamid A, Lutfy K. The endogenous OFQ/N/ORL-1 receptor system regulates the rewarding effects of acute cocaine. *Neuropharmacology*. mars 2008;54(3):564-8.
66. Valentino RJ, Volkow ND. Untangling the complexity of opioid receptor function. *Neuropsychopharmacology*. déc 2018;43(13):2514-20.
67. Stanford KI, Middelbeek RJW, Goodyear LJ. Exercise Effects on White Adipose Tissue: Beiging and Metabolic Adaptations. *Diabetes*. juill 2015;64(7):2361-8.
68. Klok MD, Jakobsdottir S, Drent ML. The role of leptin and ghrelin in the regulation of food intake and body weight in humans: a review. *Obes Rev Off J Int Assoc Study Obes*. janv 2007;8(1):21-34.
69. Ackerman KE, Slusarz K, Guereca G, Pierce L, Slattery M, Mendes N, et al. Higher ghrelin and lower leptin secretion are associated with lower LH secretion in young amenorrheic athletes compared with eumenorrheic athletes and controls. *Am J Physiol Endocrinol Metab*. 1 avr 2012;302(7):E800-806.
70. Joy E, Kussman A, Nattiv A. 2016 update on eating disorders in athletes: A comprehensive narrative review with a focus on clinical assessment and management. *Br J Sports Med*. févr 2016;50(3):154-62.
71. Adam T. *Gynécologie du sport*. Springer Science & Business Media; 2013. 514 p.
72. Yen SS, Quigley ME, Reid RL, Ropert JF, Cetel NS. Neuroendocrinology of opioid peptides and their role in the control of gonadotropin and prolactin secretion. *Am J Obstet Gynecol*. 15 juin 1985;152(4):485-93.
73. Hong L, Zhang G, Sultana H, Yu Y, Wei Z. The effects of 17- β estradiol on enhancing proliferation of human bone marrow mesenchymal stromal cells in vitro. *Stem Cells Dev*. mai 2011;20(5):925-31.
74. Mathisen TF, Heia J, Raustøl M, Sandeggen M, Fjellestad I, Sundgot-Borgen J. Physical health and symptoms of relative energy deficiency in female fitness athletes. *Scand J Med Sci Sports*. janv 2020;30(1):135-47.
75. Abuse NI on D. Drug Misuse and Addiction [Internet]. [cité 18 déc 2019]. Disponible sur: <https://www.drugabuse.gov/publications/drugs-brains-behavior-science-addiction/drug-misuse-addiction>
76. Qu'est-ce qu'une addiction ? [Internet]. [cité 18 déc 2019]. Disponible sur: <https://www.drogues.gouv.fr/comprendre/l-essentiel-sur-les-addictions/qu-est-ce-qu-une-addiction>
77. Association AP. *DSM-5 - Manuel diagnostique et statistique des troubles mentaux*. Elsevier Masson; 2015. 1275 p.
78. Hasin DS, O'Brien CP, Auriacombe M, Borges G, Bucholz K, Budney A, et al. DSM-5 Criteria for Substance Use Disorders: Recommendations and Rationale. *Am J Psychiatry*. 1 août 2013;170(8):834-51.
79. Kessler RC, Hwang I, LaBrie R, Petukhova M, Sampson NA, Winters KC, et al. DSM-IV pathological gambling in the National Comorbidity Survey Replication. *Psychol Med*. sept 2008;38(9):1351-60.

80. Petry NM, Stinson FS, Grant BF. Comorbidity of DSM-IV pathological gambling and other psychiatric disorders: results from the National Epidemiologic Survey on Alcohol and Related Conditions. *J Clin Psychiatry*. mai 2005;66(5):564-74.
81. Petry NM. Should the scope of addictive behaviors be broadened to include pathological gambling? *Addict Abingdon Engl*. sept 2006;101 Suppl 1:152-60.
82. Hausenblas HA, Giacobbi PR. Relationship between exercise dependence symptoms and personality. *Personal Individ Differ*. 1 avr 2004;36(6):1265-73.
83. Raimbault G, Eliacheff C. *Les indomptables: figures de l'anorexie*. Paris: O. Jacob; 2001.
84. Grilo CM, Crosby RD, Machado PPP. Examining the distinctiveness of body image concerns in patients with anorexia nervosa and bulimia nervosa. *Int J Eat Disord*. nov 2019;52(11):1229-36.
85. Schebendach JE, Uniacke B, Walsh BT, Mayer LES, Attia E, Steinglass J. Fat preference and fat intake in individuals with and without anorexia nervosa. *Appetite*. 1 août 2019;139:35-41.
86. Chesney E, Goodwin GM, Fazel S. Risks of all-cause and suicide mortality in mental disorders: a meta-review. *World Psychiatry Off J World Psychiatr Assoc WPA*. juin 2014;13(2):153-60.
87. Misra M, Klibanski A. Endocrine consequences of anorexia nervosa. *Lancet Diabetes Endocrinol*. juill 2014;2(7):581-92.
88. Meczekalski B, Podfigurna-Stopa A, Katulski K. Long-term consequences of anorexia nervosa. *Maturitas*. juill 2013;75(3):215-20.
89. Udo T, Bitley S, Grilo CM. Suicide attempts in US adults with lifetime DSM-5 eating disorders. *BMC Med*. 25 2019;17(1):120.
90. Mattar L, Huas C, Duclos J, Apfel A, Godart N. Relationship between malnutrition and depression or anxiety in Anorexia Nervosa: a critical review of the literature. *J Affect Disord*. août 2011;132(3):311-8.
91. Hudson JI, Hiripi E, Pope HG, Kessler RC. The prevalence and correlates of eating disorders in the National Comorbidity Survey Replication. *Biol Psychiatry*. 1 févr 2007;61(3):348-58.
92. Södersten P, Bergh C, Leon M, Zandian M. Dopamine and anorexia nervosa. *Neurosci Biobehav Rev*. janv 2016;60:26-30.
93. Bischoff-Grethe A, McCurdy D, Grenesko-Stevens E, Irvine LEZ, Wagner A, Yau W-YW, et al. Altered brain response to reward and punishment in adolescents with Anorexia nervosa. *Psychiatry Res*. 30 déc 2013;214(3):331-40.
94. Wagner A, Aizenstein H, Venkatraman VK, Fudge J, May JC, Mazurkewicz L, et al. Altered reward processing in women recovered from anorexia nervosa. *Am J Psychiatry*. déc 2007;164(12):1842-9.
95. Helfinstein SM, Fox NA, Pine DS. Approach-withdrawal and the role of the striatum in the temperament of behavioral inhibition. *Dev Psychol*. mai 2012;48(3):815-26.
96. Avena NM, Bocarsly ME. Dysregulation of brain reward systems in eating disorders: neurochemical information from animal models of binge eating, bulimia nervosa, and anorexia nervosa. *Neuropharmacology*. juill 2012;63(1):87-96.

97. Strober M, Freeman R, Lampert C, Diamond J, Kaye W. Controlled family study of anorexia nervosa and bulimia nervosa: evidence of shared liability and transmission of partial syndromes. *Am J Psychiatry*. mars 2000;157(3):393-401.
98. Bulik CM, Thornton LM, Root TL, Pisetsky EM, Lichtenstein P, Pedersen NL. Understanding the relation between anorexia nervosa and bulimia nervosa in a Swedish national twin sample. *Biol Psychiatry*. 1 janv 2010;67(1):71-7.
99. Lee Y, Lin P-Y. Association between serotonin transporter gene polymorphism and eating disorders: a meta-analytic study. *Int J Eat Disord*. sept 2010;43(6):498-504.
100. Wang K, Zhang H, Bloss CS, Duvvuri V, Kaye W, Schork NJ, et al. A genome-wide association study on common SNPs and rare CNVs in anorexia nervosa. *Mol Psychiatry*. sept 2011;16(9):949-59.
101. Broft A, Slifstein M, Osborne J, Kothari P, Morim S, Shingleton R, et al. Striatal dopamine type 2 receptor availability in anorexia nervosa. *Psychiatry Res*. 30 sept 2015;233(3):380-7.
102. Ceccarini J, Weltens N, Ly HG, Tack J, Van Oudenhove L, Van Laere K. Association between cerebral cannabinoid 1 receptor availability and body mass index in patients with food intake disorders and healthy subjects: a [(18)F]MK-9470 PET study. *Transl Psychiatry*. 12 2016;6(7):e853.
103. Galusca B, Costes N, Zito NG, Peyron R, Bossu C, Lang F, et al. Organic background of restrictive-type anorexia nervosa suggested by increased serotonin 1A receptor binding in right frontotemporal cortex of both lean and recovered patients: [18F]MPPF PET scan study. *Biol Psychiatry*. 1 déc 2008;64(11):1009-13.
104. Sadée W, Perry DC, Rosenbaum JS, Herz A. [3H]diprenorphine receptor binding in vivo and in vitro. *Eur J Pharmacol*. 16 juill 1982;81(3):431-40.
105. Meyer LCR, Fuller A, Hofmeyr M, Buss P, Miller M, Haw A. Use of butorphanol and diprenorphine to counter respiratory impairment in the immobilised white rhinoceros (*Ceratotherium simum*). *J S Afr Vet Assoc*. 18 oct 2018;89(0):e1-8.
106. Luthra SK, Pike VW, Brady F. The preparation of carbon-11 labelled diprenorphine: a new radioligand for the study of the opiate receptor system in vivo. *J Chem Soc Chem Commun*. 1 janv 1985;(20):1423-5.
107. Roeykens J, Rogers R, Meeusen R, Magnus L, Borms J, de Meirleir K. Validity and reliability in a Flemish population of the WHO-MONICA Optional Study of Physical Activity Questionnaire. *Med Sci Sports Exerc*. juill 1998;30(7):1071-5.
108. Fairburn CG, Beglin SJ. Assessment of eating disorders: interview or self-report questionnaire? *Int J Eat Disord*. déc 1994;16(4):363-70.
109. Development and validation of a multidimensional eating disorder inventory for anorexia nervosa and bulimia - Garner - 1983 - *International Journal of Eating Disorders* - Wiley Online Library [Internet]. [cité 9 juin 2019]. Disponible sur: [https://onlinelibrary.wiley.com/doi/abs/10.1002/1098-108X\(198321\)2%3A2%3C15%3A%3AAID-EAT2260020203%3E3.0.CO%3B2-6](https://onlinelibrary.wiley.com/doi/abs/10.1002/1098-108X(198321)2%3A2%3C15%3A%3AAID-EAT2260020203%3E3.0.CO%3B2-6)
110. Clausen L, Rosenvinge JH, Friberg O, Rokkedal K. Validating the Eating Disorder Inventory-3 (EDI-3): A Comparison Between 561 Female Eating Disorders Patients and 878 Females from the General Population. *J Psychopathol Behav Assess*. mars 2011;33(1):101-10.
111. Derogatis LR, Rickels K, Rock AF. The SCL-90 and the MMPI: a step in the validation of a new self-report scale. *Br J Psychiatry J Ment Sci*. mars 1976;128:280-9.

112. Fortin MF, Coutu-Wakulczyk G, Engelsmann F. Contribution to the validation of the SCL-90-R in French-speaking women. *Health Care Women Int.* 1989;10(1):27-41.
113. Strien T van, Frijters JER, Bergers GPA, Defares PB. The Dutch Eating Behavior Questionnaire (DEBQ) for assessment of restrained, emotional, and external eating behavior. *Int J Eat Disord.* 1986;5(2):295-315.
114. Hilsenroth MJ, Segal DL. *Comprehensive Handbook of Psychological Assessment, Volume 2: Personality Assessment.* John Wiley & Sons; 2003. 696 p.
115. Kern L. [Relationship between exercise dependence and big five personality]. *L'Encephale.* juin 2010;36(3):212-8.
116. Allegre B, Therme P. [Confirmative study of a French version of the Exercise Dependence Scale-revised with a French population]. *L'Encephale.* oct 2008;34(5):490-5.
117. Seitz J, Konrad K, Herpertz-Dahlmann B. Extend, Pathomechanism and Clinical Consequences of Brain Volume Changes in Anorexia Nervosa. *Curr Neuropharmacol.* 2018;16(8):1164-73.
118. Hammers A, Allom R, Koepp MJ, Free SL, Myers R, Lemieux L, et al. Three-dimensional maximum probability atlas of the human brain, with particular reference to the temporal lobe. *Hum Brain Mapp.* août 2003;19(4):224-47.
119. Asselin M-C, Hammers A, Sethi FN, Koepp MJ, Grasby PM, Cunningham VJ. Definition of a reference region for PET/[11C] diprenorphine studies. *J Cereb BLOOD FLOW Metab.* 2003;23:679M-679M.
120. Hammers A, Asselin M-C, Turkheimer FE, Hinz R, Osman S, Hotton G, et al. Balancing bias, reliability, noise properties and the need for parametric maps in quantitative ligand PET: [(11)C]diprenorphine test-retest data. *NeuroImage.* 15 oct 2007;38(1):82-94.
121. Ehrlich S, Burghardt R, Schneider N, Broecker-Preuss M, Weiss D, Merle JV, et al. The role of leptin and cortisol in hyperactivity in patients with acute and weight-recovered anorexia nervosa. *Prog Neuropsychopharmacol Biol Psychiatry.* 15 juin 2009;33(4):658-62.
122. Agrawal A, Verweij KJH, Gillespie NA, Heath AC, Lessov-Schlaggar CN, Martin NG, et al. The genetics of addiction—a translational perspective. *Transl Psychiatry.* juill 2012;2(7):e140.
123. Lobo DSS, Kennedy JL. Genetic aspects of pathological gambling: a complex disorder with shared genetic vulnerabilities. *Addict Abingdon Engl.* sept 2009;104(9):1454-65.
124. Lobo DSS, Souza RP, Tong RP, Casey DM, Hodgins DC, Smith GJ, et al. Association of functional variants in the dopamine D2-like receptors with risk for gambling behaviour in healthy Caucasian subjects. *Biol Psychol.* sept 2010;85(1):33-7.
125. Comings DE, Gade R, Wu S, Chiu C, Dietz G, Muhleman D, et al. Studies of the potential role of the dopamine D1 receptor gene in addictive behaviors. *Mol Psychiatry.* janv 1997;2(1):44-56.
126. da Silva Lobo DS, Vallada HP, Knight J, Martins SS, Tavares H, Gentil V, et al. Dopamine genes and pathological gambling in discordant sib-pairs. *J Gambl Stud.* déc 2007;23(4):421-33.
127. Godier LR, Park RJ. Does compulsive behavior in Anorexia Nervosa resemble an addiction? A qualitative investigation. *Front Psychol.* 2015;6:1608.

128. Kaye WH, Pickar D, Naber D, Ebert MH. Cerebrospinal fluid opioid activity in anorexia nervosa. *Am J Psychiatry*. mai 1982;139(5):643-5.
129. Romero-Picó A, Vázquez MJ, González-Touceda D, Folgosa C, Skibicka KP, Alvarez-Crespo M, et al. Hypothalamic κ -opioid receptor modulates the orexigenic effect of ghrelin. *Neuropsychopharmacol Off Publ Am Coll Neuropsychopharmacol*. juin 2013;38(7):1296-307.
130. Margolis EB, Karkhanis AN. Dopaminergic cellular and circuit contributions to kappa opioid receptor mediated aversion. *Neurochem Int*. 2019;129:104504.
131. Wei N-L, Quan Z-F, Zhao T, Yu X-D, Xie Q, Zeng J, et al. Chronic stress increases susceptibility to food addiction by increasing the levels of DR2 and MOR in the nucleus accumbens. *Neuropsychiatr Dis Treat*. 2019;15:1211-29.
132. Hansson AC, Gründer G, Hirth N, Noori HR, Spanagel R, Sommer WH. Dopamine and opioid systems adaptation in alcoholism revisited: Convergent evidence from positron emission tomography and postmortem studies. *Neurosci Biobehav Rev*. nov 2019;106:141-64.
133. Tejeda HA, Bonci A. Dynorphin/kappa-opioid receptor control of dopamine dynamics: Implications for negative affective states and psychiatric disorders. *Brain Res*. 15 juin 2019;1713:91-101.
134. Karlsson HK, Tuominen L, Tuulari JJ, Hirvonen J, Parkkola R, Helin S, et al. Obesity is associated with decreased μ -opioid but unaltered dopamine D2 receptor availability in the brain. *J Neurosci Off J Soc Neurosci*. 4 mars 2015;35(9):3959-65.
135. Majuri J, Joutsa J, Johansson J, Voon V, Alakurtti K, Parkkola R, et al. Dopamine and Opioid Neurotransmission in Behavioral Addictions: A Comparative PET Study in Pathological Gambling and Binge Eating. *Neuropsychopharmacol Off Publ Am Coll Neuropsychopharmacol*. avr 2017;42(5):1169-77.
136. Strumila R, Thiebaut S, Jaussent I, Seneque M, Attal J, Courtet P, et al. Safety and efficacy of transcranial direct current stimulation (tDCS) in the treatment of Anorexia Nervosa. The open-label STAR study. *Brain Stimulat*. oct 2019;12(5):1325-7.
137. Hall PA, Vincent CM, Burhan AM. Non-invasive brain stimulation for food cravings, consumption, and disorders of eating: A review of methods, findings and controversies. *Appetite*. 01 2018;124:78-88.
138. Khedr EM, Elfetoh NA, Ali AM, Noamany M. Anodal transcranial direct current stimulation over the dorsolateral prefrontal cortex improves anorexia nervosa: A pilot study. *Restor Neurol Neurosci*. 2014;32(6):789-97.
139. Mazarra MA, Bacon JP, Kinzie J, Luby ED. Naltrexone use in the treatment of anorexia nervosa and bulimia nervosa. *Int Clin Psychopharmacol*. sept 1995;10(3):163-72.
140. Gade K, Häussinger C, Bandelow B. Atypical anorexia in a male patient accompanied by strong obsessive-compulsive symptoms successfully treated with naltrexone. *Pharmacopsychiatry*. juill 2009;42(4):164-5.
141. Moore R, Mills IH, Forster A. Naloxone in the treatment of anorexia nervosa: effect on weight gain and lipolysis. *J R Soc Med*. févr 1981;74(2):129-31.
142. Castrén S, Mäkelä N, Haikola J, Salonen AH, Crystal R, Scheinin M, et al. Treating gambling disorder with as needed administration of intranasal naloxone: a pilot study to evaluate acceptability, feasibility and outcomes. *BMJ Open*. 21 août 2019;9(8):e023728.

143. Ward S, Smith N, Bowden-Jones H. The use of naltrexone in pathological and problem gambling: A UK case series. *J Behav Addict*. 1 sept 2018;7(3):827-33.

XI. Index des figures et tableaux

Figure 1 : Boucle méso-limbique.....	15
Figure 2 : Pourcentage de consommateurs développant une addiction à leur substance	16
Figure 3 : Systèmes noradrénergique et sérotoninergique avec leurs structures associées.....	21
Figure 4 : Distribution par récepteur du système opioïde	30
Figure 5 : Précession de Larmor	49
Figure 6 : Bascule et relaxation du moment magnétique de spin.....	51
Figure 7 : Relaxation longitudinale et transversale	51
Figure 8 : Représentation schématique d'une machine d'IRM	52
Figure 9 : Bobines de gradient.....	55
Figure 10 : Comparaison entre séquence à écho de spin et séquence à écho de gradient	59
Figure 11 : Exemples de transformée de Fourier à une dimension.....	61
Figure 12 : Transformation de Fourier en 2 dimensions	62
Figure 13 : Principe de fonctionnement de la TEP	68
Figure 14 : Schéma de principe d'un photomultiplicateur	70
Figure 15 : Description du mécanisme de fluorescence d'un cristal de NaI dopé au thallium	72
Figure 16 : Passage des coordonnées cartésiennes aux coordonnées de Radon	76
Figure 17 : Projection dans le voxel i d'un événement f_j issu du voxel j	78
Figure 18 : Structure de la diprénorphine	81
Figure 19 : Plaque d'analyse ELISA	93
Figure 20 : Différents éléments de la modélisation SRTM	111
Figure 21 : Courbe de fixation de la $[^{11}\text{C}]$ -diprénorphine dans la substance grise du cuneus occipital gauche..	114
Figure 22 : Courbe de fixation de la $[^{11}\text{C}]$ -diprénorphine dans le gyrus temporal supérieur gauche	115
Figure 23 : Dosages et cycles obtenus par ELISA pour la β -endorphine et la Dynorphine A	184
Tableau 1 : Tableau synthétique du système opioïde chez l'être humain	29
Tableau 2 : Comparaison de T1 et T2 pour différents tissus dans un champ de 1,5T	58
Tableau 3 : Tableau récapitulatif des principaux radiotraceurs d'imagerie.....	66
Tableau 4 : Efficacité lumineuse d'un cristal de NaI en fonction de l'énergie du gamma.	73
Tableau 5 : Comparaison entre cristaux actuels avec dopage Ce^{3+} et d'ancienne génération	74
Tableau 6 : Tableau des coefficients d'atténuation linéaire en fonction du tissu et de l'énergie des rayons X.....	91

XII. Glossaire des abréviations

ACTH : Adénocorticotrophine

ANCOVA : ANalysis of COVariance

ANOVA : ANalysis Of VAriance

AUDIT : Alcohol Use Disorders Test

BP_{ND} : Binding Potential Non-Displaceable

β-HCG : Human Chorionic Gonadotropin

CAST : Cannabis Abuse Screening Test

CIM-10 : Classification Internationale des Maladies

CMO/DMO : Composition/Densité Minérale Osseuse

DAST : Drug Abuse Screening Test

DEBQ : Dutch Eating Behavior Questionnaire

DER : Dépense d'Énergie au Repos

DEXA : Dual Energy X-ray Absorptiometry

DSM-5 : Diagnostic and Statistical Manual of Mental Disorders 5th Edition

EAT-26 : Eating Attitudes Test

ECG : Electrocardiogramme

EDE : Eating Disorder Examination

EDI : Eating Disorder Inventory

EDS-R : Exercise Dependence Scale-Revised

ELISA : Enzyme Linked ImmunoSorbent Assay

FSH : Hormone Folliculo Stimulante

FWHM : Full Width at Half Maximum

GH : Growth Hormone

GnRH/LHRH : Gonadotropin/Luteinizing Hormone Releasing Hormone

ICJE : Indice Canadien du Jeu Excessif

IRM : Imagerie par Résonance Magnétique

Leu/Met enképhaline : Leucine/méthionine enképhaline

LH : Luteinizing Hormone

LPH : Lipotropine

MET : Metabolic Equivalent Task

MOR/DOR/KOR : mu-delta-kappa Opioid Receptor

MOSPA : Monica Optional Study of Physical Activity

MSH : Melanocyte Stimulating Hormone

ORL-1 : Orphanine Like Receptor

PAL : Physical Activity Level

PDQ4+ : Personality Diagnostic Questionnaire

POMC : Proopiomélanocortine

RED-S : Relative Energy Deficiency in Sport

RER : Rapport d'Echange Respiratoire

SCL-90-R : Syndrom Checklist 90 Revised

SPM : Statistical Parametric Mapping

SRTM : Simplified Reference Tissue Model

TAPE : Troubles du comportement Alimentaire, Addictions et Poids Extrêmes

TCA : Trouble du Comportement Alimentaire

TEE/AEE/REE : Total/Activity/Resting Energy Expenditure

TEP/TDM : Tomographie Par Emission de Positons/Tomodensitométrie

Résumé : Le travail présenté dans cette thèse s'attache à démontrer le rôle central joué par le système opioïde dans le développement et le maintien de deux modèles d'addictions comportementales : l'anorexie mentale et l'addiction au sport.

Il présente une approche originale, multidisciplinaire et transverse utilisant des techniques modernes et novatrices, avec pour procédé central une imagerie cérébrale TEP/TDM utilisant de la [¹¹C]-diprénorphine comme traceur. Cherchant à obtenir une imagerie en densité de récepteurs opioïdes, une modélisation SRTM a été utilisée. Les images en densité de récepteurs ainsi obtenues ont été exploitées par analyse voxel à voxel sous SPM12. Ces comparaisons statistiques paramétriques ont également intégré plusieurs variables, covariables et paramètres de régressions issus d'analyses complémentaires (tests psychométriques, mesures anthropométriques et analyses biologiques, notamment des dosages d'opioïdes en circulation périphérique mesurés par une technique ELISA).

Ces analyses ont démontré la complexité du mécanisme addictif dans ces deux modèles, avec un rôle indirect du système opioïde probablement par modulation du circuit dopaminergique de la boucle méso-limbique du circuit de la récompense. Cependant les nombreuses divergences entre ces deux addictions comportementales et les hétérogénéités retrouvées entre les individus montre aussi l'existence d'une sensibilité et de mécanismes variables d'une personne à l'autre, posant la question du phénotypage et de la génétique, et ouvrant le champ à de nouvelles études, avec à terme de possibles répercussions cliniques voire thérapeutiques.

Domaines : Biophysique/physique nucléaire/médecine nucléaire, biologie, endocrinologie

Mots-clés : Addictions comportementales, système opioïde, SRTM, analyse voxel à voxel, anorexie mentale, sport, hormones, axe gonadotrope