

Yasmine Lienard¹,
Joseph Vamecq²

L'hypothèse auto-addictive du comportement alimentaire pathologique

Summary

The self-addictive hypothesis of pathological eating habits

The pathogenic role of self-addiction Addiction to an endogenous chemical is a new paradigm termed 'self-addiction'. It may contribute to the development of certain habits, the pathological nature of which may set-in on the basis of this "self-addictive" dimension. Pathological eating habits could be inscribed in this perspective.

Two extreme situations In well-fed populations, the ingestion of food does not represent a limiting phase in the global feeding process. Its pathological management may, however, lead to two extreme situations: the absence of ingestion (anorexia) and excessive ingestion (bulimia).

In favour of the self-addictive hypothesis Eating disorders are associated with abnormal levels of endorphins and share clinical similarities with psychoactive drug abuse. The key role of endorphins has recently been demonstrated in animals with regard to certain aspects of normal, pathological and experimental eating habits (food restriction combined with stress, locomotor hyperactivity).

The factors leading to pathological eating habits Neurobiological bases for eating disorders and their durability have recently come to light in the recent implication of abnormalities in the recompense system in the onset of addiction. The endorphin self-addictive model in fact appears the most pertinent with regard to the clinical profile of eating habits and integrates the role of stress.

Résumé

Le rôle pathogène de l'auto-addiction L'addiction à une substance endogène représente une notion nouvelle appelée auto-addiction. Elle contribuerait au développement de certains comportements dont la nature pathologique pourrait justement s'établir sur la base de cette dimension auto-addictive. En particulier, le comportement alimentaire pathologique pourrait s'inscrire dans cette perspective.

Deux situations extrêmes Dans les populations bien nourries, la prise alimentaire ne constitue pas une étape limitante dans le processus d'alimentation. Sa gestion pathologique peut mener à deux situations extrêmes telles que l'absence de prise alimentaire (anorexie) et la prise alimentaire démesurée (boulimie).

En faveur de l'hypothèse auto-addictive Les désordres du comportement alimentaire sont associés à des concentrations anormales d'endorphines et présentent des similitudes cliniques avec l'usage de substances psychoactives. Le rôle clef des endorphines a récemment été démontré chez l'animal dans certains aspects du comportement alimentaire normal, pathologique et expérimental (restriction alimentaire combinée au stress, hyperactivité physique).

Les facteurs déclenchants d'un comportement alimentaire pathologique Les fondements neurobiologiques de l'apparition d'un trouble du comportement alimentaire ainsi que de sa pérennisation naissent à la lumière de l'implication actuelle des anomalies du système de récompense dans l'apparition d'une dépendance. Le modèle de l'auto-addiction aux endorphines semble, en fait, parmi les plus pertinents en regard de la clinique des troubles du comportement alimentaire et permet d'intégrer le rôle du stress.

Y. Lienard, J. Vamecq
Presse Med 2004 ; 33; 18 (Suppl.): 33-40
© 2004, Masson, Paris

C'est le clinicien qui le premier porte un regard "addictif" sur les troubles du comportement alimentaire. En 1945, Fenichel introduit la notion d'addiction sans drogue et l'applique à la boulimie¹. Comme pour la plupart des addictions, les troubles comportementaux alimentaires apparaissent et se développent dans

des contextes biologiques, psychologiques et environnementaux particuliers, attestant de leur origine multifactorielle et expliquant leur prise en charge pluridisciplinaire. La piste des endorphines (modèle de l'auto-addiction aux opiacés) répond à certains aspects cliniques (e.g. symptômes similaires au sevrage aux opiacés), à leur implication dans la régulation

du comportement alimentaire normal et à leurs concentrations anormales chez les patients souffrant d'un trouble de ce comportement. Par le biais de l'hypothèse auto-addictive, l'intégration des données biologiques relatives au stress, au système de récompense et aux endorphines permet, à l'heure actuelle, d'éclairer sous un jour

1 - Clinique des maladies mentales et de l'encéphale, Paris (75)

2 - Neuropédiatrie, Hôpital Roger Salengro, CHRU Lille, Lille (59)

Correspondance :
Yasmine Lienard,
Clinique des maladies mentales et de l'encéphale,
100, rue de la Santé
75014 Paris
yasminekb@free.fr

inédit la genèse d'un trouble du comportement alimentaire. Cette hypothèse auto-addictive repose sur une base clinique (similitudes avec l'addiction aux substances psychoactives), biochimique (concentrations anormales d'endorphines chez les patients), neurobiologique (rôle clef des endorphines dans l'hyperphagie et divers modèles expérimentaux), environnementale (stress) et constitutive (prédisposition) dont les fondements et l'intégration sont ici présentés.

Glossaire

ACTH	Adreno-cortico Tropic Hormone
CRH	Corticotropin Releasing Hormone
DSM	diagnostic and statistical manual of mental disorder
EAT	Eating Attitudes Test
EDI	Eating Disorder Inventory
GH	growth hormone
GH-RH	Growth Hormone – Releasing Hormone
5-HIAA	5-Hydroxyindole Acetic Acid
LCR	liquide céphalo-rachidien
LH	Luteinizing Hormone
POMC	pro-opiomélanocortine
SCL	Symptom distress Check-List
TRH	Thyrotropin Releasing Hormone
TSH	Thyroid Stimulating Hormone

Base clinique de l'hypothèse auto-addictive

TROUBLES DU COMPORTEMENT ALIMENTAIRE ET ABUS DE SUBSTANCES

Il semblerait qu'il existe un lien entre l'usage de substances psychoactives et les troubles du comportement alimentaire. Gold², s'interrogeant sur le caractère addictif des troubles du comportement alimentaire, cite plusieurs études montrant une importante comorbidité entre boulimie et

abus de substances. Il trouve également chez plus d'un quart des cocaïnomanes qu'il interroge aux urgences une anorexie mentale ou une boulimie (critères DSM-III-R). Holderness *et al.*³ trouvent qu'il existe plutôt une corrélation entre usage de substance (et non abus) et trouble du comportement alimentaire. Les boulimiques seraient concernés en plus grande proportion.

L'étude de l'Inserm menée en 1999 par l'équipe de Flament et Jeammet⁴ auprès de 313 patientes trouvait que 37 % des boulimiques consommaient régulièrement une ou plusieurs substances psychoactives ; la consommation associée la plus fréquente n'était pas celle de l'alcool (14 %) mais bien celle des anxiolytiques (23 %), suivis des drogues illicites. Ces résultats ne différaient pas, sauf pour les anxiolytiques, de ceux de la population générale. Toutefois, il est à noter que les 115 boulimiques abusant d'autres substances psychoactives (y compris des tranquillisants) avaient une pathologie plus sévère que les 198 boulimiques "purs", une observation pouvant suggérer que l'usage de substances est un marqueur de la gravité des troubles.

Pour certains, l'association d'un trouble du comportement alimentaire et l'usage de substances paraît explicable par le passage d'une addiction à une autre mais aussi par une similitude entre mécanismes d'adaptation au stress et de dépendance aux substances psychoactives ("coping")^{3,5}.

PERSONNALITÉ DES PATIENTS ANOREXIQUES OU BOULIMIQUES

Les composantes de la personnalité des anorexiques et des boulimiques ont été déterminées par l'équipe de Caroline Davis⁶. L'étude portait sur 83 femmes, répondant aux critères du DSM-III-R de l'anorexie mentale

(n = 34) ou de la boulimie (n = 49) et sur différents paramètres incluant la dimension addictive de la personnalité (échelle d'addiction du questionnaire de personnalité d'Eysenck), la dimension obsessionnelle-compulsive (échelle inspirée de Garamoni et Schwartz), les préoccupations pour le poids à l'aide des 7 items concernés de l'EDI (*Eating Disorder Inventory*) et l'activité physique en heures par semaine (6 heures/semaine étant considéré comme le seuil pour le caractère excessif)⁶. Les résultats ont mis en évidence un profil "addictif" similaire à celui d'usagers de drogue avec toutefois des différences dans la structure de personnalité entre boulimiques et anorexiques. Ces dernières étaient notamment plus obsessionnelles, plus introverties et plus conformes à la société, alors que les boulimiques montraient plus d'impulsivité et de traits antisociaux. Les dimensions addictives et obsessionnelles-compulsives étaient corrélées avec la préoccupation pour le poids. L'hyperactivité physique était notable dans les deux groupes.

EN CONCLUSION

La clinique des patients avec troubles du comportement alimentaire est bien compatible avec un modèle addictif du comportement pathologique. Par ailleurs, anorexie mentale et boulimie sont caractérisées par une structure de personnalité commune. L'addiction porterait sur la restriction alimentaire, sur l'hyperphagie et sur l'hyperactivité physique.

Base biologique de l'hypothèse auto-addictive

CONCEPT D'AUTO-ADDITION

La dopamine, la neurotensine et les opiacés ont été impliqués dans la naissance d'une "addiction alimen-

taire” ; les anti-opiacés se sont avérés efficaces dans la boulimie². L’hypothèse endorphinique a aussi été évoquée pour la dépendance physique à la restriction alimentaire de l’anorexique^{6,7,9}. En effet, l’anorexie mentale pourrait bien être une addiction, car elle répondrait aux mêmes mécanismes biologiques que la dépendance aux opiacés exogènes. Les endorphines auraient le même pouvoir de récompense que les dérivés de l’opium et seraient ainsi addictogènes. Cette perspective fait entrevoir la possibilité d’une addiction à une substance non plus exogène mais bien endogène. Le terme subséquent d’auto-addiction implique que l’on développe une addiction non plus à un comportement mais à une substance que l’on produit soi-même. Mary Ann Marazzi *et al.*^{7,8} prônent le modèle auto-addictif aux opiacés pour l’anorexie mentale sur la base d’éléments cliniques : les personnes anorexiques présenteraient une symptomatologie psychique et physique très proche des personnes dépendantes de substances opiacées. Dès 1986, ces auteurs considéraient que la compréhension de la physiopathologie du trouble apporterait plus en termes de soin que le modèle psychopathologique. Mais des éléments autres que le profil clinique soutiennent l’hypothèse d’auto-addiction aux endorphines dans le cadre des troubles du comportement alimentaire, notamment des anomalies directes des taux d’endorphines montrées dans des modèles expérimentaux et retrouvées chez les patients.

Anomalies des endorphines dans les troubles du comportement alimentaire

MODÈLES EXPÉRIMENTAUX

Les endorphines pourraient être impliquées dans plusieurs symp-

tômes de l’anorexie mentale et de la boulimie : elles augmentent lors du jeûne¹⁰ et d’une hyperactivité physique¹¹. Elles peuvent favoriser l’hyperphagie et la prise excessive d’aliments sucrés (comme ont pu le montrer des expérimentations animales^{12,13}), et présenter des propriétés attribuables à leur nature addictogène présumée¹⁴. D’autre part, certains aspects endocriniens comme par exemple l’aménorrhée de l’anorexie mentale pourraient attester d’un hyperendorphinisme puisque les endorphines modulent les hormones circulantes telles que la LH (*Luteinizing Hormone*)¹⁵ et par ce biais la production d’œstrogène. Finalement, l’augmentation des endorphines lors de la restriction alimentaire pourrait représenter un mécanisme d’adaptation homéostatique dans la mesure où elles favorisent la prise de sucre⁷.

ÉTUDES CLINIQUES

Si les résultats des études cliniques présentées ci-dessous ne sont pas tous convergents et parfois opposés en ce qui concerne la manière dont évoluent les taux endorphiniques dans les troubles du comportement alimentaire, ces études sont quand même unanimes quant à la nature anormale de ces variations. Le terme de “dysrégulation endorphinique” pourrait être retenu pour résumer le marquage biologique mis en évidence par quasiment l’ensemble de ces études cliniques.

Dans l’étude de Brambilla *et al.*¹⁶, 10 femmes remplissant les critères de Feighner¹⁷ de l’anorexie mentale ont été sélectionnées, les taux plasmatiques de base de la bêta-endorphine et de la β -lipotropine (précurseur de la β -endorphine) ont été mesurés, ainsi que le rythme circadien de ces sécrétions (prélèvements toutes les 4 heures la journée et toutes les 2 heures la nuit).

Enfin, les réponses à la stimulation par *Corticotropin Releasing Hormone* (CRH), dompéridone, clonidine, et 5-hydroxytryptophane ont été étudiées. Une augmentation significative de la β -endorphine et de son précurseur était mise en évidence. Plus précisément, les taux de β -endorphine étaient normaux le matin mais augmentaient considérablement surtout pendant la nuit. Rappelant de précédentes études montrant une augmentation de l’ACTH (*Adrenocorticotrophic Hormone*) la nuit chez les anorexiques, les auteurs concluent à une augmentation vraisemblable de la POMC (pro-opio-mélanocortine). Toutefois, aucune anomalie de la sécrétion circadienne de la lipotropine n’est détectée, suggérant une dissociation entre les taux de la β -endorphine et de son précurseur, et, d’une manière plus générale, une altération des mécanismes de sécrétion des neuropeptides centraux. Dans une étude subséquente, Brambilla *et al.*¹⁸ rapportent que des patientes souffrant d’anorexie mentale ont, par rapport à des sujets témoins, des taux similaires ou plus bas de β -endorphines dans le LCR (liquide céphalo-rachidien). Mais, dans une étude ultérieure, la même équipe rapporte que ces sujets anorexiques à faible poids avaient des taux plasmatiques élevés de β -endorphine¹⁹.

L’étude de Marazzi *et al.*⁸ montre une augmentation du précurseur de l’endomorphine et de l’endomorphine même dans le plasma d’anorexiques.

L’étude de Brewerton *et al.*²⁰ porte sur 11 femmes boulimiques (critères du DSM-III-R) et 17 sujets témoins (8 femmes et 9 hommes) dans le LCR desquels β -endorphines et dynorphines sont mesurées par méthode radio-immunologique. Avant la ponction lombaire, les patients remplissent l’échelle

d'Hamilton pour la dépression, et, pour l'anxiété, l'EDI, l'EAT (*Eating Attitudes Test*), l'inventaire de dépression de Beck et la SCL-90-R (*Symptom distress Check-List*). Les résultats montrent des taux significativement plus bas d'endorphines chez les patientes boulimiques avec un poids normal que chez les témoins. Les dynorphines ne sont pas significatives d'un groupe à l'autre. Les patientes avec de basses concentrations en β -endorphines ont des scores élevés aux échelles de dépression, rendant difficile l'attribution à la seule boulimie des anomalies des endorphines.

L'étude clinique de Vescovi *et al.*²¹ met par contre en évidence des taux de β -endorphines élevés chez les boulimiques (11 patientes *versus* 8 témoins) avec une variation circadienne similaire à la normale. Les taux d'ACTH y sont normaux.

L'étude de Demitrack *et al.*²² porte sur une population de 27 patientes soit anorexiques, soit boulimiques (critères DSM-III-R). Dans le niveau LCR, les métabolites de la dopamine et de la sérotonine (5-HIAA ou 5-Hydroxyindole Acetic Acid) sont mesurés en parallèle avec la β -endorphine. Les taux dans le LCR de 5-HIAA et de β -endorphines sont diminués proportionnellement au poids des patientes.

EN CONCLUSION

Il semble exister des anomalies des endorphines à la fois dans l'anorexie mentale et dans la boulimie. Mais les résultats ne permettent pas de trancher quant à une augmentation ou une diminution par rapport aux témoins. Ils permettent néanmoins de conclure à une "dysrégulation endorphinique". Une altération du système de récompense pourrait dès lors être suggérée de même que la recherche d'autres éléments en faveur d'anomalies du système de récompense.

Base environnementale de l'hypothèse auto-addictive : du rôle déclenchant joué par le stress

Le modèle du stress nous fait envisager comment l'environnement peut potentialiser les effets d'un régime ou le développement d'autres dépendances. Différentes équipes proposent des réponses biologiques récentes à ces hypothèses. Il a été montré que, par exemple, l'association d'une restriction alimentaire avec un stress augmente la probabilité de développer des anomalies des fonctions ovariennes²³. Stress et restriction alimentaire se potentialisent donc et cela peut relier l'apparition d'une anorexie mentale à des facteurs environnementaux.

RAPPEL SUCCINCT DE LA DÉFINITION DU STRESS ET DE SES MÉCANISMES

Le stress¹⁵ est l'ensemble des stimuli et des réactions d'adaptation d'un individu en vue de rétablir un état d'équilibre. Les agents stressants sont multiples. Cela peut aller du changement de température à la maladie infectieuse ou à l'accident traumatique. Nombre de signaux sont traités par l'hypothalamus et sont ensuite transmis au cortex cérébral et au système limbique, au centre des émotions. Le stress est donc une modification biologique mais aussi une perception émotionnelle. Un même agent stressant peut agir différemment selon les individus : il existe une vulnérabilité individuelle aux effets du stress.

Les premières hormones hypothalamiques stimulées par le stress sont la CRH, la GH-RH (*Growth Hormone-Releasing Hormone*) et la TRH (*Thyrotropin releasing hormone*). Subséquemment, l'hypophyse relargue l'ACTH, la GH et la TSH (*Thyroid Stimulating Hormone*). La décharge d'ACTH est un signe caractéristique du stress et lorsque l'on parle de la

voie du stress, il est souvent fait référence à l'axe corticotrope. L'ACTH stimule la libération d'hormones glucocorticoïdes (dont le cortisol fait partie). Un rôle, parmi d'autres, de ces glucocorticoïdes est de contribuer à maintenir le taux de glucose sanguin constant. Les glucocorticoïdes ont des récepteurs hippocampaux qui permettent une "mise en mémoire" des agents stressants. Les endorphines sont libérées de manière importante lors du stress. La raison en est peut-être un effet antalgique, ainsi qu'une contribution à la régulation de la glycémie.

HYPOTHÈSES SUR LES MÉCANISMES D'IMPLICATION DU STRESS DANS LE DÉCLENCHEMENT D'UN TROUBLE DU COMPORTEMENT ALIMENTAIRE

Envisager l'implication du stress dans le déclenchement d'un trouble du comportement alimentaire donne une pertinence toute particulière à considérer les questions suivantes :

- **le jeûne et l'hyperactivité sont-ils des formes de stress**, dans le sens neurobiologique du terme, c'est-à-dire stimulant la voie des glucocorticoïdes ?

- **le stress modifie-t-il les structures cérébrales** impliquées dans la dépendance ?

S'il peut être répondu à ces deux premières questions peuvent être répondues par l'affirmative, alors :

- **jeûne et hyperactivité peuvent-ils modifier** le système de la récompense et avoir un potentiel addictogène ?

et

- **les endorphines** pourraient-elles représenter le lien moléculaire entre les hormones du stress et le système de la récompense, c'est-à-dire entre stress et récompense ?

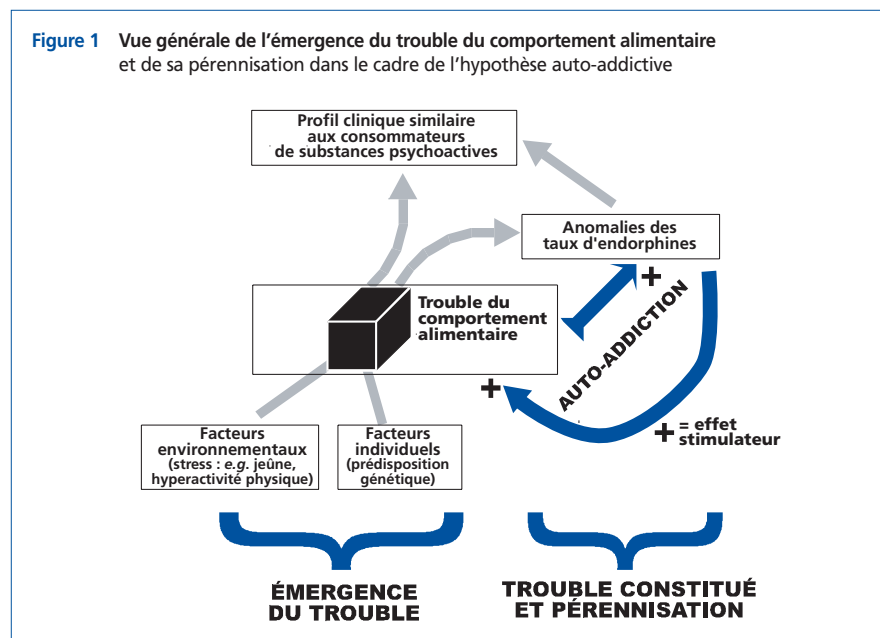
Des éléments de réponses à ces questions peuvent être apportées au travers des données expérimentales suivantes. Les taux de cortico-

stérogène plasmatique sont 3 à 5 fois supérieurs chez des rats en état de privation alimentaire²⁴ et l'analgésie obtenue lors de privation alimentaire est annulée par une adrénalectomie²⁵, pouvant suggérer que le jeûne stimule la voie du stress. Une augmentation du taux de corticostérogène potentialise les effets psychomoteurs et renforçants des psychostimulants²⁶, confortant l'idée que le stress peut modifier les structures cérébrales impliquées dans la dépendance. L'hypothèse que le jeûne modifie le système de la récompense semble par ailleurs validée par des expériences montrant que la restriction alimentaire provoquée chez des rats augmente leur sensibilité aux psychostimulants et aux opiacés²⁷. La privation alimentaire induit une augmentation des taux d'endorphines dans les cerveaux de rats¹⁰; dans la réponse à la douleur chez des rats en état de restriction alimentaire, l'analgésie est majorée²⁸, suggérant que les endorphines soient augmentées par le jeûne. Concernant l'hyperactivité, des taux augmentés de β -endorphine et de dynorphine sont trouvés chez les rats soumis à une activité physique importante combinée au jeûne¹¹.

On peut ainsi regrouper le jeûne et l'activité physique dans la notion de stress. Les travaux cités plus haut ont pu montrer que le jeûne qui affecte l'axe corticotrope accroît la sensibilité aux drogues par le biais d'une augmentation des endorphines. Ceci conforte l'hypothèse de l'augmentation des endorphines lors du jeûne, avec une activation des circuits du stress et de la récompense.

EN CONCLUSION

Les symptômes de l'anorexie mentale et de la boulimie (qui rappelle le est souvent associée à des périodes de restrictions alimen-



taires ou d'hyperactivité) pourraient avoir un potentiel addictogène en stimulant le système de la récompense par le biais d'une modulation de ce système endocrinien (glucocorticoïdes, endorphines). Pour le jeûne et l'hyperactivité, cela ressemble bien à une auto-addiction aux stress. Le stress aurait un rôle prépondérant dans l'apparition des troubles en potentialisant les effets d'une privation alimentaire. On est enfin à même de suggérer que d'autres stress liés à l'environnement pourraient s'ajouter aux stress biologiques. L'environnement retrouverait ainsi sa place dans l'explication de la maladie, conciliant les approches psychodynamiques et biologiques.

Base constitutive de l'hypothèse auto-addictive : la vulnérabilité

Le modèle auto-addictif ne peut exister que si l'on envisage des facteurs de vulnérabilité car si 62 % des anorexiques ont vu leur trouble débuter par un régime amaigrissant dans l'étude de Cervera-Enguix et

Quintanilla²⁹, il est évident que tout régime n'aboutit pas à une anorexie mentale. Il existe vraisemblablement des vulnérabilités individuelles tout comme dans le développement des dépendances aux substances psychoactives, favorisant soit l'apparition des comportements à l'origine du trouble (crises de boulimie, par exemple) soit son développement à partir d'un impact différent de certains comportements (le jeûne aurait un impact différent d'un individu à l'autre et deviendrait une addiction pour certains).

Dans le cadre de l'hypothèse endorphinique, on peut considérer qu'il existe comme facteur de vulnérabilité autre que le stress, des anomalies héréditaires du système de la récompense, ou tout au moins des facteurs de prédisposition génétique à l'auto-addiction. Des équipes comme celles de Bulik *et al.*³⁰ ont étudié des appariements de jumeaux et ont pu constater l'importance de l'hérédité dans la prévalence de la boulimie (de 50 à 60 % selon les formes de boulimie),

et cela en écartant la responsabilité des facteurs environnementaux. L'équipe de Gorwood *et al.*³¹ est par ailleurs actuellement à la recherche de gènes candidats de l'anorexie mentale. Marazzi *et al.*⁹ émettaient dès 1990 l'hypothèse qu'il existait des déterminants génétiques à l'origine des variétés de réponse aux effets des opiacés endogènes dans l'anorexie mentale.

Vue intégrée des différents fondements de l'hypothèse auto-addictive des troubles du comportement alimentaire : de la molécule à la clinique

La figure 1 donne une vue générale de l'émergence du trouble du comportement alimentaire et de sa pérennisation dans le cadre de l'hypothèse auto-addictive. Les endorphines sont proposées comme candidats moléculaires pou-

vant orchestrer l'émergence et la pérennisation du comportement alimentaire pathologique.

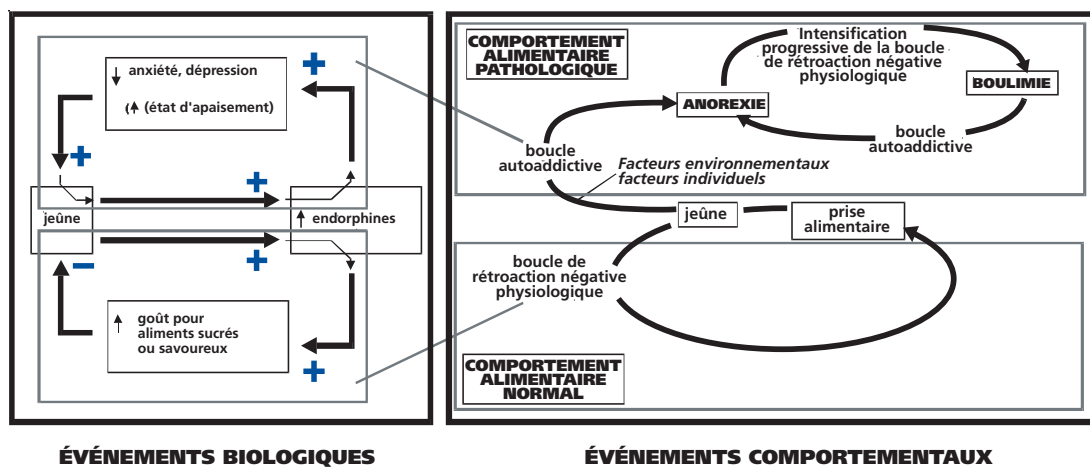
ÉMERGENCE DU TROUBLE COMPORTEMENTAL

Marrazzi et Luby dès 1986⁷ exposaient leur théorie d'un modèle auto-addictif de l'anorexie mentale, fondée sur l'hypothèse endorphinique. Pour ces auteurs, les changements induits par la restriction alimentaire sur le système nerveux central feraient perdurer le trouble et parfois le rendraient irréversible. Or Cervera-Enguix et Quintanilla²⁹ ont montré que 62 % des anorexiques ont vu débiter leur trouble lors d'un régime. Cette donnée suggère qu'une restriction alimentaire brutale pourrait favoriser l'émergence des troubles. Une restriction alimentaire peut par ailleurs conduire à une élévation des taux d'endorphines (tout comme l'hyperactivité) avec stimulation du

circuit de la récompense.

Pour expliquer le début des troubles et en gardant à l'esprit que la plupart des anorexiques débutent par un régime amaigrissant, on peut imaginer qu'en augmentant le jeûne et l'hyperactivité, il serait possible de moduler ses sécrétions d'endorphines. Pour Johnson³², il est possible que le jeûne dès ses débuts, c'est-à-dire avant la perte de poids, augmente les taux d'endorphines afin de prévenir les risques d'une dénutrition. Cette réaction pourrait présenter un potentiel de survie. Mais pour l'anorexique, l'augmentation des endorphines serait une forme d'adaptation à un état de stress autre (anxiété, dépression) et aurait donc un effet apaisant. Ce serait en quelque sorte une forme de "coping", c'est-à-dire un mécanisme d'adaptation rappelant celui décrit pour la dépendance aux substances psychoactives. Ce modèle permet aussi de donner une

Figure 2 L'hypothèse auto-addictive du comportement alimentaire pathologique appliquée à l'association anorexie/boulimie : mise en parallèle des événements neurobiologiques et des événements comportementaux



explication quant à l'aménorrhée (cf. *supra*) qui précède parfois la perte de poids chez la femme.

En conclusion, un régime très restrictif, une hyperactivité, certains stress et/ou un terrain génétique vulnérable représentent les ingrédients favorisant le déclenchement d'une anorexie mentale ou d'une boulimie. À ces facteurs de risque, on peut ajouter la période adolescente dont les modifications hormonales ou neuronales auraient un effet potentialisateur sur leur impact.

TROUBLE CONSTITUÉ ET PÉRENNISATION

Les bases biologiques (opiacés endogènes) sont cohérentes avec l'ensemble des anomalies constatées dans l'anorexie mentale et la boulimie, notamment les symptômes physiques (aménorrhée, symptômes de sevrage avant la crise de boulimie). Rappelons que les désordres hormonaux tels que l'effondrement de la LH et l'hypogonadisme pourraient être directement en rapport avec des taux élevés de β -endorphine. Selon Kaye¹⁴, il existerait un véritable cercle vicieux précipité initialement par un régime et entretenu par des modifications importantes des taux d'hormones périphériques et centrales, perpétuant l'état de privation alimentaire. Ainsi, l'anorexique serait dans un climat "hyperendorphinique" ou apparenté ("dysrégulation endorphinique") expliquant sa résistance à changer cet état de bien-être similaire à une prise durable d'héroïne. On ne sait pas si cela est dû à une augmentation des taux d'endorphines ou à une sensibilité différente des récepteurs aux opiacés.

La pérennisation du trouble du comportement alimentaire serait due à une tolérance aux effets des endorphines. Davidson *et al.* ont d'ailleurs montré qu'il existait une tolérance

aux effets analgésiants de la privation alimentaire²⁸. Cela expliquerait l'accroissement des phénomènes de jeûne et d'hyperactivité. Cette tolérance, comme pour les autres phénomènes addictifs, pourrait être soutenue par une plasticité durable du système de récompense. Cette modification du système de récompense se rapprocherait aussi de l'hypothèse de l'équipe de Koob et Le Moal³³, qui postulent que l'addiction est liée à un état allostatique avec une modification du système de récompense induite par la prise de substance addictogène. Enfin, il semble exister selon les auteurs une variation circadienne des symptômes ; or il a pu être montré en laboratoire que les récepteurs aux opiacés avaient une densité variable dans la journée³⁴ et on peut donc émettre l'hypothèse d'une variation circadienne de l'effet des endorphines. Cela évoque les horaires souvent vespéraux des crises de boulimie.

En ce qui concerne les données biologiques chez l'humain, les résultats restent controversés, même si beaucoup d'auteurs sont convaincus d'un hyperendorphinisme dans l'anorexie mentale. En ce qui concerne les divergences de résultats, on pourrait émettre l'hypothèse que les taux de β -endorphine dans le LCR ne reflèteraient pas fidèlement les sécrétions de l'hypophyse, mais toute une série d'autres explications ne pourraient être exclues au stade actuel de nos connaissances. On pourrait ainsi supposer qu'il existe une sensibilité différente des récepteurs aux opiacés dans les troubles du comportement alimentaire et non une modification des taux circulants d'endorphines.

L'ASSOCIATION ANOREXIE/BOULIMIE

Le passage de l'anorexie vers la boulimie est fréquent³⁵ et l'hypothèse endorphinique permet peut-

être de mieux comprendre pourquoi anorexie et boulimie, deux extrêmes versions du comportement alimentaire pathologique, sont si liées. Sous la pression du climat d'hyperendorphinisme incitant à des prises alimentaires bien supérieures à la normale, on peut envisager qu'une lutte permanente contre l'autre extrême s'installe pour ces patients anorexiques. L'aboutissement subséquent à une véritable hyperphagie serait ainsi favorisé par les taux très importants d'endorphines circulantes, substances endogènes aux propriétés orexigènes connues pour des aliments savoureux. Cela rejoint totalement ce qui est souvent observé dans les crises de boulimie et ce qui a pu être montré dans des modèles expérimentaux^{12,13}. La *figure 2* illustre l'application de l'hypothèse auto-addictive à l'association anorexie/boulimie.

CONCLUSION ET PERSPECTIVE

De nombreux éléments cliniques et biologiques corroborent le modèle auto-addictif des troubles du comportement alimentaire. L'hypothèse endorphinique est très séduisante car elle permet de comprendre l'apparition des troubles, leur pérennisation et leur aggravation. Par ailleurs, elle intègre le rôle du stress comme facteur facilitateur. Toutefois, les expériences menées ne concluent pas toutes définitivement à une augmentation des taux d'endorphines dans l'anorexie mentale ou la boulimie. Néanmoins, elles mettent en évidence une "dysrégulation endorphinique", suggérant que, d'une manière ou d'une autre, les endorphines joueraient un rôle clef dans le trouble alimentaire pathologique. Il n'est pas exclu que des anomalies des récepteurs aux opiacés soient aussi en cause. Les modèles de boucles rétroactives

illustrées dans les figures de cet article représentent des modèles émergents de réflexion en vue d'identifier de nouvelles stratégies thérapeutiques. Si la dépendance aux substances psychoactives a grandement inspiré l'approche auto-addictive des troubles du comportement alimentaire, les nouvelles stratégies en matière de traitement du comportement alimentaire pathologique

pourraient à leur tour inspirer de nouvelles orientations thérapeutiques dans la gestion des diverses formes d'addiction. Il s'agit là d'un enjeu tout particulier dans un millénaire à peine naissant et qui sera plus que jamais celui de la gestion économique et biologique de notre vivant, de notre société et de notre environnement. ■

Références

- Fenichel O. (1945) Trad de M.Fain. *La Théorie psychanalytique des névroses*. Paris: PUF (Coll. Bibliothèque de psychanalyse); 1979.
- Gold MS. Are Eating Disorders Addictions? Ferrari E., Brambilla F., Solerte SB. Primary and secondary eating disorders: a psychoneuroendocrine and metabolic approach. Oxford: Ed Pergamon Press, 1993; 90: 455-63.
- Holderness CC, Brooks-Gunn J, Warren MP. Comorbidity of eating disorders and substance abuse: Review of the literature. *Intern J Eat disord* 1994; 16: 1-34.
- Flament M, Jeammet P. *La boulimie, comprendre et traiter*. Paris: Ed. Masson; 2002.
- Davis C. Addiction and the eating disorders. *Psychiatric times*, 2001 en ligne disponible sur <<http://www.psychiatrictimes.com/p010259.html>> (consulté le 2/09/03).
- Davis C, Claridge G. The eating disorders as addiction: a psychobiological perspective. *Addict Behav* 1998; 23, 4: 463-75.
- Marrazzi MA, Luby ED. An auto-addiction opioid model of chronic anorexia nervosa. *Int J Eat Disord* 1986; 5: 191-208.
- Marrazzi MA, Luby ED, Kinzie J, Munjal ID, Spector S. Endogenous codeine and morphine in anorexia and bulimia nervosa. *Life Sci* 1997; 60: 1741-7.
- Marrazzi MA, Luby ED, Kinzie J, Munjal ID, Spector S. Atypical endogenous opioid systems in mice in relation to an auto-addiction opioid model of anorexia nervosa. *Life Sci* 1990; 47: 1427-35.
- Vaswani KK, Tejwani GA. Food deprivation-induced changes in the level of opioid peptides in the pituitary and brain of rat. *Life Sci* 1986; 38: 197-201.
- Aravich PF, Rieg TS, Lauterio TJ, Doerries LE. Beta-endorphin and dynorphin abnormalities in rats subjected to exercise and restricted feeding: relationship to anorexia nervosa? *Brain Res* 1993; 622: 1-8.
- Gosnell BA, Krahn DD. The effects of continuous morphine infusion on diet selection and body weight. *Physiol Behav* 1993; 54: 853-9.
- Marks-Kaufman R, Kanarek RB. Diet selection following a chronic morphine and naloxone regimen. *Pharmacol Biochem Behav* 1990; 35: 665-9.
- Kaye WH. The new biology of anorexia and bulimia nervosa: implications for advances in treatment. *Europ Eat Disord Rev* 1999; 7: 157-61.
- Idelman S, Verdetti J. *Endocrinologie et communication cellulaire*. Paris: EDP Sciences 2000 (coll Grenoble Sciences).
- Brambilla F, Ferrari E, Petraglia F, Facchinetti F, Catalano M, Genazzani AR. Peripheral opioid secretory pattern in anorexia nervosa. *Psychiatry Res* 1991; 39: 115-27.
- Feighner JP, Robins E, Guze SB, Woodruff RA, Winokur G, Munoz R. Diagnostic criteria for use in psychiatric research. *Arch Gen Psychiatry* 1972; 26: 57-63.
- Brambilla F, Ferrari E, Panerai A et al. Psychoimmunoendocrine investigation of anorexia nervosa. *Neuropsychobiology* 1993; 27: 9-16.
- Brambilla F, Brunetta M, Peirone A et al. T-Lymphocyte CCK 8 and beta-endorphin concentrations in eating disorder: I. Anorexia nervosa. *Psychiatry Res* 1995; 59: 43-50.
- Brewerton TD, Lydiard RB, Lاراia MT, Shook JE, Ballenger JC. CSF beta-endorphin and dynorphin in bulimia nervosa. *Am J Psychiatry* 1992; 149: 1086-90.
- Vescovi PP, Rastelli G, Volpi R, Chiopera P, di Gennaro C, Coiro V. Circadian variations in plasma ACTH, cortisol and beta-endorphin levels in normal-weight bulimic women. *Neuropsychobiology* 1996; 33: 71-5.
- Demitrack MA, Putnam FW, Rubinow DR. Relation of dissociative phenomena to levels of cerebrospinal fluid monoamine metabolites and beta-endorphin in patients with eating disorders: a pilot study. *Psychiatry Res* 1993; 49: 1-10.
- Bringer J, Lefebvre P, Renard E. Nutrition et fonction ovarienne. *Médecine/Sciences* 1999; 15: 197-203.
- Broocks A, Schweiger U, Pirke KM. Hyperactivity aggravates semistarvation-induced changes in corticosterone and triiodothyronine concentrations in plasma but not luteinizing hormone and testosterone levels. *Physiol Behav* 1990; 48: 567-9.
- Hamm RJ, Knisely JS, Watson A, Lyeth BG, Bossut DF. Hormonal mediation of the analgesia produced by food deprivation. *Physiol Behav* 1985; 35: 879-82.
- Piazza PV, Maccari S, Deminiere JM, Le Moal M, Mormede P, Simon H. Corticosterone levels determine individual vulnerability to amphetamine self-administration. *Proc Natl Acad Sci USA*, 1991; 88: 2088-92.
- Deroche V, Piazza PV, Casolini P, Le Moal M, Simon H. Sensitization to the psychomotor effects of amphetamine and morphine induced by food restriction depends on corticosterone secretion. *Brain Res*, 1993, 611: 352-6.
- Davidson TL, Mckenzie BR, Tujo CJ, Bish CK. Development of tolerance to endogenous opiates activated by 24-h food deprivation. *Appetite* 1992; 19: 1-13.
- Cervera-Enguix S, Quintanilla B. Anorexia mentale: manifestations psychopathologiques fondamentales. *L'approche clinique en psychiatrie*. Le Plessis Robinson, Institut Synthélabo, (coll Les empêcheurs de penser en rond); 1999.
- Bulik CM, Sullivan PF, Kendler KS. Heritability of binge-eating and broadly defined bulimia nervosa. *Biol Psychiatry* 1998; 44: 1210-18.
- Gorwood P, Bouvard M, Mouren-Siméoni MC, Kipman A, Ades J. Genetics and anorexia nervosa: a review of candidate genes. *Psychiatric Genetics* 1998; 8: 1-12.
- Johnson RD. Opioid involvement in feeding behaviour and the pathogenesis of certain eating disorders. *Medical Hypothesis* 1995; 45: 491-7.
- Koob GF, Le Moal M. Drug addiction, Dysregulation of Reward, and Allostasis. *Neuropsychopharmacology* 2001; 24: 97-129.
- Mitchell V, Prevot V, Beauvillain JC. Distribution and diurnal variations of the mu opioid receptor expression in the arcuate nucleus of the male rat. *Neuroendocrinology* 1998; 67: 94-100.
- Jeammet P, Brechon G, Payan C, Gorge A, Fermanian J. Le devenir de l'anorexie mentale: une étude prospective de 129 patients évalués au moins quatre ans après leur première admission. *La Psychiatrie de l'Enfant* 1991; 34: 381-442.