



HAL
open science

L'anorexie mentale est-elle une addiction ?

Duriez Philibert, Verbe Julia, Gorwood Philip

► **To cite this version:**

Duriez Philibert, Verbe Julia, Gorwood Philip. L'anorexie mentale est-elle une addiction ?. Revue Alcoologie et Addictologie, 2023. <hal-04212349>

HAL Id: hal-04212349

<https://hal.science/hal-04212349v1>

Submitted on 21 Sep 2023

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.



HAL Authorization

MISE AU POINT

L'anorexie mentale est-elle une addiction ?

Duriez Philibert^{1,2,*}, Verbe Julia³, Gorwood Philip^{1,2}

¹ GHU Paris Psychiatrie et Neurosciences, Clinique des Maladies Mentales et de l'Encéphale, 75014 Paris

² Institut de Psychiatrie et Neurosciences de Paris (IPNP), Université de Paris, INSERM UMR-S 1266, F-75014 Paris

³ Clinique Psychiatrique Universitaire Centre Hospitalier Régional Universitaire, 37000 Tours, France.

* Correspondance : Philibert Duriez ; p.duriez@ghu-paris.fr

Résumé : L'anorexie mentale est un trouble « métabo-psychiatrique » associé à une morbi-mortalité élevée et touchant principalement l'adolescente et la femme jeune. Plusieurs études récentes ont proposé de décrire l'anorexie mentale comme une addiction. L'objectif de cet article est de discuter les modélisations récentes de ce trouble dans la perspective d'interroger son lien avec les addictions. Le modèle centré sur la récompense puis celui plus récent de l'excès de formation d'habitude sont présentés avant d'introduire l'interaction avec les facteurs métaboliques. Au sein de l'anorexie mentale, l'image de maigre, l'activité physique ou le jeûne peuvent acquérir une valeur récompensante. Le terrain métabolique, génétique et cognitif permettra le développement du phénotype clinique. Au-delà c'est la formation de compulsions qui permet le maintien du trouble découplé des processus de récompense. La dimension compulsive semble être commune aux addictions et à l'anorexie mentale. Le passage des impulsions (choix renforcés) vers les compulsions (habitudes pathologiques) correspond à une transition du traitement de l'information du striatum ventral au striatum dorsal. Une approche dimensionnelle trans-diagnostique permet de mieux caractériser la physiopathologie de l'anorexie mentale et de proposer des pistes thérapeutiques.

Mots-clés: anorexie mentale, troubles des conduites alimentaires, addiction, habitudes, récompense

Abstract: Anorexia nervosa is a "metabo-psychiatric" disorder associated with high morbidity and mortality, affecting mainly adolescent girls and young women. Several recent studies have proposed to describe anorexia nervosa as an addictive disorder. The aim of this article is to discuss recent models and questioning its link with addictions. The reward-centred model and the more recent habits-centred model are explained and associated with metabolic factors. Within anorexia nervosa, the image of thinness, physical activity or fasting can acquire a reward value.

The metabolic, genetic and cognitive traits will allow the development of the clinical phenotype. Beyond that, it is the establishment of compulsive behaviours that allows the maintenance of the disorder uncoupled from reward processes. The compulsive dimension seems to be common to addictions and anorexia nervosa. The transition from impulses (reinforced choices) to compulsions (pathological habits) corresponds to a transition of information processing from the ventral striatum to the dorsal striatum. A cross-diagnostic dimensional approach allows us to better characterise the pathophysiology of anorexia nervosa and to propose new therapeutic approaches.

Key-words: Anorexia Nervosa ; Eating Disorders ; Addiction ; Reward ; Habits

1. INTRODUCTION

L'anorexie mentale (AM) se définit par une restriction persistante des apports énergétiques conduisant à une perte de poids significative, une peur intense de prendre du poids et une altération de la perception de la forme de son corps ou de son poids. En Europe la prévalence vie entière de l'anorexie mentale est estimée entre 1 et 4%, elle apparaît stable dans le monde entre 1990 et 2013 (1,2). Les femmes sont les plus touchées, avec un sex ratio à 1/9 (3). Les rares données fiables de suivi montrent une évolution vers 50% de rémission complète, 30% de rémission partielle et 20% de chronicisation (3,4). Les répercussions de la maladie sont secondaires à la dénutrition et aux conduites purgatives souvent associées : ostéopathie fragilisante, troubles du rythme cardiaque, altération de la peau et des phanères, troubles de la fertilité, atteintes hépatiques... Le taux de mortalité est probablement le plus élevé des troubles psychiatrique (5). Les tentatives de suicide sont fréquentes et le taux de décès par suicide très élevé avec un risque 30 fois supérieur à celui de la population générale (6,7). Dans 40% des cas, l'AM s'accompagne d'autres troubles psychiatriques, comme l'anxiété, la dépression, les troubles obsessionnels compulsifs ou un trouble addictif (3). L'absence de traitement pharmacologique validé et le nombre élevé de sujets en situation de résistance aux soins proposés incite à progresser dans la recherche sur la physiopathologie du trouble (8).

La proximité de l'AM avec l'addiction est déjà évoquée par Bernard Brusset dans son ouvrage publié en 1998 « Psychopathologie de l'anorexie mentale » où il évoque longuement la dimension addictive de l'AM : « Le processus a des conditions externes et internes d'apparition, des facteurs évolutifs et des risques propres qui sont à la fois communs à toute addiction et propres au type d'addiction dont il s'agit » (9). Il nuance ce lien en précisant qu'à ses yeux « toute boulimie et toute anorexie mentale ne sont pas une addiction, mais peuvent comporter à certaines périodes une dimension addictive, une qualité addictive ». Les cliniciens amenés à prendre en charge des patients souffrant d'AM relèvent facilement l'analogie entre l'énergie dépensée pour se restreindre ou faire de l'exercice physique malgré les conséquences négatives physiques, émotionnelles, sociales et les patients qui souffrent d'une addiction. L'importante interférence des comportements anorexiques avec les autres domaines d'activité du sujet rappelle aussi la notion de trouble de l'usage.

Le modèle centré sur la récompense (*reward-centered model*) et plus récemment le modèle centré sur les habitudes (*habits-centered model*) permettent de décrire cette analogie entre addiction et anorexie mentale. Les facteurs métaboliques en lien avec l'alimentation interagissent avec le système nerveux central, et notamment le centre de récompense, ils doivent donc aujourd'hui être inclus dans ces modèles (10).

2. LE MODEL CENTRE SUR LA RECOMPENSE (REWARD-CENTERED MODEL)

L'un des critères diagnostiques de l'AM est « la peur intense de prendre du poids ou de devenir gros », qui impliquerait des circuits cérébraux limbiques associés à la peur. Plusieurs travaux ont récemment fait référence au plaisir associé à la perte de poids ou à devenir maigre plutôt qu'une peur de grossir qui se manifeste davantage lorsque le sujet intègre un programme de soin. Ainsi les signaux associés à la perte de poids, qu'ils soient visuels ou intéroceptifs, acquièrent une valeur récompensante qui favorise le maintien d'un comportement restrictif au sein d'un modèle de description des symptômes centré sur la récompense (*reward-centered model*, Figure 1) (11).

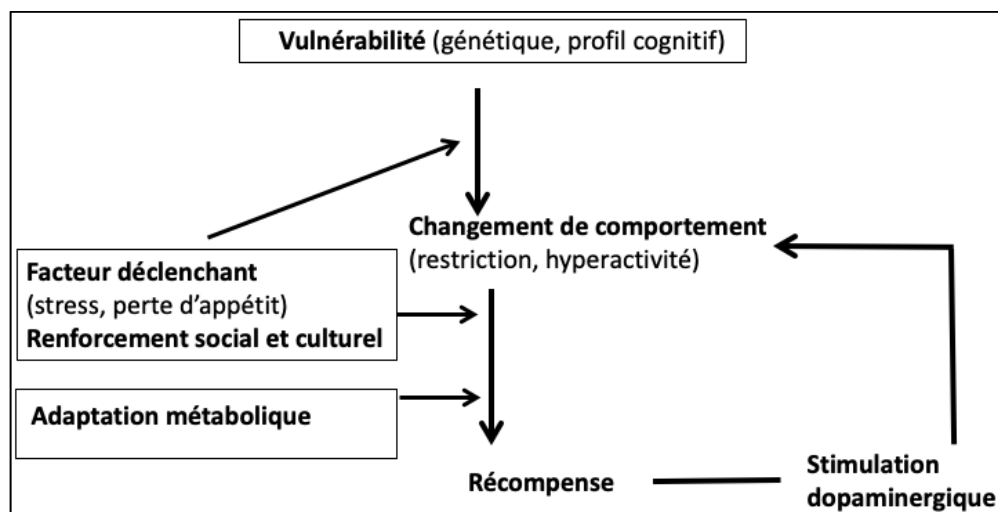


Figure 1. Représentation schématique du modèle centré sur la récompense (*reward-centered model*)

Le système de récompense est un système fonctionnel indispensable à la survie car fournissant la motivation nécessaire à la réalisation d'actions ou de comportements adaptés. Le caractère récompensant des silhouettes maigres a été mis en évidence d'abord en imagerie fonctionnelle par l'équipe de Fladung (12). En effet les patients souffrant d'AM présentent une activité anormalement élevée du circuit de la récompense lors de l'exposition à des représentations d'états de maigreur. Ces résultats ont été confirmés par mesure de la conductance cutanée, qui reflète le ressenti émotionnel (13). Dans ce travail, l'effet émotionnel anormal des silhouettes maigres était associé à un variant génétique. La maigreur comme récompense pourrait expliquer en partie la difficulté à corriger son comportement lors de la perte de poids. La maigreur qui inquiète l'entourage, puis les soignants lorsqu'ils sont consultés, fait l'objet d'un traitement émotionnel différent chez le sujet souffrant d'AM du fait de ses propriétés renforçantes (14). L'association avec des troubles de la représentation de son propre corps pourrait induire un cercle vicieux pathologique (15).

D'autres symptômes peuvent être intégrés à ce modèle. C'est le cas de l'activité physique excessive présente chez environ 70% des patients souffrant d'AM. Au-delà de la dépendance à l'activité sportive qui est décrite aussi en dehors de l'anorexie mentale, l'activité physique en contexte de dénutrition obéit probablement à d'autres mécanismes de régulation pouvant impliquer le striatum ventral et donc le circuit de la récompense. Le modèle animal ABA pour Activity Based Anorexia illustre parfaitement le lien entre une situation de restriction des apports énergétiques et l'émergence, puis le maintien en dépit des conséquences délétères sur l'état nutritionnel d'une activité physique. Ainsi les rats ou les souris exposés à une situation de déprivation énergétique (en limitant le temps d'accès à l'alimentation) augmentent leur activité physique, accélèrent ainsi leur perte de poids et meurent rapidement. Cette activité physique excessive peut être considérée comme une stratégie d'adaptation à un stress (la perte d'accès à la nourriture), stratégie initialement efficace mais qui conduit inéluctablement à un effondrement métabolique (16).

La perte de poids a la particularité d'être une récompense différée, contrairement à des récompenses immédiates comme l'alimentation riche en sucre ou en graisse, et de nombreuses substances addictives. Le choix entre une récompense immédiate et une récompense différée est exactement celui que se pose la personne qui débute un régime amaigrissant. Elle va devoir renoncer aujourd'hui pour atteindre un objectif des semaines plus tard. Plusieurs études montrent une particularité des patients souffrant d'anorexie mentale dans cette cinétique de l'effet récompense (17). Le sujet atteint d'AM présente souvent une tolérance

accrue aux délais d'attente (18). Il dévalue moins vite une récompense différée dans le temps. C'est ce qui est mesuré dans la tâche cognitive appelée Delay Discounting (19). Il semblerait que la perte de poids aggrave cette dévaluation des récompenses immédiates au profit des récompenses différées et cela ne se corrigerait qu'après restauration du poids au sein d'un protocole thérapeutique (20). Cette dimension distingue clairement les sujets souffrant d'une addiction à une substance ou comportementale qui favorisent les récompenses immédiates. Dans ce registre on peut proposer que l'anorexie mentale partage avec les addictions le fait de s'articuler sur une mécanique des effets récompenses (survalorisation d'une substance ou d'un comportement au dépend de sa santé), mais qu'elle s'en distingue par une cinétique inverse, à la recherche d'un effet récompense trop précoce pour les addictions en général, mais trop tardive dans l'anorexie mentale.

3. LE MODEL CENTRE SUR LA COMPULSION (HABIT-CENTERED MODEL)

La prise de décision implique deux systèmes distincts : dirigé vers un but ou organisé selon des habitudes. Le système des habitudes est le plus propice au développement de conduites pathologiques, c'est à dire de comportement maintenu malgré la connaissance de ses conséquences délétères (21).

Parmi les modèles biologiques explicatifs de l'AM le plus récent est centré sur un déséquilibre dans la balance entre les comportements dirigés vers un but (goal-directed behavior) et les comportements ritualisés (habits) (22). Ce modèle fait l'objet de nombreux travaux de recherche et recèlent des perspectives thérapeutiques reconnues (22) (Figure 2).

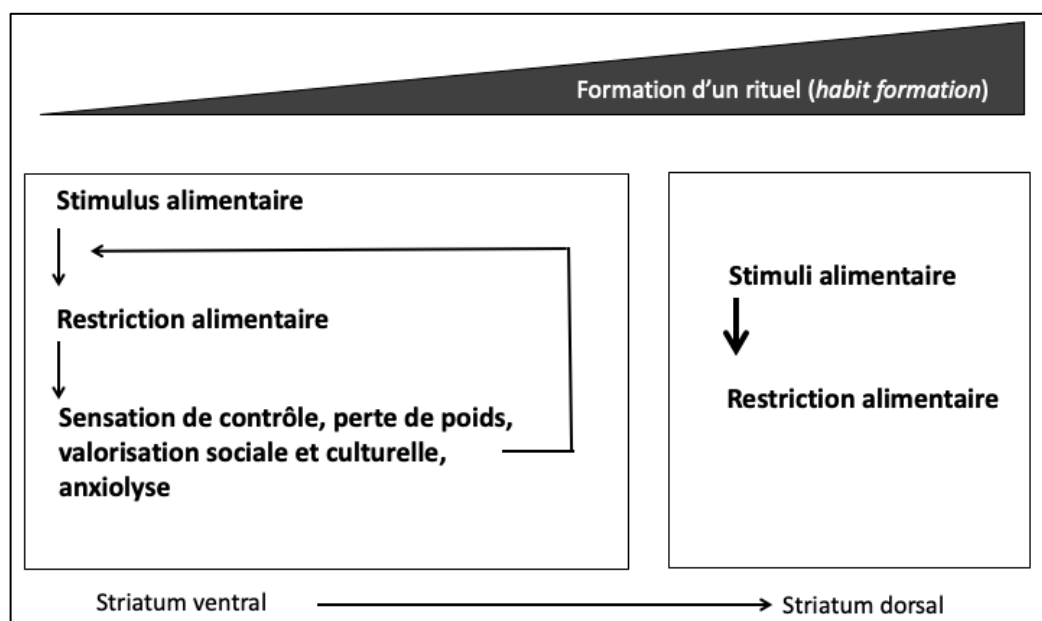


Figure 2. Représentation schématique de la formation d'un rituel pathologique dans l'anorexie mentale (*habit-centered model*). Le striatum joue un rôle important dans cette transition.



Après une phase d'apprentissage par la récompense, le comportement pathologique va s'automatiser et devenir indépendant de l'objectif initial. Un comportement devient une habitude (*habit*) quand il est maintenu alors que l'objectif initial du comportement est dévalué. La formation excessive d'habitudes est le mécanisme par lequel les comportements récompensés par la perte de poids initiale deviennent compulsifs. Cette piste a déjà fait l'objet d'un récent essai de psychothérapie mené par une équipe américaine de référence (23). Steinglass et al (2018) démontrent qu'un programme de Thérapie Comportementale et Cognitive (TCC) ciblant spécifiquement les habits (REaCH) se montre efficace dans le traitement de cette dimension (23). Ce programme valorise l'éducation thérapeutique concernant ces habits (en particulier au sujet des substrats neurologiques des comportements adaptatifs) et identifie pour chaque patient un type de comportement à cibler lors de la thérapie. L'analyse de ce comportement va permettre d'introduire des stratégies de changement, et à terme au patient d'évaluer sa progression.

Des travaux récents menés en collaboration entre l'université McGill et la Clinique des Maladies Mentales et d'Encéphale du GHU Paris (CMME) mettent en évidence un déséquilibre entre les comportements dirigés vers un but (*Goal directed behaviour*) et ceux guidés par les habitudes (*habits*) dans l'AM (24). Un test neurocognitif permet de mesurer la formation d'habitudes et la poursuite de choix entre des paires d'images, même lorsque celles-ci sont dévaluées (25). Ce « *slip-of-action test* » consiste en une tâche instrumentale d'apprentissage, où les participants sont entraînés à associer certaines associations d'images à un gain en points. Certains choix initialement sélectionnés lors de la phase d'apprentissage sont par la suite dévalorisés, ce qui permet d'évaluer la capacité des participants à réorienter leurs réponses en favorisant le gain (*Goal directed*) et non l'habitude formée lors des étapes précédentes (*habits driven*). Ces données chez l'homme sont confrontées à des données obtenues chez la souris démontrant l'importance des interneurons cholinergiques du striatum dans la formation d'habitudes. L'induction expérimentale d'une déplétion cholinergique au niveau du striatum de la souris (VChTcKO mice) aggrave la restriction alimentaire et l'activité physique excessive dans le modèle *Activity-Based-Anorexia* (24). L'administration d'un inhibiteur de l'acétyl-choline-estérase permet une correction du phénotype. Ces résultats ouvrent une piste thérapeutique dans l'AM en modulant la balance entre les comportements dirigés vers un but (GDB) et les comportements habituels (*Habits*). Il est important de remarquer que dans un modèle dynamique, un déficit d'apprentissage des comportements dirigés vers un but ou un excès de formation d'habitude peuvent aboutir aux mêmes manifestations comportementales. C'est le déséquilibre entre ces deux systèmes qui doit être considéré (24).

Cette formation de rituels ou de compulsions est très largement décrite dans les addictions (26). La formation excessive d'habitudes sous-tend la faible flexibilité mentale et la compulsivité des patients souffrant d'addiction. La faible flexibilité cognitive est un marqueur connu de l'AM (3,27). Dans notre étude récente cette faible flexibilité est fortement corrélée à la formation de rituel (24).

Ces travaux vont dans le sens d'une approche trans-diagnostique de la compulsion : trouble des conduites alimentaires, addictions, troubles obsessionnels compulsifs (21).

4. L'IMPACT DES FACTEURS METABOLIQUES

Si les manifestations métaboliques observées dans l'anorexie mentale ont été à la fin du XIX^{ème} siècle à l'origine d'hypothèses physiopathologiques endocriniennes réductionnistes, leur relégation à de simples complications somatiques d'un trouble psychologique est battue aujourd'hui en brèche par des études récentes évoquant dorénavant l'AM comme un trouble métabo-psychiatrique (28). De nombreux facteurs métaboliques périphériques interagissent et modulent en effet le système nerveux central : non seulement les centres homéostatiques comme l'hypothalamus mais aussi le système de récompense (28).

La leptine est une hormone anorexigène sécrétée par le tissu adipeux. Son taux plasmatique reflète la masse grasse du sujet, et il est effondré chez les sujets souffrant d'AM. On sait depuis longtemps que la leptine est impliquée de manière inégale dans la modulation du système de récompense : elle l'active dans certaines aires cérébrales, alors qu'elle l'inhibe dans d'autres (29). L'activité physique dans le modèle ABA est inhibée par l'administration de leptine chez la souris (30). Plus récemment la voie de signalisation entre les neurones dopaminergiques de l'aire tegmentale ventrale (VTA pour ventral tegmental area) et la leptine via le facteur de transcription STAT3 (*signal transducer and activator of transcription 3*) a été démontrée (31). La perte du signal leptine augmente le caractère récompensant de l'activité physique (31), ce qui pourrait expliquer l'excès d'hyperactivité physique dans l'AM. Une étude récente montre des résultats préliminaires intéressants dans l'administration de leptine dans le traitement de l'hyperactivité en contexte d'AM (32).

La ghréline est un peptide orexigène d'origine gastrique, qui participe à l'initiation du repas, augmente la prise alimentaire et la motivation à se nourrir. Elle module les populations neuronales hypothalamiques anorexigènes et orexigènes ; elle est également impliquée dans le contrôle de la dimension récompense de l'alimentation, en modulant les circuits dopaminergiques de récompense (28). Une altération de cette réponse à la ghréline pourrait contribuer aux comportements alimentaires restrictifs retrouvés dans l'AM. Récemment, l'équipe de Stefan Ehrlich a montré que plus son taux de ghréline plasmatique était élevé, plus le sujet souffrant d'AM avait tendance à favoriser la récompense monétaire différée (*Delay Discounting Task*) (33). Il existe deux formes de ghréline : la forme acylée, longtemps considérée comme la seule forme active, et la forme désacylée. Nous avons montré récemment que la forme désacylée pourrait jouer un rôle dans la régulation de l'activité physique dans l'anorexie mentale (34).

L'insuline, principale hormone anabolisante, a également un rôle modulateur de l'apprentissage basé sur la récompense (28). Une restriction alimentaire prolongée induit une hypo-insulinémie et une élévation de la sensibilité du relargage striatal de dopamine sous l'effet de l'insuline. Par cet effet sur l'apprentissage de l'effet récompense de l'alimentation, l'insuline peut renforcer des comportements répétitifs d'ingestion et/ou restrictifs chez les patients avec AM (28). De plus l'insuline semble importante dans la perception de la valeur calorique d'un repas ou d'un aliment. Le rôle de l'insuline dans la physiopathologie de l'AM reste cependant à définir.

5. CONCLUSION

Confronter l'AM aux modèles des addictions est riche d'enseignement. Ces modèles permettent de soutenir la constitution de programmes dédiés de thérapie cognitivo-comportementale (par exemple la REaCH décrite plus haut). Les techniques de neuromodulations s'affinent aussi grâce à ces modèles et nous constatons de nombreux points communs entre les cibles utilisées pour le traitement des addictions et l'anorexie mentale (35). Enfin, le traitement par stimulation cérébrale profonde de l'anorexie mentale sévère et résistante, développé depuis 2010, s'est orienté progressivement du système limbique vers le striatum ventral et le noyau accumbens (35), circuits donc plus axés « addiction » qu'auparavant.

Au-delà de savoir dans quelle catégorie placer les troubles du comportement alimentaire, c'est en fait une approche essentiellement dimensionnelle qui rend compte des recherches voire même des soins. Ainsi, l'approche en *Research Domain Criteria* (RDoC) a été souvent utilisée pour la confronter aux résultats dans les domaines génétiques, épigénétiques, métaboliques, cellulaires, neurofonctionnelles, neurocognitifs et comportementaux. Le système de valence positive (positive valence system) comprenant le traitement cognitif de la récompense et la formation de rituels peut certainement correspondre à des aspects communs de la physiopathologie des addictions d'une part et de l'anorexie mentale d'autre part. Il faut espérer que cette approche dimensionnelle facilite la recherche translationnelle et le développement de nouvelles pistes thérapeutiques.

Liens d'intérêt. Les auteurs déclarent l'absence de tout lien d'intérêt en rapport avec cet article.

Citation de l'article : L'anorexie mentale est-elle une addiction ? : Duriez P, Verbe J, Gorwood P, Alcoologie et Addictologie, 2020, 42(TCA) : 6-13.

6. REFERENCES

1. Keski-Rahkonen A, Mustelin L. Epidemiology of eating disorders in Europe: prevalence, incidence, comorbidity, course, consequences, and risk factors. *Curr Opin Psychiatry*. 2016 Nov;29(6):340-5.
2. Erskine HE, Whiteford HA, Pike KM. The global burden of eating disorders. *Curr Opin Psychiatry*. 2016 Nov;29(6):346-53.
3. Treasure J, Zipfel S, Micali N, Wade T, Stice E, Claudino A, et al. Anorexia nervosa. *Nat Rev Dis Primer*. 2015 Nov 26;1(1):1-21.
4. Zipfel S, Löwe B, Reas DL, Deter HC, Herzog W. Long-term prognosis in anorexia nervosa: lessons from a 21-year follow-up study. *Lancet Lond Engl*. 2000 Feb 26;355(9205):721-2.
5. Arcelus J, Mitchell AJ, Wales J, Nielsen S. Mortality rates in patients with anorexia nervosa and other eating disorders. A meta-analysis of 36 studies. *Arch Gen Psychiatry*. 2011 Jul;68(7):724-31.
6. Udo T, Bittley S, Grilo CM. Suicide attempts in US adults with lifetime DSM-5 eating disorders. *BMC Med*. 2019 25;17(1):120.
7. Preti A, Rocchi MBL, Sisti D, Camboni MV, Miotto P. A comprehensive meta-analysis of the risk of suicide in eating disorders. *Acta Psychiatr Scand*. 2011 Jul;124(1):6-17.
8. Blanchet C, Guillaume S, Bat-Pitault F, Carles ME, Clarke J, Dodin V, et al. Medication in AN: A Multidisciplinary Overview of Meta-Analyses and Systematic Reviews. *J Clin Med*. 2019 Feb;8(2):278.
9. Brusset B. Psychopathologie de l'anorexie mentale [Internet]. Dunod; 2009 [cited 2020 Jul 27]. Available from: <https://www.cairn.info/psychopathologie-de-l-anorexie-mentale--9782100518951.htm>
10. Couzin-Frankel J. Rethinking anorexia. *Science*. 2020 Apr 10;368(6487):124-7.
11. O'Hara CB, Campbell IC, Schmidt U. A reward-centred model of anorexia nervosa: a focussed narrative review of the neurological and psychophysiological literature. *Neurosci Biobehav Rev*. 2015 May;52:131-52.
12. Fladung AK, Schulze UME, Schöll F, Bauer K, Grön G. Role of the ventral striatum in developing anorexia nervosa. *Transl Psychiatry*. 2013 Oct 22;3:e315.
13. Clarke J, Ramoz N, Fladung AK, Gorwood P. Higher reward value of starvation imagery in anorexia nervosa and association with the Val66Met BDNF polymorphism. *Transl Psychiatry*. 2016 Jun 7;6(6):e829.
14. Couton C, Gorwood P, Pham-Scottez A, Poupon D, Duriez P. Pupil psychosensory reflex in response to own and standardised silhouettes in patients with anorexia nervosa. *Eur Eat Disord Rev J Eat Disord Assoc*. 2022 Mar;30(2):135-45.
15. Verbe J, Lindberg PG, Gorwood P, Dupin L, Duriez P. Spatial hand representation in anorexia nervosa: a controlled pilot study. *Sci Rep*. 2021 Oct 5;11(1):19724.
16. Duriez P, Eddarkaoui S, Blum D, Dickson SL, Gorwood P, Tolle V, et al. Does physical activity associated with chronic food restriction alleviate anxiety like behaviour, in female mice? *Horm Behav*. 2020 Jul 9;124:104807.
17. Gorwood P, Blanchet-Collet C, Chartrel N, Duclos J, Dechelotte P, Hanachi M, et al. New Insights in Anorexia Nervosa. *Front Neurosci*. 2016;10:256.
18. Steinglass JE, Figner B, Berkowitz S, Simpson HB, Weber EU, Walsh BT. Increased capacity to delay reward in anorexia nervosa. *J Int Neuropsychol Soc JINS*. 2012 Jul;18(4):773-80.
19. McClure SM, Laibson DI, Loewenstein G, Cohen JD. Separate Neural Systems Value Immediate and Delayed Monetary Rewards. *Science*. 2004 Oct 15;306(5695):503-7.
20. Decker JH, Figner B, Steinglass JE. On Weight and Waiting: Delay Discounting in Anorexia Nervosa Pretreatment and Posttreatment. *Biol Psychiatry*. 2015 Nov 1;78(9):606-14.
21. Voon V, Derbyshire K, Rück C, Irvine MA, Worbe Y, Enander J, et al. Disorders of compulsivity: a common bias towards learning habits. *Mol Psychiatry*. 2015 Mar;20(3):345-52.
22. Uniacke B, Timothy Walsh B, Foerde K, Steinglass J. The Role of Habits in Anorexia Nervosa: Where We Are and Where to Go From Here? *Curr Psychiatry Rep*. 2018 23;20(8):61.
23. Steinglass JE, Glasofer DR, Walsh E, Guzman G, Peterson CB, Walsh BT, et al. Targeting habits in anorexia nervosa: a proof-of-concept randomized trial. *Psychol Med*. 2018;48(15):2584-91.
24. Favier M, Janickova H, Justo D, Kljakic O, Runtz L, Natsheh JY, et al. Cholinergic dysfunction in the dorsal striatum promotes



- habit formation and maladaptive eating. *J Clin Invest.* 2020 Dec 1;130(12):6616-30.
25. de Wit S, Watson P, Harsay HA, Cohen MX, van de Vijver I, Ridderinkhof KR. Corticostriatal connectivity underlies individual differences in the balance between habitual and goal-directed action control. *J Neurosci Off J Soc Neurosci.* 2012 Aug 29;32(35):12066-75.
 26. Lüscher C, Robbins TW, Everitt BJ. The transition to compulsion in addiction. *Nat Rev Neurosci.* 2020;21(5):247-63.
 27. Tchanturia K, Anderluh MB, Morris RG, Rabe-Hesketh S, Collier DA, Sanchez P, et al. Cognitive flexibility in anorexia nervosa and bulimia nervosa. *J Int Neuropsychol Soc JINS.* 2004 Jul;10(4):513-20.
 28. Duriez P, Ramoz N, Gorwood P, Viltart O, Tolle V. A Metabolic Perspective on Reward Abnormalities in Anorexia Nervosa. *Trends Endocrinol Metab TEM.* 2019 Oct 21;
 29. Fulton S, Woodside B, Shizgal P. Modulation of brain reward circuitry by leptin. *Science.* 2000 Jan 7;287(5450):125-8.
 30. Exner C, Hebebrand J, Remschmidt H, Wewetzer C, Ziegler A, Herpertz S, et al. Leptin suppresses semi-starvation induced hyperactivity in rats: implications for anorexia nervosa. *Mol Psychiatry.* 2000 Sep;5(5):476-81.
 31. Fernandes MFA, Matthys D, Hryhorczuk C, Sharma S, Mogra S, Alquier T, et al. Leptin Suppresses the Rewarding Effects of Running via STAT3 Signaling in Dopamine Neurons. *Cell Metab.* 2015 Oct 6;22(4):741-9.
 32. Milos G, Antel J, Kaufmann LK, Barth N, Koller A, Tan S, et al. Short-term metreleptin treatment of patients with anorexia nervosa: rapid on-set of beneficial cognitive, emotional, and behavioral effects. *Transl Psychiatry.* 2020 27;10(1):303.
 33. Bernardoni F, Bernhardt N, Pooseh S, King JA, Geisler D, Ritschel F, et al. Metabolic state and value-based decision-making in acute and recovered female patients with anorexia nervosa. *J Psychiatry Neurosci JPN.* 2020 01;45(4):253-61.
 34. Duriez P, Robichon L, Dardennes R, Lavoisy G, Grouselle D, Epelbaum J, et al. Unexpected Association of Desacyl-Ghrelin with Physical Activity and Chronic Food Restriction: A Translational Study on Anorexia Nervosa. *J Clin Med.* 2020 Aug 28;9(9).
 35. Duriez P, Bou Khalil R, Chamoun Y, Maatoug R, Strumila R, Seneque M, et al. Brain Stimulation in Eating Disorders: State of the Art and Future Perspectives. *J Clin Med.* 2020 Jul 23;9(8).