

► Bien que la plupart des individus considèrent les jeux d'argent comme une activité récréative, certains joueurs perdent le contrôle et tombent dans une spirale de jeu compulsif aux conséquences dramatiques. Les nombreuses similitudes avec l'addiction aux substances ont conduit la communauté psychiatrique à redéfinir le jeu pathologique comme une addiction comportementale. Un certain nombre d'hypothèses neurobiologiques issues de ce cadre théorique ont été testées ces dix dernières années, notamment à l'aide de la neuro-imagerie. Comme dans le cas de l'addiction aux substances, un faisceau d'observations indiquent un rôle central de la dopamine dans le jeu pathologique. Cependant, le mécanisme sous-jacent semble différent et reste encore mal compris. Les études neuropsychologiques montrent des déficits en termes de prise de décision chez les joueurs pathologiques, ainsi qu'un manque d'inhibition et de flexibilité cognitives. Ces troubles des fonctions dites « exécutives » indiquent vraisemblablement un dysfonctionnement au niveau des lobes frontaux. Enfin, les études d'IRM fonctionnelle laissent apparaître une réactivité anormale des structures cérébrales du « système de récompense », en particulier au niveau du striatum et du cortex préfrontal ventro-médian. Tandis que ces structures sont suractivées par les indices environnementaux associés au jeu, elles sont sous-activées par les gains monétaires. Cependant, les études réalisées à ce jour restent encore trop peu nombreuses et trop hétérogènes pour construire un modèle neurobiologique cohérent du jeu pathologique. Une réplication des résultats et une diversification des approches de recherche seront nécessaires dans les années à venir afin de consolider le modèle actuel. ◀

Addictions (5) Addiction aux jeux d'argent Apport des neurosciences et de la neuro-imagerie

Guillaume Sescousse



Radboud University Nijmegen,
Donders Institute for Brain,
Cognition and Behaviour,
Kapittelweg 29 Box 9101,
6500 HB Nijmegen, Pays-Bas.
g.sescousse@donders.ru.nl

Le jeu pathologique, une addiction comportementale

La pratique des jeux de hasard et d'argent¹ consiste à miser une somme d'argent sur le résultat d'un événement incertain, dans l'espoir d'obtenir une somme d'argent encore plus grande. Le jeu est répandu à travers de nombreuses cultures, et prend une place de plus en plus importante dans les activités de loisir. En France par exemple, les dépenses de jeu par habitant ont été multipliées par 4,5 entre 1982 et 2012, et atteignent aujourd'hui 10 % du budget de loisirs des Français². Alors que les jeux d'argent représentent une activité récréative chez la plupart des individus, certains joueurs perdent le contrôle et finissent par jouer de façon excessive, voire compulsive. Cette spirale conduit alors à des conséquences dramatiques sur les plans financier, personnel et professionnel. Dans sa forme la plus sévère, le « jeu pathologique » est reconnu comme une maladie psychiatrique dans le *Manuel diagnostique et statistique des troubles mentaux* (DSM-5) [7]. Le diagnostic de jeu pathologique obéit à des critères précis (Tableau 1), et sa prévalence est estimée entre 1 et 2 % dans les pays occidentaux [8]. Longtemps considéré comme un « trouble du contrôle des impulsions », le jeu pathologique a été récemment redéfini dans le DSM-5 comme une addiction (et rebaptisé *gambling disorder*). Il constitue à ce titre la première « addiction comportementale » officiellement reconnue comme telle. Cette reclassification a été motivée par un faisceau d'indices qui suggèrent une étiologie commune avec

Vignette © Inserm/Éric Dehaussé, Yasmina Saoudi/Vingt mille lieues sous les mers. Jules Verne - Musée Jules Verne - Ville de Nantes.

Cet article fait partie de la série « Addictions » dont la parution a débuté dans le n° 4, vol. 31, avril 2015 (www.medecinesciences.org).

Cet article, publié avec l'autorisation de l'Académie nationale de médecine, est partiellement adapté de la version longue d'un article à paraître dans le *Bulletin de l'Académie nationale de médecine*.

¹ La langue française ne possède pas de mot désignant spécifiquement les jeux de hasard et d'argent tel que le terme « *gambling* » en anglais. Pour simplifier, le simple vocable « jeu » sera fréquemment utilisé par la suite pour désigner les jeux de hasard et d'argent.

² Chiffres fournis par l'Observatoire des jeux : www.economie.gouv.fr/observatoire-des-jeux

1. Préoccupation par le jeu (exemple : préoccupation par la remémoration d'expériences de jeu passées ou par la prévision de tentatives prochaines ou par les moyens de se procurer de l'argent pour jouer)
2. Besoin de jouer avec des sommes d'argent croissantes pour atteindre l'état d'excitation désiré
3. Efforts répétés mais infructueux pour contrôler, réduire ou arrêter la pratique du jeu
4. Agitation ou irritabilité lors des tentatives de réduction ou d'arrêt de la pratique du jeu
5. Joue pour échapper aux difficultés ou pour soulager une humeur dysphorique (exemple : des sentiments d'impuissance, de culpabilité, d'anxiété, de dépression)
6. Après avoir perdu de l'argent au jeu, retourne souvent jouer un autre jour pour recouvrer ses pertes (pour « se refaire »)
7. Ment à sa famille, à son thérapeute ou à d'autres pour dissimuler l'ampleur réelle de ses habitudes de jeu
8. Met en danger ou perd une relation affective importante, un emploi ou des possibilités d'étude ou de carrière à cause du jeu
9. Compte sur les autres pour obtenir de l'argent et se sortir de situations financières désespérées dues au jeu

Tableau 1. Critères diagnostiques du jeu pathologique tels que définis dans le DSM-5. Le jeu pathologique est défini comme une pratique « persistante, récurrente et problématique du jeu », objectivée par la présence d'au moins quatre des critères du tableau pendant une période de 12 mois.

l'addiction aux substances (comme les drogues, l'alcool et la nicotine). Tout d'abord, les critères diagnostiques se recoupent en grande partie, puisqu'ils incluent dans les deux cas l'existence de symptômes d'accoutumance et de manque, en plus du sentiment de perte de contrôle et des retentissements négatifs sur la vie personnelle. On constate également une comorbidité assez forte entre le jeu pathologique et l'addiction aux substances [9, 10], probablement liée à une vulnérabilité génétique partiellement commune [11, 12]. Enfin, certains traits de personnalité en lien avec la recherche de risque et l'impulsivité sont partagés par l'addiction au jeu et aux substances.

Bases neurobiologiques du jeu pathologique

Différentes approches ont été utilisées pour appréhender les bases neurobiologiques du jeu pathologique. D'un côté, les études neurochimiques se sont intéressées aux neurotransmetteurs impliqués dans le jeu, tandis que les études de neuropsychologie et neuro-imagerie se sont attachées à déceler de possibles dérèglements cognitifs et cérébraux. Dans cette deuxième catégorie d'études, trois pistes de recherches ont été principalement privilégiées. La première piste concerne les « processus de prise de décision et les fonctions exécutives », qui recouvrent notamment la flexibilité cognitive (capacité à être flexible face à des changements) et le contrôle inhibiteur (capacité à inhiber des comportements inappropriés). Ces fonctions, qui dépendent largement de l'intégrité des lobes frontaux, ont été principalement étudiées à travers des études neuropsychologiques. La deuxième piste concerne la « sensibilité aux gains et aux pertes », en relation avec les mécanismes d'apprentissage par renforcement. Enfin, la troisième piste de recherche concerne la « réactivité aux indices environnementaux » liés au jeu, tels que des jetons de casino ou des cartes à jouer. Ces deux dernières pistes de recherche ont été davantage explorées dans les études de neuro-imagerie.

Études neurochimiques : le rôle de la dopamine

De nombreuses études sur l'addiction aux substances ont mis en avant le rôle central de la dopamine. Ce neuromodulateur, présent en abondance dans les structures cérébrales sous-corticales telles que le striatum et impliqué dans les processus de récompense et de renforcement, est libéré de façon massive suite à la prise de la plupart des substances psychoactives [13]. Dans les années 2000, une influente série de travaux utilisant la tomographie par émission de positons (TEP) a montré une diminution systématique de la densité des récepteurs dopaminergiques D2 dans le striatum de personnes dépendantes à la cocaïne, à l'héroïne, à la méthamphétamine ou à l'alcool (Figure 1) [13, 60] (→). Ce résultat a été interprété dans le cadre de la théorie hypodopaminergique de l'addiction ; selon cette théorie, une sous-stimulation du système dopaminergique diminuerait la sensibilité aux récompenses (d'où le nom de la théorie : *reward deficiency syndrome*) et engendrerait une consommation abusive de drogues afin de compenser ce déficit [14]. Cependant, les récentes études de TEP menées sur le jeu pathologique n'ont pas permis de valider cette hypothèse dans le cadre de l'addiction aux jeux d'argent [3, 15-17]. À l'inverse, une étude récente a montré une libération accrue de dopamine chez les joueurs à la suite d'une stimulation pharmacologique [18].

De façon similaire, les rares études pharmacologiques menées jusqu'à présent ont apporté des résultats hétérogènes. Dans une première étude, Zack et Poulos

(→) Voir l'article de N. Ramoz et P. Gorwood (série Addictions), m/s n° 4, avril 2015, page 432

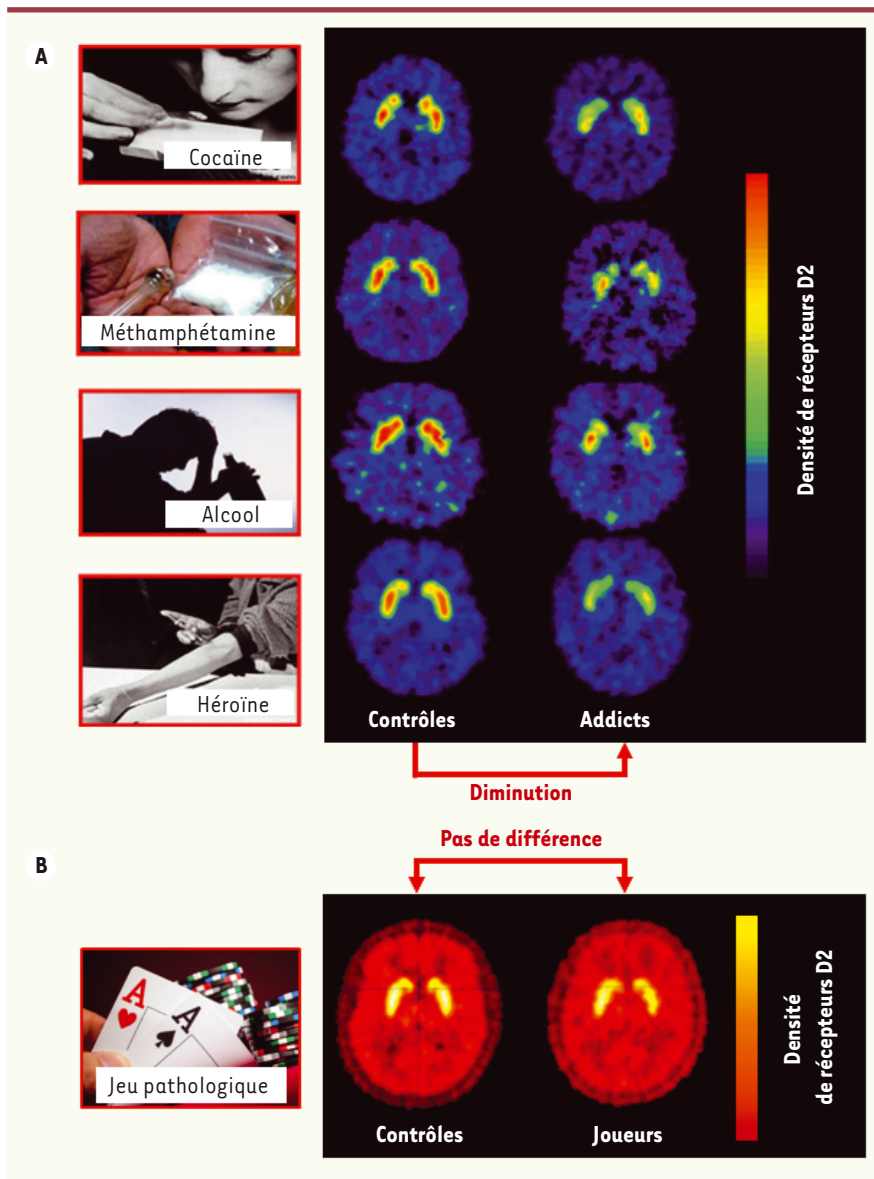


Figure 1. Cartographie des récepteurs dopaminergiques D2 au niveau du striatum obtenue par tomographie par émission de positons. **A.** Les travaux de Nora Volkow *et al.* montrent une diminution systématique de la densité de récepteurs D2 dans différentes addictions aux substances (adapté de [1]). **B.** En revanche, aucune des études réalisées chez des joueurs pathologiques n'a pu montrer une diminution similaire des récepteurs D2 dans l'addiction au jeu (ici une illustration de l'étude de Clark *et al.*, 2012, adaptée de [3]).

réalisées chez des patients parkinsoniens. Ces patients, atteints d'une dégénérescence des neurones dopaminergiques de la substance noire et souffrant notamment de troubles liés à la motricité, sont typiquement soignés avec des traitements substitutifs tels que la lévodopa (précurseur de la dopamine) ou des agonistes dopaminergiques. Or, chez une fraction d'entre eux, ce traitement engendre des symptômes de jeu pathologique, mais aussi d'hypersexualité ou d'achat compulsif [22, 23]. Ainsi, l'incidence du jeu pathologique chez ces patients est de l'ordre de 8 %, en comparaison du chiffre de 1 à 2 % recensé dans la population générale. L'une des hypothèses proposées est que le

se sont intéressés aux effets des amphétamines (agoniste dopaminergique) sur le comportement de joueurs pathologiques, en se basant sur l'observation selon laquelle l'administration d'une petite dose d'amphétamines chez des toxicomanes semble amorcer leur motivation pour la prise de substance. Leurs résultats ont confirmé cette prédiction, en montrant une augmentation du désir de jeu chez les joueurs pathologiques suite à la prise d'amphétamines [19]. Cependant, de façon inattendue, les mêmes effets ont été observés dans une deuxième étude où les joueurs recevaient cette fois de l'halopéridol, un antagoniste sélectif des récepteurs dopaminergiques D2 [20]. Une explication possible de cette contradiction apparente réside dans l'hypothèse selon laquelle une faible dose d'antagoniste dopaminergique pourrait agir sur les autorécepteurs présynaptiques inhibiteurs, augmentant ainsi la transmission dopaminergique [21]. Finalement, l'argument le plus convaincant en faveur d'un rôle de la dopamine dans le jeu pathologique provient d'observations cliniques

traitement pharmacologique, destiné essentiellement à restaurer la fonction dopaminergique dans le striatum dorsal (spécialisé dans les fonctions motrices), pourrait provoquer une *overdose* de dopamine dans le striatum ventral (spécialisé dans les fonctions motivationnelles et relativement épargné dans la maladie de Parkinson) [24]. Ce mécanisme, qui pourrait expliquer le comportement compulsif de certains patients, va donc dans le sens d'une vision hyperdopaminergique de l'addiction, à l'inverse de la théorie du *reward deficiency syndrome*.

Globalement, ces données confirment l'idée d'un dérèglement probable de la fonction dopaminergique dans le jeu pathologique, mais restent trop hétérogènes pour tirer des conclusions claires quant aux mécanismes précisément impliqués. Par ailleurs, il est à noter que

d'autres neurotransmetteurs semblent jouer un rôle dans le développement du jeu pathologique. L'une des pistes les plus intéressantes concerne les récepteurs opioïdiques, considérés depuis longtemps comme une cible thérapeutique de choix dans le traitement d'autres addictions telles que l'alcoolisme ou l'héroïnomanie. En effet, plusieurs études cliniques ont montré que le blocage de ces récepteurs par des antagonistes spécifiques comme la naltrexone ou le nalméfène semblait avoir une action efficace pour réduire les symptômes de jeu pathologique [26, 27]. Par ailleurs, la noradrénaline est suspectée de jouer un rôle dans l'excitation provoquée par le jeu, et est présente à des taux anormalement élevés chez les joueurs pathologiques [28]. Enfin, plusieurs études cliniques ont montré une réduction effective des symptômes de jeu suite à l'administration de N-acétylcystéine (agent modulateur glutamatergique), suggérant ainsi un possible rôle du système glutamatergique dans le jeu pathologique [29, 30]. Cette observation est cohérente avec l'hypothèse plus générale d'un rôle de l'homéostasie glutamatergique dans les comportements addictifs [31].

Études neuropsychologiques : le rôle des fonctions exécutives frontales

L'approche neuropsychologique consiste à évaluer l'intégrité d'un certain nombre de fonctions cognitives fondamentales à l'aide de tâches comportementales standardisées, afin de détecter de potentielles atteintes neurologiques.

Plusieurs études suggèrent une atteinte des fonctions exécutives frontales, comme le démontre l'altération des performances observée dans la tâche de *Wisconsin card sorting task*, qui mesure la flexibilité cognitive des participants dans un contexte où ils doivent détecter des changements arbitraires de règles d'association, et dans le test de Stroop, qui évalue la capacité des participants à inhiber un réflexe de lecture [21]. De façon plus subtile, les joueurs pathologiques semblent également présenter des problèmes de mémoire de travail, qui pourraient refléter un dysfonctionnement du cortex préfrontal dorso-latéral [21, 32].

Les déficits des joueurs pathologiques en termes d'impulsivité et de prise de décision risquée sont plus évidents. Pour évaluer ces déficits, plusieurs études ont utilisé le paradigme classique de l'*Iowa gambling task* (IGT) [33]. Dans cette tâche, les participants peuvent effectuer librement des choix entre quatre tas de cartes, chacune des cartes étant associée à un gain ou à une perte monétaire. Deux tas considérés comme « prudents » comportent des gains modérés et des pertes plus faibles encore, conduisant sur le long terme à un gain net d'argent. À l'inverse, deux tas « risqués » comportent des gains importants mais des pertes d'amplitude encore plus grande, conduisant sur le long terme à une perte d'argent. Les participants, qui découvrent ces contingences au fur et à mesure de leurs choix, développent généralement une préférence pour les deux tas « prudents » après une centaine de tirages. À l'inverse, les patients atteints de lésions dans le cortex préfrontal ventro-médian maintiennent typiquement une préférence pour les tas « risqués », et perdent ainsi de l'argent. Les études menées chez des joueurs pathologiques ont révélé des performances similaires à celles des patients cérébrolésés, soulignant un possible

dérèglement des processus de décision au niveau du cortex préfrontal ventro-médian [34-37].

Cependant, l'IGT est une tâche complexe recrutant différents processus cognitifs liés au renforcement, à l'apprentissage, à la mémoire de travail et à la prise de décision, et différencier l'implication de chacun de ces processus au niveau comportemental est délicat [38]. Pour remédier à ce problème, d'autres tâches plus simples ont été développées comme la *Game of dice task* (jeu de dés mesurant la propension des sujets à parier sur des tirages improbables selon le gain associé) et la *Cambridge gambling task* (jeu de pari dans lequel le sujet peut choisir le montant des points mis en jeu en fonction de sa confiance en sa décision). Les résultats observés sont similaires à ceux de l'IGT, et montrent une proportion élevée de choix risqués et désavantageux sur le long terme chez les joueurs, ce qui confirme un déficit central lié à la prise de décision [39, 40]. La relation exacte entre ce déficit et les problèmes de fonctions exécutives reste cependant un sujet de débat : alors que certaines études ont mis en évidence une corrélation entre ces deux perturbations [39], d'autres ont rapporté une perturbation des processus de prise de décision en l'absence de problèmes de flexibilité cognitive ou de mémoire de travail [34, 40].

Globalement, les études neuropsychologiques montrent des déficits évidents en termes de prise de décision risquée chez les joueurs, probablement liés à un dysfonctionnement au niveau du cortex préfrontal ventro-médian. Ces déficits s'accompagnent de troubles plus diffus des fonctions exécutives, qui s'expriment par un manque de flexibilité cognitive et d'inhibition.

Études de neuro-imagerie : le rôle du système de récompense

L'avènement de l'imagerie par résonance magnétique fonctionnelle (IRMf) à la fin des années 1990 a permis un examen plus direct des mécanismes cérébraux impliqués dans le jeu pathologique. La plupart de ces études se sont penchées sur le traitement cérébral des récompenses, ainsi que sur la réactivité aux indices environnementaux. Les régions cérébrales recrutées par ces processus cognitifs – incluant notamment le striatum, l'amygdale, le cortex préfrontal ventro-médian et le cortex orbito-frontal – forment ce que l'on appelle le « système de récompense », dont le fonctionnement a été bien décrit chez le sujet sain.

Les premières études d'IRMf se sont intéressées à la phase de « réception de la récompense », c'est-à-dire à la sensibilité des joueurs pathologiques vis-à-vis des gains et pertes monétaires délivrés dans un contexte de jeu de hasard ou d'apprentissage. Le principal résultat

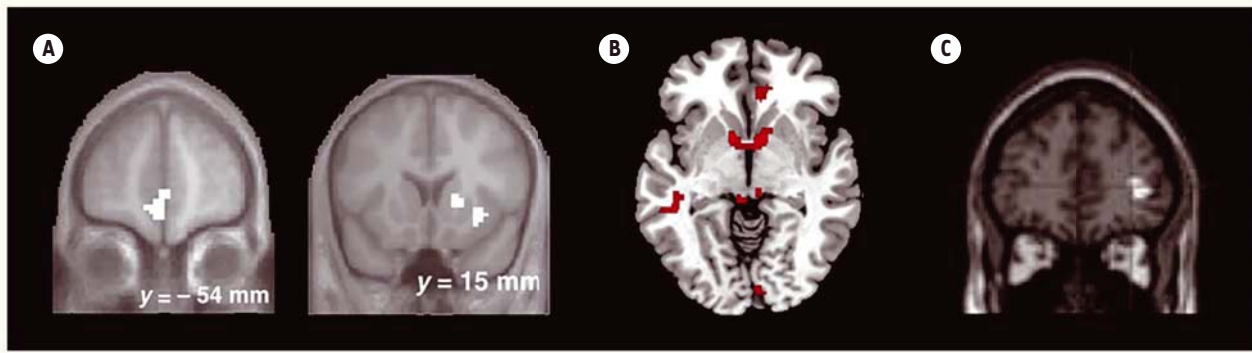


Figure 2. Hypoactivation du système de récompense en réponse à des gains monétaires chez les joueurs pathologiques. Cette hypoactivation a été observée au niveau du striatum ventral et du cortex préfrontal ventro-médian dans une étude de Reuter *et al.* (2005) [2] (A) et une étude de Chase et Clark (2010) [5] (B), ainsi que dans le cortex préfrontal ventro-latéral droit dans une étude de De Ruiter *et al.* (2009) [6] (C) (adapté de [2, 5, 6]).

de ces études montre une hypoactivation du système de récompense en réponse aux gains monétaires chez les joueurs, notamment au niveau du striatum ventral et du cortex préfrontal [2, 5, 6] (Figure 2). L'intensité de cette hypoactivation était même corrélée à la sévérité des symptômes de jeu pathologique dans l'une de ces études [2]. Ce résultat a été interprété dans le cadre théorique du *reward deficiency syndrome*, qui considère l'addiction comme le résultat d'une hyposensibilité chronique à la récompense. Cependant, d'autres études plus récentes n'ont pas reproduit ce résultat, et ont trouvé au contraire des indices d'hypersensibilité à la récompense chez les joueurs pathologiques. En comparant directement gains et pertes dans un jeu de blackjack, Miedl *et al.* [41] ont en effet montré une activité exacerbée au sein d'un circuit cortical fronto-pariétal. Parallèlement, deux expériences d'électroencéphalographie ont mis en évidence une nette amplification de l'activité neuronale issue du cortex préfrontal médian en réponse à des gains monétaires chez les joueurs [42, 43]. Plusieurs études se sont également focalisées sur la phase « d'anticipation de la récompense », qui correspond à la phase d'attente et d'incertitude dans les jeux d'argent. Alors qu'une première étude a montré une réactivité diminuée du système de récompense chez les joueurs [44], une deuxième étude a montré au contraire une réactivité exacerbée dans le striatum dorsal lors de l'anticipation de larges gains monétaires [45]. L'origine de ces incohérences, qui rappellent celles qui sont observées dans le champ de l'addiction aux substances [46], fait actuellement l'objet d'un intense débat [47]. Récemment, une étude menée dans notre laboratoire a proposé l'idée selon laquelle le processus pertinent à étudier n'était peut-être pas la sensibilité aux récompenses monétaires, mais la sensibilité aux récompenses non monétaires : en effet, en cas d'hypersensibilité chronique aux récompenses non monétaires (telles que la nourriture, le sexe, etc.), la motivation pour les récompenses monétaires prendrait automatiquement le dessus et mènerait, *in fine*, à un comportement tourné quasi exclusivement vers les jeux d'argent. Pour tester cette hypothèse, nous avons comparé les réponses cérébrales à des stimulus prédisant des gains monétaires ou des images érotiques (Figure 3). Les résultats

ont confirmé nos prédictions : alors que les sujets sains présentaient des réponses cérébrales similaires dans le striatum pour les deux types de récompenses, les joueurs présentaient une nette diminution de réactivité pour les stimulus prédisant des images érotiques par rapport à ceux prédisant des gains monétaires [4]. Cette différence de réactivité, qui s'est trouvée corrélée à la sévérité des symptômes de jeu, pourrait être un marqueur clé de l'addiction au jeu.

En lien avec la sensibilité aux gains et aux pertes, plusieurs études ont suggéré des dérèglements des mécanismes d'apprentissage et « d'erreur de prédiction ». Les erreurs de prédiction sont des signaux de surprise qui reflètent la différence entre la valeur ressentie et la valeur attendue/prédite des récompenses. Ces signaux sont émis par le mésencéphale et sont ensuite transmis au striatum. Ils jouent un rôle primordial dans l'apprentissage de la valeur attendue des récompenses : si la valeur attendue est moins importante que la valeur ressentie, l'erreur de prédiction est positive, et contribue à augmenter la valeur attendue dans le futur ; si la valeur attendue est plus importante que la valeur ressentie, l'erreur de prédiction est négative, et contribue à diminuer la valeur attendue dans le futur [48]. Voon *et al.* [49] ont étudié les mécanismes d'erreur de prédiction dans une tâche d'apprentissage par renforcement, chez des patients parkinsoniens ayant développé des comportements addictifs suite à leur traitement dopaminergique. Les résultats ont montré un effet potentialisateur de la dopamine chez ces patients, matérialisé par une amplification du signal d'erreur de prédiction positive issu du striatum ventral. Un tel mécanisme pourrait expliquer une sensibilité biaisée en faveur des récompenses, et donc un comportement addictif. Dans le cadre des jeux d'argent, Chase et Clark [5] se sont

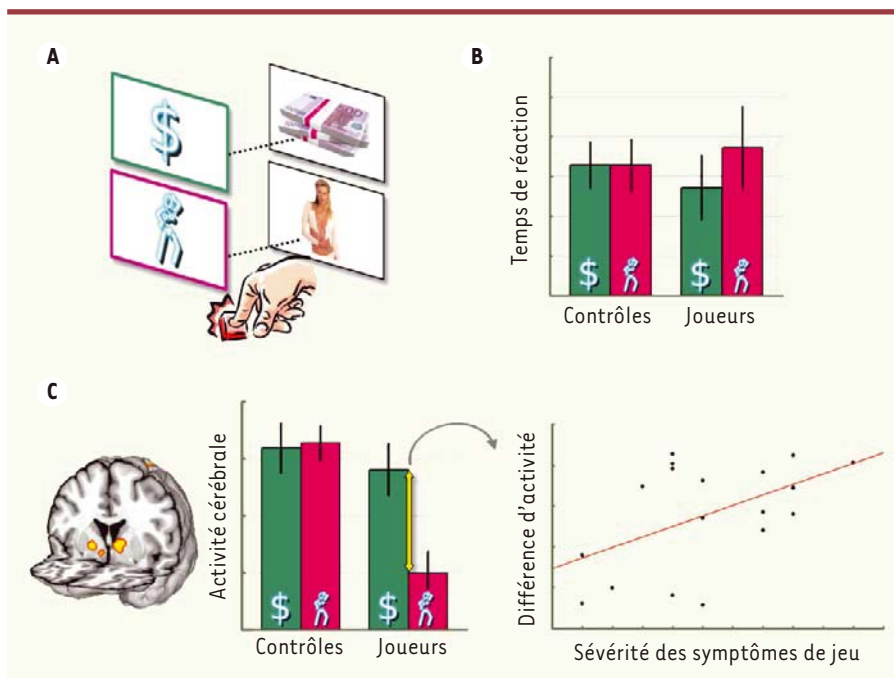


Figure 3. Réactivité amoindrie lors de l'anticipation de récompenses non monétaires chez les joueurs pathologiques. **A.** Dans cette étude d'IRMf menée dans notre laboratoire, les sujets étaient confrontés à des symboles prédisant soit des sommes d'argent, soit des images érotiques. Afin d'obtenir chacune de ces récompenses, les sujets devaient appuyer le plus rapidement possible sur un bouton après l'apparition des symboles, permettant ainsi de mesurer leur motivation grâce à leur temps de réaction. **B.** Les temps de réaction étaient identiques pour les deux types de récompense chez les sujets contrôles, mais plus longs pour les récompenses érotiques que pour les récompenses monétaires chez les joueurs, indiquant une motivation amoindrie pour les récompenses non monétaires. **C.** Dans la lignée de ces résultats, l'activité du striatum était de même intensité pour les deux récompenses chez les sujets contrôles, mais nettement diminuée en réponse aux stimulus érotiques chez les joueurs. De plus, la différence de réactivité du striatum pour les récompenses monétaires *versus* érotiques était positivement corrélée à la sévérité des symptômes de jeu pathologique chez les joueurs, indiquant qu'il s'agit vraisemblablement d'un marqueur de l'addiction (adapté de [4]).

intéressés à l'effet « *near-miss* », qui fait référence au sentiment ressenti lorsque l'on perd et que l'on était très proche de gagner (comme lorsque le dernier rouleau d'une machine à sous s'arrête à seulement une position de la combinaison gagnante). Chez des individus normaux, les événements « *near-miss* » augmentent le désir de continuer à jouer et activent le système de récompense (en particulier le striatum), reflétant possiblement le calcul d'une erreur de prédiction positive [50]. Or, chez les joueurs pathologiques, Chase et Clark [5] ont observé une corrélation entre la réponse du mésencéphale aux événements « *near-miss* » et la sévérité des symptômes de jeu. Ce résultat suggère que la distorsion cognitive et neurophysiologique liée aux « *near-miss* » pourrait être un marqueur de l'addiction au jeu.

Sur le modèle de nombreuses études d'IRMf menées dans le champ de l'addiction aux substances, une poignée d'expériences ont également étudié la réactivité des joueurs pathologiques aux indices environnementaux prédictifs du jeu. Dans une première étude, Potenza *et al.* [51] ont utilisé des vidéos d'acteurs faisant des descriptions émotionnelles

de leur expérience de jeu au casino. Les résultats ont montré que le désir de jeu (*craving*) provoqué par ces vidéos était associé à une baisse d'activité dans le cortex préfrontal ventro-médian, le striatum et le thalamus des joueurs pathologiques par rapport aux participants sains. Ce résultat est surprenant, dans la mesure où la majorité des études sur l'addiction aux substances ont rapporté des hyperactivations dans ces mêmes régions [52, 53]. Il faut noter cependant que la complexité des vidéos utilisées, présentant des indices de jeu de façon indirecte à travers la description d'un acteur, rend l'interprétation de ces résultats relativement délicate. À l'opposé de cette première étude, deux autres expériences ont trouvé des hyperactivations cérébrales chez des joueurs pathologiques visionnant des photos ou des vidéos illustrant des scènes de jeu dans des casinos [54, 55]. Dans les deux cas, les régions hyperactivées comprenaient le cortex préfrontal dorso-latéral, le gyrus parahippocampique et le cortex occipital, tandis que l'étude de Goudriaan *et al.* a également rapporté l'hyperactivation du cortex cingulaire postérieur et de l'amygdale. Étant donné le rôle attribué à ces régions dans les processus mnésiques, émotionnels et visuels, les auteurs ont interprété ces résultats comme un signe que les indices de jeu possèdent une saillance exacerbée chez les joueurs pathologiques. Enfin, deux études se sont intéressées à la phase d'évaluation du risque dans un jeu de blackjack [41, 56]. Les résultats ont mis en évidence une augmentation d'activité dans le striatum et le cortex orbito-frontal des joueurs pathologiques dans les essais à haut risque en comparaison aux essais à faible risque. D'après les auteurs, ce résultat reflèterait l'excitation importante ressentie par les joueurs dans les situations à risque, et donc le potentiel addictif élevé de ces situations.

Les études de neuro-imagerie sur le jeu pathologique restent encore trop peu nombreuses et hétérogènes pour envisager à ce jour la construction d'un modèle neurobiologique cohérent du jeu pathologique. Deux

Les études de neuro-imagerie sur le jeu pathologique restent encore trop peu nombreuses et hétérogènes pour envisager à ce jour la construction d'un modèle neurobiologique cohérent du jeu pathologique. Deux

grandes tendances se dégagent néanmoins. Tout d'abord, de façon cohérente avec les études neuropsychologiques, les joueurs pathologiques semblent présenter une hypoactivation du cortex préfrontal ventro-médian en réponse à des gains monétaires. De plus, la présentation d'indices environnementaux liés au jeu semble engendrer des hyperactivations au niveau cérébral, reflétant probablement une forme d'hyperréactivité aux stimulus conditionnés par le jeu. Ce phénomène pourrait être exacerbé par une hyposensibilité aux récompenses non monétaires, qui augmente par contraste la saillance motivationnelle des récompenses monétaires (*i.e.* leur capacité à motiver les joueurs).

Conclusion

L'étude du jeu pathologique à l'aide des approches neuroscientifiques est un domaine de recherche encore jeune et en pleine expansion. L'état actuel des recherches suggère un dysfonctionnement des circuits cérébraux de la récompense, ainsi qu'une altération des fonctions exécutives et de prise de décision. Les résultats obtenus restent cependant hétérogènes, et de nombreuses zones d'ombre persistent. Quel est le rôle exact joué par la dopamine dans ces dysfonctionnements ? Les joueurs souffrent-ils d'une hypersensibilité ou d'une hyposensibilité aux récompenses ? Ces dysfonctionnements cérébraux précèdent-ils la maladie, ou sont-ils le résultat d'une exposition répétée aux jeux d'argent ? Pour répondre à ces questions, il sera important dans les prochaines années de diversifier les approches d'investigation. Le développement de modèles animaux du jeu pathologique est une voie particulièrement intéressante, facilitant l'utilisation de manipulations pharmacologiques et la réalisation d'études longitudinales [57]. Parallèlement, l'étude des différences interindividuelles est une étape cruciale. En effet, les neuroscientifiques ont jusqu'alors ignoré l'existence de catégories de joueurs très distinctes, aux motivations et traits de personnalité très différents [58]. Cette hétérogénéité de profils pourrait expliquer certaines incohérences rapportées dans la littérature, et réconcilier certaines théories divergentes. Par exemple, il est possible que le marqueur d'hypoactivation du système de récompense en réponse aux gains monétaires soit spécifiquement observé chez une catégorie de joueurs dits « émotionnellement vulnérables » [58], qui sont principalement caractérisés par un niveau de dépression élevé. À l'inverse, il est probable que les joueurs dits « impulsifs et antisociaux » [58] soient avant tout caractérisés par un déficit de contrôle cognitif, en l'absence de déficit du système de récompense. Finalement, l'utilisation des nouvelles technologies telles que les *smartphones* pourrait apporter des informations précieuses sur le comportement de jeu en dehors du contexte du laboratoire. En effet, les mesures recueillies en laboratoire apportent des informations limitées, du fait d'un environnement très contrôlé et peu réaliste. À l'inverse, l'échantillonnage du comportement dans la vie quotidienne, à l'aide d'applications dédiées sur *smartphones* (*experience sampling*) ouvre des possibilités beaucoup plus vastes. La combinaison de cette approche avec les techniques de neuro-imagerie a déjà révélé des résultats très intéressants dans le domaine de l'addiction à la nicotine, et semble une piste très prometteuse [59]. Ces développements

devraient améliorer notre compréhension des mécanismes cérébraux impliqués dans le jeu pathologique, et contribuer à terme à l'amélioration des traitements et stratégies de prévention. ♦

SUMMARY

Gambling addiction: insights from neuroscience and neuroimaging

Although most people consider gambling as a recreational activity, some individuals lose control over their behavior and enter a spiral of compulsive gambling leading to dramatic consequences. In its most severe form, pathological gambling is considered a behavioral addiction sharing many similarities with substance addiction. A number of neurobiological hypotheses have been investigated in the past ten years, relying mostly on neuroimaging techniques. Similarly to substance addiction, a number of observations indicate a central role for dopamine in pathological gambling. However, the underlying mechanism seems partly different and is still poorly understood. Neuropsychological studies have shown decision-making and behavioral inhibition deficits in pathological gamblers, likely reflecting frontal lobe dysfunction. Finally, functional MRI studies have revealed abnormal reactivity within the brain reward system, including the striatum and ventro-medial prefrontal cortex. These regions are over-activated by gambling cues, and under-activated by monetary gains. However, the scarcity and heterogeneity of brain imaging studies currently hinder the development of a coherent neurobiological model of pathological gambling. Further replications of results and diversification of approaches will be needed in the coming years in order to strengthen our current model. ♦

REMERCIEMENTS

L'auteur de cet article est financé par l'Organisme néerlandais pour la recherche scientifique (NWO: Nederlandse Organisatie voor Wetenschappelijk Onderzoek).

LIENS D'INTÉRÊT

L'auteur déclare n'avoir aucun lien d'intérêt concernant les données publiées dans cet article.

RÉFÉRENCES

1. Volkow ND, Wang GJ, Fowler JS, et al. Addiction: decreased reward sensitivity and increased expectation sensitivity conspire to overwhelm the brain's control circuit. *Bioessays* 2010 ; 32 : 748-55.
2. Reuter J, Raedler T, Rose M, et al. Pathological gambling is linked to reduced activation of the mesolimbic reward system. *Nat Neurosci* 2005 ; 8 : 147-8.
3. Clark L, Stokes PR, Wu K, et al. Striatal dopamine D2/D3 receptor binding in pathological gambling is correlated with mood-related impulsivity. *Neuroimage* 2012 ; 63 : 40-6.

RÉFÉRENCES

4. Sescousse G, Barbalat G, Domenech P, Dreher JC. Imbalance in the sensitivity to different types of rewards in pathological gambling. *Brain* 2013 ; 136 : 2527-38.
5. Chase HW, Clark L. Gambling severity predicts midbrain response to near-miss outcomes. *J Neurosci* 2010 ; 30 : 6180-7.
6. De Ruiter MB, Veltman DJ, Goudriaan AE, et al. Response perseveration and ventral prefrontal sensitivity to reward and punishment in male problem gamblers and smokers. *Neuropsychopharmacology* 2009 ; 34 : 1027-38.
7. American Psychiatric Association. *Diagnostic and Statistical Manual of Mental Disorders*, 5th ed. Washington, DC : American Psychiatric Association, 2013.
8. Welte JW, Barnes GM, Tidwell MC, et al. Gambling and problem gambling in the United States: changes between 1999 and 2013. *J Gamb Stud* 2014 ; doi : 10.1007/s10899-014-9471-4.
9. 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* 2005 ; 66 : 564-74.
10. Goudriaan AE, Oosterlaan J, de Beurs E, Van den Brink W. Pathological gambling: a comprehensive review of biobehavioral findings. *Neurosci Biobehav Rev* 2004 ; 28 : 123-41.
11. Slutske WS, Eisen S, True WR, et al. Common genetic vulnerability for pathological gambling and alcohol dependence in men. *Arch Gen Psychiatry* 2000 ; 57 : 666-73.
12. Eisen SA, Slutske WS, Lyons MJ, et al. The genetics of pathological gambling. *Semin Clin Neuropsychiatry* 2001 ; 6 : 195-204.
13. Volkow ND, Wang GJ, Fowler JS, et al. Addiction: beyond dopamine reward circuitry. *Proc Natl Acad Sci USA* 2011 ; 108 : 15037-42.
14. Comings DE, Blum K. Reward deficiency syndrome: genetic aspects of behavioral disorders. *Prog Brain Res* 2000 ; 126 : 325-41.
15. Linnet J, Møller A, Peterson E, et al. Dopamine release in ventral striatum during Iowa gambling task performance is associated with increased excitement levels in pathological gambling. *Addiction* 2011 ; 106 : 383-90.
16. Joutsa J, Johansson J, Niemelä S, et al. Mesolimbic dopamine release is linked to symptom severity in pathological gambling. *Neuroimage* 2012 ; 60 : 1992-9.
17. Boileau I, Payer D, Chugani B, et al. The D2/3 dopamine receptor in pathological gambling: a positron emission tomography study with [¹¹C]-(+)-propyl-hexahydro-naphtho-oxazin and [¹¹C]raclopride. *Addiction* 2013 ; 108 : 953-63.
18. Boileau I, Payer D, Chugani B, et al. In vivo evidence for greater amphetamine-induced dopamine release in pathological gambling: a positron emission tomography study with [¹¹C]-(+)-PHNO. *Mol Psychiatry* 2014 ; 19 : 1305-13.
19. Zack M, Poulos CX. Amphetamine primes motivation to gamble and gambling-related semantic networks in problem gamblers. *Neuropsychopharmacology* 2004 ; 29 : 195-207.
20. Zack M, Poulos CX. A D2 antagonist enhances the rewarding and priming effects of a gambling episode in pathological gamblers. *Neuropsychopharmacology* 2007 ; 32 : 1678-86.
21. Clark L. Decision-making during gambling: an integration of cognitive and psychobiological approaches. *Philos Trans R Soc Lond B Biol Sci* 2010 ; 365 : 319-30.
22. Dodd ML, Klos KJ, Bower JH, et al. Pathological gambling caused by drugs used to treat Parkinson disease. *Arch Neurol* 2005 ; 62 : 1377-81.
23. Weintraub D, Koester J, Potenza MN, et al. Impulse control disorders in Parkinson disease: a cross-sectional study of 3090 patients. *Arch Neurol* 2010 ; 67 : 589-95.
24. Dagher A, Robbins TW. Personality, addiction, dopamine: insights from Parkinson's disease. *Neuron* 2009 ; 61 : 502-10.
25. Potenza MN. The neurobiology of pathological gambling and drug addiction: an overview and new findings. *Philos Trans R Soc Lond B Biol Sci* 2008 ; 363 : 3181-9.
26. Grant JE, Kim SW, Hollander E, Potenza MN. Predicting response to opiate antagonists and placebo in the treatment of pathological gambling. *Psychopharmacology* 2008 ; 200 : 521-7.
27. Grant JE, Odlaug BL, Potenza MN, et al. Nalmefene in the treatment of pathological gambling: multicentre, double-blind, placebo-controlled study. *Br J Psychiatry* 2010 ; 197 : 330-1.
28. Leeman RF, Potenza MN. Similarities and differences between pathological gambling and substance use disorders: a focus on impulsivity and compulsivity. *Psychopharmacology* 2012 ; 219 : 469-90.
29. Grant JE, Chamberlain SR, Odlaug BL, et al. Memantine shows promise in reducing gambling severity and cognitive inflexibility in pathological gambling: a pilot study. *Psychopharmacology* 2010 ; 212 : 603-12.
30. Grant JE, Kim SW, Odlaug BL. N-acetyl cysteine, a glutamate-modulating agent, in the treatment of pathological gambling: a pilot study. *Biol Psychiatry* 2007 ; 62 : 652-7.
31. Kalivas PW. The glutamate homeostasis hypothesis of addiction. *Nat Rev Neurosci* 2009 ; 10 : 561-72.
32. Van Holst RJ, van den Brink W, Veltman DJ, Goudriaan AE. Why gamblers fail to win: a review of cognitive and neuroimaging findings in pathological gambling. *Neurosci Biobehav Rev* 2010 ; 34 : 87-107.
33. Bechara A, Damasio AR, Damasio H, Anderson SW. Insensitivity to future consequences following damage to human prefrontal cortex. *Cognition* 1994 ; 50 : 7-15.
34. Cavedini P, Riboldi G, Keller R, et al. Frontal lobe dysfunction in pathological gambling patients. *Biol Psychiatry* 2002 ; 51 : 334-41.
35. Goudriaan AE, Oosterlaan J, de Beurs E, van den Brink W. Neurocognitive functions in pathological gambling: a comparison with alcohol dependence, Tourette syndrome and normal controls. *Addiction* 2006 ; 101 : 534-47.
36. Roca M, Torralva T, López P, et al. Executive functions in pathologic gamblers selected in an ecologic setting. *Cogn Behav Neurol* 2008 ; 21 : 1-4.
37. Lakey CE, Goodie AS, Campbell WK. Frequent card playing and pathological gambling: the utility of the Georgia gambling task and Iowa gambling task for predicting pathology. *J Gamb Stud* 2007 ; 23 : 285-97.
38. Clark L, Cools R, Robbins TW. The neuropsychology of ventral prefrontal cortex: decision-making and reversal learning. *Brain Cogn* 2004 ; 55 : 41-53.
39. Brand M, Kalbe E, Labudda K, et al. Decision-making impairments in patients with pathological gambling. *Psychiatry Res* 2005 ; 133 : 91-9.
40. Lawrence AJ, Luty J, Bogdan NA, et al. Problem gamblers share deficits in impulsive decision-making with alcohol-dependent individuals. *Addiction* 2009 ; 104 : 1006-15.
41. Miedel SF, Fehr T, Meyer G, Herrmann M. Neurobiological correlates of problem gambling in a quasi-realistic blackjack scenario as revealed by fMRI. *Psychiatry Res* 2010 ; 181 : 165-73.
42. Hewig J, Kretschmer N, Trippel RH, et al. Hypersensitivity to reward in problem gamblers. *Biol Psychiatry* 2010 ; 67 : 781-3.
43. Oberg SA, Christie GJ, Tata MS. Problem gamblers exhibit reward hypersensitivity in medial frontal cortex during gambling. *Neuropsychologia* 2011 ; 49 : 3768-75.
44. Balodis IM, Kober H, Worhunsky PD, et al. Diminished frontostriatal activity during processing of monetary rewards and losses in pathological gambling. *Biol Psychiatry* 2012 ; 71 : 749-57.
45. Van Holst RJ, Veltman DJ, Büchel C, et al. Distorted expectancy coding in problem gambling: is the addictive in the anticipation? *Biol Psychiatry* 2012 ; 71 : 741-8.
46. Hommer DW, Bjork JM, Gilman JM. Imaging brain response to reward in addictive disorders. *Ann NY Acad Sci* 2011 ; 1216 : 50-61.
47. Leyton M, Vezina P. On cue: striatal ups and downs in addictions. *Biol Psychiatry* 2012 ; 72 : e21.
48. Schultz W. Multiple reward signals in the brain. *Nat Rev Neurosci* 2000 ; 1 : 199-207.
49. Voon V, Pessiglione M, Brezing C, et al. Mechanisms underlying dopamine-mediated reward bias in compulsive behaviors. *Neuron* 2010 ; 65 : 135-42.
50. Clark L, Lawrence AJ, Astley-Jones F, Gray N. Gambling near-misses enhance motivation to gamble and recruit win-related brain circuitry. *Neuron* 2009 ; 61 : 481-90.
51. Potenza MN, Steinberg MA, Skudlarski P, et al. Gambling urges in pathological gambling: a functional magnetic resonance imaging study. *Arch Gen Psychiatry* 2003 ; 60 : 828-36.
52. Garavan H, Pankiewicz J, Bloom A, et al. Cue-induced cocaine craving: neuroanatomical specificity for drug users and drug stimuli. *Am J Psychiatry* 2000 ; 157 : 1789-98.
53. David SP, Munafò MR, Johansen-Berg H, et al. Ventral striatum/nucleus accumbens activation to smoking-related pictorial cues in smokers and nonsmokers: a functional magnetic resonance imaging study. *Biol Psychiatry* 2005 ; 58 : 488-94.
54. Goudriaan AE, de Ruiter MB, van den Brink W, et al. Brain activation patterns associated with cue reactivity and craving in abstinent problem gamblers, heavy smokers and healthy controls: an fMRI study. *Addict Biol* 2010 ; 15 : 491-503.
55. Crockford DN, Goodtear B, Edwards J, et al. Cue-induced brain activity in pathological gamblers. *Biol Psychiatry* 2005 ; 58 : 787-95.
56. Power Y, Goodyear B, Crockford R. Neural correlates of pathological gamblers preference for immediate rewards during the Iowa gambling task: an fMRI study. *J Gamb Stud* 2012 ; 28 : 623-36.
57. Sescousse G, den Ouden HE. Gambling rats and gambling addiction: reconciling the role of dopamine in irrationality. *J Neurosci* 2013 ; 33 : 3256-8.
58. Milosevic A, Ledgerwood DM. The subtyping of pathological gambling: a comprehensive review. *Clin Psychol Rev* 2010 ; 30 : 988-98.
59. Wilson SJ, Smyth JM, Maclean RR. Integrating ecological momentary assessment and functional brain imaging methods: new avenues for studying and treating tobacco dependence. *Nicotine Tob Res* 2013 ; 16 (suppl 2) : S102-10.
60. Ramoz N, Gorwood P. Les addictions sous l'angle de la génétique. *Med Sci (Paris)* 2015 ; 31 : 432-8.

TIRÉS À PART
G. Sescousse