



HAL
open science

Caractérisation d'un modèle murin d'hyperphagie boulimique et étude des liens entre microbiote intestinal et phénotypes cliniques au sein de la cohorte EDILS

Thomas Demangeat

► **To cite this version:**

Thomas Demangeat. Caractérisation d'un modèle murin d'hyperphagie boulimique et étude des liens entre microbiote intestinal et phénotypes cliniques au sein de la cohorte EDILS. Médecine humaine et pathologie. 2023. dumas-04329386

HAL Id: dumas-04329386

<https://dumas.ccsd.cnrs.fr/dumas-04329386v1>

Submitted on 7 Dec 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.

UFR SANTE DE ROUEN NORMANDIE

ANNEE 2023

N°

THÈSE POUR LE
DOCTORAT EN MÉDECINE

(Diplôme d'État)

Par DEMANGEAT Thomas

Né le 27 octobre 1995 à Rouen (76)

Présentée et soutenue publiquement le 12 octobre 2023

**Caractérisation d'un modèle murin d'hyperphagie boulimique et étude des liens entre
microbiote intestinal et phénotypes cliniques au sein de la cohorte EDILS**

PRÉSIDENTE DU JURY :

Madame la Professeure Najate ACHAMRAH

DIRECTRICE DE THÈSE :

Madame la Professeure Najate ACHAMRAH

MEMBRES DU JURY :

Monsieur le Professeur Moïse COÉFFIER

Monsieur le Professeur Gaëtan PREVOST

Madame la Docteur Lucile MOREAU-GRANGE

Madame la Docteur Vanessa FOLOPE

Par délibération en date du 3 mars 1967, la faculté a arrêté que les opinions émises dans les dissertations qui lui seront présentées doivent être considérées comme propres à leurs auteurs et qu'elle n'entend leur donner aucune approbation ni improbations

ANNEE UNIVERSITAIRE 2022 - 2023

U.F.R. SANTÉ DE ROUEN

DOYEN : **Professeur Benoît VEBER**

ASSESEURS : **Professeur Loïc FAVENNEC**

Professeur Agnès LIARD

Professeur Guillaume SAVOYE

I - MEDECINE

PROFESSEURS DES UNIVERSITES – PRATICIENS HOSPITALIERS

Mr Frédéric ANSELME	HCN	Cardiologie
Mme Gisèle APTER	Havre	Pédopsychiatrie
Mme Isabelle AUQUIT AUCKBUR	HCN	Chirurgie plastique
Mr Jean-Marc BASTE	HCN	Chirurgie Thoracique
Mr Fabrice BAUER	HCN	Cardiologie
Mme Soumeya BEKRI	HCN	Biochimie et biologie moléculaire
Mr Ygal BENHAMOU	HCN	Médecine interne
Mr Jacques BENICHOU	HCN	Bio statistiques et informatique médicale
Mr Emmanuel BESNIER	HCN	Anesthésiologie - Réanimation
Mr Olivier BOYER	UFR	Immunologie
Mme Valérie BRIDOUX HUYBRECHTS	HCN	Chirurgie Digestive
Mme Sophie CANDON	HCN	Immunologie
Mr François CARON	HCN	Maladies infectieuses et tropicales
Mr Philippe CHASSAGNE	HCN	Médecine interne (gériatrie)
Mr Florian CLATOT	CB	Cancérologie – Radiothérapie
Mr Moïse COEFFIER	HCN	Nutrition
Mr Vincent COMPERE	HCN	Anesthésiologie et réanimation chirurgicale
Mr Jean-Nicolas CORNU	HCN	Urologie

Mr Antoine CUVELIER	HB	Pneumologie
Mr Jean-Nicolas DACHER	HCN	Radiologie et imagerie médicale
Mr Stéfan DARMONI	HCN	Informatique médicale et techniques de communication
Mr Pierre DECHELOTTE	HCN	Nutrition
Mr Stéphane DERREY	HCN	Neurochirurgie
Mr Frédéric DI FIORE	CHB	Cancérologie
Mr Fabien DOGUET (<i>disponibilité</i>)	HCN	Chirurgie Cardio Vasculaire
Mr Jean DOUCET	SJ	Thérapeutique - Médecine interne et gériatrie
Mr Bernard DUBRAY	CHB	Radiothérapie
Mr Frank DUJARDIN	HCN	Chirurgie orthopédique - Traumatologique
Mr Fabrice DUPARC	HCN	Anatomie - Chirurgie orthopédique et traumatologique
Mr Eric DURAND	HCN	Cardiologie
Mme Hélène ELTCHANINOFF	HCN	Cardiologie
Mr Manuel ETIENNE	HCN	Maladies infectieuses et tropicales
Mr Jean François GEHANNO	HCN	Médecine et santé au travail
Mr Emmanuel GERARDIN	HCN	Imagerie médicale
Mme Priscille GERARDIN	HCN	Pédopsychiatrie
M. Guillaume GOURCEROL	HCN	Physiologie
Mr Dominique GUERROT	HCN	Néphrologie
Mme Julie GUEUDRY	HCN	Ophthalmologie
Mr Olivier GUILLIN	HCN	Psychiatrie Adultes
Mr Florian GUISIER	HCN	Pneumologie
Mr Claude HOUDAYER	HCN	Génétique
Mr Fabrice JARDIN	CHB	Hématologie
Mr Luc-Marie JOLY	HCN	Médecine d'urgence
Mr Pascal JOLY	HCN	Dermato – Vénérologie
Mme Bouchra LAMIA	Havre	Pneumologie
Mr Vincent LAUDENBACH	HCN	Anesthésie et réanimation chirurgicale
Mr Hervé LEFEBVRE	HB	Endocrinologie et maladies métaboliques
Mr Thierry LEQUERRE	HCN	Rhumatologie
Mme Anne-Marie LEROI	HCN	Physiologie
Mr Hervé LEVESQUE	HCN	Médecine interne
Mme Agnès LIARD-ZMUDA	HCN	Chirurgie Infantile
Mr Pierre Yves LITZLER	HCN	Chirurgie cardiaque
M. David MALTETE	HCN	Neurologie
Mr Christophe MARGUET	HCN	Pédiatrie

Mme Isabelle MARIE	HCN	Médecine interne
Mr Jean-Paul MARIE	HCN	Oto-rhino-laryngologie
Mr Stéphane MARRET	HCN	Pédiatrie
Mme Véronique MERLE (<i>disponibilité</i>)	HCN	Epidémiologie
Mr Pierre MICHEL	HCN	Hépatogastro-entérologie
M. Benoit MISSET (<i>détachement</i>)	HCN	Réanimation Médicale
Mr Marc MURAINÉ	HCN	Ophthalmologie
Mr Gaël NICOLAS	UFR	Génétique
Mr Christian PFISTER	HCN	Urologie
Mr Jean-Christophe PLANTIER	HCN	Bactériologie - Virologie
Mr Didier PLISSONNIER	HCN	Chirurgie vasculaire
Mr Gaëtan PREVOST	HCN	Endocrinologie
Mr Jean-Christophe RICHARD (<i>détachement</i>)	HCN	Réanimation médicale - Médecine d'urgence
Mr Vincent RICHARD	UFR	Pharmacologie
Mme Nathalie RIVES	HCN	Biologie du développement et de la reproduction
Mr Horace ROMAN (<i>détachement</i>)	HCN	Gynécologie - Obstétrique
Mr Jean-Christophe SABOURIN	HCN	Anatomie – Pathologie
Mr Mathieu SALAUN	HCN	Pneumologie
Mr Guillaume SAVOYE	HCN	Hépatogastro-entérologie
Mme Céline SAVOYE-COLLET	HCN	Imagerie médicale
Mme Pascale SCHNEIDER	HCN	Pédiatrie
Mr Lilian SCHWARZ	HCN	Chirurgie Viscérale et Digestive
Mr Michel SCOTTE	HCN	Chirurgie digestive
Mme Fabienne TAMION	HCN	Réanimation médicale
Mr Luc THIBERVILLE	HCN	Pneumologie
Mr Sébastien THUREAU	CB	Radiothérapie
M. Gilles TOURNEL	HCN	Médecine Légale
Mr Olivier TROST	HCN	Anatomie -Chirurgie Maxillo-Faciale
Mr Jean-Jacques TUECH	HCN	Chirurgie digestive
Mr Benoît VEBER	HCN	Anesthésiologie - Réanimation chirurgicale
Mr Pierre VERA	CHB	Biophysique et traitement de l'image
Mr Eric VERIN	Les Herbiers	Médecine Physique et de Réadaptation
Mr Eric VERSPYCK	HCN	Gynécologie obstétrique
Mr Olivier VITTECOQ	HCN	Rhumatologie
Mr David WALLON	HCN	Neurologie
Mme Marie-Laure WELTER	HCN	Physiologie

MAITRES DE CONFERENCES DES UNIVERSITES – PRATICIENS HOSPITALIERS

Mme Najate ACHAMRAH	HCN	Nutrition
Mme Elodie ALESSANDRI-GRADT	HCN	Virologie
Mr Kévin ALEXANDRE	HCN	Maladies Infectieuses et Tropicales
Mme Noëlle BARBIER-FREBOURG	HCN	Bactériologie – Virologie
Mme Carole BRASSE LAGNEL	HCN	Biochimie
Mr Gérard BUCHONNET	HCN	Hématologie
Mme Mireille CASTANET	HCN	Pédiatrie
Mr Damien COSTA	HCN	Parasitologie
Mr Pierre DECAZES	CB	Médecine Nucléaire
Mr Maxime FONTANILLES	GHH	Oncologie Médicale
M. Vianney GILARD	HCN	Neurochirurgie
Mr Serge JACQUOT	UFR	Immunologie
Mr Joël LADNER	HCN	Epidémiologie, économie de la santé
Mr Jean-Baptiste LATOUCHE	UFR	Biologie cellulaire
M. Florent MARGUET	HCN	Histologie
Mme Chloé MELCHIOR	HCN	Hépatogastro-entérologie
M. Sébastien MIRANDA	HCN	Médecine Vasculaire
Mr Thomas MOUREZ (<i>détachement</i>)	HCN	Virologie
Mme Muriel QUILLARD	HCN	Biochimie et biologie moléculaire
Mme Laëtitia ROLLIN	HCN	Médecine du Travail
Mme Pascale SAUGIER-VEBER	HCN	Génétique
M. Abdellah TEBANI	HCN	Biochimie et Biologie Moléculaire
Mme Anne-Claire TOBENAS-DUJARDIN	HCN	Anatomie
Mr Julien WILS	HCN	Pharmacologie

PROFESSEUR AGREGE OU CERTIFIE

Mme Noémie MARIE	UFR	Communication
Mr Thierry WABLE	UFR	Communication
Mme Mélanie AUVRAY-HAMEL	UFR	Anglais
Mme Cécile POTTIER-LE GUELLEC	UFR	Anglais

II - PHARMACIE

PROFESSEURS DES UNIVERSITES

Mr Jérémy BELLIEN (PU-PH)	Pharmacologie
Mr Thierry BESSON	Chimie Thérapeutique
Mr Jean COSTENTIN (Professeur émérite)	Pharmacologie
Mme Isabelle DUBUS	Biochimie
Mr Abdelhakim EL OMRI	Pharmacognosie
Mr François ESTOUR	Chimie Organique
Mr Loïc FAVENNEC (PU-PH)	Parasitologie
Mr Jean Pierre GOULLE (Professeur émérite)	Toxicologie
Mme Christelle MONTEIL	Toxicologie
Mme Martine PESTEL-CARON (PU-PH)	Microbiologie
Mr Rémi VARIN (PU-PH)	Pharmacie clinique
Mr Jean-Marie VAUGEOIS	Pharmacologie
Mr Philippe VERITE	Chimie analytique

MAITRES DE CONFERENCES DES UNIVERSITES

Mme Margueritta AL ZALLOUHA	Toxicologie
Mme Cécile BARBOT	Chimie Générale et Minérale
Mr Frédéric BOUNOURE	Pharmacie Galénique
Mr Thomas CASTANHEIRO MATIAS	Chimie Organique
Mr Abdeslam CHAGRAOUI	Physiologie
Mme Camille CHARBONNIER (LE CLEZIO) (MCU-PH)	Statistiques
Mme Elizabeth CHOSSON	Botanique
Mme Marie Catherine CONCE-CHEMTOB	Législation pharmaceutique et économie de la santé
Mme Cécile CORBIERE	Biochimie
Mme Sandrine DAHYOT	Bactériologie
Mme Nathalie DOURMAP	Pharmacologie
Mme Isabelle DUBUC	Pharmacologie
Mr Gilles GARGALA (MCU-PH)	Parasitologie
Mme Nejla EL GHARBI-HAMZA	Chimie analytique
Mr Chervin HASSEL	Virologie
Mme Maryline LECOINTRE	Physiologie

Mme Hong LU	Biologie
Mme Marine MALLETER	Biologie Cellulaire
M. Jérémie MARTINET (MCU-PH)	Immunologie
M. Romy RAZAKANDRAINIBÉ	Parasitologie
Mme Tiphaine ROGEZ-FLORENT	Chimie analytique
Mr Mohamed SKIBA	Pharmacie galénique
Mme Malika SKIBA	Pharmacie galénique

PROFESSEURS ASSOCIES

Mme Cécile GUERARD-DETUNCQ	Pharmacie officinale
Mme Caroline BERTOUX	Pharmacie officinale
M. Damien SALAUZE	Pharmacie industrielle

PAU-PH

M. Mikaël DAOUPHARS	Pharmacie
M. Pierre BOHN	Radiopharmacie

PROFESSEUR CERTIFIE

Mme Mathilde GUERIN	Anglais
----------------------------	---------

ASSISTANTS HOSPITALO-UNIVERSITAIRES

M. Eric BARAT	Pharmacie
M. Guillaume FEUGRAY	Biochimie Générale
M. Henri GONDÉ	Pharmacie
M. Paul BILLOIR	Hématologie
M. Romain LEGUILLON	Pharmacie
M. Thomas DUFLOT	Pharmacologie
Mme Alice MOISAN	Virologie

ATTACHES TEMPORAIRES D'ENSEIGNEMENT ET DE RECHERCHE

Mme Chaïma EZZINE	Pharmacologie
M. Abdelmounaim MOUHAJIR	Informatique Bio-informatique
M. Olivier PERRUCHON	Pharmacognosie
M. Maxime GRAND	Bactériologie

LISTE DES RESPONSABLES DES DISCIPLINES PHARMACEUTIQUES

Mme Cécile BARBOT	Chimie Générale et minérale
Mr Thierry BESSON	Chimie thérapeutique
Mr Abdeslam CHAGRAOUI	Physiologie
Mme Elisabeth CHOSSON	Botanique
Mme Marie-Catherine CONCE-CHEMTOB	Législation et économie de la santé
Mme Isabelle DUBUS	Biochimie
Mr Abdelhakim EL OMRI	Pharmacognosie
Mr François ESTOUR	Chimie organique
Mr Loïc FAVENNEC	Parasitologie
Mme Christelle MONTEIL	Toxicologie
Mme Martine PESTEL-CARON	Microbiologie
Mr Mohamed SKIBA	Pharmacie galénique
Mr Rémi VARIN	Pharmacie clinique
M. Jean-Marie VAUGEOIS	Pharmacologie
Mr Philippe VERITE	Chimie analytique

ENSEIGNANTS MONO-APPARTENANTS

PROFESSEURS

Mr Paul MULDER (phar)	Sciences du Médicament
Mme Su RUAN (med)	Génie Informatique

MAITRES DE CONFERENCES

Mr Sahil ADRIOUCH (med)	Biochimie et biologie moléculaire (Unité Inserm 905)
Mr Jonathan BRETON (med)	Nutrition
Mme Gaëlle BOUGEARD-DENOYELLE (med)	Biochimie et biologie moléculaire (UMR 1079)
Mme Carine CLEREN (med)	Neurosciences (Néovasc)
M. Sylvain FRAINEAU (med)	Physiologie (Inserm U 1096)
Mme Pascaline GAILDRAT (med)	Génétique moléculaire humaine (UMR 1079)
Mme Rachel LETELLIER (med)	Physiologie
Mr Antoine OUVRARD-PASCAUD (med)	Physiologie (Unité Inserm 1076)
Mr Frédéric PASQUET	Sciences du langage, orthophonie
Mme Anne-Sophie PEZZINO	Orthophonie
Mme Christine RONDANINO (med)	Physiologie de la reproduction
Mr Youssan Var TAN	Immunologie
Mme Isabelle TOURNIER (med)	Biochimie (UMR 1079)

DIRECTEUR ADMINISTRATIF : M. Jean-Sébastien VALET

HCN - Hôpital Charles Nicolle

HB - Hôpital de BOIS GUILLAUME

CB - Centre Henri Becquerel

CHS - Centre Hospitalier Spécialisé du Rouvray

CRMPR - Centre Régional de Médecine Physique et de Réadaptation

SJ - Saint Julien Rouen

Table des matières

Abréviations utilisées	1
I. Introduction.....	3
1. Les troubles du comportement alimentaire	3
2. L'hyperphagie boulimique : Définition, Aspects cliniques et biologiques.....	5
3. Comorbidités et complications de l'hyperphagie boulimique.....	10
4. Prise en charge de l'hyperphagie boulimique	15
5. Implication potentielle du microbiote intestinal dans l'hyperphagie boulimique....	24
6. Modèles animaux d'étude de l'hyperphagie boulimique	28
7. Objectifs de l'étude	29
II. Matériel et Méthodes	30
1. Préparation des animaux de l'étude	30
2. Traitement par antibiothérapie	32
3. Cages BioDAQ et évaluation du comportement alimentaire	33
4. Evaluation de la consommation hydrique des animaux	34
5. Recueil des données morphologiques	34
6. Evaluation du comportement addictif (test de préférence au sucrose).....	35
7. Evaluation du comportement anxio-dépressif.....	35
8. Mise à mort des souris.....	37
9. Evaluation de la perméabilité intestinale	37
10. Evaluation de l'efficacité de l'antibiothérapie sur le microbiote intestinal.....	39
11. Extraction d'ARN et RT-qPCR.....	39
12. Analyses statistiques.....	41
13. Analyses du microbiote intestinal chez les patients hyperphages boulimiques	41
III. Résultats.....	45
1. Evaluation de l'impact du traitement par antibiothérapie sur le microbiote	45
2. Comportement alimentaire au cours des périodes de crise (« HFHS »)	46
3. Composition corporelle	49
4. Prise hydrique.....	50
5. Comportement alimentaire en dehors des périodes de crise (« HFHS »)	50
6. Expression de gènes hypothalamiques de régulation du comportement alimentaire	52
7. Test de préférence au sucrose.....	53
8. Evaluation des comportements de type anxio-dépressifs.....	54
9. Perméabilité intestinale	56
10. Composition du microbiote intestinal	57
11. Corrélations entre microbiote intestinal et données cliniques.....	58
IV. Discussion.....	62
V. Conclusion	70
Bibliographie	71
Annexes	77

Abréviations utilisées:

ABA : Activity-Based Anorexia

ADN : Acide Désoxyribonucléique

AMM : Autorisation de Mise sur le Marché

ANOVA : Analysis Of Variance

ARFID : Avoidant Restrictive Food Intake Disorder

ARN : Acide Ribonucléique

ASV : Amplicon Sequence Variant

ATB : Antibiotiques

ATU : Autorisation Temporaire d'Utilisation

BED : Binge Eating Disorder

BLAST : Basic Local Alignment Search Tool

BSQ : Body Scale Questionnaire

CHU : Centre Hospitalier Universitaire

ClpB : Caseinolytic peptidase B

COVID : CoronaVirus Disease

CSO : Centre Spécialisé dans l'Obésité

DPP-4 : Dipeptidyl Peptidase-4

DSM : Diagnostic and Statistical Manual of Mental Disorders

DTT : Dithiothreitol

EDI : Eating Disorder Inventory

EDILS : Eating Disorders Inventory and Longitudinal Study

EMDR : Eye Movement Desensitization and Reprocessing

EXPALI : Système EXPert en ALimentation

FDR : False Discovery Rate

FIB-4 : Fibrosis-4 score

FITC : Fluorescéine Isothiocyanate-5

FLI : Fatty Liver Index

GAPDH : Glyceraldéhyde-3-phosphate Déshydrogénase

GLP-1 : Glucagon-Like Peptide-1

HAD : Hospital Anxiety and Depression Scale

HAS : Haute Autorité de Santé

HBSS : Hank's Balanced Salt Solution

HFHS : High Fat/High Sucrose
IMC : Indice de Masse Corporelle
LPS : Lipopolysaccharides
 α MSH : Alpha-Melanocyte-Stimulating-Hormone
NAFLD : Non Alcoholic Fatty Liver Disease
NCBI : National Center for Biotechnology Information
NOD : Nucleotide-binding Oligomerization Domain proteins
NPY : Neuropeptide Y
PBS : Phosphate-buffered saline
PCR : Polymerase Chain Reaction
POMC : Pro-Opiomélancortine
qPCR : quantitative Polymerase Chain Reaction
QUAVIAM : Questionnaire de Détérioration de la Qualité de Vie dans l'Anorexie Mentale
SCOFF-F : Sick, Control, One, Fat, Food-Version Francaise
SF-36 : The Short Form (36)
TCA : Trouble du Comportement Alimentaire
TCC : Thérapie Cognitivo-Comportementale
TJP-1 : Tight Junction Protein-1
YFAS : Yale Food Addiction Scale
ZO-1 : Zonula Occludens-1

I. Introduction

1. Les troubles du comportement alimentaire :

Les troubles du comportement alimentaire (TCA) sont des pathologies en pleine recrudescence actuellement dans les pays développés, et dont l'incidence a fortement augmenté depuis la pandémie à COVID-19. Ces maladies regroupent l'anorexie mentale, la boulimie, l'hyperphagie boulimique et d'autres troubles moins fréquents (ARFID pour Avoidant Restrictive Food Intake Disorder, sélectivité alimentaire, PICA, mérycisme, etc). Chacun de ces TCA possède une définition stricte répondant à des critères issus de la classification du DSM-5 (Diagnostic and Statistical manual of Mental Disorders).

Les TCA ont des prévalences variables et touchent plus fréquemment les femmes que les hommes. L'anorexie mentale a par exemple une prévalence « vie entière » de 1,4% pour les femmes et de 0,2% pour les hommes, la boulimie une prévalence « vie entière » de 1,9 % chez les femmes et de 0,6 % chez les hommes, l'hyperphagie boulimique une prévalence vie entière de 2,8% chez la femme et de 1% chez l'homme (1).

L'origine des TCA est multifactorielle et implique à la fois des facteurs personnels de vulnérabilité psychologiques, des facteurs génétiques, environnementaux mais également socioculturels (notamment avec l'importance de l'image du corps dans nos sociétés actuelles). Il a récemment été proposé que le microbiote intestinal pourrait jouer un rôle dans l'apparition ou le maintien des TCA, en particulier dans le cas de l'anorexie mentale (2).

Il existe des outils simples permettant de dépister les TCA chez un patient lors d'une consultation en médecine générale ou dans un service non spécialisé en nutrition. Le SCOFF-F, par exemple, est un questionnaire court pour lequel au moins 2 réponses positives suffisent à faire évoquer un TCA chez le patient (3) (Tableau 1).

- 1) Vous faites-vous vomir lorsque vous avez une sensation de trop plein ? Oui Non
 2) Êtes-vous inquiet(e) d'avoir perdu le contrôle des quantités que vous mangez ? Oui Non
 3) Avez-vous récemment perdu plus de 6 kg en moins de 3 mois ? Oui Non
 4) Vous trouvez-vous gros(se) alors même que les autres disent que vous êtes trop mince ? Oui Non
 5) Diriez-vous que la nourriture domine votre vie ? Oui Non

Tableau 1 : **Questionnaire SCOFF-F**. Il est composé de 5 questions, un point étant attribué pour chaque « oui ». Un score supérieur ou égal à 2 doit faire suspecter un trouble du comportement alimentaire.

L'Indice de Masse Corporelle (IMC) est un élément pouvant orienter le diagnostic ; des IMC élevés étant plutôt en faveur d'une hyperphagie boulimique, alors que des IMC bas sont plutôt en faveur d'une anorexie mentale (Figure 1).

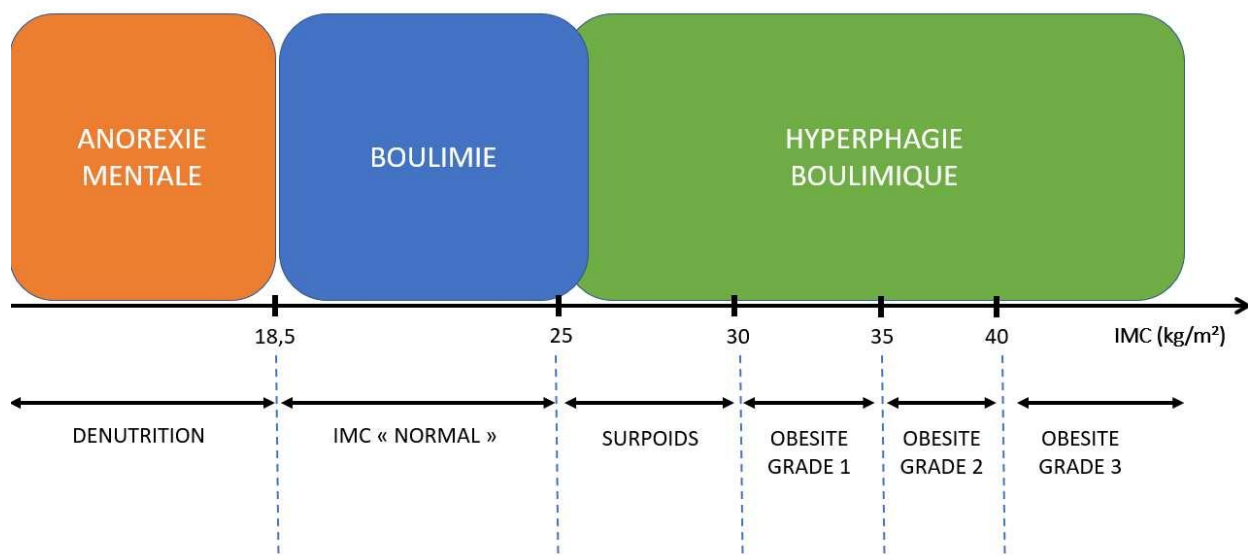


Figure 1 : **Répartition des IMC au sein des différents TCA**. Un IMC bas oriente vers une anorexie mentale, un IMC élevé vers une hyperphagie boulimique. (Source : illustration personnelle)

Il existe également des outils informatiques d'aide au dépistage des TCA, à destination des médecins généralistes, comme l'algorithme EXPALI. Cet algorithme combine le score SCOFF-F et l'IMC pour permettre de classer les patients atteints de TCA dans les différentes catégories « restrictive », « boulimique » et « hyperphagique » (4).

Malgré l'existence de ces outils de dépistage, un examen clinique et biologique reste indispensable pour établir le diagnostic des patients, recueillir la cinétique pondérale, évaluer leur état nutritionnel et rechercher des complications éventuelles pouvant grever le pronostic de ces maladies.

L'évaluation psychiatrique est également indispensable dans le cas des TCA. Ces troubles sont en effet fréquemment associés à des conduites addictives (alcool, tabac, médicaments psychotropes), ou encore à des pathologies psychiatriques anxiodépressives (syndrome dépressif, trouble anxieux généralisé, trouble obsessionnel-compulsif, suicide, automutilation...). La recherche de distorsions cognitives est également essentielle, celle-ci devant évaluer la prise de conscience du patient de la présence d'un trouble, la présence de croyances erronées sur les aliments, un état de dysmorphophobie (perturbation de l'image du corps) ou encore des préoccupations excessives autour de l'alimentation et du poids.

Les approches psychothérapeutiques sont un élément central de la prise en charge des patients avec TCA. Il est également important de prendre en charge de manière médicamenteuse les comorbidités psychiatriques, à l'aide d'antidépresseurs ou d'antipsychotiques, selon les profils de patient. Malgré tout, la prise en charge thérapeutique actuelle ne permet pas d'obtenir une excellente réponse de la part des patients atteints de TCA. En effet les traitements actuels ont une efficacité limitée, avec un taux de rechute de 30 à 40% des TCA à 10 ans (5). Ceci peut être en partie expliqué par l'absence de prise en compte de facteurs biologiques dans la physiopathologie des TCA.

2. L'hyperphagie boulimique : Définition, Aspects cliniques et biologiques :

L'hyperphagie boulimique, également appelée « binge-eating disorder » (ou BED), est un trouble du comportement alimentaire qui se caractérise par la survenue d'épisodes récurrents de crises (appelés « accès boulimiques ») durant lesquelles les patients ingèrent une quantité importante de nourriture dans un temps restreint. Ceci est associé à un sentiment de perte de contrôle pouvant amener les patients à réguler à la baisse les apports alimentaires entre les crises, mais sans recours à des comportements à visée compensatoire inappropriés sur le long terme (prise de laxatifs ou de diurétiques, vomissements provoqués, pratique d'une activité physique excessive), ce qui la distingue de la boulimie.

L'hyperphagie boulimique répond à des critères diagnostiques précis définis par le DSM-5 (Tableau 2). Ainsi, en plus des critères précédemment cités, le diagnostic de l'hyperphagie boulimique nécessite la présence d'au moins trois des caractéristiques suivantes : la tachyphagie (ingestion rapide des aliments), l'absence de sensation de faim lors des crises, l'isolement pour réaliser ces crises, l'association de sentiments de culpabilité et de honte après les crises, ou encore une sensation pénible de distension abdominale lors de la réalisation de ces crises.

Plusieurs niveaux de gravité ont été établis dans l'hyperphagie boulimique, en fonction du nombre de crises réalisés par semaine (Tableau 2).

La durée des épisodes de crise ne dépasse généralement pas deux heures, avec une moyenne d'environ 40 minutes par crise (6). Il semble d'ailleurs que la durée des épisodes puisse prédire la sévérité de certains symptômes observés dans cette pathologie. En effet, des études ont montré que des épisodes d'une durée inférieure à 2 heures étaient associés à des symptômes dépressifs plus marqués et à une diminution plus importante de l'estime de soi, comparativement à des crises dont la durée était supérieure à 2 heures (7).

Comme cité précédemment, la prévalence vie entière de l'hyperphagie boulimique est de 2,8% chez la femme et de 1% chez l'homme (1). Il existe une contribution génétique dans cette pathologie, dont l'hérédité familiale est estimée à 50 %. Cela explique en partie l'agrégation de cas familiaux observée dans la population générale (8).

Cette constatation amène également à prendre en compte la dynamique familiale dans l'étude de cette pathologie.

Les patients souffrant d'hyperphagie boulimique sont fortement stigmatisés par la population générale, attribuant ce TCA, à tort, à un manque d'autodiscipline et à une volonté délibérée du patient de réaliser des crises hyperphagiques, ignorant ainsi les nombreux facteurs physiopathologiques, psychologiques et environnementaux qui contribuent à son développement (9). L'obésité qui se surajoute fréquemment dans cette pathologie a tendance également à amplifier ce phénomène.

Cette stigmatisation pose un réel obstacle à la reconnaissance et à la prise en charge appropriée de cette maladie, tout en exacerbant les difficultés sociales rencontrées par les personnes qui en souffrent.

A	<p>Survenue récurrente de crise de boulimie (binge eating), répondant aux deux caractéristiques suivantes :</p> <ul style="list-style-type: none"> • Absorption, en une période de temps limitée (p. ex., moins de 2 heures), d'une quantité de nourriture largement supérieure à ce que la plupart des personnes absorberaient en une période de temps similaire et dans les mêmes circonstances • Sentiment d'une perte de contrôle sur le comportement alimentaire pendant la crise de boulimie (p. ex., sentiment de ne pas pouvoir s'arrêter de manger ou de ne pas pouvoir contrôler ce que l'on mange ou la quantité que l'on mange)
B.	<p>Les crises de boulimie sont associées à trois des caractéristiques suivantes (ou plus) :</p> <ul style="list-style-type: none"> • Manger beaucoup plus rapidement que la normale. • Manger jusqu'à éprouver une sensation pénible de distension abdominale. • Manger de grandes quantités de nourritures en l'absence d'une sensation physique de faim. • Manger seul parce que l'on est gêné de la quantité de nourriture que l'on absorbe. • Se sentir dégoûté de soi-même, déprimé ou très coupable après avoir mangé.
C.	Le comportement boulimique est source d'une souffrance marquée.
D.	Le comportement boulimique survient, en moyenne, au moins 1 jours par semaine pendant 6 mois.
E.	Le comportement boulimique n'est pas associé au recours régulier à des comportements compensatoires inappropriés (p. ex., vomissements ou prise de purgatifs, jeûne, exercice physique excessif) et ne survient pas au cours d'une anorexie mentale ou d'une boulimie.
Le niveau de gravité peut être déterminé afin de refléter les autres symptômes et le degré d'incapacité fonctionnelle.	
Léger	1-3 accès hyperphagiques par semaine
Moyen	4-7 accès hyperphagiques par semaine.
Grave	8-13 accès hyperphagiques par semaine
Extrême	≥ 14 accès hyperphagiques par semaine

Tableau 2 : **Critères diagnostiques du DSM-5 de l'hyperphagie boulimique (Binge-Eating Disorder)**. A la différence de la boulimie, l'hyperphagie boulimique n'est pas associée à des comportements compensatoires inappropriés.

Les symptômes fréquemment retrouvés chez ces patients sont donc le sentiment de perte de contrôle alimentaire, la recherche de nourriture en l'absence de faim, la réalisation de crises en réponse à des affects négatifs ou dans un objectif de récompense, mais aussi le stockage ou la dissimulation de nourriture, une préférence pour les aliments riches en matières grasses et en sucre, la présence d'un indice de masse corporelle (IMC) en général supérieur à la normale, une insatisfaction corporelle ou la culpabilité post-crise.

La perte de contrôle alimentaire est d'ailleurs en partie liée à une impulsivité plus prononcée chez ces individus, probablement en raison d'un dysfonctionnement du cortex préfrontal qui semble limiter son activation lorsqu'une réponse inhibitrice à des stimuli alimentaires est nécessaire. Cependant, cette diminution d'activité apparaît comme potentiellement réversible après traitement en psychothérapie (10).

En outre, l'existence chez ces patients de préoccupations excessives vis-à-vis de la nourriture, associées à des épisodes compulsifs déclenchés par des émotions et une préférence plus prononcée envers les aliments riches en matières grasses et en sucre, démontrent une sensibilité accrue aux aspects hédoniques de l'alimentation dans le contexte de l'hyperphagie boulimique (11).

Afin d'aider au mieux les cliniciens à identifier les aspects psychologiques pouvant être rencontrés chez ces patients présentant un TCA, un outil simple appelé score EDI-2 (Eating Disorder Inventory-2) est disponible. Il se compose de 11 sous-échelles, chacune destinée à évaluer des aspects spécifiques tels que le contrôle des impulsions, l'insatisfaction corporelle, l'insécurité sur le plan social, la méfiance dans les relations interpersonnelles, la tendance au perfectionnisme, ou encore la peur de la maturité, la conscience intéroceptive (nécessaire pour appréhender ses états émotionnels), le désir de minceur, le sentiment d'inefficacité et l'ascétisme (Annexe 1).

De même, la perception du corps et les inquiétudes qui en découlent peuvent être évaluées à l'aide du BSQ (Body Shape Questionnaire). Ce questionnaire prend en compte des aspects tels que l'évitement social lié au corps, l'insatisfaction corporelle, l'adoption de comportements visant à atténuer cette insatisfaction et à contrôler le poids.

L'hyperphagie boulimique présente des similitudes tant au niveau clinique que biologique avec le mécanisme de l'addiction. Cette ressemblance a engendré des discussions sur la frontière conceptuelle entre l'hyperphagie boulimique et les schémas comportementaux associés à

l'addiction alimentaire. Certains chercheurs vont d'ailleurs jusqu'à envisager l'addiction alimentaire comme une manifestation plus sévère et intriquée avec l'hyperphagie boulimique. En effet, lors de l'examen des mécanismes moléculaires sous-jacents à la symptomatologie de ce TCA, nous constatons des altérations au niveau du circuit de la récompense. Plusieurs médiateurs de ce circuit sont activés à différents stades de préparation à une crise hyperphagique :

- Une plus grande réactivité du cortex orbitofrontal médian en réponse à différents stimuli alimentaires, révélant une sensibilité accrue à la récompense (12).
- Une suractivation de plusieurs zones cérébrales telles que l'amygdale ou le striatum ventral par rapport à des sujets obèses non hyperphages, suggérant une plus grande sensibilité motivationnelle aux signaux alimentaires appétissants (13).
- Une communication neuronale amplifiée entre le striatum ventral et un réseau neuronal étendu impliqué dans la planification des récompenses et des actions, comparativement aux sujets témoins de poids similaire, favorisant ainsi la progression du message neuronal conduisant à l'exécution de la crise hyperphagique.

Cette hyperréactivité liée à la récompense est également étayée par l'observation d'une augmentation significative du niveau de dopamine extracellulaire dans le noyau accumbens en réponse à une stimulation alimentaire, comparativement à des individus non atteints d'hyperphagie boulimique (14). De plus, des polymorphismes génétiques spécifiques du récepteur dopaminergique D2 ont été identifiées chez ces patients, différents de ceux observées chez des patients obèses sans hyperphagie boulimique (15).

Par ailleurs, ces voies dopaminergiques sont altérées en réponse à la consommation fréquente d'aliments très appétissants ou à la contrainte due aux restrictions périodiques d'accès à ces aliments, des schémas de fonctionnement observés classiquement dans l'hyperphagie boulimique. Cela aboutit souvent à une augmentation de la prise alimentaire pour maintenir une stimulation adéquate du circuit de la récompense.

Ces éléments expliquent ainsi le pourcentage non négligeable d'adultes en situation d'obésité qui, lorsque soumis au test YFAS (Yale Food Addiction Scale) pour dépister une éventuelle addiction alimentaire, s'avèrent également répondre aux critères définissant l'hyperphagie boulimique dans plus de 50 % des cas (16).

Les recherches sur les mécanismes sous-tendant l'hyperphagie boulimique ont également mis en lumière diverses altérations fonctionnelles en dehors du circuit de la récompense.

Des anomalies de l'activité cérébrale, mesurée par électroencéphalogramme, ont par exemple été observées chez les individus souffrant d'hyperphagie boulimique. Certaines études ont ainsi révélé une augmentation de l'activité électrique de la bande de fréquence « bêta » au niveau des régions frontales et centrales du cerveau, que ce soit au repos ou en présence de signaux alimentaires. Il est essentiel de noter que cette augmentation de l'activité « bêta » est souvent associée à des problèmes de régulation des impulsions (comme ceux rencontrés au cours des addictions), mais également à des états de stress et d'anxiété.

Par ailleurs, il a été constaté une corrélation positive entre cette activité « bêta » accrue et l'intensité de la symptomatologie de l'hyperphagie boulimique, suggérant qu'une augmentation de l'activité « bêta » pourrait être liée à la présence et à la sévérité des symptômes dans cette pathologie. Ainsi, cette découverte pourrait constituer l'une des voies par lesquelles se développent et persistent les symptômes de désinhibition caractéristiques de l'hyperphagie boulimique (17).

Cependant, malgré ces avancées, il reste crucial de poursuivre les investigations pour mieux appréhender ces mécanismes de pathogénèse et ainsi contribuer à une meilleure compréhension de l'hyperphagie boulimique tout en limitant ses complications. D'autres facteurs biologiques méritent également d'être explorés, comme par exemple le microbiote intestinal.

3. Comorbidités et complications de l'hyperphagie boulimique :

Comme pour les autres TCA, l'hyperphagie boulimique est associée à des comorbidités comme des troubles de l'humeur (45% des cas), des troubles anxieux (33% des cas), l'utilisation abusive de substances (25% des cas), et des troubles du déficit de l'attention avec hyperactivité (TDAH) ou des troubles de la personnalité (10% des cas), qui peuvent préexister ou apparaître au cours de l'évolution de la maladie. Le clinicien peut par exemple s'appuyer sur différents scores pour les identifier, comme le score HAD (Hospital Anxiety and Depression Scale), utilisé afin de dépister les troubles anxieux et dépressif à partir de 14 items cotés de 0 à 3.

Les patients atteints d'hyperphagie boulimique rapportent fréquemment des symptômes d'ordre gastro-intestinaux (troubles du transit, nausées, dyspepsie). A ce titre, une revue récente de la littérature s'est intéressée à la question et a pu mettre en évidence une augmentation de la prévalence des troubles fonctionnels intestinaux et plus particulièrement du syndrome de

l'intestin irritable et de la dyspepsie fonctionnelle chez les patients souffrant d'hyperphagie boulimique (18).

De même, ces individus présentent régulièrement des carences en micronutriments, notamment en vitamine D et en sélénium. Une attention particulière doit être portée aux femmes en âge de procréer, car nous observons une diminution significative des apports en fer et en folate par rapport aux recommandations en population générale. Les apports en sel ont quant à eux tendance à dépasser les recommandations au sein de cette population (19).

De façon logique, l'hyperphagie boulimique constitue un facteur de risque important d'obésité (20). Cet état est en partie lié à un apport énergétique total journalier lors des épisodes de crise et en dehors de ces épisodes en moyenne plus élevé, ainsi qu'à une consommation bien supérieure aux recommandations en matière d'acides gras saturés, en particulier chez la femme (21). En revanche, les acides gras riches en oméga-3 ont tendance à être sous-consommés dans cette population (19).

Il apparait donc crucial de ne pas négliger les nombreuses complications potentiellement liées à l'obésité, qui se manifestent par conséquent de manière plus fréquente chez les personnes atteintes d'hyperphagie boulimique. Ainsi, en présence d'une obésité chez un patient hyperphage boulimique, il est nécessaire de :

- Dépister un diabète de type 2 par réalisation d'une glycémie à jeun tous les trois ans, et tous les ans en cas de pré-diabète.
- Rechercher une hypertension artérielle à chaque consultation, en utilisant des brassards adaptés à la morphologie du patient.

En cas de doute, une confirmation doit être recherchée par le biais d'une mesure ambulatoire de la pression artérielle ou d'une automesure tensionnelle, en fonction des ressources disponibles.

- Détecter une stéatopathie métabolique, cette dernière pouvant évoluer vers des stades plus avancés tels que la fibrose hépatique et même le carcinome hépatocellulaire.

Plusieurs méthodes de dépistage sont disponibles, parmi lesquelles l'échographie hépatique et les scores de dépistage comme le FLI (Fatty Liver Index), qui englobe divers biomarqueurs hépatiques avec une sensibilité élevée.

En cas de stéatose échographique associée à des paramètres hépatiques biologiques pouvant être dans les normes, une évaluation de la fibrose est préconisée, à l'aide du *NAFLD Fibrosis Score* ou du *Fibrosis-4 index (FIB-4)*. Si les valeurs obtenues

dépassement des seuils prédéterminés (*NAFLD Fibrosis Score* > -1,455 ou *FIB-4* > 1,30), une élastométrie est recommandée pour quantifier le degré de fibrose.

- Identifier un syndrome d'apnée du sommeil, dont la prévalence grimpe de 12 % dans la population générale à 32 % chez les personnes obèses et 60 % en cas d'obésité sévère. Pour le dépister, des scores comme le STOP-BANG et d'Epworth sont utiles. Le diagnostic formel exige une polygraphie ventilatoire, recommandée par la Haute Autorité de Santé (HAS) en cas d'IMC ≥ 35 , ou d'IMC ≥ 30 avec des signes cliniques évocateurs.
- S'intéresser au syndrome d'Obésité-Hypoventilation, souvent négligé et pourtant fréquent. Son identification repose sur l'analyse des gaz du sang artériels chez les individus ayant un IMC ≥ 35 , ou un IMC ≥ 30 avec une saturation en oxygène inférieure à 94 % ou présentant un syndrome restrictif (Capacité Pulmonaire Totale <85 %).
- Explorer une hypercholestérolémie, les atteintes articulaires (gonarthrose, arthrose digitale, lombalgies) qui peuvent entraîner des limitations fonctionnelles majeures, les problèmes bucco-dentaires, les maladies rénales chroniques et certains cancers, dont la prévalence est augmentée en cas d'obésité.

Il est d'ailleurs important de signaler que les dernières recommandations concernant l'obésité, émises récemment par la HAS, ont établi trois niveaux d'intervention en fonction des profils de patients. Dans ce contexte, la présence d'une hyperphagie boulimique conduit directement vers le niveau d'intervention le plus élevé, impliquant une orientation vers un centre spécialisé dans la gestion de l'obésité (CSO).

L'évaluation des répercussions de l'hyperphagie boulimique sur la qualité de vie ne doit pas non plus être négligée, puisqu'elle a un impact fort sur le processus de guérison, le vécu de la maladie, ou encore les interactions sociales. Il s'agit là donc d'un aspect à aborder lors de chaque consultation. Pour l'appréhender, plusieurs scores peuvent être utilisés.

Le SF-36, largement utilisé dans diverses pathologies médicales, se compose de plusieurs sous-scores évaluant la perception de l'état de santé, allant de 0 (représentant une mauvaise perception) à 100 (représentant une très bonne perception). Il se penche spécifiquement sur des aspects cruciaux de la qualité de vie, tels que la santé mentale, le fonctionnement social, la santé générale, la douleur et le fonctionnement physique (Tableau 3).

Sous-score	Domaine évalué
VT (Vitality)	Énergie, fatigue et vitalité
PF (Physical functioning)	Activité physique
BP (Bodily pain)	Niveau de douleur physique corporelle
RP (Role physical)	Limitations dues aux problèmes physiques
RE (Role emotional)	Limitations dues aux problèmes émotionnels
MH (Mental Health)	Bien-être émotionnel et psychologique
SF (Social Functioning)	Activités sociales et vie sociale
GH (General Health)	Perception générale de l'état de santé
HC (Health Change)	Perception de modification de l'état de santé
MCS (Mental component summary)	Résumé des composantes mentales
PCS (Physical component summary)	Résumé des composantes physiques

Tableau 3 : **Sous-scores du questionnaire SF36 (évaluation de la qualité de vie)**. Les 11 sous-scores repérés ici par des abréviations permettent d'aborder les nombreux aspects à considérer pour évaluer au mieux la qualité de vie.

Par ailleurs, le score QUAVIAM (Questionnaire de Détérioration de la Qualité de Vie dans l'Anorexie Mentale), initialement conçu pour l'anorexie mentale, se révèle particulièrement pertinent dans le contexte de l'hyperphagie boulimique (Tableau 4). Il permet d'évaluer le retentissement sur la qualité de vie en se concentrant spécifiquement sur la présence d'un trouble du comportement alimentaire. Un score QUAVIAM haut reflète une altération de la qualité de vie.

Questionnaire de Détérioration de la Qualité de Vie dans l'anorexie mentale QUAVIAM	
Répondez comme cela vous vient, sans chercher à savoir pourquoi.	
L'échelle va de 0 à 10 0 = je n'ai aucun problème ; 10 = j'ai vraiment beaucoup de problèmes	
Votre âge : Votre taille: Votre poids:	
1.	En ce moment, comment vous sentez-vous en termes de fatigue ? (0 = pas de fatigue ; 10 = fatigue énorme)
2.	Par rapport à il y a 2 ou 3 mois, comment est votre niveau de fatigue actuel ? (0 = plus du tout ; 10 = vraiment pire)
3.	Comment évaluez-vous votre capacité à effectuer des activités physiques comme le travail ou les sorties ? (0 = très bonne ; 10 = très mauvaise)
4.	Comment percevez-vous votre bien-être général en ce moment ? (0 = très bon, je n'ai pas froid du tout ; 10 = j'ai toujours froid)
5.	Comment jugez-vous votre état de santé physique actuel ? (0 = très bon ; 10 = très mauvais)
6.	Avez-vous renoncé à certaines activités récemment en raison de votre état physique ? (0 = non ; 10 = j'ai renoncé à tout)
7.	Est-ce que votre problème alimentaire a des effets sur votre peau, cheveux et mains ? (0 = pas du tout ; 10 = énormément)
8.	Comment vous sentez-vous par rapport à votre avenir immédiat ? (0 = très positif ; 10 = très négatif)
9.	Vous identifiez-vous avec l'affirmation "j'ai le sentiment que tout m'échappe" ? (0 = pas du tout ; 10 = tout à fait vrai)
10.	Comment jugez-vous votre aptitude à interagir avec les autres en ce moment ? (0 = très bonne ; 10 = incapable)
11.	Comment évaluez-vous votre capacité à vous détendre en ce moment ? (0 = très bonne ; 10 = incapable)
12.	Quel est votre niveau d'anxiété actuel ? (0 = aucun ; 10 = très fort)
13.	Comment percevez-vous votre niveau de sérénité en ce moment ? (0 = très bon, aucune inquiétude ; 10 = grande anxiété)
14.	Vous sentez-vous dépressif/ve en ce moment ? (0 = pas du tout ; 10 = très dépressif)
15.	Avez-vous un sentiment de découragement ? (0 = j'ai confiance en l'avenir ; 10 = très grand découragement)
16.	Croyez-vous pouvoir surmonter vos difficultés ? (0 = oui, j'avance bien ; 10 = non, sentiment d'impuissance totale)
17.	Comment percevez-vous le jugement des autres envers vous ? (0 = pas de culpabilité ; 10 = très coupable)
18.	Comment évaluez-vous votre capacité à vous libérer de certaines préoccupations ? (0 = je cherche à me faire du bien ; 10 = je retourne le mal contre moi)
19.	Comment vous sentez-vous par rapport à votre guérison actuelle ? (0 = je vais y arriver ; 10 = je n'y crois pas du tout)
20.	Comment jugez-vous votre relation avec les collègues ou camarades ? (0 = très bonne ; 10 = très mauvaise)
21.	Est-ce que votre problème alimentaire vous isole des autres ? (0 = non ; 10 = énormément)
22.	Comment évaluez-vous votre capacité à manger avec des amis ? (0 = très bonne ; 10 = impossible)
23.	Comment jugez-vous la difficulté à accomplir votre travail actuellement ? (0 = très facile ; 10 = très difficile)
24.	Comment percevez-vous les regards des autres quand vous mangez ? (0 = très agréable ; 10 = angoissant)
25.	Quelle est votre souffrance morale actuelle ? (0 = aucune ; 10 = grande souffrance)
26.	Avez-vous modifié votre traitement médicamenteux (anxiolytiques, antidépresseurs) récemment ? (0 = pas de changement ; 10 = augmentation significative)
27.	Comment évaluez-vous la qualité de votre sommeil en ce moment ? (0 = parfait, je dors bien ; 10 = insomnie permanente)
28.	Comment jugez-vous votre mémoire et votre concentration actuelles ? (0 = très bonne ; 10 = j'oublie tout)
29.	Comment estimez-vous votre estime de vous-même ? (0 = tout à fait ; 10 = aucune estime de moi)
30.	Comment évaluez-vous votre authenticité actuelle ? (0 = je peux tout à fait ; 10 = impossible de lâcher prise)
31.	Comment percevez-vous votre confiance en vous-même ? (0 = j'ai confiance ; 10 = aucune confiance)
32.	Comment jugez-vous votre confiance envers les autres ? (0 = confiance totale ; 10 = aucune confiance)
33.	Comment vivez-vous vos émotions actuelles ? (0 = sensible ; 10 = insensible)
34.	Comment est votre envie de sortir, danser, voir des gens ? (0 = j'adore ; 10 = nulle, impossible)
35.	Comment ressentez-vous votre envie de vous distraire, lire, jouer ? (0 = très forte ; 10 = nulle)
36.	Comment jugez-vous votre plaisir à prendre soin de vous-même ? (0 = très fort ; 10 = nul)
37.	Comment est votre relation avec votre mère ou père ? (0 = très bonne ; 10 = très mauvaise)
38.	Comment évaluez-vous votre relation avec vos frères et sœurs ? (0 = très bonne ; 10 = très mauvaise ou pas de frères et sœurs)
39.	Comment jugez-vous votre relation avec votre ami, petit copain, mari ? (0 = très bonne ; 10 = très mauvaise ou pas de relation)
40.	Comment est votre relation avec vos amis, copines, copains ? (0 = très bonne ; 10 = très mauvaise ou pas de relation)
41.	Comment ressentez-vous votre difficulté à manger avec votre famille ? (0 = nulle, je peux ; 10 = énorme, impossible)
42.	Comment jugez-vous votre capacité à vous faire plaisir ? (0 = très forte ; 10 = nulle)
43.	Comment évaluez-vous votre capacité à vous acheter quelque chose pour vous-même ? (0 = très bonne ; 10 = nulle)
44.	Comment perçoit-vous votre capacité à manger ce que vous voulez ? (0 = je mange ce que j'aime ; 10 = je ne peux pas)
45.	Comment évaluez-vous votre performance au travail ? (0 = très bonne ; 10 = nulle, inefficace)
46.	Comment jugez-vous votre attitude envers votre corps ? (0 = j'aime mon corps ; 10 = mon corps me dégoûte)
47.	Comment ressentez-vous le regard des autres lorsque vous mangez ? (0 = agréable ; 10 = angoissant)
48.	Est-ce que vous vous comparez souvent aux autres ? (0 = pas du tout ; 10 = beaucoup)
49.	Avez-vous un besoin de perfectionnisme ? (0 = bien amélioré ; 10 = très fort)
50.	Avez-vous été physiquement hyperactif/ve récemment ? (0 = non ; 10 = très hyperactif/ve)
51.	Comment percevez-vous votre capacité à manger selon vos besoins actuellement ? (0 = facile ; 10 = impossible)
52.	Comment évaluez-vous votre attitude envers l'ajout de matières grasses dans votre alimentation ? (0 = aucun souci ; 10 = je ne peux pas)
53.	Comment jugez-vous votre consommation d'aliments sucrés actuellement ? (0 = pas de problème ; 10 = je ne peux pas)
54.	Avez-vous un besoin de contrôle fort en ce moment ? (0 = lâche prise ; 10 = besoin de tout contrôler)
55.	Comment percevez-vous les regards des autres lorsque vous mangez ? (0 = amicaux ; 10 = négatifs et inquisiteurs)
56.	Comment ressentez-vous votre sentiment d'impuissance face aux crises de boulimie ? (0 = pas de crises ; 10 = crises fréquentes et débilatantes)
57.	Avez-vous eu vos règles régulièrement ces trois derniers mois ? (0 = chaque mois ; 10 = absence de règles)
58.	Comment jugez-vous votre capacité à réagir positivement à l'imprévu ? (0 = très bonne ; 10 = nulle)
59.	Comment vivez-vous les conflits avec les autres concernant la nourriture ? (0 = pas de conflits ; 10 = conflits fréquents)
60.	Comment percevez-vous le dégoût de votre corps ? (0 = nul, j'aime bien mon corps ; 10 = dégoût total)
61.	Comment évaluez-vous vos troubles obsessionnels compulsifs (TOC) ? (0 = aucun TOC ; 10 = présence significative de TOC)
Total (ne pas compter, nous le ferons)	

Tableau 4 : **Score QUAVIAM d'évaluation de la qualité de vie.** Développé initialement pour l'anorexie mentale, il apparaît utile pour l'ensemble des TCA. Plus le score est haut, plus la qualité de vie est altérée.

4. Prise en charge de l'hyperphagie boulimique :

La prise en charge médicale de l'hyperphagie boulimique (Figure 2) repose en grande partie sur des approches non médicamenteuses (en particulier la psychothérapie) et sur le traitement des complications de l'obésité associées à ce trouble du comportement alimentaire (diabète, hypercholestérolémie, hypertension artérielle) (22). Quelques thérapeutiques médicamenteuses présentent par ailleurs un intérêt dans cette pathologie.

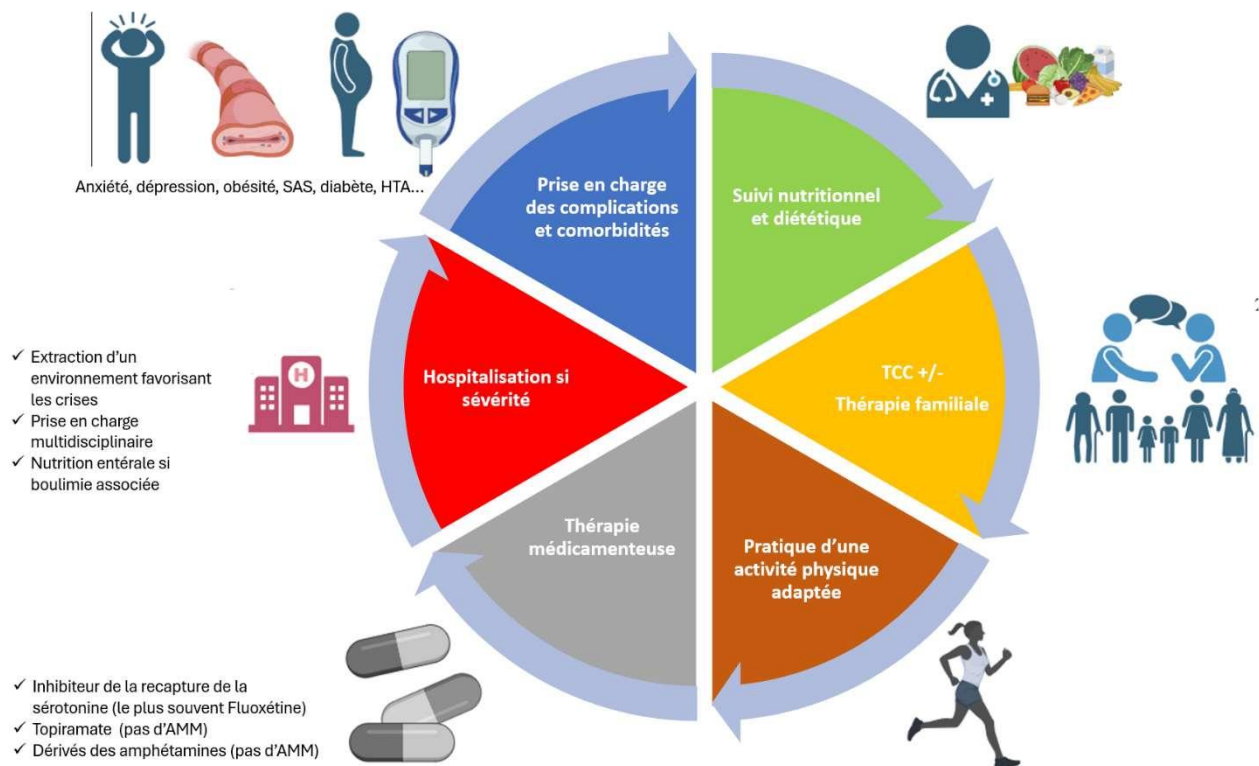


Figure 2 : **Eléments de la prise en charge d'un patient présentant une hyperphagie boulimique.** La prise en charge de l'hyperphagie boulimique est pluridisciplinaire et couvre différents aspects. (Source : illustration personnelle)

Tout d'abord, il est essentiel d'assurer un suivi multidisciplinaire pour tout patient souffrant de ce TCA. Ce suivi devrait impliquer un médecin nutritionniste pour évaluer notamment l'impact de la pathologie sur la santé globale, un diététicien pour guider le patient vers un équilibre alimentaire approprié permettant de réduire la fréquence des crises, et un psychologue en raison de l'importance de la composante émotionnelle et thymique dans cette pathologie.

Psychothérapies :

Les approches psychothérapeutiques constituent aujourd'hui l'élément essentiel et indispensable à mettre en œuvre dans le traitement de l'hyperphagie boulimique.

La thérapie cognitivo-comportementale (TCC) est la plus utilisée aujourd'hui, car elle a démontré son efficacité pour améliorer les symptômes de l'hyperphagie boulimique.

Son fonctionnement est basé sur l'identification des cognitions, des sentiments et des émotions en lien avec l'alimentation, ainsi que des comportements dysfonctionnels découlant de ces pensées. Tout ceci est bien résumé dans le modèle du traitement de l'information de Beck, qui est facilement adaptable à l'hyperphagie boulimique.

Ainsi, le sujet atteint de ce trouble du comportement alimentaire active un schéma cognitif dysfonctionnel en réponse à une situation de vie, entraînant des distorsions cognitives. Ceci est à l'origine d'un traitement faussé de l'information, amenant à des pensées automatiques négatives, et contribuant alors aux symptômes comportementaux sur le plan alimentaire ainsi qu'aux symptômes émotionnels amenant aux crises (Figure 3).

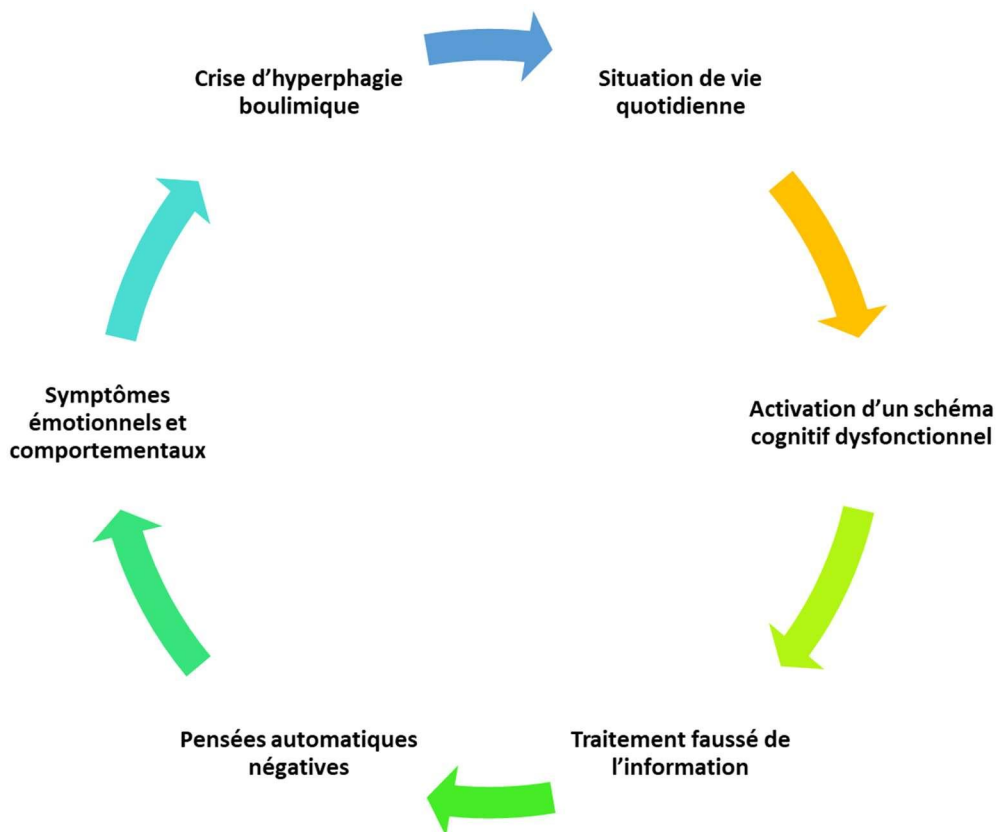


Figure 3 : **Modèle du traitement de l'information de Beck.** Ce modèle décrit les étapes amenant à la crise d'hyperphagie boulimique à partir d'une situation de la vie quotidienne. (Source : illustration personnelle)

Le patient, qui est l'acteur principal de sa prise en charge, travaille alors en collaboration avec le thérapeute pour identifier ces cognitions dysfonctionnelles et les liens entre les pensées, les émotions et les comportements délétères. Par la suite, des schémas différents basés sur des pensées alternatives sont proposés, ce qui permet une restructuration cognitive amenant à des comportements alimentaires plus « normalisés » et apaisés. Toutefois, cela nécessite que le patient puisse trouver le moyen d'utiliser ces nouveaux schémas de pensée sans que les anciens ne reprennent le dessus.

Plusieurs outils et méthodes sont utilisés lors de ces séances de TCC. Par exemple, « les cinq colonnes de Beck » est un support souvent employé pour identifier les pensées automatiques négatives (colonne 2) associées à des situations à risque de comportement alimentaire inadapté (colonne 1) ainsi que les émotions associées (colonne 3), et pour proposer une pensée alternative (colonne 4) avant d'évaluer l'efficacité de cette dernière sur le plan émotionnel (colonne 5).

De bons résultats ont pu être observés avec la TCC, notamment des améliorations significatives et durables des épisodes de crise boulimique, ainsi que sur les symptômes anxieux et dépressifs souvent comorbides, tout en permettant aux patients de se stabiliser sur le plan pondéral (23).

D'autres thérapies sont parfois utilisées, telles que les thérapies interpersonnelles ou encore la thérapie familiale. Cette dernière présente un intérêt certain lorsque des dysfonctionnements familiaux entraînent des situations déclenchant les crises d'hyperphagie boulimique. Elle permet d'aborder les ressentis et les « non-dits » qui peuvent interférer avec la prise en charge thérapeutique et être propices à la survenue de crises. En outre, la thérapie familiale offre une opportunité d'échanger sur d'éventuels antécédents traumatiques survenus au sein de la sphère familiale. Cette approche permet *in fine* le développement d'un environnement familial plus favorable à la gestion de l'hyperphagie boulimique.

Ces différentes psychothérapies peuvent être mises en œuvre en milieu ambulatoire, mais aussi dans le cadre de programmes plus complets, notamment au sein d'hospitalisations de jour. Toutefois, il est primordial de consulter des professionnels formés à ces approches spécifiques.

L'activité physique adaptée :

En complément des approches thérapeutiques précédemment évoquées, la pratique d'une activité physique adaptée s'avère particulièrement bénéfique pour une population souvent sédentaire. Outre ses effets bien connus sur la santé cardiovasculaire et la prévention de certains

cancers, l'activité physique agit de manière positive sur les symptômes anxieux et dépressifs qui favorisent les comportements alimentaires inadaptés, mais également sur les crises, en réduisant leur fréquence. Des études suggèrent en effet une amélioration de la symptomatologie caractéristique de l'hyperphagie boulimique lors de la pratique d'un programme d'activité physique adaptée sur le long terme (entre trois et six mois) (24).

De plus, l'activité physique peut contribuer à initier et à maintenir une perte de poids ciblée sur la masse grasse chez les patients souffrant d'obésité, complication classique de l'hyperphagie boulimique. Elle permet également d'améliorer certaines comorbidités associées à l'obésité, comme une meilleure régulation glycémique en cas de diabète.

Il n'existe pas de recommandations claires quant au type et à la durée idéale de l'activité physique à pratiquer pour être le plus efficace sur la réduction des symptômes de l'hyperphagie boulimique. Néanmoins, il est tout à fait concevable qu'un effet bénéfique se manifeste dès l'initiation de la moindre activité.

Afin de guider les patients vers un programme personnalisé, de nombreuses structures, telles que Vital'Action dans la métropole de Rouen, possèdent des éducateurs en activité physique adaptée diplômés d'État mettant en relation les patients avec des structures sportives agréées, en accord avec les besoins et les envies de ce dernier.

Des programmes d'activité physique adaptée en groupe sur plusieurs semaines permettent également d'initier et de susciter l'envie et le plaisir de la pratique, tout en réduisant les arrêts prématurés par découragement. Nous pouvons citer à titre d'exemple dans la région le « Traitement Ambulatoire Pluridisciplinaire » dédié à la reprise d'une activité physique adaptée au sein du CSO du CHU de Bois Guillaume, ou encore le programme d'hospitalisation de jour au sein de l'hôpital de la Croix-Rouge Française.

Les traitements médicamenteux :

Il est parfois nécessaire d'associer un traitement médicamenteux aux différentes composantes thérapeutiques précédemment citées. À ce jour, seuls quelques traitements ont réussi à démontrer leur efficacité dans l'hyperphagie boulimique.

En France, une approche thérapeutique courante implique l'utilisation d'inhibiteurs sélectifs de la recapture de la sérotonine, en particulier la Fluoxétine.

La Fluoxétine s'est avérée avoir un impact significatif en réduisant la fréquence des crises compulsives associées à l'hyperphagie boulimique. Cette réduction conduit à une amélioration globale de la sévérité de la maladie et, dans une certaine mesure, à un effet modeste sur le poids corporel (25). Cependant, pour obtenir des résultats optimaux, il est souvent nécessaire d'utiliser des doses élevées de Fluoxétine, généralement autour de 60 mg par jour, sur une période de plusieurs semaines (généralement quatre à six semaines), afin de permettre au médicament d'exercer pleinement son effet.

D'autres antidépresseurs de la même classe ont fait l'objet d'études, tels que la Sertraline et le Citalopram. Ces médicaments se sont également avérés efficaces dans la réduction des crises d'hyperphagie boulimique (26,27). De plus, une étude comparative entre un traitement de six mois à base de Fluoxétine et un traitement de six mois à base de Sertraline a mis en évidence des effets similaires quant à la réduction du poids et des symptômes liés aux crises (28).

En complément de leurs effets sur ce trouble du comportement alimentaire, ces traitements antidépresseurs peuvent également influencer sur différentes comorbidités, telles que l'anxiété et la dépression.

Cependant, il est important de noter que les effets de ces traitements peuvent être modestes, et certaines études suggèrent même qu'ajouter de la Fluoxétine à une TCC ou à un placebo n'apporterait pas de bénéfice significatif (29). En outre, les effets positifs semblent s'estomper rapidement après l'arrêt du traitement, ce qui peut entraîner un risque élevé de rechute.

De plus, tous les antidépresseurs de cette classe ne semblent pas avoir le même effet dans cette pathologie. Par exemple, la Vortioxétine a révélé une efficacité limitée, voire inexistante dans l'hyperphagie boulimique. La Duloxétine a montré quant à elle un effet principalement axé sur la réduction de la fréquence des crises (30).

Bien que traditionnellement utilisé pour traiter une épilepsie, le Topiramate, un anticonvulsivant, présente un intérêt dans la gestion de l'hyperphagie boulimique.

Ce traitement a ainsi montré son efficacité dans la réduction de la fréquence des épisodes d'hyperphagie boulimique ainsi que dans le contrôle du poids corporel au cours de plusieurs études (31,32). Les dosages utilisés variaient généralement entre 212 mg et 300 mg par jour. Par ailleurs, il semble agir en synergie avec la Thérapie Cognitivo-Comportementale (TCC), renforçant ainsi son potentiel thérapeutique (33). Cependant, son utilisation peut être entravée par des effets indésirables fréquents tels que la sécheresse buccale, les céphalées, les dyspepsies ou les paresthésies.

Malgré ces bénéfices sur l'hyperphagie boulimique, le Topiramate ne possède pas actuellement d'une Autorisation de Mise sur le Marché (AMM) dans cette indication en France.

Plus récemment, un médicament dérivé des amphétamines a suscité l'attention : la Lisdexamphétamine, utilisée habituellement pour traiter les troubles de déficit de l'attention avec hyperactivité. Ce médicament s'est révélé être un candidat potentiel pour réduire la fréquence des crises d'hyperphagie boulimique et pour permettre de limiter la prise pondérale, sans pour autant démontrer d'améliorations significatives en ce qui concerne les symptômes anxieux, dépressifs et la symptomatologie obsessionnelle compulsive (34). Typiquement, ces résultats sont observés avec une dose quotidienne de 50 mg.

Son action dans l'hyperphagie se ferait par le biais d'une amélioration de la transmission des signaux médiés par les récepteurs adrénérgiques α_1 et dopaminérgiques D1, contribuant ainsi à moduler les mécanismes liés à l'hyperphagie dans les modèles pré-cliniques (35).

Commercialisé sous le nom de Vyvanse® au Canada, aux États-Unis et dans plusieurs pays européens, ce médicament ne bénéficie pas actuellement d'une AMM en France. Cette prudence s'explique en partie par le manque d'études exhaustives sur ses effets secondaires potentiels. En effet, les générations précédentes de médicaments dérivés des amphétamines, développées depuis les années 60, ont été associées à la survenue d'événements cardiovasculaires graves, à une forte hausse de la tension artérielle (risque multiplié par 6), à des valvulopathies et à des addictions sévères, ce qui a parfois conduit à leur retrait du marché.

Parmi les autres traitements étudiés, nous pouvons citer la Zonisamide, un anticonvulsivant qui a montré son efficacité dans cette pathologie. Cependant, ses effets indésirables fréquents et sa tolérance limitée ont créé un déséquilibre entre les avantages et les risques de son utilisation. L'Orlistat, un inhibiteur de lipase, présente également une action positive sur la réduction des épisodes de « binge-eating » lorsqu'il est associé à une TCC (36). Cependant, son effet semble diminuer trois mois après l'arrêt du traitement, et des effets indésirables liés au système digestif ont été observés limitant l'observance.

La combinaison Naltrexone et Bupropion, qui agit de manière synergique en stimulant les neurones à POMC et les récepteurs opioïdes pour inhiber la prise alimentaire et limiter les mécanismes addictifs, pourtant prometteuse, n'a pas montré de différence significative par rapport à un placebo en ce qui concerne son impact sur la symptomatologie de l'hyperphagie boulimique (37).

La prise en charge des comorbidités et complications :

Il est impératif de prendre également en considération la complexité associée à la superposition de différentes pathologies à ce trouble du comportement alimentaire.

Les troubles anxio-dépressifs, fréquemment concomitants à l'hyperphagie boulimique, tirent profit des thérapies mentionnées précédemment.

L'obésité et ses conséquences nécessitent une prise en charge adéquate, incluant la promotion de l'activité physique adaptée et une approche diététique et psychologique pour rééquilibrer les habitudes alimentaires et favoriser la perte de poids. En complément, dans certains cas précis, la chirurgie bariatrique (gastrectomie ou bypass gastrique) peut être envisagée. Cependant, il est crucial que la gestion du trouble du comportement alimentaire soit rigoureusement effectuée avant de considérer cette option, puisque la présence d'une hyperphagie boulimique active est une contre-indication majeure à cette procédure.

L'hypercholestérolémie requiert une prise en charge intégrée, incluant une orientation diététique personnalisée et, si nécessaire, l'initiation de médicaments tels que des statines.

L'hypertension artérielle sera traitée en privilégiant des apports limités en sel et les cinq classes thérapeutiques recommandées (inhibiteurs de l'enzyme de conversion, antagonistes des récepteurs de l'angiotensine II, inhibiteurs calciques, bêtabloquants, diurétiques thiazidiques).

En présence d'un syndrome d'apnée du sommeil, l'option de la ventilation nocturne non invasive doit être envisagée en concertation avec un médecin spécialiste en pneumologie.

La gestion du diabète de type 2, lorsqu'il existe, nécessite une régulation glycémique précise, contrôlée par des mesures régulières de l'hémoglobine glyquée. Compte-tenu de son installation progressive et insidieuse, le traitement sera majoré graduellement, en complément du suivi diététique et la pratique d'une activité physique adaptée. Un équilibre alimentaire adéquat constitue le point de départ, suivi par l'introduction progressive de traitements médicamenteux. La metformine est couramment privilégiée en première intention en raison de son mécanisme d'action spécifique sur l'insulino-résistance, un état qui précède généralement la diminution de la production d'insuline dans le diabète de type 2. Viennent ensuite les insulinosécréteurs, tels que les sulfamides hypoglycémifiants ou encore les analogues de la GLP1. L'insulinothérapie est quant à elle introduite plus tardivement lors de l'épuisement des réserves insuliniques.

Le cas particulier des épisodes sévères :

Lorsque les épisodes d'hyperphagie boulimique se manifestent avec une sévérité considérable et un retentissement important sur la qualité de vie, une approche plus intensive peut s'avérer nécessaire. Dans de telles situations, une hospitalisation à temps complet peut être décidée en accord avec le patient.

Cette hospitalisation présente plusieurs avantages. Tout d'abord, elle permet une mise à l'écart d'un environnement quotidien délétère ou d'un climat familial tendu pouvant favoriser voire même aggraver les épisodes d'hyperphagie boulimique. Le cadre hospitalier offre ainsi une plus grande stabilité et un contrôle plus strict de l'exposition aux stimuli alimentaires et aux facteurs déclencheurs de ces crises.

De plus, l'hospitalisation permet aux patients de bénéficier d'un milieu dans lequel plusieurs professionnels de santé interviennent de manière coordonnée. Cette équipe pluriprofessionnelle apporte soutien et motivation au patient, qui peut se sentir démuni face à ses crises d'hyperphagie boulimique souvent incontrôlables.

Ces hospitalisations offrent également l'opportunité de mener un travail multidisciplinaire intensif, regroupant l'ensemble des prises en charge précédemment évoquées en un seul lieu. Cette approche permet ainsi d'initier de nombreuses thérapies, ce qui aide les patients à aborder plus sereinement leur vie quotidienne, y compris lors de leur retour à domicile.

Par ailleurs, ces hospitalisations peuvent contribuer au développement des compétences sociales, notamment par le biais de la participation à des repas en groupe. Elles offrent également un soutien social et des occasions de se confronter à des situations de la vie quotidienne, accompagné par le personnel soignant, ce qui engendre un sentiment de sécurité pour les patients. À titre d'exemple, les sessions d'ergothérapie peuvent impliquer l'accompagnement des patients lors de sorties dans des magasins, les aidant ainsi à renouveler leur garde-robe tout en les guidant dans la gestion des perceptions erronées que la société pourrait avoir à leur égard. Cette approche holistique contribue à l'amélioration globale de la qualité de vie des patients souffrant d'hyperphagie boulimique.

Dans certains cas spécifiques, l'hospitalisation peut également être envisagée pour la mise en place d'une nutrition entérale continue, notamment lorsque l'hyperphagie boulimique coexiste avec la boulimie, dans le cadre du sevrage des crises de boulimie (38).

La perspective thérapeutique des analogues de la GLP-1 :

Une approche thérapeutique éprouvée depuis longtemps dans la gestion du diabète de type 2 et plus récemment dans le contexte de l'obésité présente un intérêt croissant dans l'hyperphagie boulimique : il s'agit des analogues du GLP-1.

Ces composés, administrés par voie sous-cutanée une fois par semaine, ciblent spécifiquement le récepteur de la GLP-1, une incrétine libérée par les cellules L du jéjunum en réponse à l'apport alimentaire. Ces agents peuvent alors multiplier les effets de la GLP1, y compris l'amplification de la sécrétion d'insuline et la réduction de la libération de glucagon au moment des repas.

Par ailleurs, ces analogues présentent des effets au niveau central grâce à des récepteurs à la GLP-1 présents dans diverses régions du cerveau, contribuant ainsi à la diminution de l'apport alimentaire (39). Ces propriétés ont conduit à l'utilisation récente de ces analogues dans des cas spécifiques d'obésité, avec une efficacité notable dans la perte de poids au sein de modèles animaux et cliniques.

Il semble que les analogues du GLP-1 puissent également influencer la motivation alimentaire, notamment celle liée aux récompenses par l'alimentation. Cette action pourrait découler de la modulation des voies dopaminergiques du système de la récompense, que nous savons stimulées dans l'hyperphagie boulimique. De plus, des preuves indiquent que ces analogues pourraient réduire les comportements alimentaires répondant aux émotions, aux signaux extérieurs et aux épisodes de « craving », typiques de l'hyperphagie boulimique (40).

Ces propriétés font donc des analogues du GLP-1 une option prometteuse pour gérer l'hyperphagie boulimique. Ils ont d'ailleurs déjà montrés un effet sur la diminution de la sévérité de l'hyperphagie boulimique par rapport à des thérapeutiques comme le lisdexamphétamine ou le topiramate (41).

Toutefois, malgré ces progrès, les choix thérapeutiques demeurent restreints dans cette pathologie, en partie en raison de notre connaissance encore limitée des mécanismes physiopathologiques sous-jacents. Ceci pourrait expliquer le taux élevé de rechute, dépassant les 30 % à 10 ans. Ainsi, une poursuite des recherches est impérative afin d'approfondir notre compréhension des mécanismes de cette maladie et, par conséquent, développer des approches thérapeutiques plus efficaces.

5. Implication potentielle du microbiote intestinal dans l'hyperphagie boulimique :

Il existe différents facteurs biologiques potentiellement impliqués dans la physiopathologie de l'hyperphagie boulimique. Le microbiote intestinal pourrait être un de ces facteurs, bien qu'aucun lien de causalité direct n'ait été démontré jusqu'à maintenant.

Le microbiote intestinal correspond à l'ensemble des micro-organismes (bactéries, virus, parasites, champignons) vivant au sein de l'environnement intestinal et interagissant avec l'hôte. Il est composé d'environ 10^{14} micro-organismes, répartis en plusieurs centaines d'espèces. Le microbiote intestinal présente une composition variable le long du tractus digestif (Figure 4).

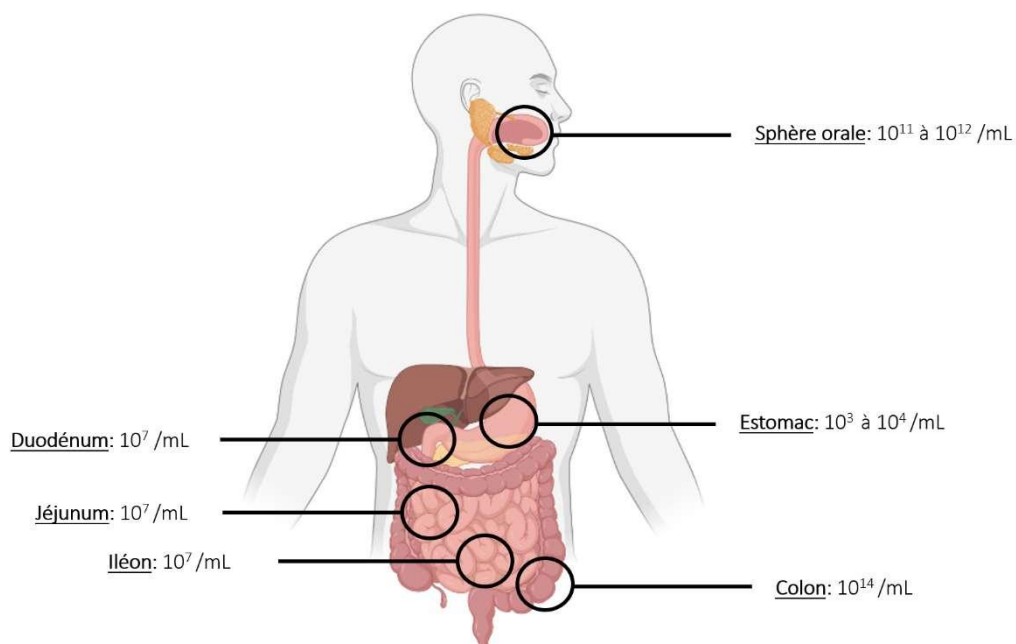


Figure 4 : **Densités bactériennes du microbiote intestinal dans différents segments du tube digestif.** La densité du microbiote intestinal est variable, de la cavité buccale jusqu'au colon. (Source : illustration personnelle)

Chaque micro-organisme appartenant au microbiote intestinal est classé selon différents niveaux appelés rangs taxonomiques. Cette classification permet de regrouper les micro-organismes vivants en ensembles apparentés en fonction de critères tels que leurs similitudes (en particulier génétique) ou leur parenté évolutive. Plus précisément, les rangs taxonomiques suivent une structure en forme d'entonnoir. En commençant par le rang le plus général, on avance progressivement vers une identification de plus en plus précise du micro-organisme en question.

Si nous nous concentrons sur les bactéries, le rang le plus élevé est le domaine, puis dans chaque domaine, chaque bactérie est placée au sein d'un phylum, une classe, un ordre, une famille, un genre puis une espèce, permettant de suivre une structure décroissante d'identification.

Chaque niveau de classification permet donc de spécifier davantage l'identité et les caractéristiques de la bactérie en question (Figure 5).

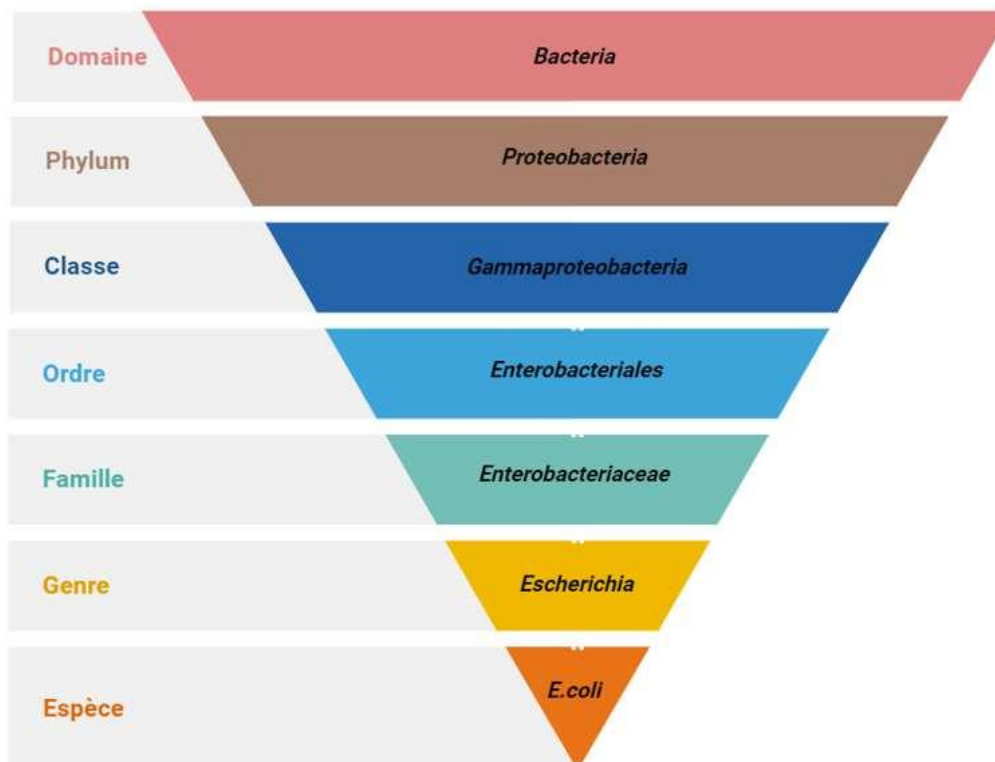


Figure 5 : Les différents rangs taxonomiques successifs pour les bactéries, du plus général au plus spécifique. Chaque niveau de classification (du haut vers le bas) permet de spécifier davantage l'identité et les caractéristiques de la bactérie. Ici, nous avons pris l'exemple d'*Escherichia coli*. (Source : illustration personnelle)

L'ensemble des bactéries constituant le microbiote intestinal sont réparties en plusieurs phyla, les deux dominants étant les *Firmicutes* (récemment renommé *Bacillota*) et les *Bacteroidetes* (récemment renommé *Bacteroidota*), représentant respectivement 60-75% et 30-40% de la composition totale du microbiote intestinal.

Le microbiote intestinal joue un rôle important dans la régulation de l'appétit et dans certains comportements anxio-dépressifs (42,43). Il existe en effet un axe de communication bidirectionnel nommé axe microbiote-intestin-cerveau permettant aux bactéries du microbiote de moduler le comportement de leur hôte (Figure 6).

Par exemple, il a été montré que certaines bactéries de la famille des *Enterobacteriaceae* pouvaient produire une molécule nommée ClpB qui agit comme un mimétique de l'hormone humaine α MSH, une hormone hypothalamique anorexigène (diminuant l'appétit) (44,45).

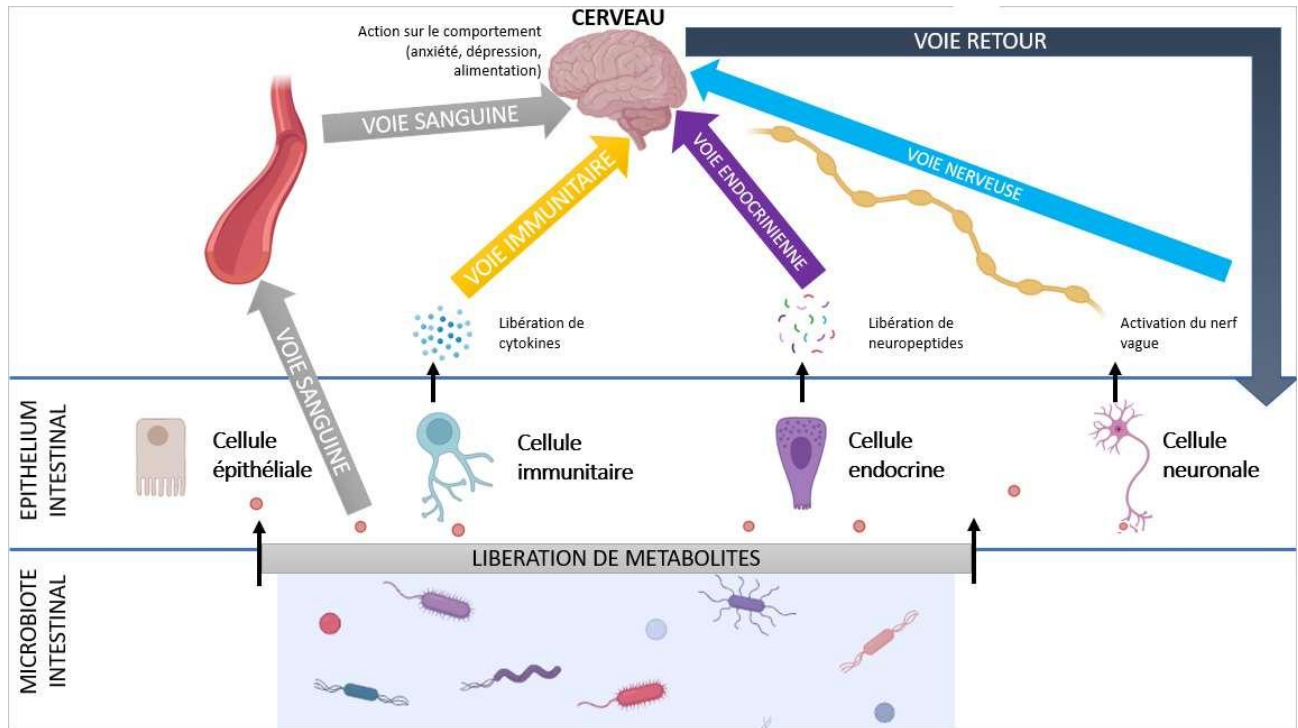


Figure 6 : **Axe microbiote-intestin-cerveau.** Le microbiote intestinal peut, suite à la libération de nombreux métabolites, stimuler différents axes et moduler le comportement alimentaire et anxio-dépressif de l'hôte. Ces interactions pourraient intervenir dans la physio-pathologie de l'hyperphagie boulimique. (Source : illustration personnelle)

Il est donc envisageable qu'un changement de composition du microbiote intestinal (aussi appelé dysbiose) puisse perturber ces paramètres clés dans l'apparition et le maintien de l'hyperphagie boulimique. D'autant plus qu'il a été montré que des patients souffrant d'hyperphagie boulimique présentaient une dysbiose intestinale. En particulier, le microbiote intestinal de patients obèses avec hyperphagie boulimique est différent de celui de patients obèses sans TCA (46).

Plusieurs composantes peuvent venir expliquer l'apparition de cette dysbiose intestinale.

Nous savons que la composition du microbiote intestinal est fortement influencée par le régime alimentaire (47). Les épisodes de crise de consommation de nourriture, caractéristiques de l'hyperphagie boulimique, pourraient donc perturber l'équilibre de l'écosystème intestinal et aboutir à une dysbiose, ce qui induirait un cercle vicieux et la pérennisation de ce trouble. L'augmentation importante de l'IMC des patients est également un facteur associé à une

perturbation de la composition du microbiote intestinal, ce qui pourrait venir compléter la dysbiose constatée en cas d'hyperphagie boulimique (48).

Une autre hypothèse serait qu'il existe une dysbiose préalable, avant l'apparition des symptômes de l'hyperphagie boulimique, qui favoriserait les altérations comportementales des patients. Cette dernière hypothèse est très difficile à vérifier car cela nécessiterait de réaliser une étude prospective sur une large population en suivant de façon longitudinale l'évolution de la composition du microbiote des individus et l'apparition de troubles de type hyperphagie boulimique.

Enfin il a été montré dans le cadre de l'hyperphagie boulimique une nette diminution de la sérotonine et du tryptophane, à l'origine d'une altération thymique et d'épisodes de crise hyperphagique. Ces métabolites peuvent être produits par les cellules humaines mais également par le microbiote intestinal. Cette diminution pourrait donc être une conséquence de la dysbiose intestinale associée à l'hyperphagie boulimique (49).

L'ensemble de ces éléments amène à envisager un schéma de développement de l'hyperphagie boulimique dont la dysbiose intestinale constatée serait l'élément central (Figure 7).

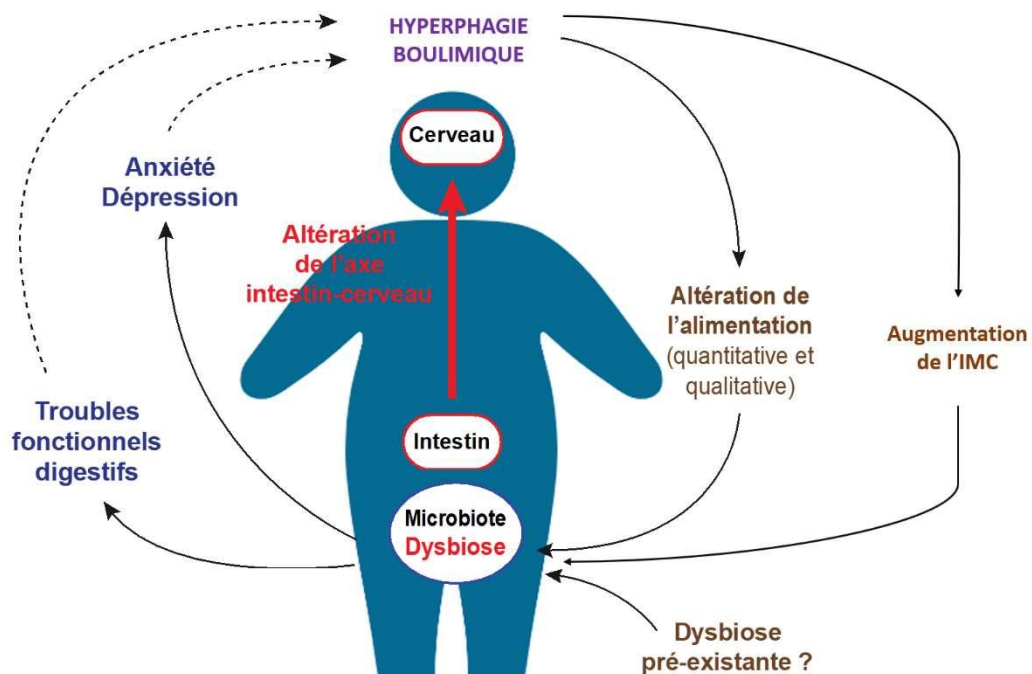


Figure 7 : **Implication potentielle du microbiote intestinal dans l'hyperphagie boulimique.** L'axe microbiote-intestin-cerveau pourrait constituer un acteur important dans l'hyperphagie boulimique. Cet axe de communication est bi-directionnel, et fait intervenir de nombreux mécanismes pouvant être à l'origine ou entretenir la symptomatologie rencontrée dans cette pathologie. (Source : illustration personnelle)

Malgré tout, ces hypothèses reposent majoritairement sur une corrélation : la présence d'une dysbiose intestinale chez les patients atteints d'hyperphagie boulimique.

Plusieurs questionnements se posent alors : est-ce que cette altération du microbiote intestinal est un terrain favorisant l'apparition de l'hyperphagie boulimique, ou plutôt une conséquence ? Et pouvons-nous utiliser cette dysbiose pour identifier des espèces bactériennes spécifiques associées à des phénotypes cliniques particuliers chez ces patients ?

Il apparaît donc essentiel d'approfondir notre compréhension de cette relation entre microbiote intestinal et hyperphagie boulimique.

6. Modèles animaux d'étude de l'hyperphagie boulimique :

Il existe à l'heure actuelle très peu de données permettant de comprendre le rôle des facteurs biologiques impliqués dans l'apparition de l'hyperphagie, ainsi que les conséquences de l'hyperphagie boulimique sur la physiologie intestinale. Le développement de modèles expérimentaux animaux s'avère donc indispensable dans l'optique de comprendre les mécanismes physiopathologiques de l'hyperphagie boulimique encore incomplets à ce jour, et permettre ainsi le développement de nouvelles stratégies thérapeutiques plus ciblées.

Plusieurs modèles animaux d'hyperphagie boulimique ont, à l'heure actuelle, été décrits dans la littérature (50). Le principe général de ces modèles est de fournir aux animaux, pendant une période de temps limitée, une nourriture riche en graisse et en sucre, induisant un épisode de consommation alimentaire importante. La répétition de ces épisodes permet de modéliser les crises observées chez les patients atteints d'hyperphagie boulimique. Une augmentation progressive de la prise alimentaire au cours de ces épisodes est couramment observée dans ces modèles (50).

Certains de ces modèles reproduisent également les comportements anxieux accompagnant les crises et la période entre les crises. Ainsi un bon modèle animal doit s'accompagner de manière régulière de périodes de retrait de l'alimentation « appétante » et palatable présentée à l'animal, dans l'objectif d'induire une frustration et par conséquent des comportements anxieux qui ont la possibilité d'être mesurés lors de tests comportementaux. Il est également possible d'associer à ces épisodes des stimuli stressants (chocs électriques par exemple), pour renforcer l'anxiété associée à la prise de nourriture.

La majorité des modèles animaux établis utilisent des rats ou des souris, les souris présentant des épisodes d'hyperphagie boulimique plus importants que ceux observés chez le rat (51). La

durée d'accès à l'alimentation riche en graisse et en sucre ne dépasse généralement pas 2h dans ces modèles. L'utilisation d'animaux femelles permet d'avoir des épisodes d'hyperphagie boulimique plus marqués (51).

Ces différents modèles précliniques ne peuvent bien sûr pas prendre en compte la complexité et la totalité des facteurs intervenant dans l'hyperphagie boulimique, comme le sentiment de culpabilité post-prandiale, difficilement évaluable dans un modèle animal.

Ils peuvent cependant être pertinents pour étudier les conséquences de l'hyperphagie boulimique sur la physiologie intestinale ou pour évaluer le rôle de facteurs biologiques comme le microbiote intestinal dans cette pathologie.

Ces approches pourront permettre, à terme, d'identifier de nouvelles stratégies thérapeutiques basées par exemple sur la modulation de la composition du microbiote intestinal des patients, qui viendront compléter les approches actuellement utilisées dans le traitement de l'hyperphagie boulimique.

7. Objectifs de l'étude :

Dans un premier temps, l'objectif de ce projet était de mettre en place et de caractériser un modèle murin d'hyperphagie boulimique, et d'utiliser ce modèle pour évaluer le rôle potentiel du microbiote dans les altérations comportementales et intestinales associées à ce modèle.

Dans un second temps, nous avons entrepris l'analyse du microbiote intestinal chez des patients présentant une hyperphagie boulimique. L'objectif était d'explorer les liens potentiels entre les données cliniques de ces patients et les profils bactériens, afin d'identifier des marqueurs phénotypiques au sein du microbiote intestinal.

II. Matériel et méthodes

1. Préparation des animaux de l'étude :

Nous avons utilisé des souris femelles de la lignée C57Bl/6, âgées de 8 semaines (Janvier Labs, Le-Genest-Saint-Isle, France). Après leur arrivée dans l'animalerie du Service Commun d'Analyse Comportementale, les souris ont été soumises à une période d'acclimatation de 7 jours à une température de $23\pm 2^{\circ}\text{C}$, avec un cycle d'éclairage inversé (éclairage de 23 heures à 11 heures). Ces souris femelles ont été maintenues en présence de souris mâles (dans des cages séparées) pendant la durée de l'acclimatation afin de synchroniser leurs cycles ovariens.

A l'issue de la phase d'acclimatation, les souris ont été randomisées (afin d'obtenir un poids moyen similaire) en quatre groupes d'animaux distincts (8 animaux/groupe) :

- Un groupe « témoin » (CTRL)
- Un groupe dit « hyperphagie boulimique » (régime High Fat/High Sucrose ; HFHS)
- Un groupe « témoin » dont le microbiote a été éliminé par antibiotiques (ATB)
- Un groupe « hyperphagie boulimique » dont le microbiote a été éliminé par antibiotiques (HFHS+ATB)

Le modèle animal d'hyperphagie boulimique qui a été utilisé dans notre étude correspond à un consensus des modèles les plus fréquemment utilisés dans la littérature (51).

Dans les groupes « hyperphagie boulimique » (HFHS et HFHS+ATB), les souris sont exposées à un régime alimentaire riche en glucides et en lipides (régime High Fat/High Sucrose ou HF/HS ; D12451i, Research Diets), sur une durée de 2 heures, tous les 2 jours, et ce pendant 10 jours (de 11h à 13h). Cette alimentation est composée de 45 kCal% de graisse, irradiée (10 à 20 kGray), et repérée par un colorant rouge. Sa composition exacte est explicitée dans le Tableau 5.

Les souris des 2 autres groupes (CTRL et ATB) ont quant à elles accès à un régime alimentaire standard pendant ces périodes de 2 heures (Teklad Global 16% Protein Rodent Diet, INOTIV®), décrit dans le Tableau 6.

Ces épisodes d'accès à une nourriture riche permettaient de modéliser des crises d'hyperphagie boulimique (Figure 8). En dehors de ces périodes de 2 heures, toutes les souris ont eu accès à un régime alimentaire standard.

Descriptif de la classe	Ingrédients	Grammes
Protéine	Caséine, Lactique, 30 Mesh	200,00 g
Protéine	Cystine, L	3,00 g
Glucides	Saccharose, granulé fin	176,80 g
Glucides	Lodex 10	100,00 g
Glucides	Amidon, Maïs	72,80 g
Fibre	Solka Floc, FCC200	50,00 g
Graisse	Saindoux	177,50g
Graisse	Huile de soja, USP	25,00 g
Minéral	S10026B	50,00 g
Vitamine	Bitartrate de choline	2,00 g
Vitamine	V10001C	1,00g
Colorant	Colorant, rouge FD&C #40, alun. Lac 35-42%	0,05g
Total :		858,15 grammes

Tableau 5 : **Composition exacte de l'alimentation mise à disposition en période de crise aux groupes HFHS et HFHS+ATB.** Cette alimentation est beaucoup plus riche en glucides et lipides que l'alimentation standard fournie aux souris en dehors des périodes de crise.

Macro-nutriments	Protéines brutes		Glucides	Matières grasses			Fibres brutes		Fibres détergentes neutres		Cendres	Densité énergétique	Calories provenant des protéines		Calories provenant des graisses		Calories provenant des glucides	
	16.4 %	48.5 %	3.7 %	3.3 %			15.2 %		4.9 %	3.0 kcal/g	22%	12%	66%					
Minéraux	Calcium	Phosphore	Phosphore non phytate			Sodium	Potassium	Chlorure	Magnésium		Zinc	Manganèse	Cuivre	Iode	Fer	Sélénium		
	0.95 %	0.7 %	0.4 %			0.2 %	0.6 %	0.4 %	0.2 %		70 mg/kg	100 mg/kg	15 mg/kg	6 mg/kg	200 mg/kg	0.23 mg/kg		
Acides aminés	Acide aspartique	Acide glutamique	Alanine	Glycine	Thréonine	Proline	Sérine	Leucine	Isoleucine	Valine	Phénylalanine	Tyrosine	Méthionine	Cystine	Lysine	Histidine	Arginine	Tryptophane
	1.0 %	3.3 %	0.9 %	0.7 %	0.6 %	1.5 %	0.8 %	1.9 %	0.7 %	0.8 %	0.9 %	0.5 %	0.3 %	0.3 %	0.8 %	0.4 %	0.8 %	0.2 %
Vitamines	Vitamine A	Vitamine D3	Vitamine E	Vitamine B1	Vitamine B2	Vitamine K3	Niacine	Vitamine B6		Acide pantothénique		Vitamine B12	Biotine	Folates	Choline			
	15.0 UI/g	1.5 UI/g	110 UI/kg	17 mg/kg	15 mg/kg	50 mg/kg	75 mg/kg	18 mg/kg		33 mg/kg		0.08 mg/kg	0.40	4 mg/kg	1030 mg/kg			
Acides gras	Palmitique (C16:0)		Stéarique (C18:0)		Oléique (C18:1ω9)		Linoléique (C18:2ω6)		Linoléique (C18:3ω3)		Saturés totaux		Monoinsaturés totaux		Polyinsaturés totaux			
	0.5 %		0.1 %		0.7 %		2.0 %		0.1 %		0.6 %		0.7 %		2.1 %			

Tableau 6 : **Composition exacte de l'alimentation mise à disposition en dehors des périodes de crise à l'ensemble des groupes.** Cette alimentation était également celle des groupes CTRL et ATB lors des périodes de crise.

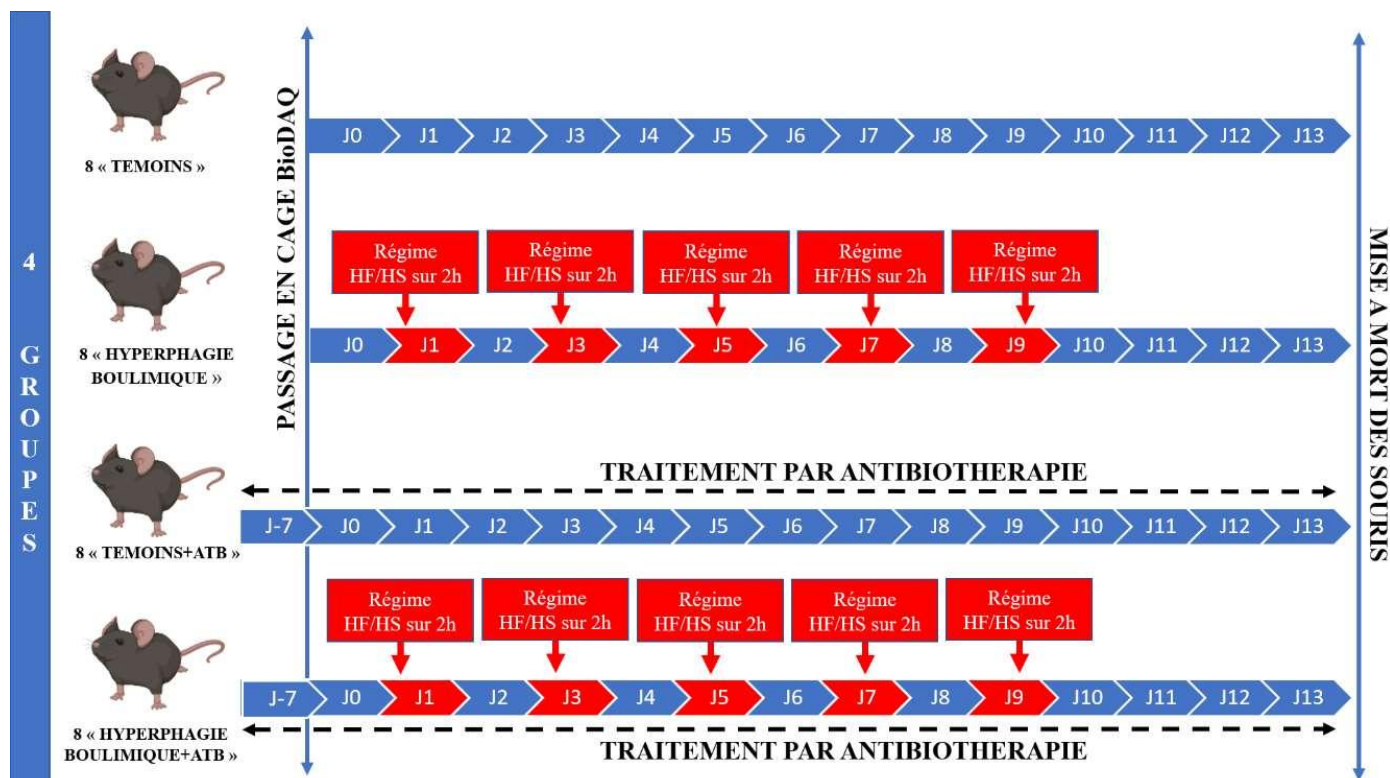


Figure 8 : **Protocole du modèle d'hyperphagie boulimique.** Un total de 5 « crises » a été induit dans les groupes HFHS et HFHS+ATB, en soumettant les animaux à une alimentation riche en glucides et lipides pendant des périodes de 2 heures. Les groupes CTRL et ATB recevaient durant ces périodes une alimentation classique, identique à celle présente tout au long de l'étude.

2. Traitement par antibiothérapie :

Dans un premier temps, toutes les souris appartenant aux groupes ATB et HFHS+ATB (16 au total) ont été traitées avec une solution d'antibiotiques et d'antifongiques dilués dans l'eau de boisson pendant les 7 jours précédant le transfert dans les cages BioDAQ. Ce traitement a été ensuite maintenu jusqu'à la fin du protocole (52).

Les trois premiers jours, ces souris ont reçu un traitement antifongique seul (amphotéricine B, 0,005 mg/mL). Par la suite, les souris ont reçu un mélange d'antifongiques et d'antibiotiques (amphotéricine B, 0,005 mg/mL ; vancomycine, 0,25 mg/mL ; néomycine, 0,5 mg/mL ; métronidazole, 0,5 mg/mL ; ampicilline, 0,5 mg/mL) (Figure 9). Le traitement à l'amphotéricine B a pour but de limiter la prolifération de champignons qui risquerait de survenir suite à l'élimination des bactéries par antibiothérapie.

L'eau de boisson contenant les antibiotiques a été renouvelée tous les jours. Les souris non traitées par antibiotiques ont reçu de l'eau de boisson standard.

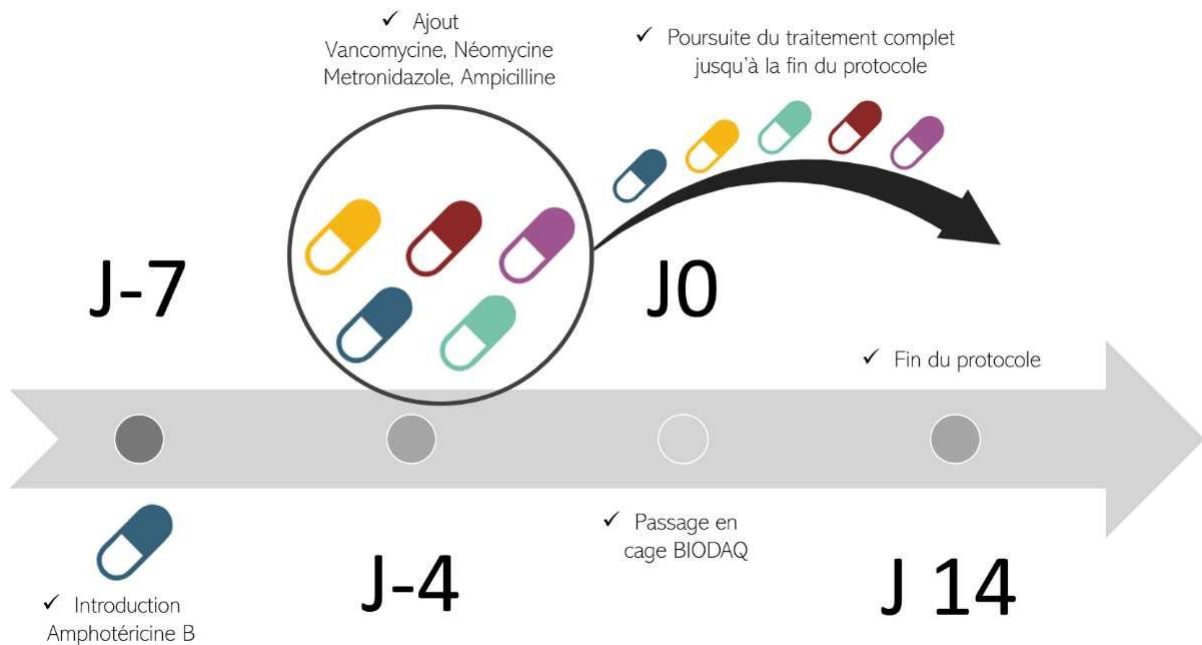


Figure 9 : **Protocole de traitement par antibiothérapie appliqué dans notre modèle.** Les groupes concernés (ATB et HFHS+ATB) sont traités 7 jours avant le passage en cage BioDAQ, puis durant la totalité de l'étude.

3. Cages BioDAQ et évaluation du comportement alimentaire :

Après 7 jours d'antibiothérapie pour les souris des groupes ATB et HFHS+ATB, l'ensemble des souris des 4 groupes de l'étude ont été placées individuellement dans des cages BioDAQ (Figure 10). Le protocole a alors débuté pour une durée de 14 jours et le schéma de reproduction des crises d'hyperphagie boulimique a été lancé pour les groupes HFHS et HFHS+ATB (5 périodes d'accès à une alimentation enrichie en glucides et lipides (High Fat High Sucrose) pendant 2 heures, tous les 2 jours).

Les cages BioDAQ permettent de suivre automatiquement, en temps réel, la consommation alimentaire des souris. Ce suivi inclut la quantité de nourriture ingérée, la durée des repas, la vitesse d'ingestion de la nourriture, ainsi que le comportement des souris vis-à-vis de l'alimentation (par exemple, le nombre de fois où elles accèdent à la mangeoire sans forcément consommer de nourriture).

Ces mesures ont été enregistrées sur l'ensemble de la période expérimentale et lors de chaque crise d'hyperphagie boulimique.

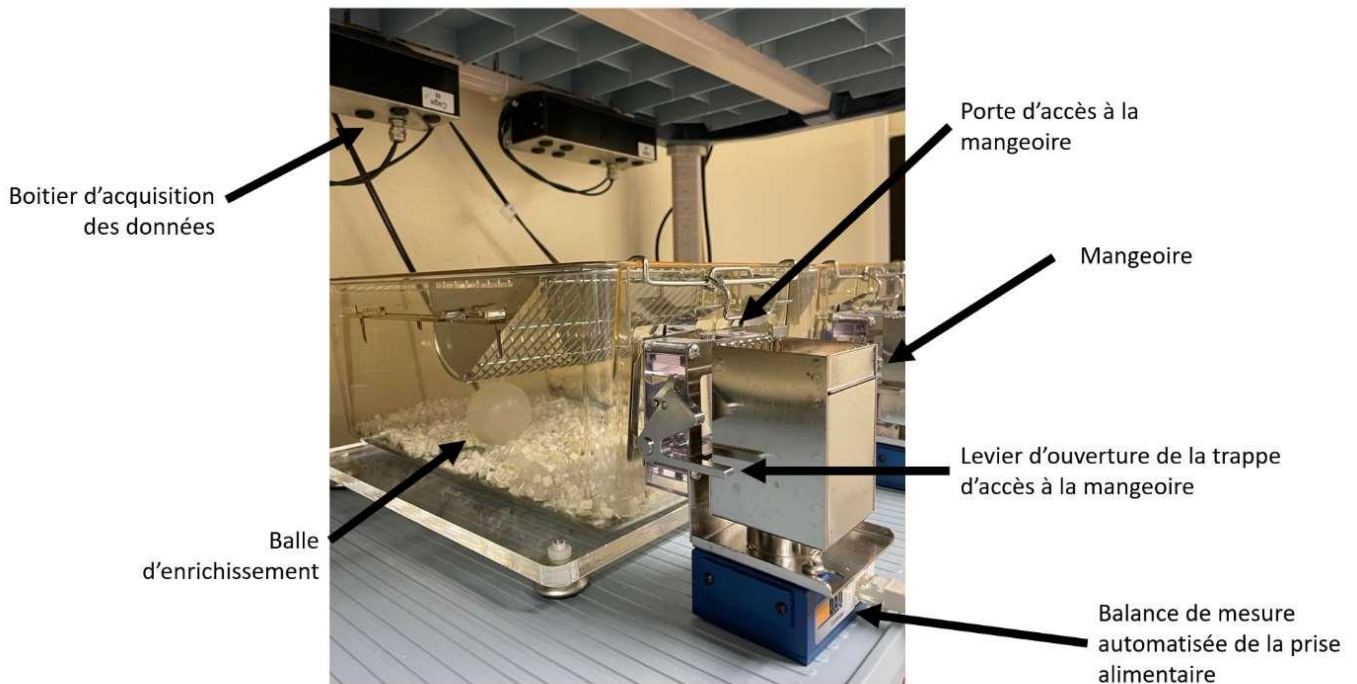


Figure 10 : **Présentation du dispositif de cage individuelle BioDAQ.** Chaque souris de l'étude a été placée dans ces cages afin de suivre de manière automatisée le comportement alimentaire durant le protocole à l'aide d'un boitier d'acquisition relié à la balance de mesure automatisée de la prise alimentaire placée sous la mangeoire.

4. Evaluation de la consommation hydrique des animaux :

La consommation d'eau individuelle des souris de l'étude a été évaluée dès leur transfert dans les cages BioDAQ, en pesant quotidiennement les biberons avant et après le remplissage.

5. Recueil des données morphologiques :

Durant le protocole, le poids corporel de chaque souris a été mesuré quotidiennement. De plus, une étude de la composition corporelle a été réalisée à l'aide d'un MINISPEC LF110 à la fin du protocole (Figure 11). La durée de la mesure était de 3 minutes, suivie d'une surveillance clinique des animaux.

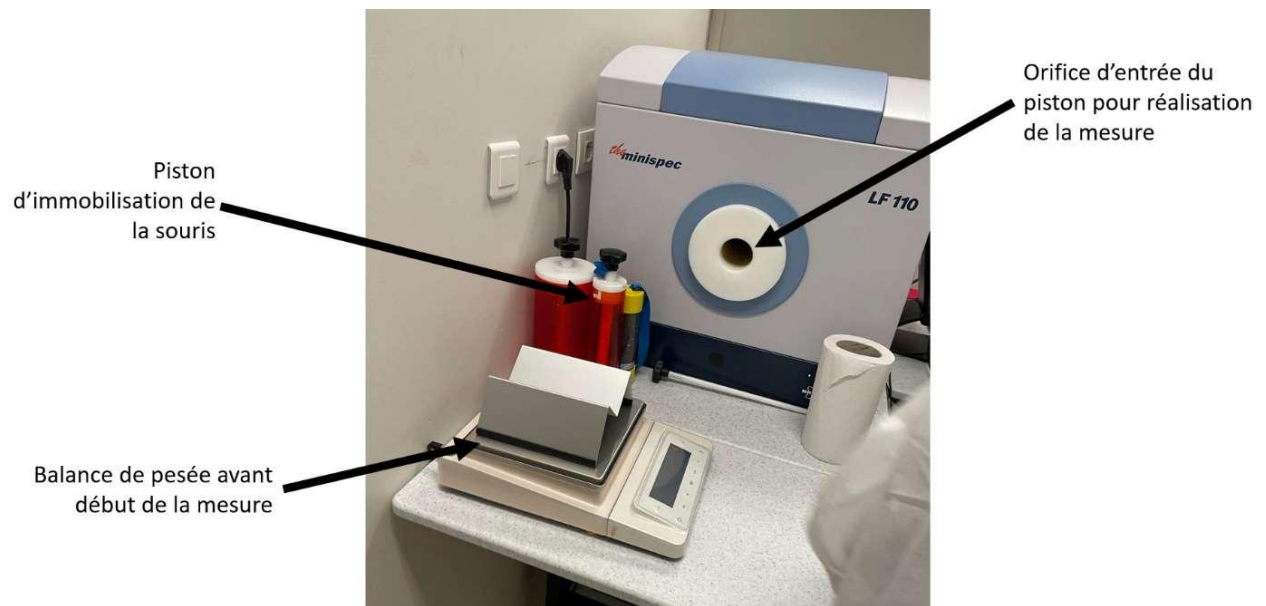


Figure 11 : **Présentation du dispositif MINISPEC LF 110 de mesure de la composition corporelle.** Cet appareil permet d'évaluer la répartition masse grasse/masse maigre de la souris. La souris est immobilisée dans un piston pour réaliser la mesure.

6. Evaluation du comportement addictif (test de préférence au sucre) :

À la fin du protocole, les souris ont été soumises à un test de préférence au sucre. Les souris avaient pour cela accès à la fois à un biberon rempli d'eau et à un biberon rempli d'une solution de D(+)-saccharose (VWR CHEMICALS) diluée à 10 g/100 mL. La durée du test a été fixée à 24 heures, avec un échange des biberons effectué après 12 heures afin de minimiser l'effet d'habituation. À la fin du test, la pesée de chaque biberon a permis de mesurer la consommation hydrique et de calculer l'indice de préférence au sucre, défini comme le rapport suivant : consommation de la solution de saccharose / (consommation de la solution de saccharose + consommation d'eau sans saccharose).

7. Evaluation du comportement anxio-dépressif :

Pour évaluer l'anxiété, nous avons soumis les souris à un test comportemental appelé « clair-obscur » à la fin du protocole. Chaque souris a été placée individuellement dans une boîte comportant deux compartiments : un clair et un obscur (Figure 12).

Ce test a été réalisé sur une période de 15 minutes, pendant laquelle nous avons mesuré le temps passé dans chaque compartiment, la distance parcourue et le nombre de fois où la souris

s'est mise en position verticale. Les données ont été recueillies automatiquement à l'aide d'un logiciel.

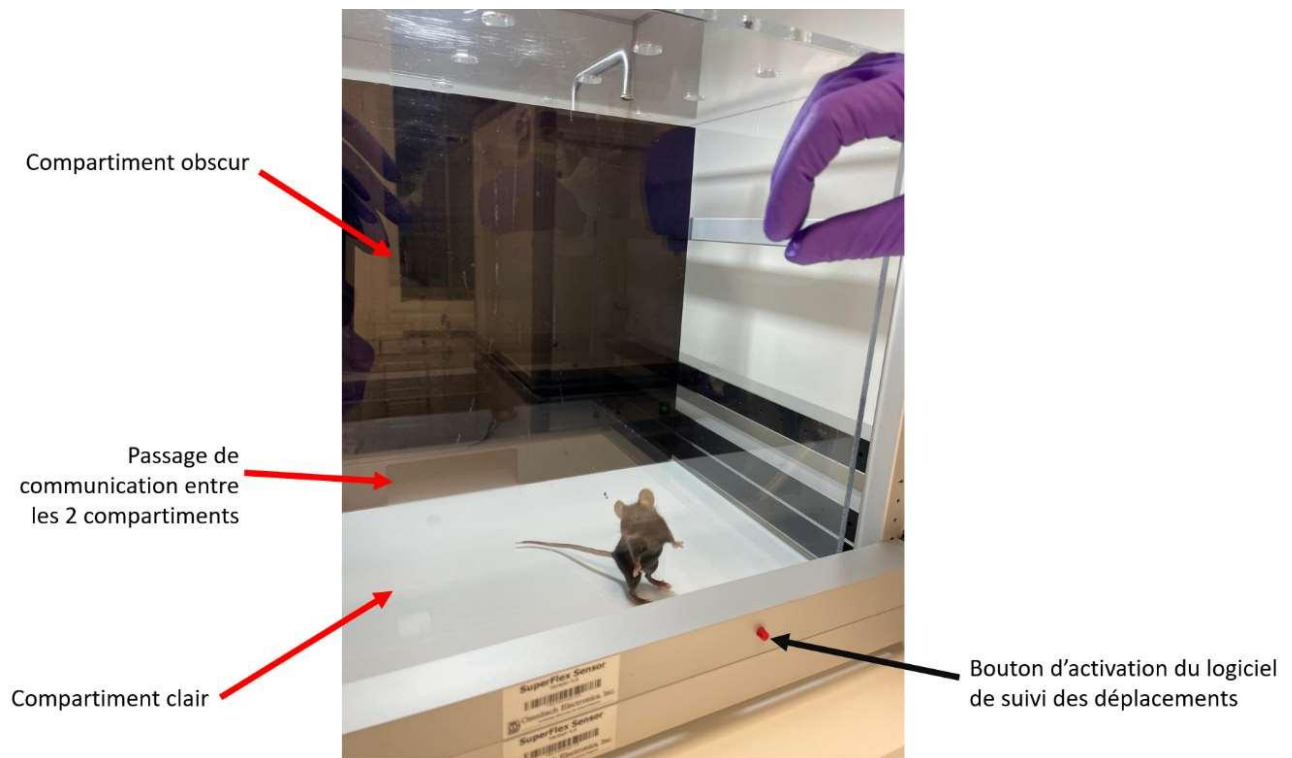


Figure 12 : **Présentation du dispositif de compartiment clair/obscur afin d'évaluer l'anxiété.** La souris est placée dans une boîte séparée en 2 compartiments clair et obscur. Les différents déplacements et mouvements verticaux sont évalués pendant 15 minutes de manière automatique.

Pour évaluer l'état dépressif, nous avons utilisé un test de « formation de nid ». Ce test évalue la capacité et la motivation des animaux à se construire un « nid » à partir d'un échantillon de coton.

Chaque souris a reçu un carré de coton standardisé et pesé le matin, placé dans un coin de sa cage. La procédure s'est terminée le lendemain matin. La quantité de coton intact restante a été évaluée par pesée, ce qui nous a permis de calculer un pourcentage de coton intact en utilisant la formule suivante : $(\text{poids du coton intact} / \text{poids du coton initial avant placement en cage}) * 100$.

Nous avons également établi un score qualitatif de nidation, basé sur 5 catégories, cotées de 1 (catégorie la plus inquiétante) à 5 (catégorie la plus rassurante), telles que décrites dans le Tableau 7.

Stade	Etat du coton/nid
1	Coton majoritairement intact à plus de 90 %
2	Coton partiellement déchiré, défini par un pourcentage de coton intact entre 50 et 90 %
3	Coton en grande partie déchiqueté mais sans site de nidification identifiable, défini par un pourcentage de coton intact inférieur à 50% et un pourcentage de coton non rassemblé dans un nid et réparti autour de la cage supérieur à 90%
4	Nid identifiable, défini par un pourcentage de coton déchiré rassemblé dans le nid supérieur à 90%, mais avec un nid dit « plat » caractérisé par des parois plus hautes que la hauteur du corps de la souris sur moins de 50% de sa circonférence
5	Nid « parfait » défini par l'association d'un pourcentage de coton déchiré rassemblé dans le nid supérieur à 90% et un nid « en cratère », c'est-à-dire avec des parois supérieures à la hauteur du corps de la souris sur plus de 50% de sa circonférence

Tableau 7 : **Score de nidation permettant de détecter la présence de comportements de type dépressif.** Le score est coté de 1 à 5. Un score bas est le reflet d'un état de type dépressif chez la souris.

8. Mise à mort des souris :

Les souris ont été anesthésiées par injection intrapéritonéale d'une solution de kétamine/xylazine (à des doses de 100 mg/kg et 10 mg/kg de poids corporel respectivement) diluée dans du NaCl 0,9%. Du sang a été prélevé par ponction de l'aorte abdominale après réalisation d'une laparotomie, et des échantillons de plasma ont été obtenus après centrifugation à 2250 x g pendant 15 minutes à 4 °C. Le cerveau a été retiré pour isoler l'hypothalamus et l'amygdale. Le côlon a été collecté et immédiatement lavé avec du PBS glacé, puis des sections de 1 cm de long ont été isolées et congelées dans de l'azote liquide. Le contenu caecal a également été recueilli. Tous les échantillons ont été conservés à -80 °C jusqu'à leur analyse.

L'ensemble des protocoles expérimentaux utilisés ici a été approuvé par un comité d'éthique régional (APAFIS #38597-2022091914519369).

9. Evaluation de la perméabilité intestinale :

Pour évaluer la perméabilité intestinale chez les souris, nous avons utilisé plusieurs méthodes différentes.

Tout d'abord, la perméabilité intestinale globale a été évaluée *in vivo*. Après un jeûne de 2 heures, de l'isothiocyanate de fluorescéine (FITC)-dextran (4 kDa, 40 mg/mL ; Sigma-Aldrich, Saint-Louis, Missouri, États-Unis) dilué dans du PBS a été administré aux souris par gavage oral. Au moment de leur mise à mort, soit 3h après gavage, des échantillons de sang ont été prélevés et centrifugés (15 min, 2250 x g, 4°C) afin de récupérer le plasma, puis analysés à l'aide d'un spectrophotomètre Spark TECAN (Life Sciences, Männedorf, Suisse ; excitation :

428 nm, émission : 540 nm). Les valeurs de fluorescence ont été converties en concentration (mg/mL) en utilisant une gamme étalon de FITC-dextran.

Ensuite, nous avons évalué la perméabilité intestinale colique *ex vivo* en mesurant le flux d'Alexa Fluor 680-dextran (3 kDa ; 0,02 mg/mL ; D34681 ; Thermo Fisher Scientific, Waltham, Massachusetts, États-Unis) et de Lucifer Yellow (600 Da ; 2,5 mg/mL ; L0259 ; Sigma-Aldrich, Saint-Louis, Missouri, États-Unis) à travers des échantillons intestinaux montés en Chambres d'Ussing (Harvard Apparatus, Massachusetts, États-Unis) (Figure 13).

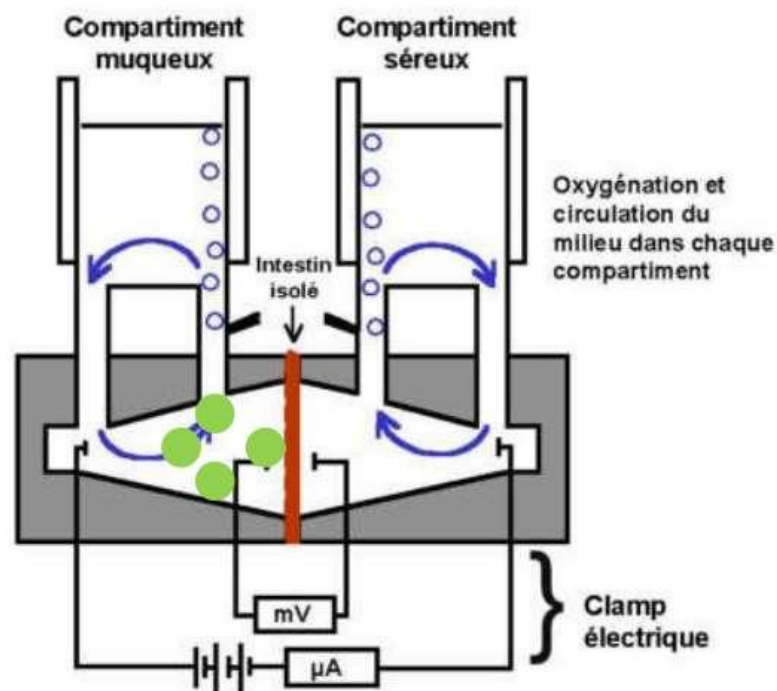


Figure 13 : **Principe des chambres d'Ussing, utilisées pour l'étude de la perméabilité intestinale.** Un segment d'intestin (en rouge) est placé entre les 2 moitiés gauche et droite de la chambre. Les échanges moléculaires à travers ce segment et la résistance électrique de part et d'autre de ce segment sont ensuite mesurés au cours du temps.

Une fois les 2 chambres assemblées, 900 μL de HBSS et 100 μL de fluorochrome ont été ajoutés côté « muqueux » et 1 mL de HBSS côté « séreux ». Des prélèvements côté « séreux » ont été effectués pour doser la quantité de fluorochrome ayant traversé le segment d'intestin, à l'aide d'une gamme d'étalonnage et du spectrophotomètre Spark TECAN (Lucifer Yellow, excitation : 428 nm, émission : 540 nm ; Alexa Fluor 680, excitation : 665 nm, émission : 710 nm).

10. Evaluation de l'efficacité de l'antibiothérapie sur le microbiote intestinal :

L'efficacité du traitement antibiotique a été évaluée en quantifiant la densité bactérienne des contenus caecaux prélevés lors de la mise à mort des souris (le caecum est une structure située entre l'iléon et le colon).

Pour cela, l'ADN de ces contenus caecaux a été extrait (kit "QIAamp DNA Stool Kit", QIAGEN®).

Les bactéries présentes dans les échantillons de caecum de départ ont ensuite été quantifiées par PCR quantitative à partir de l'ADN extrait, en utilisant un couple d'amorces ciblant des domaines conservés du gène ARNr 16S chez l'ensemble des Eubactéries (Eub-338F : ACTCCTACGGGAGGCAGCAG, Eub-518R : ATTACCGCGGCTGCTGG) (52). Les qPCR ont été réalisées à l'aide du réactif iTaq Universal SYBR green Supermix (1725121 ; Biorad) et d'un thermocycleur (Biorad C1000 Touch Real-Time Thermal Cycler CFX96).

Les cycles de température utilisés étaient constitués d'une phase de dénaturation de 10 secondes à 95°C, suivie d'une phase d'hybridation à 60°C pendant 30 secondes, et d'une phase de polymérisation de 20 secondes à 72°C répété sur 40 cycles.

Une gamme réalisée à partir d'ADN génomique d'*E. coli* a été utilisée pour convertir l'intensité de fluorescence détectée au cours de la PCR en nombre de bactéries.

11. Extraction d'ARN et RT-qPCR :

A partir des tissus recueillis (colon, hypothalamus), nous avons voulu analyser de manière quantitative l'expression de certains gènes codant pour des protéines d'intérêt : NPY et POMC (intervenant dans les signaux de satiété et d'orexie) au niveau hypothalamique, ZO-1 (aussi appelée Tight Junction Protein 1, *Tjp1*) et Occludine (*Ocln*) (participant à la formation des jonctions serrées) au niveau intestinal. L'expression du gène de la GAPDH a été utilisée comme référence interne.

Pour cela, une première étape d'extraction des ARN a été réalisée. Les échantillons ont été décongelés dans 500 µL de Trizol et homogénéisés à l'aide soit de potters, soit d'un appareil de type Tissue Lyser selon les tissus. 100 µL de chloroforme ont ensuite été ajoutés aux tubes, qui ont ensuite été centrifugés pendant 15 minutes à 12 000 x g à 4°C pour récupérer la phase aqueuse incolore, contenant les ARN. Les ARN ont ensuite été précipités par ajout de 250 µL d'isopropanol, puis lavés avec de l'éthanol 75%. Les culots d'ARN ont été ensuite laissés à l'air

libre afin de sécher. Enfin, les ARN ont été repris dans de l'eau RNase-DNase free. Une étape d'élimination des éventuels contaminants ADN a été réalisée en ajoutant 1U de DNase/μg d'ARN extrait (18047019, Thermo Fisher Scientific).

Une étape de transcriptase inverse a par la suite été réalisée. Pour cela, 9 μl d'un mélange composé de 0,425 μl d'inhibiteur de RNases Ribolock (40 U/μl, EO0381, Thermo Fisher Scientific), 4 μl de tampon 5X [250 mM de Tris-HCl (pH 8,3), 375 mM de KCl, 15 mM de chlorure de magnésium], 1 μl de dNTP (10 mM, 10297018, Thermo Fisher Scientific), l'enzyme *RT M-MLV* (200 U/μl, 28025-013, Thermo Fisher Scientific), 0,5 μl de *Random primer Hexamers* (0,2 μg/μl; SO142, Thermo Fisher Scientific), 2 μl de DTT (Dithiothréitol, 0,1 M, YOO147, Thermo Fisher Scientific) et 0,075 μl d'eau *DNase/RNase Free* ont été ajoutés à chaque tube.

Les produits de RT obtenus ont été analysés par PCR quantitative. Les qPCR ont été réalisées à l'aide du réactif *iTaq Universal SYBR green Supermix* (1725121 ; Biorad) et d'un thermocycleur (Biorad C1000 Touch Real-Time Thermal Cycler CFX96).

Les cycles de température utilisés étaient constitués d'une phase de dénaturation de 10 secondes à 95°C, suivie d'une phase d'hybridation à une température spécifique des différentes amorces utilisées pendant 30 secondes, et d'une phase de polymérisation de 20 secondes à 72°C répété sur 40 cycles.

Les différentes amorces utilisées et les températures d'hybridation associées sont décrites dans le Tableau 8.

Gène	Amorce Sens	Amorce Anti-Sens	Température d'hybridation
<i>Gapdh</i>	CAT CAC TGC CAC CCA GAA GA	AAG TCG CAG GAG ACA ACC T	60°C
<i>Pomc</i>	CCT CCT GCT TCA GAC CTC CA	GGC TGT TCA TCT CCG TTG C	62°C
<i>Npy</i>	CTG CGA CAC TAC ATC AAT CT	CTT CAA GCC TTG TTC TGG	56°C
<i>Tjp1</i>	GCA GAC TTC TGG AGG TTT CG	CTT GCC AAC TTT TCT CTG GC	61°C
<i>Ocln</i>	AGA CTA CAC GAC AGG TGG GG	CTG CAG ACC TGC ATC AAA AT	60°C

Tableau 8 : Amorces utilisées pour la détection des ARNm par RT-qPCR

12. Analyses statistiques :

Chaque paramètre mesuré chez les souris a été comparé entre les différents groupes en utilisant des tests ANOVA à une ou deux voies. Les données ont été préalablement vérifiées pour s'assurer de leur normalité, et une correction pour les comparaisons multiples a été appliquée. Les analyses statistiques ont été effectuées à l'aide du logiciel GraphPad Prism 8.0.2 (GraphPad Software Inc., San Diego, C.A). Le seuil de significativité a été fixé à 0,05.

13. Analyses du microbiote intestinal chez les patients hyperphages boulimiques :

En parallèle de cette première approche utilisant un modèle expérimental animal, nous avons réalisé une analyse du microbiote intestinal de patients présentant une hyperphagie boulimique.

Nous avons dans un premier temps souhaité comparer le microbiote intestinal de patients présentant une hyperphagie boulimique et celui de volontaires sains, afin d'explorer la présence d'une potentielle dysbiose intestinale.

Dans un second temps, nous avons cherché à établir des corrélations entre la composition du microbiote intestinal et différentes données cliniques de patients présentant une hyperphagie boulimique. Cette démarche avait pour objectif d'identifier des facteurs prédictifs au sein du microbiote intestinal pouvant potentiellement être utilisés en médecine clinique.

Pour ce faire, nous avons examiné le microbiote intestinal de 128 patients présentant une hyperphagie boulimique et 149 volontaires sains provenant de la cohorte EDILS (« Eating Disorders Inventory Longitudinal Study »).

Cette cohorte longitudinale a été débutée en avril 2013 au CHU de Rouen. Elle vise à recueillir des données variées auprès de patients présentant des TCA confirmés par un médecin du service de Nutrition en accord avec la classification du DSM-5. Ces données couvrent divers aspects : anthropométriques (âge, IMC), les caractéristiques des TCA évaluées par différents questionnaires (EDI2, SCOFF-F, Rome III, BSQ), la présence de troubles anxio-dépressifs (HAD), des altérations de la qualité de vie (SF-36, QUAVIAM). Tous les patients âgés de 18 ans ou plus, consultant pour la première fois pour un TCA au service de Nutrition du CHU de Rouen, sont éligibles à participer à l'étude après avoir lu et approuvé un consentement éclairé. Une fois que le patient satisfait aux critères d'inclusion et accepte de participer, un premier questionnaire est rempli, puis des suivis sont effectués tous les 3 mois pendant la première

année, puis tous les 6 mois pendant les 2 années suivantes, permettant de suivre l'évolution des troubles du comportement alimentaire.

En avril 2015, une biocollection de selles et de sang a été mise en place au sein de cette cohorte. Cette biocollection est réalisée lors de l'inclusion (M0), à 18 mois (M18) et à 36 mois (M36).

Notre étude s'est ainsi intéressée aux échantillons de selles recueillis lors de l'inclusion des patients. L'ADN contenu dans ces échantillons a été extrait par un protocole identique à celui décrit précédemment, utilisé pour le contenu caecal des souris. Une amplification de la région V5-V6 de l'ARNr 16S des ADN bactériens présents dans ces échantillons a été réalisée et les produits d'amplification ont ensuite été séquencés (Illumina MiSeq, University of Minnesota Genomics Center).

Les séquences obtenues ont par la suite été filtrées, puis quantifiées. Une identification taxonomique de ces séquences a enfin été réalisée pour déterminer l'abondance relative des différents taxa observés chez chaque individu.

A partir de ces données, nous avons entrepris initialement une comparaison des abondances relatives entre le groupe de patients présentant une hyperphagie boulimique et le groupe de volontaires sains. Cette comparaison a été réalisée au moyen du test de Mann-Whitney, qui a permis d'obtenir une valeur de p . Cette valeur de p a ensuite été soumise à un traitement de correction pour la gestion adéquate des comparaisons multiples.

Nous avons par la suite isolé les résultats des patients diagnostiqués avec une hyperphagie boulimique. Nous avons élaboré une méthode statistique personnalisée à l'aide des logiciels R® (version 4.0.3) et Rstudio® (version 1.4.1103), afin de nous permettre de mesurer les corrélations entre l'abondance de chaque taxon bactérien observé et les données cliniques obtenues. Nous avons employé la fonction « `pcor.test` » du package `ppcor` pour déterminer ces corrélations, et obtenir le coefficient de corrélation r , à l'aide de la méthode de Spearman, accompagné de la p -value. L'âge, le sexe et l'IMC ont été pris en compte dans les mesures de corrélations comme des facteurs confondants. Pour minimiser les erreurs liées aux comparaisons multiples, nous avons appliqué une correction basée sur la méthode de Benjamini-Hochberg ou FDR.

Étant donné la taille importante de notre échantillon (plus de 100 patients), nous avons intégré une méthode d'approximation normale pour le calcul des p -values au sein de la fonction « `pcor.test` ». De manière parallèle, nous avons également élaboré une approche non

paramétrique par permutation, qui a confirmé la fiabilité des résultats obtenus avec la méthode d'approximation normale.

Ces analyses ont été conduites pour chaque niveau taxonomique, en incluant seulement les représentants de chaque genre, famille, classe, ordre et phylum les plus fréquents au sein du microbiote intestinal (Tableau 9). En parallèle, nous avons également étendu ces corrélations aux « Amplicon Sequence Variants » (ASV), correspondant aux séquences brutes obtenues (avant identification taxonomique) et permettant une analyse plus fine de la diversité bactérienne présente dans les échantillons, à l'échelon de l'espèce.

L'étude de la composition du microbiote intestinal a ainsi couvert un total de 12 phyla, 17 classes, 22 ordres, 37 familles, 83 genres bactériens, correspondant à 937 ASV. Dans les cas où la classification des genres et des familles bactériennes était incertaine, ces éléments ont été regroupés sous la catégorie "Non attribué".

Ces analyses ont ainsi permis d'obtenir, pour chaque couple « donnée clinique » - « composant du microbiote », un coefficient de corrélation r , une p -value ajustée sur les facteurs confondants et une p -value ajustée à la fois sur les facteurs confondants et les comparaisons multiples réalisées au cours de l'analyse.

Enfin, une étape essentielle a été consacrée à la caractérisation des ASV générés à partir de nos séquençages et corrélés significativement aux données cliniques. À cette fin, nous avons utilisé le logiciel NCBI BLAST (Basic Local Alignment Search Tool), un outil bioinformatique largement reconnu et mis à disposition par le National Center for Biotechnology Information (NCBI).

NCBI BLAST est un logiciel d'alignement de séquences qui repose sur des algorithmes avancés pour rechercher des similitudes entre une séquence d'intérêt et une base de données de référence (« RefSeq RNA » pour notre étude).

Cette base de données abrite une compilation exhaustive de séquences d'ADN du gène ARN 16S provenant d'une diversité d'espèces bactériennes, permettant ainsi d'attribuer une identification précise et rigoureuse à nos ASV.

Malgré tout, dans certaines situations, les séquences nucléotidiques ne concordent pas avec celles consignées dans cette base de données, ce qui a conduit à classer certains ASV en tant qu'espèces non identifiées dans notre étude.

PHYLUM	ORDRE	CLASSE	FAMILLE
<ul style="list-style-type: none"> ▪ Actinobacteria ▪ Bacteroidetes ▪ Candidatus_Saccharibacteria ▪ Cyanobacteria.Chloroplast ▪ Euryarchaeota ▪ Firmicutes ▪ Fusobacteria ▪ Lentisphaerae ▪ Proteobacteria ▪ Synergistetes ▪ Unassigned ▪ Verrucomicrobia 	<ul style="list-style-type: none"> ▪ Actinomycetales ▪ Aeromonadales ▪ Bacillales ▪ Bacteroidales ▪ Bifidobacteriales ▪ Burkholderiales ▪ Clostridiales ▪ Coriobacteriales ▪ Desulfovibrionales ▪ Enterobacteriales ▪ Erysipelotrichales ▪ Fusobacteriales ▪ Lactobacillales ▪ Methanobacteriales ▪ Methanomassiliococcales ▪ Pasteurellales ▪ Pseudomonadales ▪ Selenomonadales ▪ Synergistales ▪ Unassigned ▪ Verrucomicrobiales ▪ Victivallales 	<ul style="list-style-type: none"> ▪ Actinobacteria ▪ Bacilli ▪ Bacteroidia ▪ Betaproteobacteria ▪ Chloroplast ▪ Clostridia ▪ Deltaproteobacteria ▪ Erysipelotrichia ▪ Fusobacteriia ▪ Gammaproteobacteria ▪ Lentisphaeria ▪ Methanobacteria ▪ Negativicutes ▪ Synergistia ▪ Thermoplasmata ▪ Unassigned ▪ Verrucomicrobiae 	<ul style="list-style-type: none"> ▪ Acidaminococcaceae ▪ Actinomycetaceae ▪ Bacteroidaceae ▪ Bifidobacteriaceae ▪ Carnobacteriaceae ▪ Chloroplast ▪ Clostridiaceae_1 ▪ Clostridiales_Incertae_Sedis_XI ▪ Clostridiales_Incertae_Sedis_XIII ▪ Coriobacteriaceae ▪ Desulfovibrionaceae ▪ Enterobacteriaceae ▪ Enterococcaceae ▪ Erysipelotrichaceae ▪ Eubacteriaceae ▪ Fusobacteriaceae ▪ Lachnospiraceae ▪ Lactobacillaceae ▪ Methanobacteriaceae ▪ Methanomassiliococcaceae ▪ Micrococcaceae ▪ Oxalobacteraceae ▪ Pasteurellaceae ▪ Peptostreptococcaceae ▪ Porphyromonadaceae ▪ Prevotellaceae ▪ Pseudomonadaceae ▪ Rikenellaceae ▪ Ruminococcaceae ▪ Streptococcaceae ▪ Succinivibrionaceae ▪ Sutterellaceae ▪ Synergistaceae ▪ Unassigned ▪ Veillonellaceae ▪ Verrucomicrobiaceae ▪ Victivallaceae

Tableau 9 : Représentants (rangés par ordre alphabétique) de chaque niveau taxonomique identifiés chez les patients de notre étude. Les corrélations ont été mesurées entre chaque donnée clinique recueillie et ces composants du microbiote intestinal.

GENRE		
<ul style="list-style-type: none"> ▪ Acidaminococcus ▪ Actinomyces ▪ Adlercreutzia ▪ Akkermansia ▪ Alistipes ▪ Anaerostipes ▪ Anaerotruncus ▪ Bacteroides ▪ Barnesiella ▪ Bifidobacterium ▪ Bilophila ▪ Blautia ▪ Butyricoccus ▪ Butyricimonas ▪ Butyrivibrio ▪ Catenibacterium ▪ Cloacibacillus ▪ Clostridium_IV ▪ Clostridium_sensu_stricto ▪ Clostridium_XIVa ▪ Clostridium_XIVb ▪ Clostridium_XVIII ▪ Collinsella ▪ Coprobacillus ▪ Coprobacter ▪ Coprococcus ▪ Desulfovibrio ▪ Dialister ▪ Dorea 	<ul style="list-style-type: none"> ▪ Eggerthella ▪ Eisenbergiella ▪ Enterococcus ▪ Escherichia.Shigella ▪ Eubacterium ▪ Faecalibacterium ▪ Faecalitalea ▪ Flavonifractor ▪ Fusicatenibacter ▪ Fusobacterium ▪ Gemmiger ▪ Gordonibacter ▪ Haemophilus ▪ Holdemanella ▪ Howardella ▪ Hungatella ▪ Intestinimonas ▪ Klebsiella ▪ Lachnospiraceae_incertae_sedis ▪ Lactobacillus ▪ Lactococcus ▪ Megamonas ▪ Megasphaera ▪ Methanobrevibacter ▪ Mitsuoella ▪ Odoribacter ▪ Olsenella ▪ Oscillibacter ▪ Parabacteroides 	<ul style="list-style-type: none"> ▪ Paraprevotella ▪ Parasutterella ▪ Phascolarctobacterium ▪ Porphyromonas ▪ Prevotella ▪ Proteus ▪ Pseudomonas ▪ Raoultella ▪ Romboutsia ▪ Roseburia ▪ Rothia ▪ Ruminococcus ▪ Ruminococcus2 ▪ Saccharibacteria_genera_incertae_sedis ▪ Senegalimassilia ▪ Slackia ▪ Sporobacter ▪ Streptococcus ▪ Streptophyta ▪ Sutterella ▪ Terrisporobacter ▪ Turicibacter ▪ Unassigned ▪ Veillonella ▪ Victivallis

Tableau 9 (suite) : Représentants (rangés par ordre alphabétique) de chaque niveau taxonomique identifiés chez les patients de notre étude. Les corrélations ont été mesurées entre chaque donnée clinique recueillie et ces composants du microbiote intestinal.

III. Résultats

Modèle expérimental animal

1. Evaluation de l'impact du traitement par antibiothérapie sur le microbiote :

Afin de vérifier l'efficacité de notre traitement par antibiothérapie dans notre modèle expérimental animal, nous avons quantifié les densités bactériennes du contenu caecal des souris traitées par antibiotiques. Le caecum des souris ATB et HFHS+ATB montre une très forte diminution de densité bactérienne par rapport à celui de souris non traitées par antibiotiques (CTRL et HFHS) (Figure 14). Ces résultats confirment que le traitement antibiotique utilisé permet d'éliminer une grande majorité (>99%) du microbiote intestinal des animaux.

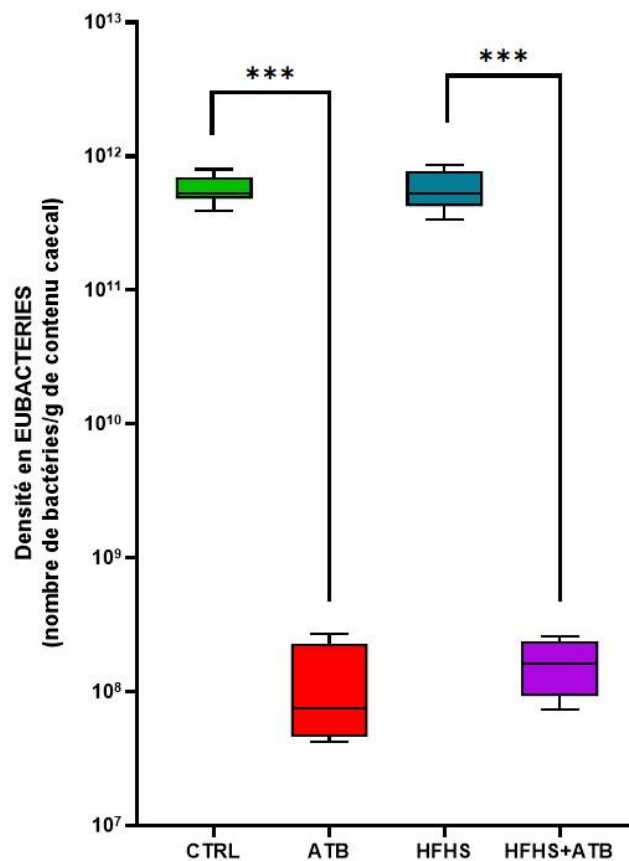


Figure 14 : Densités bactériennes détectées dans le contenu caecal de chaque groupe d'animaux. Quantification par qPCR des Eubactéries présentes dans le contenu caecal des animaux, permettant d'évaluer l'efficacité de l'antibiothérapie sur la déplétion du microbiote (n=8 animaux dans les groupes ATB et HFHS+ATB, n=8 dans les groupes CTRL et HFHS, test de Kruskal-Wallis, ***, P<0,001).

2. Comportement alimentaire au cours des périodes de crise (« HFHS ») :

Pour valider notre modèle d'hyperphagie, nous nous sommes intéressés au comportement alimentaire des animaux. Nous avons d'abord étudié la consommation d'aliments uniquement durant les périodes de 2 heures d'exposition au régime HFHS (« crises boulimiques »). Nous avons pu observer que le groupe HFHS présente une consommation alimentaire significativement plus importante durant ces périodes que le groupe recevant une alimentation standard (CTRL) (Figure 15).

De façon intéressante, la consommation alimentaire des animaux du groupe HFHS augmente significativement entre la première et la seconde « crise de boulimie » (Figure 16).

Ceci est d'autre part associé à un comportement d'anticipation et des manifestations d'« impatience » de la part des animaux (déambulation dans la cage, hyperactivité avec passage régulier devant les portes de la mangeoire) à l'approche de ces périodes d'accès à l'alimentation HFHS, se traduisant par une tendance à un délai d'accès aux mangeoires diminué suite à l'ouverture des portes au sein du groupe HFHS en comparaison au groupe CTRL, que nous pouvons rapprocher d'un « craving » (Figure 17). Cette augmentation de la consommation alimentaire et ces comportements ne sont pas observés pour les animaux du groupe CTRL.

Nous avons en parallèle étudié la vitesse de consommation alimentaire (en mg/s) des animaux. Celle-ci est significativement augmentée chez les souris soumises à l'alimentation HFHS par rapport aux souris soumises à l'alimentation standard (Figure 18).

Cette surconsommation croissante d'aliments, dans un laps de temps donné, en réponse à un régime alimentaire riche constitue une signature validant notre modèle d'hyperphagie (51).

Nous nous sommes ensuite intéressés à l'effet de l'élimination du microbiote intestinal sur ce comportement alimentaire. Nous avons observé que la consommation alimentaire des souris HFHS+ATB était significativement plus élevée que celle du groupe HFHS, sans qu'il y ait de différence de vitesse de consommation des aliments entre ces 2 groupes (Figure 18 et 19).

Ce résultat suggère que le microbiote intestinal participe à la régulation du comportement alimentaire dans ce modèle murin et que son absence exacerbe les comportements de type « hyperphagie ».

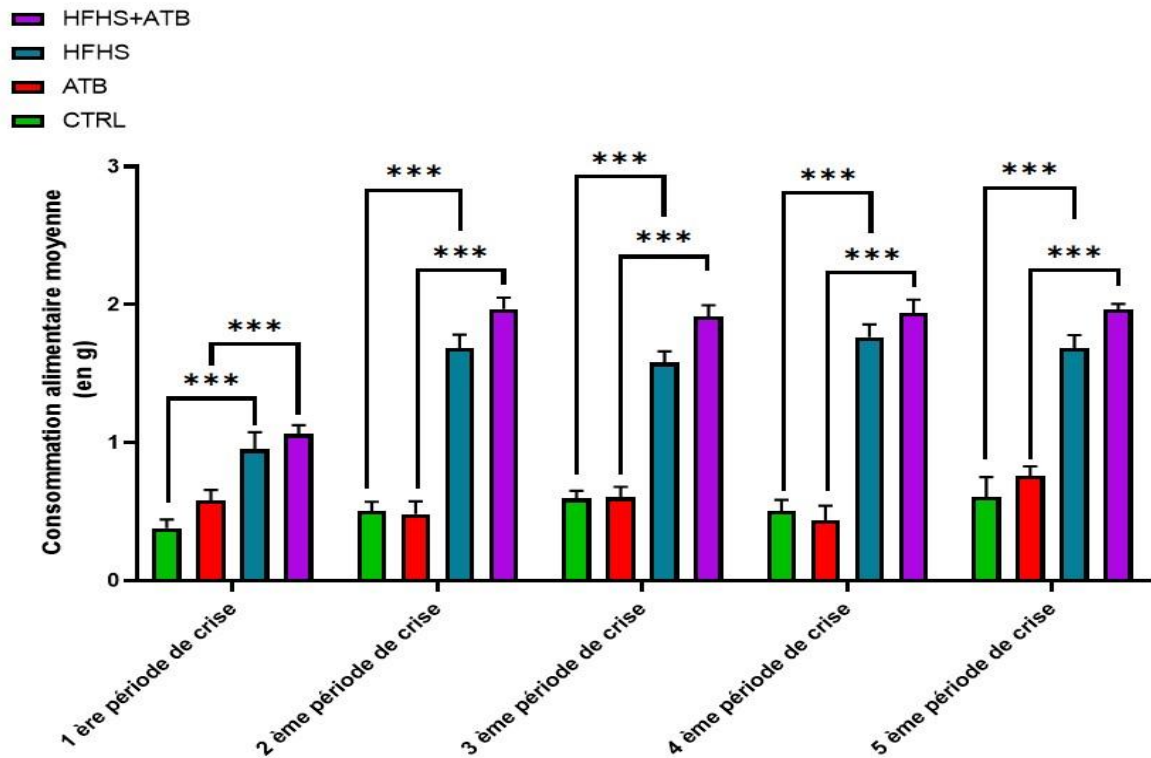


Figure 15 : **Consommation alimentaire (en grammes) lors de chaque période de crise.** La consommation alimentaire a été évaluée à l'aide du dispositif BioDAQ pour chaque période de crise (Résultats représentatifs de 2 séries animales indépendantes ; moyennes \pm SEM, test ANOVA avec correction pour comparaisons multiples de Tukey ; *, $P<0,05$, ***, $P<0,001$).

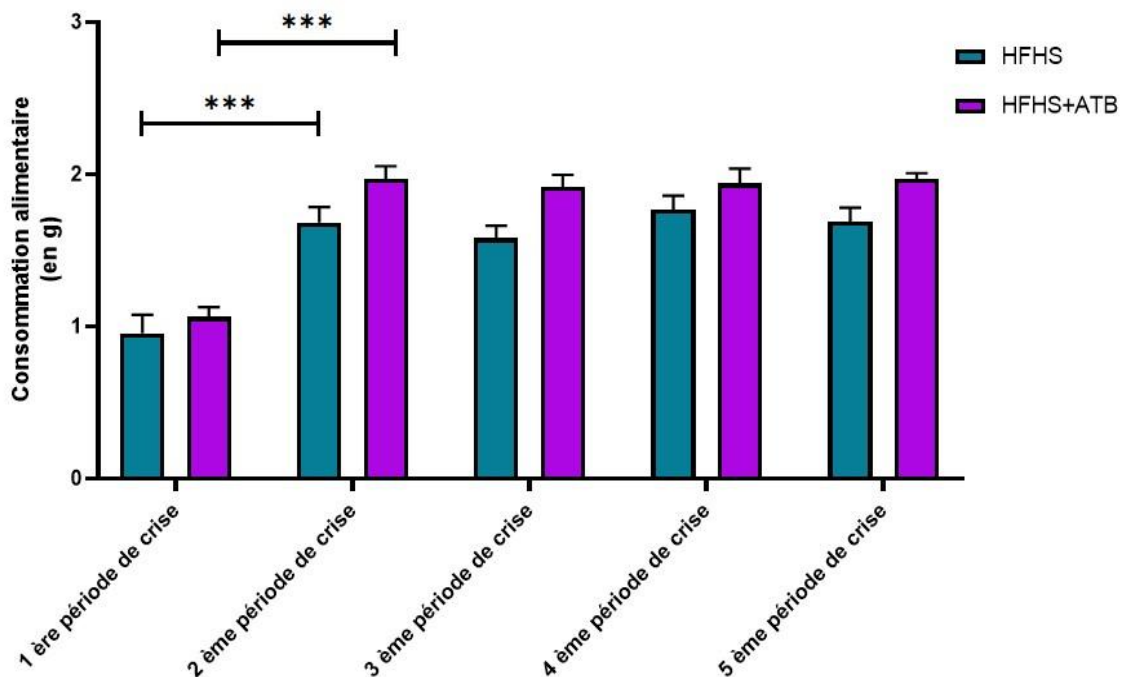


Figure 16 : **Consommation alimentaire (en grammes) au sein des groupes HFHS et HFHS+ATB, lors de chaque période de crise.** La consommation alimentaire a été évaluée à l'aide du dispositif BioDAQ pour chaque période de crise (Résultats représentatifs de 2 séries animales indépendantes ; moyennes \pm SEM, test ANOVA avec correction pour comparaisons multiples de Tukey ; ***, $P<0,001$).

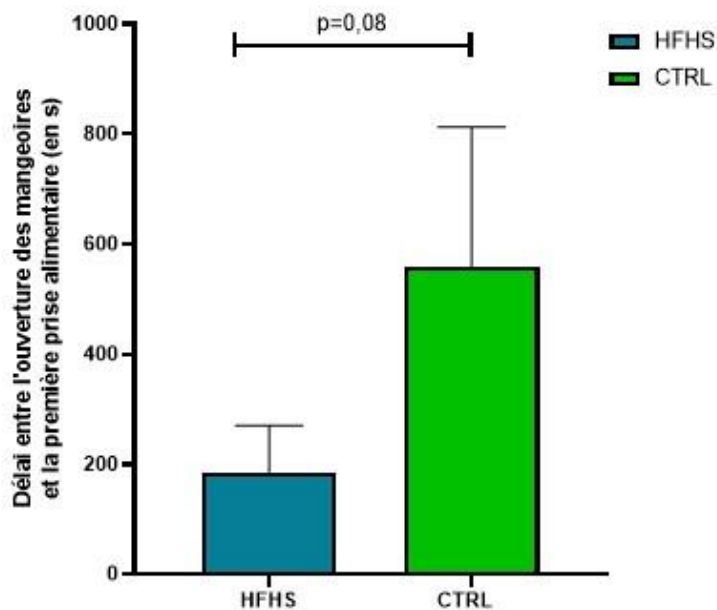


Figure 17 : **Délai entre l'ouverture des mangeoires et la première prise alimentaire (en s) lors des périodes de crise.** Le délai a été évalué à l'aide du dispositif BioDAQ pour l'ensemble des périodes de crise (Résultats représentatifs de 2 séries animales indépendantes ; moyennes \pm SEM ; test ANOVA avec correction pour comparaisons multiples de Tukey; **, $P < 0,01$).

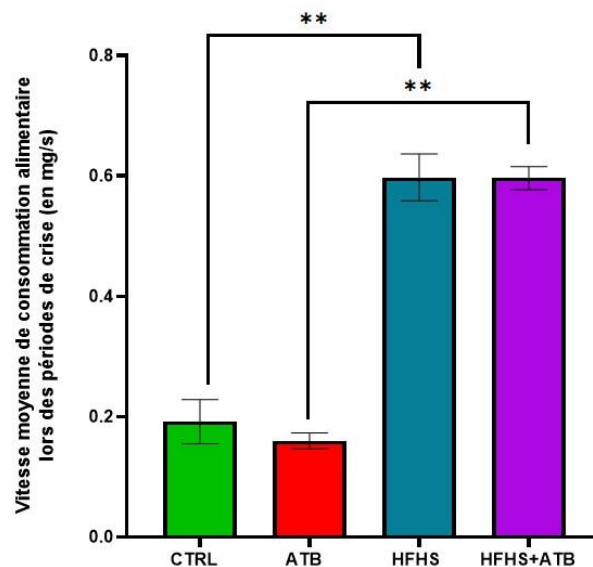


Figure 18 : **Vitesse de consommation alimentaire (en mg/s) lors des périodes de crise.** La consommation alimentaire a été évaluée à l'aide du dispositif BioDAQ pour l'ensemble des périodes de crise (Résultats représentatifs de 2 séries animales indépendantes ; moyennes \pm SEM ; test ANOVA avec correction pour comparaisons multiples de Tukey; **, $P < 0,01$).

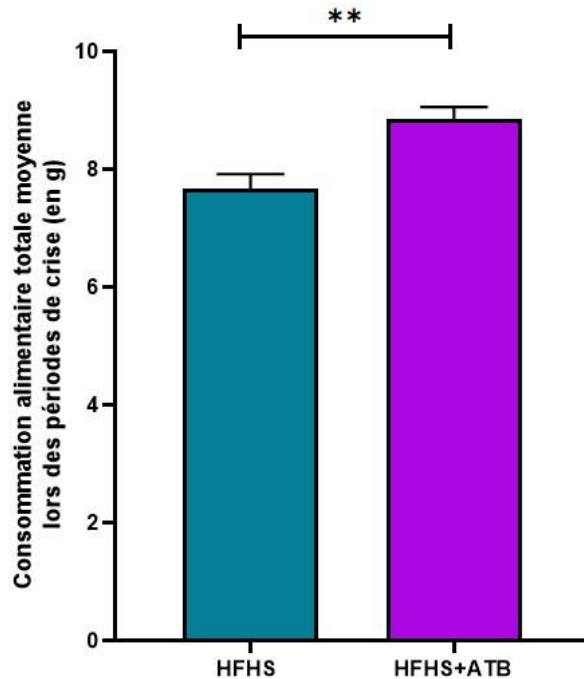


Figure 19 : **Consommation alimentaire totale (en grammes) des groupes HFHS et HFHS+ATB lors des périodes de crise.** La consommation alimentaire totale des périodes de crise a été évaluée à l'aide du dispositif BioDAQ (Résultats représentatifs de 2 séries animales indépendantes ; moyennes \pm SEM ; t-test ; **, $P < 0,01$).

3. Composition corporelle :

Le suivi du poids corporel n'a pas révélé de prise de poids significative des souris au cours du protocole, en particulier pour les souris soumises à l'alimentation HFHS.

L'évaluation de la composition corporelle montre une diminution du rapport masse maigre/poids total dans les groupes de souris traitées par antibiothérapie (ATB et HFHS+ATB) par rapport aux groupes non traités (CTRL et HFHS). La masse grasse a quant à elle tendance à être majorée en proportion masse grasse/poids total dans les groupes traités par antibiothérapie en comparaison aux groupes non traités. Ceci suggère que le traitement antibiotique a un impact sur la composition corporelle des animaux, mais que celui-ci reste modéré. Aucune différence de composition corporelle n'a été observée entre les groupes « témoins » (CTRL) et « hyperphages » (HFHS) (Figure 20).

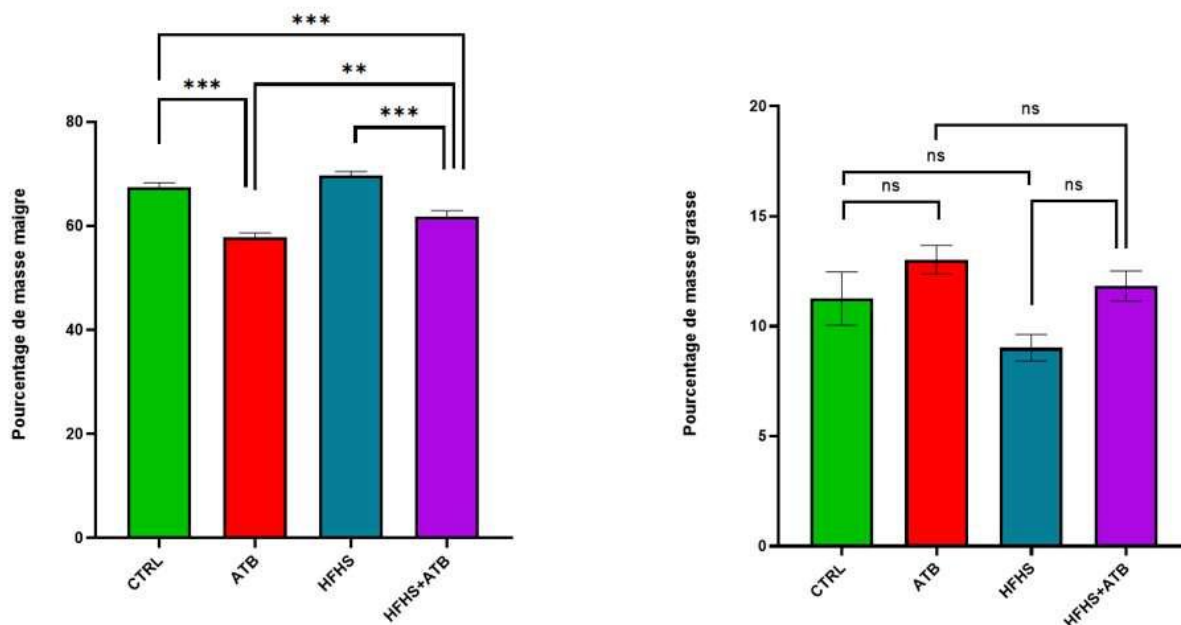


Figure 20 : **Pourcentage de masse maigre et de masse grasse au sein des différents groupes.** L'évaluation de la composition corporelle a été obtenue à l'aide de l'analyse par MINISPEC. (Résultats représentatifs de 2 séries animales indépendantes ; moyennes \pm SEM ; test ANOVA à une voie avec correction pour comparaisons multiples de Tukey ; NS, non significatif ; **, $P < 0,01$; ***, $P < 0,001$).

4. Prise hydrique :

La consommation d'eau de l'ensemble des groupes étudiés est restée stable tout au long de l'étude.

Lorsque nous avons examiné la consommation d'eau cumulée sur toute la durée de l'expérimentation lors de notre première série, nous avons observé une diminution de la consommation dans le groupe HFHS par rapport aux groupes HFHS+ATB et ATB. Cependant, cette différence n'a pas été retrouvée lors de notre deuxième série animale, au cours de laquelle aucune différence significative n'a été observée entre les différents groupes.

5. Comportement alimentaire en dehors des périodes de crise (« HFHS ») :

Nous nous sommes ensuite intéressés aux périodes entre les phases de « crise boulimique ». L'analyse sur l'ensemble du protocole révèle une diminution significative de la consommation alimentaire dans le groupe HFHS par rapport au groupe CTRL sur l'ensemble des périodes en dehors des « crises » (Figure 21). Cette diminution est principalement observée immédiatement après les crises, avant de se normaliser dans la journée qui suit. Ce comportement constitue

probablement une réaction de compensation, faisant suite à l'ingestion importante de nourriture pendant les périodes de « crise ».

Cette diminution de la consommation alimentaire corrèle avec une diminution de la durée moyenne des repas dans le groupe HFHS par rapport au groupe CTRL (Figure 22). Nous n'avons en revanche pas observé de différence significative dans le nombre d'accès aux mangeoires en dehors des périodes de « crises » entre les différents groupes, ni de vitesse de consommation alimentaire.

Concernant le rôle potentiel du microbiote, nous avons observé les mêmes différences entre les groupes CTRL+ATB et HFHS+ATB qu'entre les groupes CTRL et HFHS. Le microbiote intestinal ne semble donc pas avoir d'impact dans les paramètres étudiés ici en dehors des périodes de « crise ».

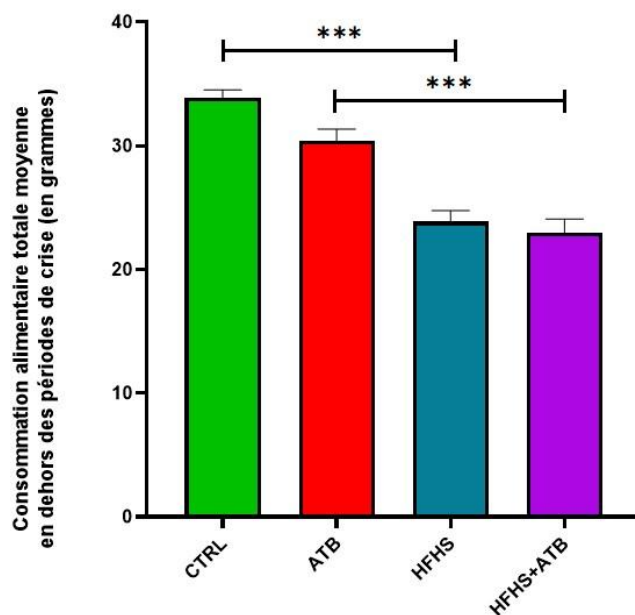


Figure 21 : **Consommation alimentaire cumulée (en grammes) en dehors des périodes de crise.** La consommation alimentaire a été évaluée à l'aide du dispositif BioDAQ entre les périodes de crise (Résultats représentatifs de 2 séries animales indépendantes ; moyennes \pm SEM ; test ANOVA avec correction pour comparaisons multiples de Tukey ; ***, $P < 0,001$).

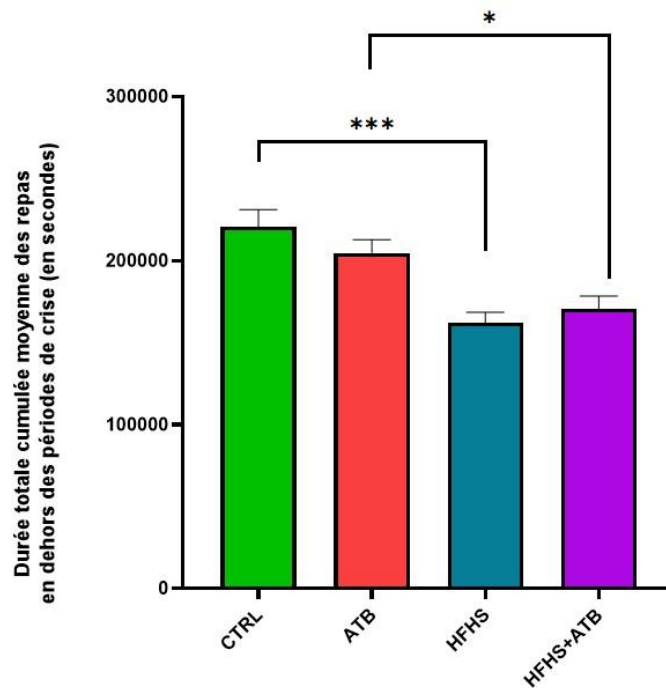


Figure 22 : **Durée totale cumulée des repas (en secondes) en dehors des périodes de crise.** La consommation alimentaire a été évaluée à l'aide du dispositif BioDAQ entre les périodes de crise (Résultats représentatifs de 2 séries animales indépendantes ; moyennes \pm SEM ; test ANOVA avec correction pour comparaisons multiples de Tukey ; *, $P < 0,05$; ***, $P < 0,001$).

6. Expression de gènes hypothalamiques de régulation du comportement alimentaire :

L'analyse de l'expression de gènes impliqués dans la régulation du comportement alimentaire dans l'hypothalamus ne montre pas d'augmentation significative de l'expression du neuropeptide *Pomc* chez les souris issues du groupe HFHS en comparaison au groupe CTRL ($p=0,12$).

Aucune différence significative n'a de même été observée pour l'expression du gène *Npy* entre les différents groupes (Figure 23).

Ces résultats suggèrent qu'il n'y a pas de perturbation sur le long terme de l'expression de ces deux gènes de régulation du comportement alimentaire dans notre modèle d'hyperphagie.

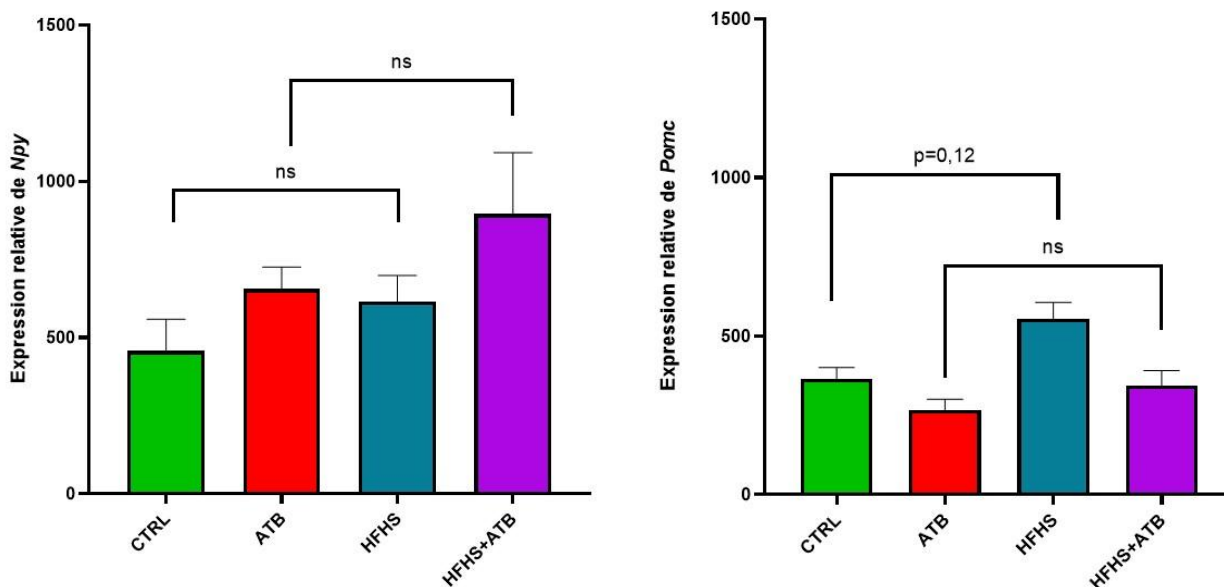


Figure 23 : **Expression relative des gènes *Npy* et *Pomc***. L'expression a été évaluée à l'aide d'une qPCR. L'expression de *Gapdh* a été utilisée comme référence interne (Résultats représentatifs de 2 séries animales indépendantes ; moyennes \pm SEM ; test de Kruskal-Wallis avec correction pour comparaisons multiples de Dunn ; NS, non significatif).

7. Test de préférence au sucre :

Nous avons voulu déterminer si notre modèle d'hyperphagie induisait une modification des réponses hédoniques des souris. Pour cela, nous avons soumis les animaux à un test de préférence au sucre.

Nous n'avons pas observé de modification significative de l'index de préférence au sucre entre les groupes CTRL et HFHS.

Nous avons noté une tendance à la diminution de la consommation de la solution de sucre dans les groupes HFHS et HFHS+ATB par rapport aux groupes CTRL et ATB, respectivement ($p=0,12$ pour CTRL vs HFHS et $p=0,08$ pour CTRL+ATB vs HFHS+ATB).

Cette diminution de la consommation de la solution de sucre était associée à une diminution concomitante de la consommation d'eau dans les groupes HFHS et HFHS+ATB ($p=0,0035$ pour CTRL vs HFHS et $p=0,20$ pour CTRL+ATB vs HFHS+ATB), suggérant une diminution générale de la consommation hydrique plutôt qu'un changement de comportement vis-à-vis d'une solution sucrée.

8. Evaluation des comportements de type anxio-dépressifs :

Les troubles anxio-dépressifs constituent des comorbidités fréquentes associées aux TCA et plus particulièrement à l'hyperphagie boulimique. Nous avons donc voulu déterminer si notre modèle d'hyperphagie induisait des comportements de type anxio-dépressif chez la Souris.

L'évaluation de l'anxiété a été réalisée grâce à l'utilisation d'un système à double compartiments « clair/obscur ». Dans ce test, le temps passé dans le compartiment « clair » est inversement proportionnel au niveau d'anxiété des animaux. L'analyse de ce test comportemental n'a révélé aucune différence significative du pourcentage de temps passé dans le compartiment clair et dans le compartiment obscur entre les différents groupes de l'étude (Figure 24). Les paramètres de mobilité verticale et horizontale, traduisant l'activité locomotrice générale des animaux, n'ont également présenté aucune différence significative entre les groupes.

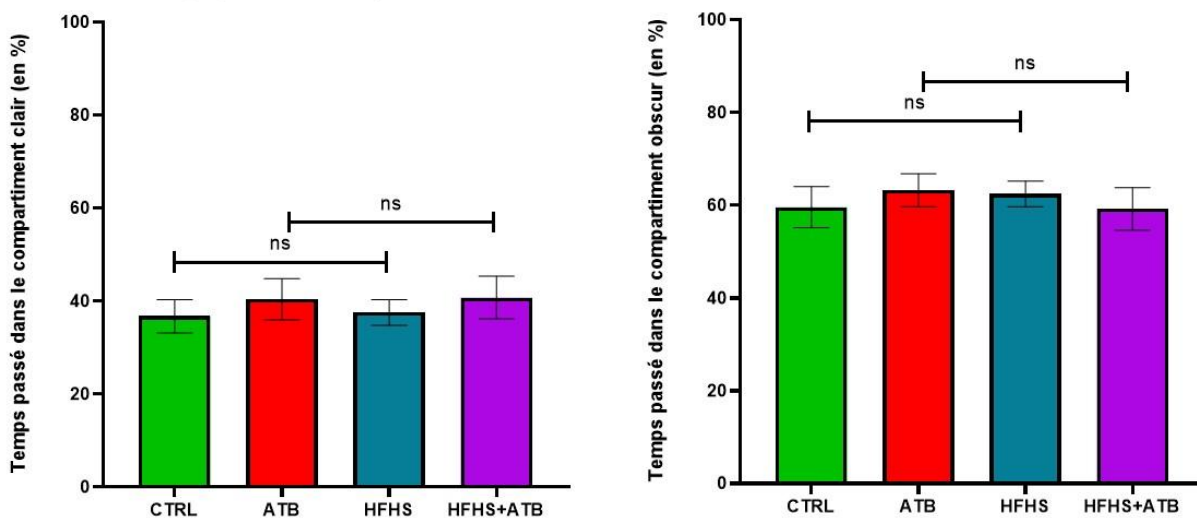


Figure 24 : **Temps passé dans les compartiments « clair » et « obscur » (en pourcentage de la durée du test).** La mesure du temps passé dans chaque compartiment est automatisée à l'aide d'un logiciel relié au dispositif de test (Résultats représentatifs de 2 séries animales indépendantes ; moyennes \pm SEM ; test ANOVA avec correction pour comparaisons multiples de Tukey ; NS, non significatif).

La présence de troubles de type dépression a été évaluée grâce à un test de « nidation ». Dans ce test, la motivation des animaux à construire un nid à partir d'un échantillon de coton est évaluée de façon qualitative à partir de la structure du nid obtenu. La qualité du « nid » formé est inversement proportionnelle à l'intensité des troubles de type dépressif chez les animaux. Quelques exemples de nids formés par les souris de l'étude sont présentés dans la figure 25.

Aucun écart significatif des scores de nidation n'a été observé entre les différents groupes (Figure 26).



Figure 25 : **Exemples de scores de nidation obtenus dans notre étude.** Le nid de gauche est classé stade 4 car les bords du nid ont une hauteur limitée (nid dit « plat »). Le nid de droite est « en cratère », le classant au stade 5.

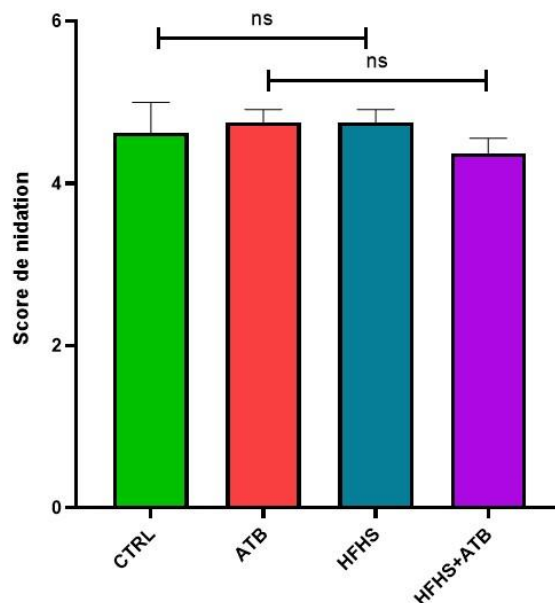


Figure 26 : **Score de nidation.** Evaluation qualitative des « nids » formés par les animaux, reflétant la présence de troubles de type dépressif (Résultats représentatifs de 2 séries animales indépendantes ; moyennes ± SEM ; test de Kruskal-Wallis avec correction pour comparaisons multiples de Dunn ; NS, non significatif).

9. Perméabilité intestinale :

Les troubles fonctionnels digestifs constituent un autre type de comorbidité associée à l'hyperphagie boulimique. Pour évaluer la présence de troubles fonctionnels digestifs, nous nous sommes focalisés sur la mesure de la perméabilité intestinale, qui est généralement augmentée dans les troubles fonctionnels digestifs.

Nous avons dans un premier temps évalué le passage d'un marqueur fluorescent (FITC-Dextran, 4 kDa), administré par gavage oral, dans la circulation sanguine. Nous n'avons pas observé de différence significative de concentration plasmatique de FITC-Dextran entre les souris CTRL et HFHS.

Dans un second temps, nous avons évalué le passage de deux marqueurs fluorescents de taille différente (Alexa Fluor 680-dextran, 3 kDa et Lucifer Yellow, 600 Da) à travers un segment de côlon. Nous n'avons pas observé de différence significative de passage de ces marqueurs au sein des différents groupes de nos 2 séries.

Enfin, l'analyse de l'expression des gènes codant pour les protéines de jonctions serrées (Zonuline et Occludine) au sein du tissu colique n'a pas montré de modification chez les souris HFHS en comparaison aux souris CTRL (Figure 27).

Ces résultats suggèrent qu'il n'y a pas de variation de perméabilité intestinale chez les animaux en réponse à notre modèle d'hyperphagie boulimique.

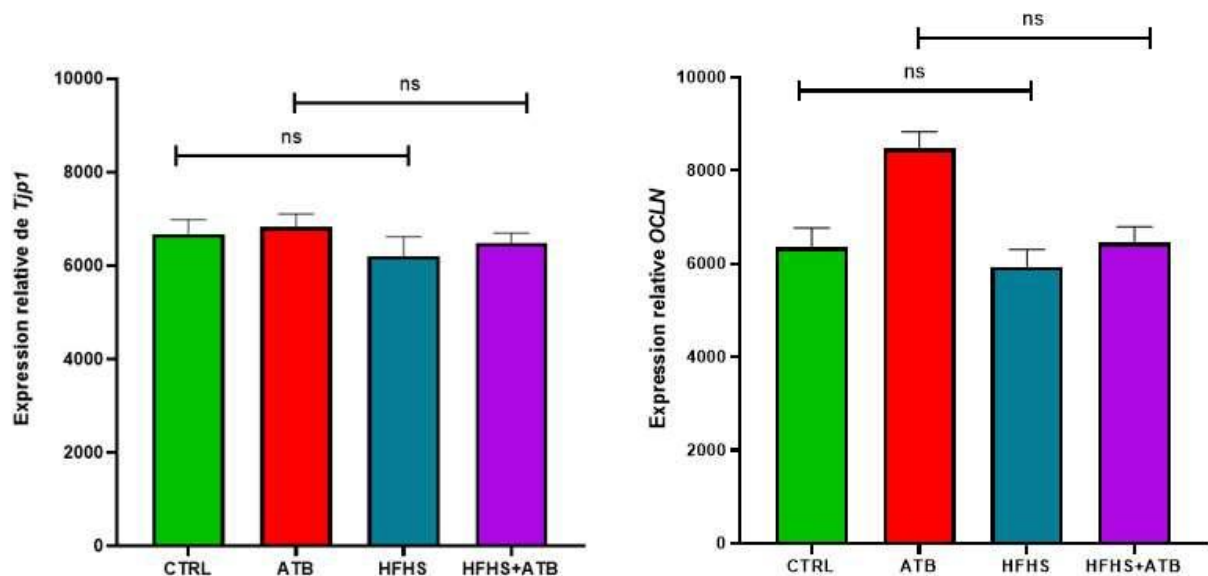


Figure 27 : **Expression relative des gènes *Tjp1* et *OCLN*.** Expression mesurée par qRT-PCR sur des fragments de colon recueillis après la mise à mort des souris (Résultats représentatifs de 2 séries animales indépendantes ; moyennes \pm SEM ; test de Kruskal-Wallis avec correction pour comparaisons multiples de Dunn ; NS, non significatif).

En clinique humaine

10. Composition du microbiote intestinal :

Nous avons mené une analyse comparative des abondances relatives des taxons bactériens identifiés au sein du microbiote intestinal entre les patients souffrant d'hyperphagie boulimique et les volontaires sains de la cohorte EDILS. Il convient de souligner que ces deux groupes étaient équilibrés en termes de répartition par sexe et âge moyen, ce qui a permis de minimiser l'influence de variables confondantes dans notre étude.

Nos résultats ont mis en évidence de nombreuses différences significatives entre ces deux groupes, observées à plusieurs niveaux taxonomiques. Certaines familles et genres bactériens présentent ainsi des variations d'abondance marquées entre ces deux populations (Tableau 10). Ces constatations témoignent ainsi d'une dysbiose intestinale prononcée en cas d'hyperphagie boulimique (Figure 28).

Familie		Genre	
<i>Rikenellaceae</i>	($p=0,007$)	<i>Alistipes</i>	($p=0,007$)
<i>Actinomycetaceae</i>	($p=0,007$)	<i>Actinomyces</i>	($p=0,007$)
<i>Oxalobacteraceae</i>	($p=0,014$)	<i>Intestinimonas</i>	($p=0,009$)
<i>Carnobacteriaceae</i>	($p=0,017$)	<i>Oscillibacter</i>	($p=0,019$)
<i>Streptococcaceae</i>	($p=0,023$)	<i>Bilophila</i>	($p=0,025$)
		<i>Eggerthella</i>	($p=0,028$)
		<i>Streptococcus</i>	($p=0,029$)
		<i>Coprobacter</i>	($p=0,029$)

Tableau 10 : **Familles et Genres bactériens dont l'abondance diffère significativement dans l'hyperphagie boulimique.** Comparaisons réalisées à l'aide d'un test de Mann-Whitney, avec p-value corrigée pour comparaisons multiples (entre parenthèses), entre volontaires sains et patients présentant une hyperphagie boulimique au sein de la cohorte EDILS.

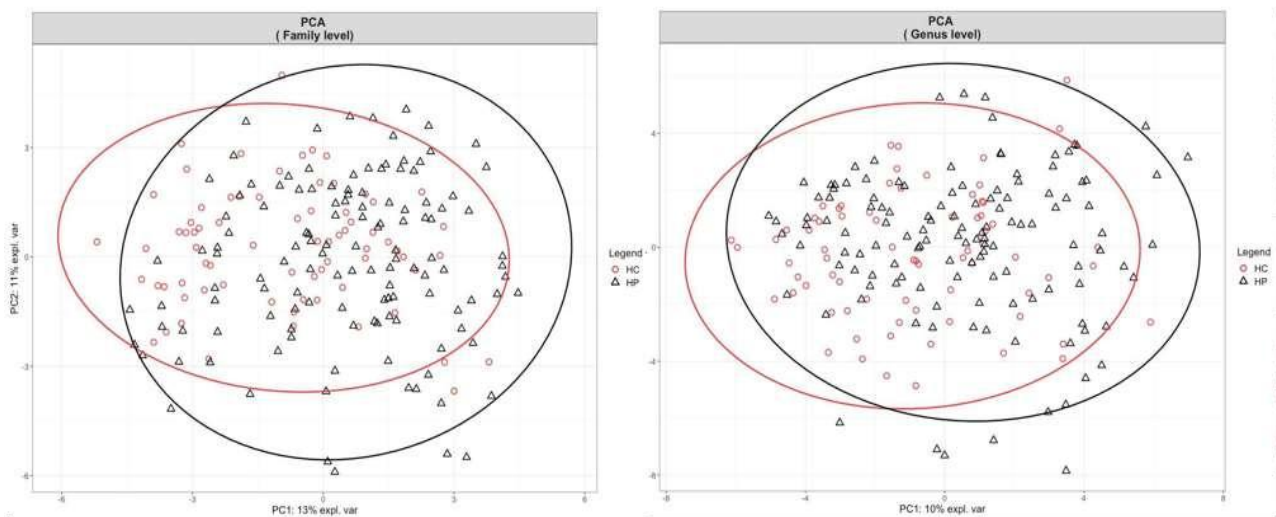


Figure 28 : **Analyse en composante principale du microbiote intestinal des volontaires sains et des patients hyperphages boulimiques à l'échelle des familles (à gauche) et genres (à droite) bactériens.** Cette représentation permet de modéliser la diversité du microbiote et sa structure. Nous pouvons observer des disparités entre les patients hyperphages boulimiques (en noir) et les volontaires sains (en rouge), témoignant d'une dysbiose intestinale.

11. Corrélations entre microbiote intestinal et données cliniques :

Nous avons inclus 128 patients atteints d'hyperphagie boulimique au sein de la cohorte EDILS, en excluant les sujets souffrant d'autres TCA et les volontaires sains. Parmi eux, 105 femmes et 23 hommes, avec une moyenne d'âge de 40 ans et un indice de masse corporelle moyen de 36,91 kg/m², pour un poids moyen de 103,025 kg.

Nous avons réussi à identifier diverses corrélations entre les composants du microbiote intestinal et les données cliniques des patients souffrant d'hyperphagie boulimique, et ce à différentes échelles taxonomiques (Tableau 11). Les corrélations positives mettent en avant une amplification de la valeur des paramètres cliniques en présence de certains composants bactériens, tandis que les corrélations négatives laissent entrevoir une réduction de cette valeur en lien avec la présence de taxons bactériens spécifiques au sein du microbiote.

Plusieurs genres bactériens ont été liés à des paramètres cliniques bien précis. Par exemple, le genre *Acidaminococcus* a montré une corrélation négative forte avec le score HAD d'anxiété. Ainsi, la présence d'*Acidaminococcus* dans le microbiote semble prédire un état d'anxiété moins intense.

De même, le genre *Mitsuokella* est associé à un score QUAVIAM plus élevé, ce qui suggère une amélioration potentielle de la qualité de vie en présence de ce genre bactérien. En contraste, le genre *Fusicatenibacter* présente une corrélation significative avec un score QUAVIAM plus bas, suggérant une possible détérioration de la qualité de vie lorsque ce genre bactérien est prédominant.

Nous avons approfondi notre analyse au-delà du niveau taxonomique des genres bactériens, en identifiant des espèces bactériennes spécifiques associées aux paramètres cliniques que nous avons examinés. Cette démarche a été réalisée à partir des « Amplicon Sequence Variants » (ASV) identifiés. Ainsi, il a pu être retrouvé une corrélation significative entre le score QUAVIAM et la présence de l'espèce *Fusicatenibacter saccharivorans*, supposant une détérioration potentielle de la qualité de vie lorsque cette espèce prédomine. À l'inverse, une abondance élevée de l'espèce *Parabacteroides merdae* est associée à une amélioration du score QUAVIAM, indiquant un effet positif sur la qualité de vie.

Nous avons également observé une corrélation entre l'espèce *Blautia intestinalis* et une réduction des obsessions centrées sur la minceur, évaluées par le sous-score 1 de l'EDI-2.

De plus, le sous-score GH du questionnaire SF36, évaluant l'état de santé général, apparaît amélioré en présence de l'espèce *Roseburia faecis*, tandis que le sous-score BP, évaluant la douleur corporelle, semble s'aggraver lorsque l'espèce *Eubacterium ramulus ATCC 29099* est prédominante. Il est important de noter que certains ASV n'ont pas pu être identifiées dans le cadre de cette analyse.

Dans certains cas, il n'a pas pu être mis en évidence de corrélations avec des espèces ou genres bactériens particuliers mais de manière plus large avec certaines familles et ordres au sein du microbiote intestinal. Ainsi, un sujet atteint d'hyperphagie boulimique et hébergeant au sein de son microbiote intestinal un nombre important de bactéries de la famille des *Acidaminococcaceae* semble plus à même d'avoir un sous score 9 de l'EDI-2 diminué, reflétant un ascétisme (caractérisé par des restrictions et des privations que s'imposent le patient) moins marqué.

Nom taxonomique	Coefficient de corrélation	p-value (ajustée sur l'âge, le sexe et l'IMC)	p-value (après correction FDR)
HAD score anxieux			
<i>Acidaminococcus</i> (genre)	-0,3392	0,0001	0,0085
QUAVIAM score			
<i>Mitsuokella</i> (genre)	-0,4098	0,000008	0,0006
<i>Fusicatenibacter</i> (genre)	0,3695	0,00008	0,0031
ASV 278= <i>Fusicatenibacter saccharivorans</i> (espèce)	0,3618	0,00011	0,05
ASV 3044= espèce NI	-0,3418	0,00029	0,05
ASV 2807= <i>Parabacteroides merdae</i> (espèce)	-0,3432	0,00028	0,05
ASV 2938= espèce NI	-0,3507	0,00019	0,05
ASV 517= espèce NI	-0,3455	0,00025	0,05
BSQ sous-score 1			
<i>Bifidobacteriales</i> (ordre)	0,2705	0,0026	0,05
EDI sous-score 1			
ASV 300= <i>Blautia intestinalis</i> (espèce)	-0,3761	0,00004	0,0355
EDI sous-score 9			
<i>Acidaminococcaceae</i> (famille)	-0,3037	0,0012	0,0451
SF36 sous-score GH			
ASV 682 = <i>Roseburia faecis</i> (espèce)	0,4172	0,00004	0,0375
SF36 sous-score BP			
ASV 625= <i>Eubacterium ramulus ATCC 29099</i> (espèce)	-0,4095	0,00006	0,05
SF36 sous-score VT			
<i>Bifidobacteriales</i> (ordre)	-0,3268	0,0020	0,0436

Tableau 11 : **Résultats des corrélations entre composants du microbiote intestinal et données cliniques dans l'hyperphagie boulimique (tout sexe confondu)**. Les corrélations ont été mesurées entre chaque donnée clinique recueillie et l'abondance des différents composants du microbiote intestinal. Les différents niveaux taxonomiques sont mentionnés entre parenthèses. Ne sont affichées ici que les corrélations significatives pour les niveaux taxonomiques les plus précis. (NI : Non identifié)

Nous avons ensuite choisi de nous concentrer exclusivement sur les patients de sexe féminin (105 patientes) (Tableau 12). Cette approche découle de la prévalence dominante de l'hyperphagie boulimique au sein de la population féminine.

Certaines corrélations identifiées dans cette population sont similaires à celles observées dans la population globale (sans distinction de sexe). Par exemple, nous retrouvons les liens entre la composition du microbiote intestinal et le score QUAVIAM (corrélations avec *Mitsuokella* et *Fusicatenibacter*).

Néanmoins, quelques corrélations identifiées dans la population globale perdent en intensité voire disparaissent, comme entre le genre *Acidaminococcus* et le score HAD versant anxiété, ou encore entre certains ASV et le score QUAVIAM.

De nouvelles corrélations spécifiques à ce groupe émergent également, suggérant que les interactions entre les bactéries intestinales et les états cliniques peuvent varier en fonction du sexe des individus.

Ainsi, la famille bactérienne *Rikenellaceae* apparaît corrélée avec la perception d'une meilleure forme physique globale chez la femme présentant une hyperphagie boulimique (score SF36 PCS augmenté). Certains aspects plus spécifiques de la qualité de vie semblent également bénéficier de la présence de certains taxons bactériens, comme le genre *Alistipes* dont la présence est associée à une diminution significative des limitations de la qualité de vie en lien avec des douleurs corporelles (SF36 BP).

A contrario, la présence de la famille bactérienne *Succinivibrionaceae* coïncide avec la présentation d'un patient limité sur le plan physique et décrivant finalement un état général dégradé (SF36 PCS). La perception de l'état de santé mentale, évaluée par le score SF36 MCS, se trouve également altérée chez les femmes en présence de l'espèce *Bacteroides kribbi*. Enfin, l'insatisfaction corporelle (sous score 3 de l'EDI-2) apparaît plus marquée en cas de forte abondance de la famille *Ruminococcaceae* au sein du microbiote intestinal dans cette population.

Ces éléments permettent d'envisager la famille bactérienne *Succinivibrionaceae* comme un marqueur solide d'une altération marquée de la qualité de vie chez les femmes touchées par l'hyperphagie boulimique. En contraste, le genre bactérien *Alistipes* témoigneraient d'une qualité de vie bien meilleure chez ces patientes.

Malgré tout, il est une nouvelle fois à noter l'absence d'identification possible pour certains ASV dans cette population féminine, en dépit d'une corrélation significative établie.

Nom taxonomique	Coefficient de corrélation	p-value (ajustée sur l'âge, le sexe et l'IMC)	p-value (après correction FDR)
QUAVIAM score			
<i>Porphyromonadaceae (famille)</i>	-0,3354	0,0013	0,0468
<i>Mitsuokella (genre)</i>	-0,3536	0,0006	0,0358
<i>Fusicatenibacter (genre)</i>	0,3453	0,0009	0,0358
BSQ sous-score 3			
ASV 668= espèce NI	-0,3932	0,000028	0,0260
EDI sous-score 3			
<i>Ruminococcaceae (famille)</i>	0,3228	0,0009	0,0327
SF36 sous-score BP			
<i>Alistipes (genre)</i>	0,3983	0,0006	0,0471
SF36 sous-score GH			
<i>Aeromonadales (ordre)</i>	-0,3626	0,0020	0,0444
SF36 sous-score PCS			
<i>Rikenellaceae (famille)</i>	0,3949	0,0012	0,0413
<i>Succinivibrionaceae (famille)</i>	-0,3754	0,0022	0,0413
SF36 sous-score RP			
<i>Aeromonadales (ordre)</i>	-0,3598	0,0022	0,0485
SF36 sous-score VT			
<i>Firmicutes (phylum)</i>	-0,3145	0,0086	0,0342
<i>Bacteroidia (classe)</i>	0,3351	0,0048	0,0405
<i>Actinobacteria (classe)</i>	-0,3464	0,0034	0,0405
SF36 sous-score MCS			
ASV 21= <i>Bacteroides kribbi</i> (espèce)	-0,4596	0,000053	0,0492

Tableau 12 : **Résultats des corrélations entre composants du microbiote intestinal et données cliniques chez les femmes présentant une hyperphagie boulimique.** Les corrélations ont été mesurées entre chaque donnée clinique recueillie et l'abondance des différents composants du microbiote intestinal. Les différents niveaux taxonomiques sont mentionnés entre parenthèses. Ne sont affichées ici que les corrélations significatives pour les niveaux taxonomiques les plus précis. (NI : Non identifié)

IV. Discussion

Face aux difficultés actuelles dans la prise en charge thérapeutique des patients atteints d'hyperphagie boulimique, il est important de mieux comprendre les mécanismes physiopathologiques intervenant dans ces troubles. Les modèles animaux représentent des outils essentiels pour ce type d'étude de pathophysiologie reposant sur l'intégration des communications entre différents organes (dans notre cas, l'axe microbiote-intestin-cerveau).

Pour établir un modèle reproduisant fidèlement des crises d'hyperphagie boulimique, nous nous sommes basés sur les différents modèles déjà décrits dans la littérature (50). Nous avons ainsi choisi un modèle de souris, répondant mieux à ce type de modèle que les rats (50). Nous avons réalisé notre étude chez des souris femelles, qui répondent également mieux au modèle d'après la littérature (50). Ce dernier point permet également de respecter la prédominance féminine de l'hyperphagie boulimique en population générale, et ainsi d'assurer une meilleure représentativité. Le choix de la lignée C57Bl/6 a été motivé par le fait que cette lignée est également utilisée dans le laboratoire pour un modèle d'anorexie. L'établissement de ces 2 modèles de TCA dans une même lignée animale permettra de plus facilement comparer les résultats obtenus.

Afin de limiter certains biais liés aux cycles ovariens des souris femelles, nous avons placé l'ensemble des souris en présence de souris mâles (dans des cages séparées), dans le but de synchroniser leurs cycles ovariens (53). Il sera cependant nécessaire de mettre en place une étape de vérification de l'efficacité de cette synchronisation dans les futures séries expérimentales utilisant ce protocole. Une randomisation sur le poids a été conduite dans l'objectif de limiter l'hétérogénéité des groupes au début du protocole. Les animaux ont été placés en cage BioDAQ permettant d'éviter les biais de performance et de recueil des données, l'ensemble des paramètres étant recueillis de manière automatique sans intervention humaine.

Le modèle expérimental obtenu semble fiable et reproductible. En effet nous avons pu objectiver les différentes phases du développement de ce trouble du comportement alimentaire, puisqu'après une phase de découverte de l'alimentation préférentielle à ces crises, il a pu être observé une phase d'augmentation quantitative de la consommation alimentaire associée à une majoration de la vitesse d'ingestion (tachyphagie) chez les animaux soumis aux périodes de crise hyperphagique. Cette phase d'augmentation de la consommation alimentaire est suivie

d'une phase de plateau avec stabilisation des paramètres alimentaires, en particulier la prise alimentaire. Ces différentes étapes sont classiquement observées dans la genèse de l'hyperphagie boulimique chez l'homme, même si celles-ci se succèdent de manière très rapide dans notre modèle murin.

L'hyperphagie boulimique partage de nombreuses caractéristiques communes avec le phénomène d'addiction. En effet il est fréquemment retrouvé des symptômes de « dépendance alimentaire » chez les patients hyperphages boulimiques (54). Comme nous l'avons abordé en introduction, plusieurs études ont montrés un chevauchement entre les mécanismes de l'addiction et de l'hyperphagie boulimique, comme le dysfonctionnement du circuit de la récompense, la dysrégulation émotionnelle, l'impulsivité ou le « craving », caractérisé par une envie irrésistible de s'alimenter juste avant les crises (55). Cette dernière composante a d'ailleurs pu être retrouvée dans notre modèle, avec l'observation clinique d'une hyperactivité des souris précédant les crises et un délai d'accès à la nourriture diminué lors des crises. Afin d'analyser plus précisément cette composante, il pourrait être intéressant d'étudier s'il existe une modulation de l'expression de gènes impliquées dans le circuit de la récompense, comme la dopamine et ses récepteurs, dans différentes structures cérébrales.

En dehors des périodes de crises d'hyperphagie boulimique, nous avons pu mettre en évidence une diminution importante de la consommation alimentaire et de la durée des repas chez les souris soumises au régime HFHS, pouvant témoigner d'un mécanisme de compensation par réduction de la prise alimentaire post-crise. Celle-ci est bien plus marquée dans les suites immédiates des crises, beaucoup moins lorsque nous sommes à distance de ces crises. Ceci concorde avec ce qui est observé chez l'homme, où les crises sont immédiatement suivies de phases de restriction modérées pour tenter d'équilibrer les apports en début de maladie, mais également en réponse à une culpabilité post-prandiale, avant de finir par être totalement dépassé.

Ces différents résultats comportementaux ont pu être constatés dans 2 séries indépendantes au cours de cette étude, réalisées selon le même protocole, et dans les mêmes conditions environnementales, techniques et manipulatoires, attestant ainsi de la bonne reproductibilité de ce modèle.

L'ensemble de ces éléments permettent donc d'affirmer la pertinence de ce modèle dans la reproduction de l'hyperphagie boulimique, ce qui en fait donc un modèle intéressant pour l'étude de ce trouble du comportement alimentaire.

Nous n'avons pas réussi à reproduire certains symptômes caractéristiques de l'hyperphagie boulimique rencontrés chez l'homme. En effet, l'hyperphagie boulimique en clinique humaine est dans la grande majorité des cas associée à une prise pondérale importante amenant à des situations d'obésité par dysrégulation de la balance énergétique. Sur l'ensemble de nos séries, nous n'avons pas observé de prise pondérale importante dans les groupes soumis aux crises hyperphagiques. Plusieurs facteurs peuvent expliquer cette discordance. Nous savons qu'il existe lors des premières crises d'hyperphagie boulimique chez l'homme un phénomène de restriction alimentaire post-crise qui permet alors de limiter une prise pondérale excessive (56), ce que nous avons d'ailleurs observé dans notre modèle murin. Ce n'est qu'après la survenue de crises sur plusieurs semaines que la prise pondérale intervient, souvent à la suite d'une rupture des mécanismes appropriés de compensation sous l'effet d'une tension psychologique importante difficilement reproductible chez la souris, et ce malgré l'envie de contrôler son poids. Ainsi, il est possible que la faible durée de notre étude n'ait pas permis d'observer une prise pondérale.

En outre, dans notre étude, les souris recevaient entre chaque crise une alimentation standard commune à l'ensemble des groupes. Or, nous savons que les patients atteints d'hyperphagie boulimique ont tendance à s'alimenter de manière plus riche en graisse et en sucre entre les crises (21). Ces éléments peuvent également expliquer l'absence de retentissement du régime HFHS sur la composition corporelle des animaux, habituellement déséquilibrée en faveur d'un excès de masse grasse.

Au même titre, il n'a pas été possible durant notre étude d'observer des comportements de type anxiodépressifs dans les groupes soumis aux crises d'hyperphagie boulimique, pourtant rencontrés en particulier dans les périodes encadrant la survenue des crises chez l'homme (57). Ceci peut s'expliquer par la faible durée de l'étude ne permettant pas aux symptômes de pouvoir s'installer, et par certains aspects psychologiques, comme le sentiment de culpabilité post-crise ou l'importance de l'apparence corporelle dans nos sociétés modernes, qui sont difficiles à transposer chez la souris (58).

Ces symptômes existent également très souvent avant l'apparition des crises d'hyperphagie boulimique et participent à l'étiologie de ces crises. Un allongement de la durée du protocole

et la mise en place de stimuli anxieux avant l'accès au régime HFHS pourraient favoriser l'apparition de ce type de troubles dans notre modèle.

Nous savons qu'il existe une augmentation de la perméabilité intestinale dans l'hyperphagie boulimique, à l'instar de ce qui peut être rencontré dans d'autres troubles du comportement alimentaire comme l'anorexie mentale (59). Malgré tout, notre étude n'a pas permis de retrouver une atteinte de la perméabilité intestinale au sein des groupes HFHS. Il est possible que notre étude n'ait pas une durée assez longue pour voir apparaître une hyperperméabilité intestinale. D'autre part, nos approches expérimentales ne nous permettent pas d'exclure des variations de perméabilité intestinales locales en dehors du côlon. Ces premières analyses pourront donc être complétées soit par des analyses en chambre d'Ussing sur d'autres segments intestinaux, soit par des mesures de la translocation de composants bactériens dans la circulation sanguine, comme le LPS, qui sont connus pour induire une inflammation de bas grade et une modulation du comportement alimentaire (60).

Nous avons également souhaité évaluer l'impact du microbiote intestinal dans les mécanismes physio-pathologiques de l'hyperphagie boulimique. Pour ce faire, la moitié de l'effectif de nos souris ont reçu un traitement par antibiothérapie, afin de dépler leur microbiote intestinal.

L'absence de microbiote intestinal semble exacerber les effets délétères de notre modèle sur le plan du comportement alimentaire. Le microbiote pourrait ainsi intervenir dans la régulation de la prise alimentaire au cours des crises exclusivement, potentiellement par un mécanisme de limitation de la prise alimentaire et de contrôle des apports caloriques, ce qui permettrait de réduire les effets indésirables de la surconsommation alimentaire en période de crise.

Cette constatation est en accord avec ce qui a pu être observé chez la souris obèse. En effet, une augmentation de la consommation d'aliments riches en glucides et en lipides a été observée chez des souris obèses traitées par antibiothérapie (61). D'autres études ont également montré l'action du microbiote sur la régulation négative du circuit de la récompense en présence d'une alimentation hautement palatable, suggérant ainsi une suppression de la motivation à rechercher une récompense alimentaire par le microbiote (62).

Ces effets pourraient être en lien avec la sécrétion de différents peptides anorexigènes ou de métabolites par le microbiote pouvant traverser la barrière sanguine et rejoindre les centres cérébraux du contrôle alimentaire. En effet, certaines bactéries du microbiote peuvent libérer des mucopeptides capables d'accéder au système nerveux central et de se lier aux neurones hypothalamiques par l'intermédiaire du récepteur NOD2 exprimé par ces derniers. Ces

muropeptides provoquent alors une diminution de la prise alimentaire par régulation de la satiété (63). D'autres bactéries du microbiote intestinal peuvent également produire des molécules de la famille des acides gras à chaînes courtes au sein du tube digestif, comme le butyrate ou l'acétate, dont l'action satiétogène au niveau central est bien connue, par inactivation des neurones hypothalamiques exprimant le NPY (orexigène) (64).

Ainsi, il est possible que certaines espèces bactériennes intervenant dans la régulation du comportement alimentaire puissent être présentes en cas d'hyperphagie, permettant d'assurer une protection contre des excès trop dangereux pour la santé, mais en proportion insuffisante par rapport aux sujets non malades pour permettre d'avoir un comportement alimentaire normal.

Le séquençage du microbiote de nos souris et l'analyse comparative entre les groupes pourrait être intéressant afin d'aider à identifier les espèces bactériennes associées à ces mécanismes de régulation du comportement alimentaire, en particulier les espèces associées à une limitation du comportement hyperphagique.

Le développement d'un modèle d'hyperphagie boulimique durant ce projet vient enfin compléter le modèle animal d'anorexie déjà établi dans le laboratoire. Cela ouvre de nombreuses perspectives de comparaison entre ces deux troubles du comportement alimentaire dans les années à venir, ce qui nous permettra de mieux comprendre les similitudes et les différences entre ces pathologies.

Partant de la constatation d'une dysbiose intestinale dans cette pathologie, venant confirmer de précédents travaux (46), nous avons exploré les liens potentiels entre le microbiote intestinal et les données cliniques dans une population de patients présentant une hyperphagie boulimique. A notre connaissance, cette étude est l'une des premières à rechercher des facteurs prédictifs de phénotypes cliniques au sein du microbiote intestinal dans l'hyperphagie boulimique, et est actuellement soumise pour une communication au cours des prochaines Journées Francophones de Nutrition (Annexe 2).

L'anxiété se présente souvent comme une comorbidité majeure chez les individus souffrant d'hyperphagie boulimique. Des raptus anxieux peuvent d'ailleurs favoriser le développement des crises d'hyperphagie boulimique, dont l'objectif est alors d'apaiser temporairement le niveau de tension interne. Il est donc primordial de reconnaître au plus tôt les patients les plus

à risque de développer ces terrains anxieux. La présence de certains composants du microbiote intestinal semble pouvoir nous y aider.

Nos observations ont ainsi révélé une association entre le genre bactérien *Acidaminococcus* et un niveau d'anxiété atténué chez les individus présentant une hyperphagie boulimique. Ceci vient faire écho à la constatation d'une réduction de certaines espèces de ce genre en cas de troubles psychiatriques (65). Cependant, il est important de noter que notre étude n'a pas établi de corrélation entre ce genre bactérien et le questionnaire HAD sur son versant dépression, ce qui est étonnant étant donné l'étroite relation entre anxiété et dépression.

La qualité de vie est un aspect essentiel à évaluer dans l'hyperphagie boulimique, cette dernière pouvant impacter fortement la prise en charge et par conséquent ralentir le processus de guérison. Le repérage précoce d'une altération de la qualité de vie peut s'aider de l'identification de certains composants bactériens du microbiote.

Le genre *Mitsuokella* est relié à une amélioration de la qualité de vie dans notre étude, lorsque celle-ci est évaluée par le score QUAVIAM. Bien que les recherches sur ce genre bactérien soient limitées, elles suggèrent que *Mitsuokella* pourrait influencer positivement différents paramètres métaboliques, anthropométriques et diététiques contribuant à la dimension du bien-être personnel, et par conséquent potentiellement à une amélioration globale de la qualité de vie (66). Cependant, aucune corrélation impliquant *Mitsuokella* n'a été observée avec d'autres sous-scores évaluant la qualité de vie, tels que ceux du SF36. Cela peut s'expliquer par une focalisation principalement sur les effets des troubles alimentaires sur la qualité de vie par le score QUAVIAM, tandis que les sous-scores de SF36 ont été développés pour évaluer plus largement l'impact sur la qualité de vie de l'ensemble des pathologies chroniques, sans inclure la dimension alimentaire.

A contrario, la présence du genre *Fusicatenibacter* s'intrique dans notre étude avec une détérioration du score QUAVIAM. Cette observation est surprenante, sa participation au sein du microbiote étant réduite dans des circonstances connues pour impacter la qualité de vie, à l'instar d'un terrain anxio-dépressif (67) ou lors d'un pic de pollution de l'air (68). Toutefois, ces observations découlent d'un nombre limité d'études ne couvrant pas tous les aspects de la qualité de vie perçue par les patients.

D'autre part, l'abondance de l'ordre des *Bifidobacteriales* est significativement plus élevée en cas de perte de vitalité. Cette observation corrobore des constatations antérieures et pourrait expliquer pourquoi le genre *Bifidobacterium* est fréquemment observé en augmentation chez les individus souffrant d'hyperphagie boulimique (46).

Notre étude révèle également une nette amélioration de la perception de la forme physique chez les femmes avec une hyperphagie boulimique en présence de la famille des *Rikenellaceae*. Cette constatation est en parfaite cohérence avec les attentes, étant donné que cette famille est reconnue pour son impact positif sur le métabolisme, notamment en réduisant la masse grasse viscérale, un paramètre fondamental pour le maintien d'une bonne santé physique (69).

En revanche, la présence de la famille des *Succinovibrionaceae* altère significativement la perception de la forme physique chez ces patientes. Bien que cette famille ait fait l'objet de peu d'études, il est essentiel de noter que des niveaux accrus de cette famille ont été observés dans certaines pathologies médicales, ce qui peut influencer les caractéristiques physiques (70).

Enfin, notre recherche a révélé des corrélations pertinentes avec certaines espèces bactériennes. À titre d'exemple, la présence de *Roseburia faecis* est associée à la perception d'un état de santé général de bonne qualité en cas d'hyperphagie boulimique. Cette découverte s'inscrit en parfaite adéquation avec les effets positifs bien documentés de ce genre bactérien sur la production d'acides gras à chaîne courte, reconnus pour leurs propriétés anti-inflammatoires. Ces résultats ont d'ailleurs conduit à considérer ce genre bactérien comme un marqueur biomédical de bonne santé dans de nombreuses études (71).

Des différences de corrélations ont pu être identifiées chez les femmes atteintes d'hyperphagie boulimique, amenant à envisager une influence du sexe sur les relations entre données cliniques et composition du microbiote intestinal dans cette pathologie. Plusieurs éléments peuvent l'expliquer. Nous savons que la composition du microbiote intestinal dans la population, indépendamment de la signature unique obtenue dans le cadre des interactions avec son environnement, évolue différemment avec le temps entre hommes et femmes, en particulier à l'âge adulte, avec même des associations entre certains taxons bactériens et le sexe de l'individu (72,73). Ces divergences de l'état du microbiote intestinal de base peuvent être en lien avec des facteurs génétiques et hormonaux. En effet, la gonadectomie chez des souris males permet de réduire cette disparité entre les sexes (74), et la réalisation d'une ovariectomie chez la femme s'accompagne classiquement de modifications de composition du microbiote (73).

De plus, l'effet d'un même facteur, comme un régime alimentaire spécifique, semble avoir un impact différent sur la composition du microbiote intestinal en fonction du sexe (75). Les patients présentant une hyperphagie boulimique ont justement un régime alimentaire plus riche en sucre et en graisse, ce qui pourrait amener à des dysbioses intestinales différentes entre hommes et femmes.

Par ailleurs, la recherche de lien entre le microbiote intestinal et certains états psychiatriques a permis d'identifier des associations dépendantes du sexe au sein du microbiote intestinal, en particulier avec la présence d'un état anxieux, de manière similaire à ce que nous constatons dans notre étude (76).

L'ensemble de ces éléments amène à envisager de possibles différences d'effets et de réponses des espèces bactériennes entre hommes et femmes dans l'hyperphagie boulimique, sous l'influence probable des hormones stéroïdiennes connues pour exercer un effet à double sens avec les bactéries du microbiote intestinal (77). Ceci expliquerait alors l'obtention de marqueurs pouvant être différents ou renforcés selon les sexes.

La mise en évidence de ces corrélations entre les composants bactériens du microbiote intestinal et les données cliniques constitue une avancée significative pour la pratique clinique. Ces découvertes pourraient permettre un dépistage précoce de l'anxiété, des altérations de la perception corporelle et de la qualité de vie en analysant le microbiote des patients présentant une hyperphagie boulimique. Cette approche pourrait également faciliter l'identification des patients à risque de développer ces symptômes spécifiques, s'inscrivant alors dans une démarche de prévention primaire. Ainsi, des interventions ciblées pourraient être initiées au plus tôt pour prévenir ces symptômes et ces états, intégrant la dimension de prise en charge individualisée.

De plus, ces résultats pourraient amener à de nouvelles perspectives thérapeutiques en ciblant les bactéries corrélées à certains symptômes, afin d'atténuer ou renforcer leur impact chez nos patients hyperphages boulimiques. Cela pourrait inclure l'utilisation de probiotiques ou même la transplantation de microbiote fécal. Bien sûr, il faudrait auparavant prouver la causalité, c'est-à-dire que la présence de la bactérie en question est à l'origine du symptôme, et non l'inverse.

Des études plus approfondies seront nécessaires pour élucider les mécanismes exacts d'action des différents composants bactériens du microbiote intestinal impliqués dans ces corrélations et pour établir des liens de cause à effet entre ces bactéries et les données cliniques. Le modèle animal que nous avons développé pourrait d'ailleurs y contribuer.

V. Conclusion

Face aux défis actuels d'une maladie en pleine expansion mais avec une connaissance et des ressources thérapeutiques limitées, il est essentiel de favoriser la recherche sur l'hyperphagie boulimique en développant des modèles animaux de cette pathologie.

Ce type de modèle sera en particulier indispensable pour caractériser le rôle du microbiote intestinal dans l'hyperphagie boulimique, mieux comprendre les corrélations avec les données cliniques observées chez les patients, et pourra ouvrir la voie au développement de stratégies thérapeutiques basées sur la modulation du microbiote intestinal des patients pour lutter plus efficacement contre cette pathologie.

Bibliographie :

1. Galmiche M, Déchelotte P, Lambert G, Tavolacci MP. Prevalence of eating disorders over the 2000-2018 period: a systematic literature review. *Am J Clin Nutr.* 1 mai 2019;109(5):1402-13.
2. Breton J, Déchelotte P, Ribet D. Intestinal microbiota and Anorexia Nervosa. *Clin Nutr Exp.* 1 déc 2019;28:11-21.
3. Garcia FD, Grigioni S, Allais E, Houy-Durand E, Thibaut F, Déchelotte P. Detection of eating disorders in patients: Validity and reliability of the French version of the SCOFF questionnaire. *Clin Nutr.* 1 avr 2011;30(2):178-81.
4. Tavolacci MP, Gillibert A, Zhu Soubise A, Grigioni S, Déchelotte P. Screening four broad categories of eating disorders: suitability of a clinical algorithm adapted from the SCOFF questionnaire. *BMC Psychiatry.* 21 nov 2019;19(1):366.
5. Sala M, Keshishian A, Song S, Moskowitz R, Bulik CM, Roos CR, et al. Predictors of relapse in eating disorders: A meta-analysis. *J Psychiatr Res.* 1 févr 2023;158:281-99.
6. Wonderlich SA, Gordon KH, Mitchell JE, Crosby RD, Engel SG. The validity and clinical utility of binge eating disorder. *Int J Eat Disord.* déc 2009;42(8):687-705.
7. Schreiber-Gregory DN, Lavender JM, Engel SG, Wonderlich SA, Crosby RD, Peterson CB, et al. Examining Duration of Binge Eating Episodes in Binge Eating Disorder. *Int J Eat Disord.* déc 2013;46(8):810-4.
8. Javaras KN, Laird NM, Reichborn-Kjennerud T, Bulik CM, Pope Jr HG, Hudson JI. Familiality and heritability of binge eating disorder: Results of a case-control family study and a twin study. *Int J Eat Disord.* 2008;41(2):174-9.
9. Ebner DS, Latner JD. Stigmatizing attitudes differ across mental health disorders: a comparison of stigma across eating disorders, obesity, and major depressive disorder. *J Nerv Ment Dis.* avr 2013;201(4):281-5.
10. Veit R, Schag K, Schopf E, Borutta M, Kreutzer J, Ehlis AC, et al. Diminished prefrontal cortex activation in patients with binge eating disorder associates with trait impulsivity and improves after impulsivity-focused treatment based on a randomized controlled IMPULS trial. *NeuroImage Clin.* 1 janv 2021;30:102679.
11. Davis C, Levitan RD, Carter J, Kaplan AS, Reid C, Curtis C, et al. Personality and eating behaviors: A case-control study of binge eating disorder. *Int J Eat Disord.* 2008;41(3):243-50.
12. Schienle A, Schäfer A, Hermann A, Vaitl D. Binge-Eating Disorder: Reward Sensitivity and Brain Activation to Images of Food. *Biol Psychiatry.* 15 avr 2009;65(8):654-61.

13. Weygandt M, Schaefer A, Schienle A, Haynes JD. Diagnosing different binge-eating disorders based on reward-related brain activation patterns. *Hum Brain Mapp.* 2012;33(9):2135-46.
14. Wang GJ, Geliebter A, Volkow ND, Telang FW, Logan J, Jayne MC, et al. Enhanced Striatal Dopamine Release During Food Stimulation in Binge Eating Disorder. *Obesity.* 2011;19(8):1601-8.
15. Davis CA, Levitan RD, Reid C, Carter JC, Kaplan AS, Patte KA, et al. Dopamine for “Wanting” and Opioids for “Liking”: A Comparison of Obese Adults With and Without Binge Eating. *Obesity.* 2009;17(6):1220-5.
16. Gearhardt AN, White MA, Masheb RM, Morgan PT, Crosby RD, Grilo CM. An examination of the food addiction construct in obese patients with binge eating disorder. *Int J Eat Disord.* 2012;45(5):657-63.
17. Tammela LI, Pääkkönen A, Karhunen LJ, Karhu J, Uusitupa MIJ, Kuikka JT. Brain electrical activity during food presentation in obese binge-eating women. *Clin Physiol Funct Imaging.* mars 2010;30(2):135-40.
18. Hanel V, Schalla MA, Stengel A. Irritable bowel syndrome and functional dyspepsia in patients with eating disorders - a systematic review. *Eur Eat Disord Rev.* 2021;29(5):692-719.
19. Wiklund CA, Igudesman D, Kuja-Halkola R, Bälter K, Thornton LM, Bulik CM. Intake and adherence to energy and nutrient recommendations among women and men with binge-type eating disorders and healthy controls. *Clin Nutr ESPEN.* 1 avr 2022;48:186-95.
20. Smink FRE, van Hoeken D, Donker GA, Susser ES, Oldehinkel AJ, Hoek HW. Three decades of eating disorders in Dutch primary care: decreasing incidence of bulimia nervosa but not of anorexia nervosa. *Psychol Med.* avr 2016;46(6):1189-96.
21. Yanovski SZ, Leet M, Yanovski JA, Flood M, Gold PW, Kissileff HR, et al. Food selection and intake of obese women with binge-eating disorder. *Am J Clin Nutr.* déc 1992;56(6):975-80.
22. Mitchell JE. Medical comorbidity and medical complications associated with binge-eating disorder. *Int J Eat Disord.* mars 2016;49(3):319-23.
23. Linardon J, Wade TD, de la Piedad Garcia X, Brennan L. The efficacy of cognitive-behavioral therapy for eating disorders: A systematic review and meta-analysis. *J Consult Clin Psychol.* 2017;85(11):1080-94.
24. Raisi A, Zerbini V, Piva T, Belvederi Murri M, Menegatti E, Caruso L, et al. Treating Binge Eating Disorder With Physical Exercise: A Systematic Review and Meta-analysis. *J Nutr Educ Behav.* 1 juill 2023;55(7):523-30.
25. Arnold LM, McElroy SL, Hudson JI, Welge JA, Bennett AJ, Keck PE. A placebo-controlled, randomized trial of fluoxetine in the treatment of binge-eating disorder. *J Clin Psychiatry.* nov 2002;63(11):1028-33.

26. McElroy SL, Casuto LS, Nelson EB, Lake KA, Soutullo CA, Keck PE, et al. Placebo-controlled trial of sertraline in the treatment of binge eating disorder. *Am J Psychiatry*. juin 2000;157(6):1004-6.
27. McElroy S, Hudson J, Malhotra S, Welge J, Nelson E, Keck P. Citalopram in the Treatment of Binge-Eating Disorder. *J Clin Psychiatry*. 1 juill 2003;64:807-13.
28. Leombruni P, Pierò A, Lavagnino L, Brustolin A, Campisi S, Fassino S. A randomized, double-blind trial comparing sertraline and fluoxetine 6-month treatment in obese patients with Binge Eating Disorder. *Prog Neuropsychopharmacol Biol Psychiatry*. 1 août 2008;32(6):1599-605.
29. Grilo CM, Masheb RM, Wilson GT. Efficacy of cognitive behavioral therapy and fluoxetine for the treatment of binge eating disorder: A randomized double-blind placebo-controlled comparison. *Biol Psychiatry*. 1 févr 2005;57(3):301-9.
30. Guerdjikova AI, McElroy SL, Winstanley EL, Nelson EB, Mori N, McCoy J, et al. Duloxetine in the treatment of binge eating disorder with depressive disorders: a placebo-controlled trial. *Int J Eat Disord*. mars 2012;45(2):281-9.
31. McElroy SL, Hudson JI, Capece JA, Beyers K, Fisher AC, Rosenthal NR, et al. Topiramate for the treatment of binge eating disorder associated with obesity: a placebo-controlled study. *Biol Psychiatry*. 1 mai 2007;61(9):1039-48.
32. McElroy SL, Arnold LM, Shapira NA, Keck PE, Rosenthal NR, Karim MR, et al. Topiramate in the treatment of binge eating disorder associated with obesity: a randomized, placebo-controlled trial. *Am J Psychiatry*. févr 2003;160(2):255-61.
33. Claudino AM, de Oliveira IR, Appolinario JC, Cordás TA, Duchesne M, Sichieri R, et al. Double-blind, randomized, placebo-controlled trial of topiramate plus cognitive-behavior therapy in binge-eating disorder. *J Clin Psychiatry*. sept 2007;68(9):1324-32.
34. McElroy SL, Hudson J, Ferreira-Cornwell MC, Radewonuk J, Whitaker T, Gasior M. Lisdexamfetamine Dimesylate for Adults with Moderate to Severe Binge Eating Disorder: Results of Two Pivotal Phase 3 Randomized Controlled Trials. *Neuropsychopharmacol Off Publ Am Coll Neuropsychopharmacol*. avr 2016;41(5):1251-60.
35. Vickers SP, Hackett D, Murray F, Hutson PH, Heal DJ. Effects of lisdexamfetamine in a rat model of binge-eating. *J Psychopharmacol Oxf Engl*. déc 2015;29(12):1290-307.
36. Grilo CM, Masheb RM, Salant SL. Cognitive behavioral therapy guided self-help and orlistat for the treatment of binge eating disorder: a randomized, double-blind, placebo-controlled trial. *Biol Psychiatry*. 15 mai 2005;57(10):1193-201.
37. Grilo CM, Lydecker JA, Morgan PT, Gueorguieva R. Naltrexone + Bupropion Combination for the Treatment of Binge-eating Disorder with Obesity: A Randomized, Controlled Pilot Study. *Clin Ther*. janv 2021;43(1):112-122.e1.

38. Rigaud D, Brayer V, Biton-Jélic V, Païs V, Pennacchio H, Brun JM. Intérêt de la nutrition entérale par sonde nasogastrique dans la boulimie: Étude contrôlée avec suivi de 3 mois. *Presse Médicale*. 1 oct 2007;36(10, Part 1):1354-63.
39. Lockie SH. Glucagon-like peptide-1 receptor in the brain: role in neuroendocrine control of energy metabolism and treatment target for obesity. *J Neuroendocrinol*. juill 2013;25(7):597-604.
40. McElroy SL, Mori N, Guerdjikova AI, Keck PE. Would glucagon-like peptide-1 receptor agonists have efficacy in binge eating disorder and bulimia nervosa? A review of the current literature. *Med Hypotheses*. 1 févr 2018;111:90-3.
41. Richards J, Bang N, Ratliff EL, Paszkowiak MA, Khorgami Z, Khalsa SS, et al. Successful treatment of binge eating disorder with the GLP-1 agonist semaglutide: A retrospective cohort study. *Obes Pillars*. 1 sept 2023;7:100080.
42. Fetissov SO. Role of the gut microbiota in host appetite control: bacterial growth to animal feeding behaviour. *Nat Rev Endocrinol*. janv 2017;13(1):11-25.
43. Rezzi S, Ramadan Z, Martin FPJ, Fay LB, van Bladeren P, Lindon JC, et al. Human metabolic phenotypes link directly to specific dietary preferences in healthy individuals. *J Proteome Res*. nov 2007;6(11):4469-77.
44. Tennoune N, Chan P, Breton J, Legrand R, Chabane YN, Akkermann K, et al. Bacterial ClpB heat-shock protein, an antigen-mimetic of the anorexigenic peptide α -MSH, at the origin of eating disorders. *Transl Psychiatry*. 7 oct 2014;4:e458.
45. Ericson MD, Schnell SM, Freeman KT, Haskell-Luevano C. A fragment of the Escherichia coli ClpB heat-shock protein is a micromolar melanocortin 1 receptor agonist. *Bioorg Med Chem Lett*. 1 nov 2015;25(22):5306-8.
46. Leyrolle Q, Cserjesi R, Mulders MDGH, Zamariola G, Hiel S, Gianfrancesco MA, et al. Specific gut microbial, biological, and psychiatric profiling related to binge eating disorders: A cross-sectional study in obese patients. *Clin Nutr*. 1 avr 2021;40(4):2035-44.
47. Dinan TG, Cryan JF. Gut instincts: microbiota as a key regulator of brain development, ageing and neurodegeneration. *J Physiol*. 15 janv 2017;595(2):489-503.
48. Turnbaugh PJ, Hamady M, Yatsunenko T, Cantarel BL, Duncan A, Ley RE, et al. A core gut microbiome in obese and lean twins. *Nature*. 22 janv 2009;457(7228):480-4.
49. Rantala MJ, Luoto S, Krama T, Krams I. Eating Disorders: An Evolutionary Psychoneuroimmunological Approach. *Front Psychol*. 2019;10:2200.
50. Rehn S, Raymond JS, Boakes RA, Leenaars CHC. A systematic review and meta-analysis of animal models of binge eating - Part 1: Definitions and food/drink intake outcomes. *Neurosci Biobehav Rev*. janv 2022;132:1137-56.
51. Klump KL, Racine S, Hildebrandt B, Sisk CL. Sex differences in binge eating patterns in male and female adult rats. *Int J Eat Disord*. 2013;46(7):729-36.

52. Tirelle P, Breton J, Riou G, Déchelotte P, Coëffier M, Ribet D. Comparison of different modes of antibiotic delivery on gut microbiota depletion efficiency and body composition in mouse. *BMC Microbiol.* 11 nov 2020;20(1):340.
53. Klump KL, Keel PK, Culbert KM, Edler C. Ovarian hormones and binge eating: exploring associations in community samples. *Psychol Med.* déc 2008;38(12):1749-57.
54. Carter JC, Van Wijk M, Rowsell M. Symptoms of ‘food addiction’ in binge eating disorder using the Yale Food Addiction Scale version 2.0. *Appetite.* 1 févr 2019;133:362-9.
55. Schulte EM, Grilo CM, Gearhardt AN. Shared and unique mechanisms underlying binge eating disorder and addictive disorders. *Clin Psychol Rev.* 1 mars 2016;44:125-39.
56. Masheb RM, Grilo CM. On the Relation of Attempting to Lose Weight, Restraint, and Binge Eating in Outpatients with Binge Eating Disorder. *Obes Res.* 2000;8(9):638-45.
57. Stein RI, Kenardy J, Wiseman CV, Douchis JZ, Arnow BA, Wilfley DE. What’s driving the binge in binge eating disorder?: A prospective examination of precursors and consequences. *Int J Eat Disord.* 2007;40(3):195-203.
58. Dunkley DM, Grilo CM. Self-criticism, low self-esteem, depressive symptoms, and over-evaluation of shape and weight in binge eating disorder patients. *Behav Res Ther.* 1 janv 2007;45(1):139-49.
59. Grigioni S, Achamrah N, Chan P, Guérin C, Bôle-Feysot C, Delay J, et al. Intestinal permeability and appetite regulating peptides-reactive immunoglobulins in severely malnourished women with anorexia nervosa. *Clin Nutr.* 1 août 2022;41(8):1752-8.
60. Galmiche M, Achamrah N, Déchelotte P, Ribet D, Breton J. Role of microbiota-gut-brain axis dysfunctions induced by infections in the onset of anorexia nervosa. *Nutr Rev.* 10 févr 2022;80(3):381-91.
61. de Wouters d’Oplinter A, Rastelli M, Van Hul M, Delzenne NM, Cani PD, Everard A. Gut microbes participate in food preference alterations during obesity. *Gut Microbes.* 2021;13(1):1959242.
62. Ousey J, Boktor JC, Mazmanian SK. Gut microbiota suppress feeding induced by palatable foods. *Curr Biol CB.* 9 janv 2023;33(1):147-157.e7.
63. Gabanyi I, Lepousez G, Wheeler R, Vieites-Prado A, Nissant A, Chevalier G, et al. Bacterial sensing via neuronal Nod2 regulates appetite and body temperature. *Science.* 15 avr 2022;376(6590):eabj3986.
64. Li Z, Yi CX, Katiraei S, Kooijman S, Zhou E, Chung CK, et al. Butyrate reduces appetite and activates brown adipose tissue via the gut-brain neural circuit. *Gut.* juill 2018;67(7):1269-79.
65. Ouabbou S, Jian C, Ávila-Aguirre A, Raventós H, Salonen A. Description of the fecal microbiota of siblings from Costa Rica with and without affective and psychotic disorders. *J Affect Disord Rep.* 1 avr 2021;4:100081.

66. Murga-Garrido SM, Ulloa-Pérez EJ, Díaz-Benítez CE, Orbe-Orihuela YC, Cornejo-Granados F, Ochoa-Leyva A, et al. Virulence Factors of the Gut Microbiome Are Associated with BMI and Metabolic Blood Parameters in Children with Obesity. *Microbiol Spectr*. 11(2):e03382-22.
67. Malan-Müller S, Valles-Colomer M, Palomo T, Leza JC. The gut-microbiota-brain axis in a Spanish population in the aftermath of the COVID-19 pandemic: microbiota composition linked to anxiety, trauma, and depression profiles. *Gut Microbes*. 2023;15(1):2162306.
68. Zheng P, Zhang B, Zhang K, Lv X, Wang Q, Bai X. The Impact of Air Pollution on Intestinal Microbiome of Asthmatic Children: A Panel Study. *BioMed Res Int*. 2020;2020:5753427.
69. Tavella T, Rampelli S, Guidarelli G, Bazzocchi A, Gasperini C, Pujos-Guillot E, et al. Elevated gut microbiome abundance of Christensenellaceae, Porphyromonadaceae and Rikenellaceae is associated with reduced visceral adipose tissue and healthier metabolic profile in Italian elderly. *Gut Microbes*. 2021;13(1):1-19.
70. Tecer D, Gogus F, Kalkanci A, Erdogan M, Hasanreisoglu M, Ergin Ç, et al. Succinivibrionaceae is dominant family in fecal microbiota of Behçet's Syndrome patients with uveitis. *PloS One*. 2020;15(10):e0241691.
71. Tamanai-Shacoori Z, Smida I, Bousarghin L, Loreal O, Meuric V, Fong SB, et al. Roseburia spp.: a marker of health? *Future Microbiol*. févr 2017;12:157-70.
72. Ding T, Schloss PD. Dynamics and associations of microbial community types across the human body. *Nature*. 15 mai 2014;509(7500):357-60.
73. Sinha T, Vich Vila A, Garmaeva S, Jankipersadsing SA, Imhann F, Collij V, et al. Analysis of 1135 gut metagenomes identifies sex-specific resistome profiles. *Gut Microbes*. 4 mai 2019;10(3):358-66.
74. Yurkovetskiy L, Burrows M, Khan AA, Graham L, Volchkov P, Becker L, et al. Gender bias in autoimmunity is influenced by microbiota. *Immunity*. 22 août 2013;39(2):400-12.
75. Bolnick DI, Snowberg LK, Hirsch PE, Lauber CL, Org E, Parks B, et al. Individual diet has sex-dependent effects on vertebrate gut microbiota. *Nat Commun*. 29 juill 2014;5(1):4500.
76. Kim SY, Woo SY, Raza S, Ho D, Jeon SW, Chang Y, et al. Association between gut microbiota and anxiety symptoms: A large population-based study examining sex differences. *J Affect Disord*. 15 juill 2023;333:21-9.
77. Flores R, Shi J, Fuhrman B, Xu X, Veenstra TD, Gail MH, et al. Fecal microbial determinants of fecal and systemic estrogens and estrogen metabolites: a cross-sectional study. *J Transl Med*. 21 déc 2012;10:253.

Annexes :

Annexe 1 : *Les différents aspects abordés par les différents sous-scores de l'EDI-2 (Eating Disorder Inventory-2).*

Sous-score EDI	Aspect évalué
1	Désir de minceur
2	Boulimie
3	Insatisfaction corporelle
4	Inefficacité
5	Perfectionnisme
6	Méfiance dans les relations interpersonnelles
7	Conscience intéroceptive
8	Peur de la maturité
9	Ascétisme
10	Contrôle des impulsions
11	Insécurité sur le plan social

Annexe 2 : Résumé soumis pour présentation aux prochaines Journées Francophones de Nutrition afin de communiquer sur les résultats de corrélations obtenus.

Étude de la composition du microbiote intestinal dans une cohorte de patients souffrants d'anorexie, de boulimie et d'hyperphagie

Najate Achamrah^{1,2,3,4,#}, Jonathan Breton^{1,2,#}, Marie Galmiche^{1,2,3,4}, Thomas Demangeat^{1,2,3,4}, Muriel Quillard^{1,2,4,5}, *praticiens hospitaliers (à définir)*, Moïse Coëffier^{1,2,3,4}, Laure Bindels⁶, Pierre Déchelotte^{1,2,3,4}, Marie-Pierre Tavalacci^{1,2,4}, David Ribet^{1,2,3,4,*}

1. Normandie Univ, UNIROUEN, INSERM UMR 1073, Nutrition, Inflammation et axe Microbiote-Intestin-Cerveau, Rouen, France.

2. Normandie Univ, UNIROUEN, Institute for Research and Innovation in Biomedicine (IRIB), Rouen, France.

3. CHU Rouen, Nutrition Department, Rouen, France.

4. CHU Rouen, CIC-CRB, Rouen, France.

5. CHU Rouen, Biochemistry Department, Rouen, France.

6. Metabolism and Nutrition Research Group, Louvain Drug Research Institute, Université catholique de Louvain, Brussels, Belgium.

Introduction et But de l'étude: Les troubles du comportement alimentaire (TCA) sont des pathologies graves de l'adolescence et de l'adulte jeune. Il existe trois types de TCA « typiques » : l'anorexie mentale, la boulimie et l'hyperphagie. Ces TCA représentent un enjeu de santé publique très important. L'origine étiologique des TCA est complexe et implique différents facteurs biologiques, psychologiques et socio-culturels. Le microbiote intestinal pourrait être un des facteurs impliqués dans les TCA. En effet, une modification de la composition du microbiote intestinal (aussi appelée dysbiose), induite par le changement de régime alimentaire chez ces patients, pourrait perturber la communication le long de l'axe intestin-cerveau et perpétuer ou aggraver les altérations du comportement alimentaire. Cette dysbiose pourrait également favoriser certaines comorbidités associées aux TCA comme les troubles fonctionnels digestifs ou les troubles anxio-dépressifs. Pour mieux comprendre le rôle potentiel du microbiote dans les TCA, nous avons comparé la composition du microbiote fécal de patients atteints d'anorexie, de boulimie ou d'hyperphagie à celle de sujets sains.

Matériel et méthodes: Cette étude porte sur 181 patients présentant des troubles du comportement alimentaire (35 patients atteints d'anorexie, 18 patients atteints de boulimie et 128 patients atteints d'hyperphagie), ainsi que sur 73 sujets sains appariés. Différentes données cliniques ont été recueillies (poids, indice de masse corporelle, durée de la maladie) et les sujets ont répondu à des questionnaires variés (questionnaire SF36, Body Shape Questionnaire, score de Rome III, Hospital Anxiety and Depression scale). Un recueil de selles a été effectué pour chaque individu au moment de l'inclusion, suivi d'une extraction d'ADN et d'une analyse de la composition bactérienne par séquençage haut-débit de la région V5-V6 du gène codant pour l'ARNr 16S.

Résultats: Nous avons pu mettre en évidence que chaque groupe de patients (anorexiques, boulimiques et hyperphages) présente une dysbiose intestinale par rapport au groupe contrôle, et que cette dysbiose est spécifique du type de TCA. Nous avons, par exemple, observé une diminution du genre *Romboutsia* ($x0,55$; $p<0,05$) spécifiquement chez les patients atteints d'anorexie et pas chez les patients atteints d'hyperphagie. Les patients atteints d'hyperphagie, présentent, eux, une diminution significative des genres *Intestimonas* ($x0,47$; $p<0,01$) et *Alistipes* ($x0,69$; $p<0,01$), non retrouvée chez les patients atteints d'anorexie. De façon intéressante, nous avons pu établir des corrélations entre l'abondance de certaines bactéries et l'état anxio-dépressif des patients, grâce aux réponses aux questionnaires. Nous avons ainsi pu identifier, par exemple, que le genre *Eggerthella* était corrélé positivement au niveau de dépression (questionnaire Hospital Anxiety and Depression scale ; $r = 0,22$, $p=0,0004$) et corrélé négativement à l'état physique ressenti des patients (sous score « état physique » du questionnaire SF36 ; $r = -0,34$, $p=0,0001$). Ces analyses nous permettent ainsi d'identifier des profils bactériens caractéristiques du comportement alimentaire et de l'état physique et psychologique des patients, dont la valeur prédictive sur la durée de la pathologie ou sur la probabilité de rechute reste à déterminer.

Conclusion: Nos travaux démontrent pour la première fois que chaque type de TCA est associé à une dysbiose spécifique. Ils permettent également d'identifier des candidats bactériens dont l'abondance est directement corrélée aux niveaux d'anxiété et de dépression des patients. Ces résultats confortent l'hypothèse d'un rôle du microbiote dans les TCA et constituent une source d'information importante pour étudier les mécanismes physiopathologiques impliqués, pour développer de nouveaux outils pronostiques ou pour mettre en place de nouvelles approches thérapeutiques basées sur la manipulation du microbiote des patients.

Résumé :

L'hyperphagie boulimique est un trouble du comportement alimentaire (TCA) fréquent dans la population générale. Il se caractérise par la répétition de crises hyperphagiques marquées par une augmentation importante de la consommation alimentaire, en particulier d'aliments gras et sucrés, amenant à une prise pondérale importante. De nombreuses comorbidités sont associées à ce TCA, comme des troubles fonctionnels digestifs, métaboliques (diabète, obésité) ou encore anxio-dépressifs, qu'il est aujourd'hui difficile de prédire et de traiter chez nos patients. Les traitements actuels sont en effet malheureusement limités, avec des taux de rechute importants. Ceci est notamment dû à l'absence de modèle animal permettant d'étudier les mécanismes mis en jeu dans la physiopathologie de cette maladie, notamment sur le plan intestinal, et le rôle potentiel de différents facteurs biologiques comme le microbiote intestinal.

Le premier objectif de ce projet était donc de mettre en place un modèle murin d'hyperphagie boulimique fiable, permettant la reproduction de symptômes présents dans ce TCA. Nous avons utilisé un modèle d'alternance de phases d'alimentation standard ou riche en sucres et en graisses, mimant les crises de boulimie de cette pathologie. Nous avons étudié l'impact de ce régime sur différents paramètres comportementaux et physiologiques chez l'animal. Au sein de ce modèle, nous avons pu reproduire les différents symptômes alimentaires retrouvés dans l'hyperphagie boulimique, mais aussi les différentes phases de développement de ce TCA. Nous avons d'autre part mis en évidence un rôle potentiel du microbiote intestinal dans ce modèle.

Dans un second temps, nous avons analysé le microbiote intestinal de patients souffrant d'hyperphagie boulimique, afin d'identifier des espèces bactériennes corrélées à certaines données et états cliniques. Nous avons ainsi retrouvé un lien entre la présence de certains taxons bactériens au sein du microbiote intestinal et l'état d'anxiété, la qualité de vie perçue par le patient, ou encore l'ascétisme dans cette pathologie.

Le modèle murin d'hyperphagie mis en place constitue donc un outil d'intérêt pour caractériser plus finement le rôle de différents facteurs biologiques dans la physiopathologie de ce trouble du comportement alimentaire. Notamment, il pourra permettre de mieux appréhender le rôle du microbiote intestinal, en particulier dans les corrélations que nous avons identifiées avec certains phénotypes cliniques, amenant ainsi à la possibilité de nouvelles perspectives thérapeutiques basées sur la manipulation du microbiote dans l'hyperphagie boulimique.

Mots-clés:

Hyperphagie boulimique, modèle murin, microbiote intestinal, perméabilité intestinale, anxiété/dépression, marqueur diagnostique/pronostique.