

UNIVERSITÉ DE LILLE
FACULTÉ DE MÉDECINE HENRI WAREMBOURG

Année : 2021

THÈSE POUR LE DIPLÔME D'ÉTAT
DE DOCTEUR EN MÉDECINE

**Trouble du comportement alimentaire et microbiote intestinal, une
revue systématique de la littérature**

Présentée et soutenue publiquement le 13 octobre 2021 à 14h30
au Pôle Recherche

par Marie-Céline VIARD

JURY

Président :

Monsieur le Professeur Olivier COTTENCIN

Assesseurs :

Monsieur le Docteur Abdalla MOSSAD

Monsieur le Docteur Vincent LEMAHIEU

Directeur de thèse :

Monsieur le Docteur Abdalla MOSSAD

Avertissement

La Faculté n'entend donner aucune approbation aux opinions émises dans les thèses : celles-ci sont propres à leurs auteurs

Table des matières

ABREVIATIONS	4
1. INTRODUCTION.....	7
1.1. La régulation du comportement alimentaire	7
1.2. Les troubles du comportement alimentaire :.....	10
1.3. Le microbiote intestinal.....	12
1.1.1. <i>Développement et rôle du microbiote intestinal</i>	13
2. METHODE	16
3. RESULTATS.....	19
3.1. Caractéristique des études incluses :.....	19
3.2. Evaluation des troubles :	20
3.2.2. <i>Autres évaluations</i> :.....	20
3.3. Critères d'exclusion :	21
3.4. Caractéristiques démographiques :.....	28
3.5. Prise de traitements :.....	29
3.6. Critère de jugement principal :.....	32
3.7. Méthode de séquençage :.....	32
3.8. Evaluation de la diversité alpha (résumé statistique de la communauté microbienne, estimation pour chaque patient séparément)	36
3.9. Beta diversité.....	37
3.10. Différence au niveau du phylum :.....	37
3.11. Ordre :.....	38
3.12. Classe	39
3.13. famille :.....	39
3.14. Genre :	40
3.15. Espèces :	41
3.16. Autres facteurs étudiés :.....	45
4. DISCUSSION.....	50
4.1. Boulimie et Binge eating disorder.....	50
4.2. Anorexie mentale.....	50
4.3. Alpha-diversité.....	50

4.4. La richesse du microbiote intestinal, un reflet de la symptomatologie digestive	51
4.5. Des résultats hétérogènes dans l'analyse taxonomique.....	51
4.6. Bacteroidetes	52
4.7. Firmicutes	53
4.8. Acides Gras à chaine courte :	53
4.9. Anorexie mentale-microbiote et système endocannabinoïde	55
4.10. Actinobacteria	58
4.11. Rôle du microbiote intestinal dans le métabolisme du tryptophane.....	59
4.12. Verrucomicrobia	62
4.13. La dégradation des mucines et l'inflammation	62
4.14. M.Smithii	63
4.15. L'anorexie mentale, le trouble obsessionnel compulsif et le microbiote intestinal	64
4.16. Applications thérapeutiques	66
4.17. Une piste pour des biomarqueurs dans le microbiote intestinal ?	68
4.18. Limites.....	68
5. CONCLUSION :	70
6. BIBLIOGRAPHIE	71

Table des illustrations

Tableau 1-évaluation des participants dans les études incluses	22
Tableau 2-caractéristiques démographiques des études incluses	30
Tableau 3- résumé des interventions des études incluses	33
Tableau 4-résumé des résultats des études incluses.....	42
Tableau 5-résumés des résultats concernant l'abondance des acides gras à chaîne courte par rapport aux contrôles sains	48
Figure 1-Régulation de la prise alimentaire.	9
Figure 2-Diagramme de flux montrant la méthode de sélection des études	18
Figure 3-Schéma récapitulatif des possibles interactions entre le microbiote intestinal et les troubles du comportement alimentaire.	66

ABREVIATIONS

2AG : 2-arachidonoylglycerol

ADN : acide désoxyribonucléique

AEA : anandamide ou arachidonylethanolamide

AGRP : Agouti-related peptide

alpha MSH : alpha mélanotropine

AN : anorexie mentale

ANBP : anorexie mentale avec accès hyperphagique/purgatif.

ANR : anorexie mentale restrictive

ARN : acide ribonucléique

ATP : antipsychotique

BDI : Inventaire de Dépression de Beck

BED : binge eating disorder

BN : boulimie

CB : récepteur cannabinoïde

CCK : cholecystokinine

CIM : classification internationale des maladies

DSM-5 : Manuel diagnostique et statistique des troubles mentaux

EDE-Q : Eating Disorder Examination Questionnaire

FMT : transplantation fécale de microbiote

GABA : acide gamma-aminobutyrique

GLP1 : peptide glucagon like

IMC : indice de masse corporelle

IPAQ : International Physical Activity Questionnaire

ISRS : inhibiteur de la recapture de sérotonine

KO : knock-out

NC : non connu

NPY : neuropeptide Y

OTU : unité taxonomique opérationnelle

PCR : réaction de polymérisation en chaîne

POMC : pro-opiomélanocortine

TRPV1 : Transient Receptor Potential Vanilloïde 1

PPAR : Peroxisome Proliferator Activated Receptor

PYY : peptide YY

SCID-5-CV : Structured Clinical Interview for DSM 5 Clinician Version

TCA : trouble du comportement alimentaire

TOC : trouble obsessionnel compulsif

RESUME

Introduction :

Le comportement alimentaire est finement régulé par l'organisme. Il dépend des interactions entre le système digestif, le système de la récompense, et des centres régulateurs de la faim. Les troubles du comportement alimentaires (TCA) sont caractérisés par une altération de la prise alimentaire. Leur origine est multifactorielle et sont déclenchés par des changements de régime alimentaire, des facteurs de stress ou bien des variations hormonales. Le microbiote intestinal intervient dès les premiers stades de la vie dans le développement du système nerveux central. Bien qu'il soit relativement stable à l'âge adulte, les perturbations de ce dernier au cours de la vie pourraient être à l'origine d'une dysbiose et du développement de pathologies. Le but de ce travail est de recenser les études concernant le microbiote intestinal chez les patients atteints de TCA et de discuter des résultats ainsi que de leurs applications qui en découlent avec les données de la littérature actuelle.

Matériel et méthode :

Une revue systématique de la littérature a été effectuée dans la base de données PUBMED sur les études concernant les TCA et le microbiote intestinal chez l'être humain.

Résultats :

Aucun résultat ne concernait le trouble boulimie et binge eating disorder. 13 articles ont été inclus concernant l'anorexie mentale (AN). Les études retrouvent une dysbiose ainsi qu'une diminution des acides gras à chaîne courte dans le microbiote des patients. Les altérations retrouvées sont corrélées avec des paramètres biologiques ainsi qu'avec la psychopathologie du trouble. Les résultats sont très hétérogènes. Les différences retrouvées chez les patients s'amoindrissent après prise en charge hospitalière avec renutrition, cependant, leur microbiote reste plus proche des patients avant renutrition que des contrôles sains.

Discussion et conclusion :

Les altérations retrouvées dans le microbiote intestinal s'intègrent dans la physiopathologie de l'AN avec des altérations immunologiques, inflammatoires et métaboliques. La dysbiose retrouvée pourrait être impliquée dans les hypothèses des modifications des signaux de satiété transmis par la ghréline ainsi que dans les perturbations des signaux GABAergiques, endocannabinoïdes et sérotoninergiques. Une meilleure compréhension des altérations du microbiote intestinal ainsi que de son rôle pourrait en faire un allié thérapeutique mais aussi de prévention primaire et secondaire.

1. INTRODUCTION

« Quand l'appétit va tout va » nous chante Obélix en 1968 (1). Cette célèbre phrase de René Goscinny traduit l'importance de la prise alimentaire à la fois pour notre survie mais aussi pour notre santé psychique.

1.1. La régulation du comportement alimentaire

Notre comportement alimentaire est finement régulé par l'organisme.

Le tube digestif transmet des informations au système nerveux central au travers du nerf vague et d'entéro-hormones telles que la cholecystokinine (CCK), le peptide glucagon like (GLP1), peptide YY (PYY), satiétogènes. D'autres hormones agissent sur la régulation de l'appétit, comme la ghréline, orexigène, sécrétée par l'estomac ou l'insuline sécrétée par le pancréas qui possède un effet rassasiant. D'autres substances interviennent, la leptine, reflète ainsi les stocks adipocytaires, les cytokines pro-inflammatoires qui médient des effets anorexigènes tout comme le glucose ou encore les acides gras libres et le tryptophane, précurseur de la sérotonine exerçant un effet satiétogène (2,3).

Ces substances modulent l'activité de plusieurs régions cérébrales et circuits neuronaux dont les principaux sont les suivants (3,4) :

- Le noyau arqué de l'hypothalamus avec les neurones à AGRP (Agouti-related peptide) et à POMC (pro-opiomélanocortine).

L'activité des neurones à AGRP est stimulée par la ghréline et inhibée par la leptine et l'insuline, le glucose. Ces neurones produisent le neuropeptide Y (NPY), de l'Agouti-related peptide ainsi que du GABA (acide gamma-aminobutyrique). Ces substances sont à l'origine d'une augmentation de la prise alimentaire.

Les neurones à POMC diminuent la prise alimentaire via l'activité de l'alpha MSH qu'ils produisent. L'activité de ces neurones est activée par la leptine, la sérotonine ainsi que par les projections des neurones glutamatergique et est

inhibée par l'insuline ainsi que par l'activité des neurones à AGRP via le GABA et l'Agouti-related peptide et leurs activités respectives sur les récepteurs au GABA et activité antagoniste sur les récepteurs à mélanocortine situés sur les neurones à POMC.

- Les neurones GABAergiques du noyau arqué et du noyau dorso-médial. Ils sont activés par la leptine et leur activité inhibe celle des neurones à AGRP.
- Les neurones du noyau parabrachial, qui reçoivent les informations des neurones cités ci-dessus. Leur activité est à l'origine d'une diminution de la prise alimentaire et de la motivation à la recherche d'alimentation. Ces neurones sont à l'origine de la production d'oxytocine. L'oxytocine permet d'augmenter la réponse aux hormones de satiété intestinales dans le noyau du tractus solitaire telle que la cholecystokinine, à l'origine d'une diminution de la taille des repas. Ces neurones sont inhibés en temps normal par le GABA et NPY des neurones AGRP. Néanmoins, en situation de stress, cette inhibition n'est plus en place. Certains des neurones du noyau parabrachial jouent aussi un rôle dans le plaisir associé à la nourriture.
- Le système de la récompense ou circuit méso-cortico-limbique joue un rôle dans la prise alimentaire notamment via la leptine et la ghréline associées respectivement à une diminution et à une augmentation de la décharge des neurones dopaminergiques de l'aire tegmentale ventrale.
- L'aire hypothalamique latérale reçoit des informations issues du noyau arqué et du système de la récompense et envoie à son tour des projections vers ces régions afin de réguler l'appétit.
- Le tronc cérébral avec le noyau du tractus solitaire reçoit et envoie des informations auprès de ces structures. Il reçoit aussi des informations issues des mécanorecepteurs du tractus digestif via le nerf vague.

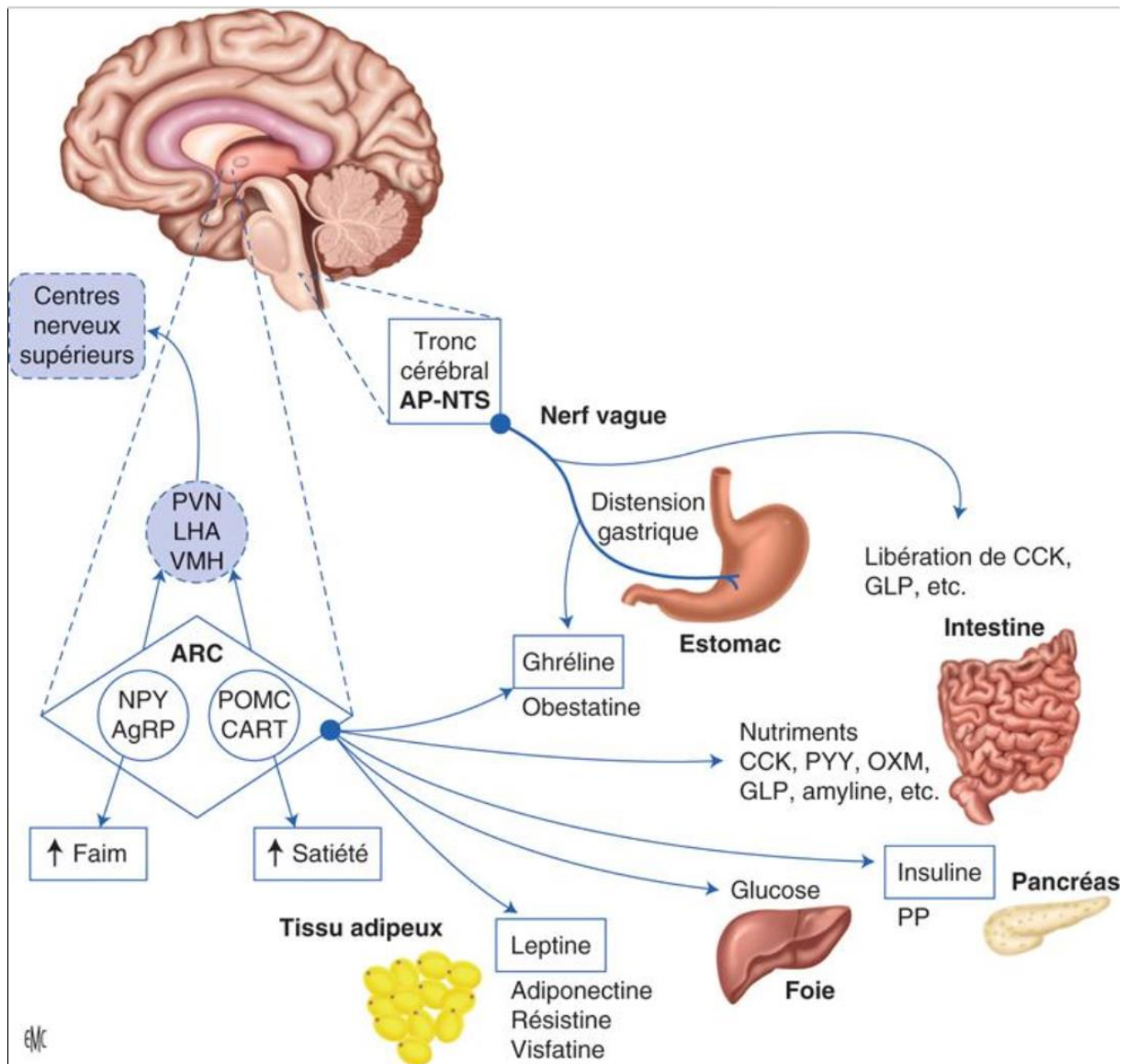


FIGURE 1-REGULATION DE LA PRISE ALIMENTAIRE.

Tiré de Viltart et al (2016)(4)

Sites d'action des principales hormones gastro-intestinales dans l'hypothalamus et le tronc cérébral. AgRP : *Agouti related peptide* ; AP : area postrema ; ARC : noyau arqué ; CART : *cocaine and amphetamine related peptide* ; CCK : cholécystokinine ; GLP-1 : *glucagon-like peptide-1* ; LHA : aire hypothalamique latérale ; NPY : neuropeptide Y ; NTS : noyau du tractus solitaire ; OXM : oxyntomoduline ; PP : peptide polypancréatique ; POMC : pro-opio-mélanocortine ; PVN : noyau paraventriculaire hypothalamique ; PYY : peptide YY ; VMH : noyau ventromédian hypothalamique

1.2. Les troubles du comportement alimentaire :

Les troubles des conduites alimentaires sont caractérisés par une altération de la prise alimentaire. Les principaux troubles alimentaires sont l'anorexie mentale, l'hyperphagie boulimique et la boulimie.

1.2.1. Anorexie mentale

L'anorexie mentale est définie dans le DSM-5 par une « restriction des apports énergétiques par rapport aux besoins conduisant à un poids significativement bas, une peur intense de prendre du poids ou de devenir gros, ou comportement persistant interférant avec la prise de poids et une altération de la perception du poids ou de la forme du corps, une influence du poids ou de la forme du corps sur l'estime de soi, ou manque de reconnaissance persistant de la gravité de la maigreur actuelle » (5).

Il existe deux types d'anorexie mentale : le type restrictif (ANR) et le type accès hyperphagique/purgatif (ANBP).

1.2.2. Boulimie

La boulimie est décrit dans le DSM-5 comme la « survenue récurrente d'accès hyperphagiques », soit l'absorption d'une quantité de nourriture largement supérieure à la normale dans un laps de temps limité, accompagné d' « une perte de contrôle sur le comportement alimentaire pendant la crise » et de comportements compensatoires dans un but de prévention d'une prise de poids (5).

1.2.3. Binge Eating Disorder

Le binge-eating disorder ou accès hyperphagique, correspond à la survenue récurrente d'accès hyperphagiques associées à 3 caractéristiques parmi les suivantes : des prises alimentaires plus rapides que la normale, des prises

alimentaires en l'absence de sensation de faim, de prises alimentaires jusqu'à ressentir des désagréments liés à la distension abdominale, un isolement social lors de l'ingestion des aliments ou un dégoût de soi, de la culpabilité (5).

Ces troubles sont associés à des anomalies du système nerveux central avec altération de structures impliquées dans le système de la récompense, de l'appétit, de la régulation du stress. En plus d'altérations structurales, il existe des altérations concernant les substances régulant l'appétit et dans les systèmes sérotoninergiques et dopaminergiques ainsi que par la présence d'une inflammation (6,7).

1.2.4. Facteurs de risque :

L'origine des troubles du comportement alimentaire est multifactorielle.

Il existe de nombreux facteurs individuels, familiaux, culturels qui prédisposent à leur développement. On retrouve notamment des facteurs de risque génétiques, des anomalies du système sérotoninergiques ou bien de l'axe corticotrope (8).

La présence de stress maternel péri-natal représente aussi un risque de développement de trouble du comportement alimentaire (9).

1.2.5. Facteurs de déclenchement du trouble du comportement alimentaire

La maladie se déclare souvent à la suite d'un changement des habitudes alimentaires (restriction ou au contraire augmentation de la prise alimentaire), de facteurs de stress ou bien lors des variations hormonales liées à la puberté qui impactent les systèmes de neurotransmission dopaminergique et sérotoninergique (7).

1.3. Le microbiote intestinal

1.3.1. Définition et composition

Le microbiote correspond à l'ensemble des « micro-organismes vivants en association avec le corps humain » (10). Il est composé de virus, archaea, levures et principalement de bactéries (11). Dans le tractus gastro-intestinal, sa composition bactérienne varie de manière longitudinale et de manière axiale (12) avec un gradient de concentration de bactéries croissant de l'estomac jusqu'au colon (13).

La classification des bactéries les divise en phylum, classes, ordres, familles, genres et espèces (14).

La majorité des bactéries du microbiote humain sont issues des phylum Firmicutes, Bacteroidetes puis, en moindre proportion, des phylum Verrucomicrobia, Actinobacteria et Proteobacteria (12,15). Chaque individu abrite au minimum 160 espèces bactériennes au sein de son microbiote intestinal (16).

La composition du microbiote intestinal est influencée par plusieurs facteurs tels que l'environnement, l'alimentation, l'âge ainsi que par le génome de l'hôte (17,18).

Le microbiote intestinal humain présente donc des variations inter et intra-individuelles. Néanmoins, ce dernier peut être classé en entérotypes en fonction de l'abondance des genres bactériens. Ainsi, Arumugam et al (2011) ont retrouvé 3 entérotypes différents indépendants de l'origine géographique, de l'âge, du sexe, de l'IMC ou du genre. L'entérotipe 1 est caractérisé par une prédominance des *Bacteroides*, l'entérotipe 2 par une prédominance des *Prevotella* et l'entérotipe 3 par une prédominance des *Ruminococcus*. Ils correspondent à des fonctions métaboliques différentes telles que l'extraction et la conversion des nutriments ou la synthèse de vitamines (19) Ces entérotypes ont été associés au développement de certaines pathologies (20). Par la suite, d'autres méthodes d'analyse ont été utilisées pour classer le microbiote en différentes communautés, sans retrouver exactement les mêmes entérotypes (21).

1.1.1. Développement et rôle du microbiote intestinal

Le microbiote intestinal se développe dès la vie fœtale. Il se modifie lors du développement de l'enfant jusqu'à atteindre un profil similaire à celui de l'adulte vers l'âge de 2-3ans (22).

Les études sur les souris axéniques ont permis de mieux appréhender l'importance du microbiote dans le développement. Ainsi, il joue un rôle dans le développement du système nerveux central initialement à travers les métabolites du microbiote maternel où il promeut l'axogénèse dans les voies thalamo-corticales (23).

Le microbiote intestinal intervient aussi dans le développement post-natal du système nerveux central et notamment dans la maturation et les fonctions de la microglie, dans l'établissement de la perméabilité de la barrière hémato-cérébrale, la myélinisation des axones (24), la régulation du système sérotoninergique (25).

Il module aussi la réponse de l'axe hypothalamo-hypophysaire au stress. Ainsi la réponse exagérée de l'axe hypothalamo-pituitari-adrénergique au stress chez des souris axéniques est restaurée après colonisation bactérienne dans des stades précoces de développement post-natal (26).

Le microbiote intestinal façonne aussi la structure de l'épithélium intestinal et la maturation de notre système immunitaire (27).

Les souris axéniques C57BL/6 présentent une hypoplasie des plaques de Peyer, une diminution de la production d'immunoglobulines, de lymphocytes TCD4 dans la lamina propria, des anomalies de l'angiogénèse, des anomalies dans les centres germinatifs spléniques. Ces anomalies étaient réversibles après colonisation par des bactéries commensales (28,29). Le microbiote stimule aussi la production des peptides antimicrobiens et module les jonctions serrées de l'épithélium intestinal (30).

Plusieurs facteurs vont moduler la mise en place du microbiote intestinal tels que le mode d'accouchement, l'hygiène, la prise d'antibiothérapie, le mode d'alimentation (31) ainsi que des facteurs maternels tels que l'alimentation de la mère, la prise de traitements, ou bien des facteurs de stress (32).

Après l'âge de 2-3 ans, le microbiote reste relativement stable dans le temps (33) pour ensuite diminuer dans sa richesse avec le vieillissement (34).

Malgré la stabilité du microbiote, les perturbations rencontrées tout au long de la vie pourraient diminuer la résilience du microbiote, soit sa capacité à retourner à son état d'équilibre (35). Le déséquilibre engendré, appelé « dysbiose », pourrait être à l'origine du développement de pathologies (27).

1.1.1. Voies de communication du microbiote

On appelle l'axe intestin cerveau la communication bi-directionnelle entre le microbiote intestinal et le cerveau. Cette dernière s'effectue à travers le système nerveux autonome, le nerf vague, le système nerveux entérique, mais aussi à travers l'axe neuro-endocrinien avec l'axe hypothalamo-pituitari-adrenergique, la synthèse de neurotransmetteurs ou de substances régulant la neurotransmission, et à travers le système immunitaire (36).

1.1.2. Méthodes d'analyse du microbiote :

Actuellement, les méthodes d'étude du microbiote les plus utilisées sont les suivantes :

La métagénomique « permet de quantifier la proportion relative de chaque microbe à un temps et dans des conditions données ». Elle se base sur l'amplification par réaction en chaîne par polymérase (PCR) des séquences d'ADN ou sur l'extraction totale de l'ADN d'un échantillon pour le séquencer ensuite. Les séquences de prédilection sont en général celles codant pour l'ARN16S, propre aux bactéries. Après séquençage à haut débit, les séquences dérivées de la fragmentation de l'ADN sont ensuite réassemblées à l'aide de la bio-informatique pour obtenir le génome bactérien d'origine et identifier ainsi les bactéries à l'aide de bases de données (37,38).

La méthode culturomique associe la culture des bactéries issues d'un échantillon puis leur séquençage, permettant ainsi de détecter des bactéries minoritaires dans l'échantillon (39).

On analyse par la suite plusieurs données, telles que :

La diversité alpha qui estime la diversité de chaque échantillon à l'aide de plusieurs indices (Chao1, Shannon, Simpson, Fischer) prenant en compte la richesse estimée (nombre de membres d'une communauté), la représentation de chaque membre au sein de l'échantillon et de la diversité phylogénétique.

La diversité bêta, qui estime la diversité entre les échantillons, ce qui permet notamment de différencier et classer des échantillons en plusieurs groupes (38,40).

Ces dernières années, des altérations du microbiote intestinal ont été retrouvées dans plusieurs pathologies. Nous nous efforcerons dans ce travail de recenser celles retrouvées dans les troubles du comportement alimentaire puis de discuter des résultats ainsi que des applications qui en découlent avec les données de la littérature actuelle.

2. MATERIEL ET METHODE

Une revue systématique de la littérature a été conduite sur les études chez l'être humain comparant le microbiote intestinal des patients atteints de trouble du comportement alimentaire selon la méthode PRISMA.

Une recherche d'article a été effectuée sur la base de données « PUBMED » jusqu'au 05/04/2021 en recherchant les termes : « gut microbiota » ou « gut microbiome » ou « dysbiosis » AND « anorexia nervosa » ou « binge eating disorder » ou « bulimia nervosa ». Aucune date limite antérieure au 05/04/2021 n'a été définie.

La même recherche a été effectuée sur la base de données EMBASE. Cependant, en raison de l'absence d'articles supplémentaires à inclure par rapport à la base de données PUBMED, les résultats concernant cette base de données n'ont pas été détaillés dans la méthodologie.

Les critères d'inclusion étaient les suivants :

- Etude concernant le microbiote intestinal de l'être humain, sans limite d'âge, de sexe masculin ou féminin, quelque-soit l'origine ethnique.
- Présence de cas contrôle sains
- Etude portant sur des patients atteints de trouble anorexie mentale ou de trouble Binge Eating Disorder ou de trouble Boulimie diagnostiqués
- Etude du microbiote ou microbiome intestinal sur des échantillons fécaux utilisant des techniques de séquençage de l'ARN 16S ou par PCR, étude de l'alpha diversité, de la beta diversité, de l'abondance des OTU
- Article en français ou en anglais

Les critères d'exclusions étaient les suivants :

- Etude ne portant que sur l'animal
- Revue narrative de la littérature
- Revue systématique de la littérature
- Présentation d'un cas clinique
- Etudes n'incluant pas le trouble anorexie mentale ni le trouble Binge Eating Disorder ni le trouble Boulimie

- Absence d'accès au contenu de l'article
- Absence de comparaison à des cas contrôle sains
- Absence de rapport direct avec l'objectif de l'étude

Les données extraites étaient les suivantes :

- Auteur
- Année de publication
- Type d'étude
- Age, sexe, IMC
- Pays
- Critères diagnostiques du trouble
- Nombre de cas et nombre de contrôles
- Type d'intervention (protocole d'extraction de l'ADN, protocole de séquençage, région ciblée, mesure de paramètres anthropométriques, biologiques, psychométriques)
- Association à des caractéristiques cliniques

Le processus de sélection des articles a été effectué par une seule personne en excluant initialement les articles sur titre, puis sur leurs extraits. Un deuxième tour de sélection a été effectué sur la lecture intégrale de l'article. Si après lecture de l'article en intégralité un doute persistait concernant son inclusion, un avis secondaire auprès d'une seconde personne était demandé.

La qualité des études incluses a été évaluée au moyen du grade des recommandations de la HAS(41).

Pour plus de clarté dans la lecture des résultats des différentes études incluses, T0 et T1 désignent respectivement l'étude du microbiote avant et après renutrition.

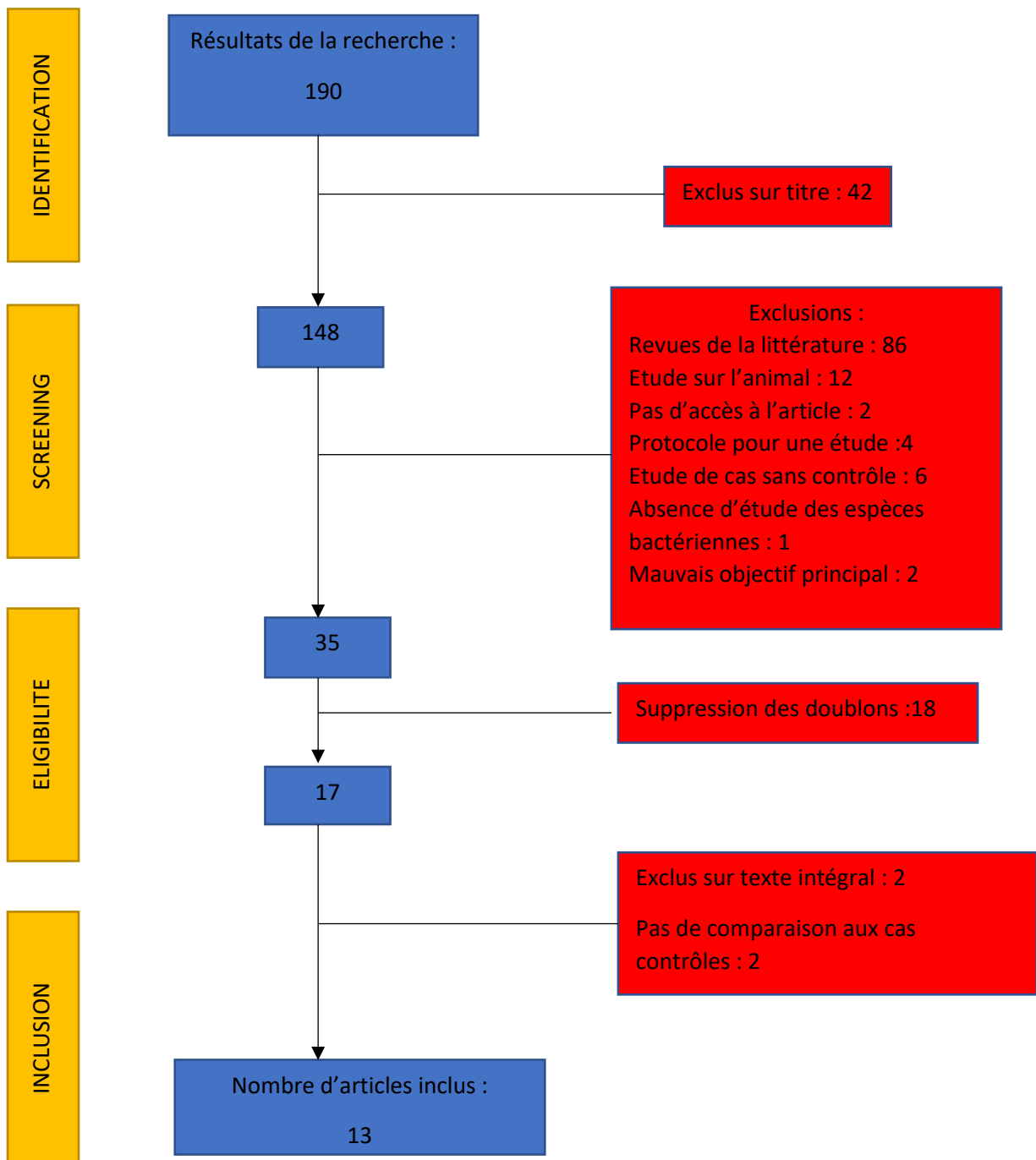


FIGURE 2-DIAGRAMME DE FLUX MONTRANT LA METHODE DE SELECTION DES ETUDES

3. RESULTATS

3.1. Caractéristique des études incluses :

La recherche des mots clefs dans la base de données PUBMED a retrouvé 190 résultats.

42 articles ont été exclus sur base de leur titre, 12 études portaient sur l'animal, 86 études étaient des revues de la littérature, 6 études représentaient un cas ou une série de cas sans comparaison à des contrôles sains. 2 articles étaient non accessibles à la lecture. 3 études n'étudiaient pas les espèces microbiennes du microbiote intestinal. 4 articles représentaient des protocoles d'étude. 18 articles représentaient des doublons. Sur les 17 articles éligibles, 2 ne comparaient pas leur population d'étude aux contrôles sains, 1 ne basait pas ses groupes de comparaisons sur malade versus non malade, 1 était une revue de la littérature. Au total, 13 articles ont donc été inclus dans cette étude.

11 études sont de grade C avec un niveau de preuve 3 (42–52), 1 étude est de grade B avec un niveau de preuve 2 (53) et 1 étude est de grade A avec un niveau de preuve 1 (54).

5 études concernaient l'étude du microbiote intestinale chez les patients souffrant d'anorexie mentale à leur admission en hospitalisation et après restauration du poids (44,48–51).

1 étude correspond à une revue systématique de la littérature avec synthèse quantitative des résultats selon une approche méta-analytique incluant les études de Mack et al. (2016), Kleiman et al. (2015), Borgo et al. (2017), Hanachi et al. (2019) (54).

L'étude de Hata et al (2019) portait sur l'animal, elle a été incluse dans cet article en raison de l'exploration du microbiote intestinal des patients souffrant d'anorexie mentale par rapport aux contrôles sains utilisés pour les greffes fécales effectuées sur les souris (53).

3.2. Evaluation des troubles :

3.2.1. Diagnostic d'anorexie mentale :

La plupart des études ont utilisé le DSM-IV (43,44,46,48,53) ou le DSM-V (42,47,49,50,52) comme critère diagnostique évalués à l'aide d'un entretien structuré (44–47,47,49). L'étude de Mörkl et al (2017) a utilisé les critères diagnostics de la CIM-10 (45). L'étude de Mack et al(2016) ne précisait pas leurs critères diagnostics (51,53). La sévérité des troubles du comportement alimentaire a été évaluée dans 2 études au moyen de questionnaires tels que l'Eating Disorder Inventory (42,44,49) et l'Eating disorder Examination interview (47–50,52).

Les symptômes associés aux troubles du comportement alimentaire ont été évalués dans 3 études avec l'utilisation d'échelles telles que la Beck depression Inventory(BDI) (42,44,48,49) pour l'évaluation de symptômes dépressifs, la State trait Anxiety inventory (STAI) (42), la Beck Anxiety Inventory (48) et la spence children's anxiety scale (49) pour l'évaluation de la symptomatologie anxieuse, et le gastro-questionnaire (51) ou l'échelle Francis Score pour l'évaluation de symptômes gastro-intestinaux (44). L'équipe de Borgo et al (2017) a aussi réalisé la Symptom checklist 90 afin d'évaluer la sévérité de la psychopathologie (42), l'équipe de Monteleone et al (2021) a utilisé l'échelle Brief Symptom Inventory à cet escient. Les apports énergétiques sur 24h à 3jours ont été aussi été évalués au moyen de journaux alimentaires (42) , le questionnaire Food Frequency (51) , ou bien l'estimation de la prise alimentaire des 24h précédent l'admission (45). Ces résultats sont illustrés dans le tableau 1.

3.2.2. Autres évaluations :

2 études ont analysé les taux d'acides gras à chaine courte (AGCC) dans les échantillons fécaux (42,51), 3 études ont analysé des paramètres biologiques au moyen de bilans biologiques sériques(45,46,52) et 1 étude a analysé les paramètres

anthropométriques en plus du poids et de la taille (45). Ces résultats sont illustrés dans le tableau 1.

3.3. Critères d'exclusion :

Les critères d'exclusions dans les différentes études étaient les suivants : traitement antibiotique ou prise de probiotique plusieurs semaines avant l'inclusion (42,44–46,48–51,53) présence d'une pathologie digestive telle que le syndrome de l'intestin irritable, pathologie intestinale ou pathologie métabolique (42,44–46,48–50,53), pathologie somatique sévère telle qu'une insuffisance rénale ou la présence d'un cancer (42,44,46,50,51,53) , antécédent d'obésité chez les patients (49), la présence d'une infection bactérienne, fongique ou virale (45,46,52,53), la présence de pathologie psychiatrique autre que celle étudiée (49,52) d'un abus de substances (45) ,la présence d'une pathologie chronique (52), inflammatoire (44), auto-immune (44,50) , métabolique (42,45,49,50,52), la prise de traitement AINS (51) ou de psychotrope (50), la présence d'une déficience intellectuelle ou incapacité à réaliser les tests nécessaires à l'étude (45,49,51), la présence de Binge Eating ou vomissements provoqués, l'utilisation d'une nutrition parentérale ou entérale récente (42). Le seul critère d'exclusion énoncé dans l'étude d'Armougom et al (2009) (43) est celui de la présence d'un membre de la famille dans la cohorte.

Ces résultats sont illustrés dans le tableau 1.

TABLEAU 1-EVALUATION DES PARTICIPANTS DANS LES ETUDES INCLUES

étude	Critères diagnostiques anorexie mentale	Critères d'inclusion	Critères d'exclusion	questionnaires	Mesures biologiques sanguines/fécales	Autres mesures
Borgo et al (2017)	DSM-V	femme, IMC<14kg/m ² , comportements restrictifs Contrôles matchés sur âge et sexe	ATB, probiotiques dans le mois, maladie coelique, syndrome de l'intestin irritable, ATCD de cancer colorectal, diabète mellitus, BEA, vomissements provoqués, nutrition parentérale/entérale récente	Symptom CheckList-90 Eating disorder Inventory 2 State Anxiety Inventory Beck Depression Inventory	Mesure des AGCC	Journal alimentaire sur 3 jours
Armougom et al (2009)	DSM-IV	AN Obèse Poids normal Contrôles matchés sur l'âge	Liens familiaux avec quelqu'un d'inclus			
Morita et al (2015)	DSM-IV	AN : Age entre 15 et 64ans Rencontre les critères du DSM-IV pour l'anorexie mentale IMC<75% de l'IMC idéal Contrôles : Femme 15-64ans IMC 18.5-24 .9kg/m ² Même région géographique	antécédent d'utilisation d'ATB, prise régulière de yahourt ou de probiotique dans les 3mois Maladie de l'intestin, syndrome de l'intestin irritable, plusieurs pathologies physiques telles qu'insuffisance rénale, pathologie infectieuse, traitement par ATB, AINS, stéroïdes, probiotiques dans les 2mois		Dosage albumine sérique, urée, créatinine, électrolytes, ASAT, ALAT, cholestérol total, triglycérides, glucose, CRP pH fécal	
Kleiman et al (2015)	DSM-IV	AN : Age entre 15 et 64ans Rencontre les critères du DSM-IV pour l'anorexie mentale IMC<75% de l'IMC idéal Contrôles : Femme 15-64ans IMC 18.5-24 .9kg/m ² Même région géographique	Chirurgie du tractus gastro-intestinal sauf appendicectomie et cholécystectomie, histoire de pathologie intestinale inflammatoire, syndrome de l'intestin irritable, maladie cœliaque, autre diagnostic expliquant des symptômes intestinaux,	AN : Beck Anxiety Inventory Beck Depression Inventory-II Eating Disorder Examination-Questionnaire		
Schulz et al (2021)	DSM-V	AN : Femme, 12-18ans Diagnostic d'AN selon le DSM-V Contrôles matchés sur l'âge	AN : ATB ou probiotique dans les 4 semaines avant inclusion, QI<85, niveau insuffisant en allemand, autre trouble mental sévère, pathologie sévère gastro-intestinale ou métabolique telle que maladie cœliaque, diabète mellitus C : idem +			

étude	Critères diagnostiques anorexie mentale	Critères d'inclusion	Critères d'exclusion	questionnaires	Mesures biologiques sanguines/fécales	Autres mesures
			IMC >80eme percentile ou <20eme percentile, pathologie psychiatrique, antécédent de TCA			
Hanachi et al (2019)	DSM-IV	Contrôles : IMC entre 18.5 et 25 13kg/m ² AN : Patients adultes diagnostiqués souffrant d'AN selon les critères du DSM-5 avec malnutrition sévère (IMC<13kg/m ²)	Exclusion C : Antécédent ou présence d'IMC>25, ATB dans les 2mois avant inclusion, anomalie métabolique, pathologie chronique ou aigue Exclusion AN : Prescription d'ATB dans les 2mois avant l'hospitalisation, présence d'une pathologie pouvant être associée à un changement du profil microbiotique (diabète, pathologie digestive, pathologie métabolique), antécédent d'obésité, de pathologie inflammatoire et ou auto-immune avant le diagnostic d'AN Patients hospitalisés en soins sous contrainte ou sous procédure judiciaire	Eating Disorder Inventory 2 Beck Depression Inventory Spence Children's Anxiety Scale Eating Disorder Examination Interview Francis Score Scale		

étude	Critères diagnostiques anorexie mentale	Critères d'inclusion	Critères d'exclusion	questionnaires	Mesures biologiques sanguines/fécales	Autres mesures
Monteleone et al (2021)	DSM-V	Femmes souffrant d'anorexie mentale selon le DSM-5.	Traitement antibiotique dans les 3 derniers mois, Prise de probiotiques, lavements, laxatifs ou autres drogues dont les traitements psychotropes dans les 2 derniers mois. Présence de diarrhée dans le mois précédent, Antécédent de maladie cœliaque, de chirurgie concernant le tractus gastro-intestinal, tumeur de l'intestin, pathologie entraînant une malabsorption, traitement par radio ou chimiothérapie (même si cancer non colorectal) Pathologies chroniques, métaboliques ou endocrines	Eating Disorder Examination Interview Brief Symptom Inventory SCID-5-CV		
Monteleone et al (2021)	DSM-V	Femmes souffrant d'anorexie mentale selon le DSM-5.	Traitement antibiotique dans les 3 derniers mois, Prise de probiotiques, lavements, laxatifs ou autres drogues dont les traitements psychotropes dans les 2 derniers mois. Présence de diarrhée dans le mois précédent, Antécédent de maladie cœliaque, de chirurgie concernant le tractus gastro-intestinal, tumeur de l'intestin, maladie inflammatoire de l'intestin, pathologie entraînant une malabsorption, traitement par radio ou chimiothérapie (même si cancer non colorectal) Pathologies chroniques, métaboliques ou endocrines	Eating Disorder Examination Interview Brief Symptom Inventory SCID-5-CV		
Mack et al (2016)	NC	AN : Femme 14-39ans IMC<18kg/m ² chez les adultes IMC<10% de l'IMC attendu chez les adolescents Contrôles : Matchés sur l'âge et le genre, employés ou enfants d'employés de l'université de Tübingen	ATB dans les 8 semaines, pathologies somatiques sévères telles qu'insuffisance rénale, dysfonction hépatique, incapacité à parler l'allemand ou à comprendre les instructions et à effectuer l'échantillonnage fécal limitée. Contrôles : IMC<18 ou poids <10% de celui attendue à l'adolescence	Gastro-questionnaire	Analyse des AGCC	Prise alimentaire 24h avant admission ou typique sur 24h Food Frequency Questionnaire Multiple source méthode pour les CS

Marie-Céline viard					RESULTATS	
étude	Critères diagnostiques anorexie mentale	Critères d'inclusion	Critères d'exclusion	questionnaires	Mesures biologiques sanguines/fécales	Autres mesures
Prochazkova et al (2021)	DSM-V	Patients cliniquement stables sans psychose ou abus de substance psychoactive.	Grossesse Diabète Toute infection sévère Pathologies chroniques variées Antécédent d'anorexie ou de boulimie ou autre trouble psychiatrique chez les contrôles.	Questionnaires sur l'hyperactivité, la durée de maladie, l'âge de ménarche, habitudes de sommeil, activité physique, nombre de repas quotidiens, allergies, antécédent d'évènement de vie stressant, antidépresseur et autres traitements, antécédents somatiques et psychiatriques, antécédents familiaux psychiatriques, type de naissance, présence de menstruations, travail/éducation. Eating Disorder Examination questionnaire 6.0	Albumine sérique, protéines totales, alpha, beta et gamma globuline, IgA, IgG, IgM, IgE, CRP, cholinesterase, triacylglycerols, TSH, FT4, IL6, IL17, TNF-alpha Mesure des AGCC Mesure des neurohormones	
Mörkl et al (2017)	CIM-10	Femmes âgées de 18 à 40ans. Diagnostic d'anorexie mentale par un consultant psychiatre expérimenté et selon les critères de la CIM-10 lors un entretien structuré. Athlètes ayant un emploi du temps d'entraînement régulier d'au moins 7h/semaine et qui participent régulièrement à des compétitions.	Traitement antibiotique ou antifongique dans les 2 mois précédents, Prise quotidienne ou irrégulière de prébiotiques ou probiotiques dans les 2 mois précédents (yahourt et produits laitiers acceptés), Pathologie aigue ou chronique ou infection dans les 2 mois précédents, abus d'alcool ou de substance, déficit cognitif majeur, conditions engageant le pronostic vital durant l'anorexie mentale, Antécédent de pathologie digestive, syndrome de l'intestin irritable, antécédent de chirurgie du tractus gastro-intestinal (sauf appendicectomie), grossesses, allaitement	SCOFF questionnaire pour les contrôles IPAQ score BDI Test de Fagerstrom	Cholesterol total, HDLc, triglycérides, CRP	Poids, taille, tour de taille, tour de hanches, tour de bras, épaisseur pli cutané du triceps Distribution masse graisseuse par ultrasons Estimation prise alimentaire sur 24h

Marie-Céline viard					RESULTATS	
étude	Critères diagnostiques anorexie mentale	Critères d'inclusion	Critères d'exclusion	questionnaires	Mesures biologiques sanguines/fécales	Autres mesures
Hata et al (2019)	DSM-IV	Patiente souffrant d'anorexie restrictive	Pathologie digestive telle qu'une maladie inflammatoire intestinale, syndrome de l'intestin irritable, pathologie physique sévère telle qu'insuffisance rénale, pathologie infectieuse, prise d'ATB ou prise régulière de yahourt ou de probiotiques dans les 3 mois précédents.			
Di Iodovico et al (2021)		Recherche d'articles sur PUBMED, EMBASE, Web of Science, en anglais, publiés jusqu'à juin 2020. Etudes sur l'humain, études comparatives, études d'évaluation, études observationnelles, articles de journaux, études multicentriques, études contrôlées, articles cliniques, études cliniques majeures, études transversales, analyses de cohorte, études de corrélation	Revue systématique Etude sans groupe contrôle Extraits de conférence Etudes sans texte disponible			

Légende :

T0= résultats des études concernant le microbiote intestinal à l'admission des patients

T1= résultats des études concernant le microbiote intestinal à la sortie d'hospitalisation des patients

ANR= anorexie mentale restrictive

ANBP= anorexie mentale de type purgatif/hyperphagique

Marie-Céline viard

AN= anorexie mentale

ISRS= inhibiteur sélectif de la recapture de la sérotonine

ATP= antipsychotique

NC= non connu

ATB= antibiotiques

ATP= antipsychotique

ATCD= antécédents

IPAQ : International Physical Activity Questionnaire

BDI : Inventaire de dépression de Beck

SCID-5-CV : Structured Clinical Interview for DSM 5 Clinician Version

3.4. Caractéristiques démographiques :

Les études incluses représentent un nombre total de 558 personnes incluses, dont 281 atteintes d'anorexie mentale.

Une étude comportait aussi une cohorte de 20 patients atteints d'obésité (43). L'étude de Mörkl et al (2017) comportait de plus 22 patientes en surpoids, 20 patientes atteintes d'obésité et 20 patientes athlètes (45).

8 études ont été effectuées sur le continent européen (France, Italie, Allemagne, République Tchèque, Autriche) (42–45,47,49–52), 2 sur le continent asiatique (Japon) (46,53) et 1 sur le continent américain (Caroline du nord) (48).

12 études concernant les patients anorexiques comportaient une proportion de sexe féminin à 100%, dont 10 avec 100% de femmes comme contrôles sains (42,44–54), et 1 avec 96% de femmes comme contrôles sains (44). 1 étude ne précisait pas la proportion de sexe masculin et féminin (43).

La taille des échantillons de patients était comprise entre 4 (53) et 55 (51) tandis que la taille des échantillons des cas contrôle était comprise entre 4 (53) et 59 (52).

L'âge moyen des patients était compris entre 15.77 (1.94) ans (49) et 32.5 ±9.4 ans (46) et entre 16.35 (1.11) ans (49) et 36 ± 12 ans (44) pour les contrôles sains.

2 études ne précisait pas la moyenne d'âge des participants (42,43). L'étude d'Armougom et al (2009) précisait que l'âge des participants était compris entre 19 et 36 ans pour les patientes atteintes d'anorexie mentale et entre 13 et 68 ans pour les contrôles sains (43).

L'IMC moyen des patients était compris entre 12.7 ±1.5 kg/m² (46) et 16,2 (1.5) kg/m² (48) à l'admission et allait jusqu'à 20.5 ± 0.7 kg/m² (50) à la sortie d'hospitalisation. L'IMC moyen des contrôles était compris entre 20.3 ± 1.4 kg/m² (50) et 21.9 (19.9, 23.7) kg/m² (52).

Ces résultats sont illustrés dans le tableau 2.

3.5. Prise de traitements :

3 études rapportaient la prise de traitement chez les patients inclus (50–52). L'étude de Monteleone et al (2021) comportait 9 patientes traitées par inhibiteur de la recapture de sérotonine, l'étude de Mack et al (2016) (51) comportait 6 patientes prenant des laxatifs et 1 prenant des probiotiques, l'étude de Prochazkova et al (2021) (52) comportait 32 patientes traitées par inhibiteur de la recapture de sérotonine (ISRS) ou autres traitements et 16 patientes traitées par antipsychotique.

Ces résultats sont illustrés dans le tableau 2.

TABLEAU 2-CARACTERISTIQUES DEMOGRAPHIQUES DES ETUDES INCLUES

étude	pays	Taille de l'échantillon		%femme		Age (années)		IMC (kg/m ²)		traitement			
		AN	C	AN	C	AN	C	AN	C				
Borgo et al (2017)	Italie	15	15	100%	100%	NC	NC	13.9 ±2 .1	22.1 ±2.6	NC			
Armougom et al (2009)	France	9	20	NC	NC	19-36	13-68ans	12.73 ±1.602	20.68 ±2.014	NC			
Morita et al(2015)	Japon	ANR 14	ANBP 11	21	100%	100%	ANR 28.1 ±10.7	ANBP 32.5 ±9.4	31.5 ±7.4	ANR 12.7 ±1.5	ANBP 13.0+-1.2	20.5+-2.1	NC
Kleiman et al (2015)	Caroline du Nord	T0 16	T1 10	12	100%	100%	T0(12/12) 28.0 ±11.7	T1(05/13)	29.8 (11.6)	T0 16.2 (1.5)	T1 17.4 (0.9)	21.5 (1.9)	NC
Schulz et al(2021)	Allemagne	T0 19	T1 19	20	100%	100%	T0 15.77 (1.94) [12.01;18.63]	T1 16.16 (1.99) [12.24;18.99]	16.35 (1.11) [14.31;17.89]	T0 15.76 (2.03) [13.04;18.88]	T1 18.8 (0.87) [16.84;20.11]	20.31 (2 .35) [17.04;25.32]	
Hanachi et al (2019)	France	33		22	100%	96%	32 ± 12		36 ± 12	11.7 ± 1.5		21 ± 2	NC
Monteleone et al (2021)	Italie	T0 21	T1 16	20	100%	100%	T0 21.7 ± 4.2	T1 22.3 ± 4.4	23.0 ± 3.3	T0 14.6 ± 1.3	T1 20.5 ± 0.7	20.3 ± 1.4	9 avec IRS (EDC)
Monteleone et al (2021)	Italie	ANR 17	ANBP 6	20	100%	100%	ANR 20.5 ± 3.1	ANBP 25.2 ± 5.2	23.0±3.3	ANR 15.0 ± 1.8	ANBP 14.7±1.5	20.3 ±1.4	NC
Mack et (2016)	Allemagne	T0 55	T1 44	55	100%	100%	T0 23.8±6.8	T1	23.7 ±6.7	T0 15.3±1.4	T1 17.7 ± 1.4	21.6 ± 2.0	6AN laxatifs 1AN probiotiques
Prochazkova et al (2021)	République Tchèque	T0 59	T1 52	67	100%	100%	T0 23 (19, 27)	T1	24 (22, 28.5)	T0 14.4 (13.4, 15.9)	T1 17.1 (15.5, 18.1)	21.9 (19.9, 23.7)	32(50,9%) ISRS, 16(25,4%) ATP 32(50,9%) autres (hypnotiques, anxiolytiques, substitution hormonale, vitamines, analgésique, oméprazole, aide digestive)
Mörkl et al (2017)	Autriche	18		26	100%	100%	22.44 (3.20)		24.93 (3.75)	15.29 (1.28)		21.89 (1.73)	NC
Hata et al (2019)	Japon	4		4	100%	100%	23.0± 6 3.4		25.3 ±0.8	13.7 ± 0.1		21.6 ± 1.2	NC
Di Iodovico et al (2021)	France	101		83	100%	100%	28.73± 9.73		28.20± 8.81	14.35± 2.41		21.87± 2.16	

Légende :

T0= résultats des études concernant le microbiote intestinal à l'admission des patientes

T1= résultats des études concernant le microbiote intestinal à la sortie d'hospitalisation des patientes

ANR= anorexie mentale restrictive

ANBP= anorexie mentale de type purgatif/hyperphagique

AN= anorexie mentale

C= contrôles sains

ISRS= inhibiteur sélectif de la recapture de la sérotonine

ATP= antipsychotique

NC= non connu

3.6. Critère de jugement principal :

La majorité des études avaient comme critère de jugement principal la comparaison ou caractérisation du microbiote intestinal des patients souffrant d'anorexie mentale par rapport aux contrôles sains (43–52,54).

1 étude concernait l'association des perturbations microbiotique avec des traits cliniques ou psychologiques (42).

1 étude étudiait la prise de poids et les caractéristiques comportementales chez les souris après transplantation fécale de microbiote sain ou issu de patients souffrant d'anorexie mentale (53).

Ces résultats sont illustrés dans le tableau 3.

3.7. Méthode de séquençage :

La majorité des études ont réalisé le séquençage de l'ARNr 16S au niveau des régions V3-V4 (42,44,52,53), V4 (47,50,51), V1-V2 (45,49), V1-V3 (48) en utilisant différents outils tels que Illumina MiSeq (42,44,47,49–53), Ion Torrent one touch (45), 454 genome sequencer (48).

Une étude a réalisé une analyse métagénomique ciblée des phylum Lactobacillus, Firmicutes, Bacteroidetes et M.smithii (43) . Une étude a ajouté un séquençage de l'ARNr 23S.(46)

Deux études ont utilisé la réaction en chaîne par polymérase quantitative en temps réel (43,46).

Ces résultats sont illustrés dans le tableau 3.

TABLEAU 3- RESUME DES INTERVENTIONS DES ETUDES INCLUES

étude	Type d'étude	Niveau de preuve	échantillons	évaluation	mesure	but
Borgo et al (2017)	Observationnelle Cas-témoins	3	15 AN (IMC 13.9 ± 2.1 kg/m ²) 15 CS (IMC : 22.1 ± 2.6 kg/m ²)	séquençage ARNr 16S(V3-V4) Illumina MiSeq	α -Diversité, β -diversité, compte d'OTU , abondance relative du taxon	Intégrer les données du microbiote avec les traits cliniques et psychologiques pour résoudre la relation entre le statut nutritionnel et l'axe microbiote intestinal-cerveau dans l'anorexie mentale.
Armougom et al (2009)	Observationnelle Cas-témoins	3	9 AN (BMI 12.7 ± 1.6 kg/m ²) 20 CS (IMC : 20.7 ± 2.0 kg/m ²) 20 Obese (IMC : 47.1 ± 10.7 kg/m ²)	Culturomics Rt-PCR	Nombre de copies/g fecès Nombre d'individu présentant > 10 ⁶ nombre de copies de l'espèce cible	Caractériser l'abondance relative des Lactobacillus, Methanobrevibacter smithii, Bacteroidetes, et Firmicutes ordres taxonomiques du microbiote des sujets obèses, minces, et atteints d'anorexie mentale la rt-PCR
Morita et al (2015)	Observationnelle Cas-témoins	3	15 AN (IMC : 12.8 ± 1.3 kg/m ²) 21 CS (IMC : 20.5 ± 2.1 kg/m ²)	RT-qPCR ciblant l'ARNr 16S ou 23S YIF SCAN	Compte bactérien (log10 cellules/g fecès). Prévalence bactérienne chez les AN vs CS.	Comparer le microbiote fécal des patientes atteintes d'anorexie mentale avec ceux des contrôles sains appariés sur l'âge et le sexe.
Kleiman et al (2015)	Observationnelle Cas-témoins	3	16 AN à l'admission (T0) (IMC 16.2 ± 1.5 kg/m ² et après restauration du poids (T1, n = 10) (IMC : 17.4 ± 0.9 kg/m ²) 12 CS (IMC : 21.5 ± 1.9 kg/m ²)	séquençage ARNr 16S (V1-V3) 454 Life Sciences Genome Sequencer	Abondance du Taxon (phylum, classe, ordre, famille, genre). α -Diversité (nombre d'espèces observées, Chao1). β -Diversité (UniFrac distances).	Mieux comprendre la composition et diversité du microbiote intestinal dans une cohorte de patients atteints d'AN Mesurer les changements du microbiote intestinal des patients atteints d'anorexie mentale à l'admission et après restauration de poids Comparer le microbiote intestinal des patients malades aux contrôles sains Examiner les associations entre le microbiote intestinal et la dépression, l'anxiété et la psychopathologie.
Schulz et al (2021)	Observationnelle Cas-témoins	3	19 AN à l'admission (IMC 15.76 ± 2.03) et à la sortie (IMC : 18.8 ± 0.87 kg/m ²) 20 CS (IMC : 20.31 ± 2.35 kg/m ²)	séquençage de l'ARNr 16S bactérien dans la région V1-V2 Illumina MiSeq	Abondance taxonomique Alpha diversité (nombre d'espèce observée dans chaque échantillon, index de shannon, estimateur Chao1) Beta diversité (indices de bray-curtis et jaccard)	Comparer la diversité microbienne et l'abondance taxonomique chez des patients adolescents AN avec des contrôles sains matchés sur l'âge.
Hanachi et al (2019)	Observationnelle Cas-témoin	3	33 AN (IMC : 11.7 ± 1.5 kg/m ²) 22 CS (IMC : 21 ± 2 kg/m ²)	séquençage ARNr 16S (V3-V4) Illumina MiSeq	α -Diversité (index de Chao1 et de Shannon), β -diversité (distances UniFrac weighted et unweighted, PCoA), compte d'OTU, abondance relative du taxon	Etudier la présence d'une dysbiose du microbiote intestinal chez les patients atteints d'anorexie mentale dénutris par rapport aux contrôles sains. Explorer l'association de la dysbiose avec des troubles gastro-intestinaux fonctionnels.

étude	Type d'étude	Niveau de preuve	échantillons	évaluation	mesure	but
Monteleone et al (2021)	Observationnelle Cas-témoins	3	21 AN (IMC 14.6 ± kg/m ²) 16 AN à la sortie (IMC 20.5 ± kg/m ²) 20 CS (IMC 20.3± kg/m ²)	Amplification et séquençage du gène de l'ARNr 16S bactérien dans la région V4 Illumina MiSeq v2	OTU α -diversité (Chao1, Fisher) et beta diversité (non, metric multidimensionnal scaling): phyloseq R	Analyser le profil du microbiome fécal des patientes AN avant et après la restauration du poids et les combiner avec leur profil métabolomique fécal antérieur
Monteleone et al (2021)	Observationnelle Cas-témoin	3	17 ANR (IMC= 15.0+- 1.8 kg/m ²) 6 ANBP (IMC= 14.7 +- 1.5 kg/m ²) 20 CS (IMC=20.3 +- 1.4 kg/m ²)	Amplification et séquençage du gène de l'ARNr 16S bactérien dans la région V4 Illumina MiSeq v2	OTU α -diversité (<i>Chao1</i>) et β-diversité (non metric multidimensionnal scaling diversité : phyloseq R)	Analyse secondaire de leurs données précédentes pour caractériser les métabolites fécaux, les microorganismes intestinaux et leurs interactions dans l'anorexie mentale restrictive et l'anorexie mentale avec boulimie.
Mack et al (2016)	Observationnelle Cas-témoins	3	55 AN à l'admission (T0) : (IMC 15.3 ± 1.4 kg/m ²) Et après restauration de poids (T1, n = 44) : (IMC : 17.7 ± 1.4 kg/m ²) 55 CS (IMC : 21.6 ± 2.0 kg/m ²)	Illumina MiSeq v2 séquençage ARNr 16S (V4) Illumina MiSeq	Proportion relative du phyla bactérien α-Diversité : (nombre d'OTU observés, Chao1 index, Shannon index). β-Diversité : (unweighed et weighed Unifrac distance, Bray-Curtis dissimilarity). Compte d'OTU	Comparer la perturbation du microbiote intestinal des patientes AN aux contrôles sains. Etudier si ces perturbations sont rétablies après restauration de poids et/ou normalisation du comportement alimentaire. Etudier aussi les profils d'AGCC, les apports alimentaires ainsi que les plaintes gastro-intestinales.
Prochazkova et al (2021)	Observationnelle Cas-témoins	3	59 AN restrictive à l'admission (T0) (IMC=14.4 kg/m ² (13.4, 15.9)) et à la sortie d'hospitalisation (T1) (IMC=17.1 kg/m ² (15.5, 18.1)) 67 CS (IMC=21.9 kg/m ² (19.9, 23.7))	Séquençage de la région bactérienne V3-V4 de l'ARNs et séquençage de la région fongique ITS2 Illumina MiSeq	α -diversité (nombre d'OTU observés, estimateur de la richesse totale OTU Chao1, indice de Shannon)	Tester l'hypothèse selon laquelle le microbiote intestinal et leurs métabolites chez les patients souffrant d'AN diffèrent des contrôles sains. Identifier les caractéristiques du microbiote des AN, évaluer leurs changements pendant la réalimentation, déterminer les niveaux des neurohormones associées et les AGCC à l'admission et à la sortie d'hospitalisation, identifier les corrélations potentielles avec de nombreux paramètres biochimiques, anthropométriques et psychométriques. Evaluation de la communauté fongique associée.
Mörkl et al (2017)	Observationnelle Cas-témoin	3	18 patientes AN (IMC=15.29 kg/m ² (1.28)) 26 patientes au poids normal (IMC=21.89 kg/m ² (1.73)) 22 patientes en surpoids (IMC=26.99 kg/m ² (1.13)) 20 patientes obèses (IMC=34.55 kg/m ² (4.43)) 20 patientes athlètes (IMC=22.14 kg/m ² (1.76))	Amplification de la région bactérienne variable V1-V2 de l'ARN 16S Ion Torrent One Touch 2.0 Kit	Différences en α -diversité et abondance taxonomique en utilisant QIIME (chao1, Shannon) β-Diversité: (weighted et unweighted UniFrac distance, PCoA)	Identifier à quel point le microbiote intestinal des patientes anorexiques diffère des autres groupes d'IMC et des athlètes en utilisant des échantillons fécaux avec séquençage 16S. Etudier l'association entre des structures de communautés bactériennes intestinales, les mesures anthropométriques, masse grasseuse corporelle totale, distribution des graisses tout comme la dépression, les lipides du sérum et la CRP.
Hata et al (2019)	Interventionnelle sur l'animal	2	4 AN (IMC=13.7± 0.1 kg/m ²) 4 CS (IMC= 21.6± 1.2 kg/m ²)	Amplification de la région bactérienne	Abondance OTU	Etudier la prise de poids corporelle et les caractéristiques comportementales en comparant des souris gnotobiotiques

Marie-Céline viard étude	Type d'étude	Niveau de preuve	échantillons	évaluation	mesure	but	RESULTATS
				variable V3-V4 de l'ARN 16S Illumina MiSeq	α- diversité (Shannon index, Chao 1, nombre d'espèces observées) β-Diversité: (weighted et unweighted UniFrac metrics, PCoA)	reconstituées avec des microbes dérivés de patients souffrant d'anorexie mentale avec celles transplantées par un microbiote intestinal normal issu de contrôles sains de sexe féminin	
Di Iodovico et al (2021)	Revue systématique de la littérature-synthèse quantitative des données	1	101 patientes AN (IMC=14.35 +- 2.41 kg/m ²) 83 patients CS (IMC :21.87 +- 2.16 kg/m ²)		α- diversité (indicateurs Simpson, Shannon, Chao1) β-Diversité: (méthode de Bray Curtis et vegdist PCoA)	Réaliser une revue systématique de la littérature des études comparant le microbiote intestinal d'échantillons fécaux de patientes souffrant d'anorexie mentale avec des contrôles sains de poids normal et de fournir une synthèse quantitative des résultats avec une approche méta-analytique.	

Légende :

T0= résultats des études concernant le microbiote intestinal à l'admission des patientes

T1= résultats des études concernant le microbiote intestinal à la sortie d'hospitalisation des patientes

ANR= anorexie mentale restrictive

ANBP= anorexie mentale de type purgatif/hyperphagique

AN= anorexie mentale

PCR= réaction de polymérisation en chaîne

AGCC= acide gras à chaîne courte

IMC= indice de masse corporelle

OTU= unité taxonomique opérationnelle

3.8. Evaluation de la diversité alpha :

La plupart des études ont utilisé le nombre d'espèces observées, les index de Chao1 (estimation du nombre espèces non observées, richesse), de Shannon et de Simpson afin d'étudier la diversité alpha.

11 études sur les 13 étudient l'alpha diversité.

10 études étudient la richesse du microbiote au moyen de l'index Chao 1, et 1 étude utilise aussi l'indice de Fisher.

4 études retrouvent une diminution de la richesse du microbiote (44,47,48,50), dont une étudiant les patientes AN à l'admission et à la sortie où cette différence n'est retrouvée qu'à l'admission (50).

L'étude de Mack et al (2016) (51) retrouve une augmentation de l'alpha diversité à T1 par rapport à T0 mais non par rapport aux contrôles sains. L'étude de Schulz et al (2021) (49) retrouve une augmentation de l'alpha diversité après renutrition par rapport aux contrôles sains au moyen du nombre d'espèces observées.

Deux études ne retrouvent pas de différence significative (49,51).

Une étude retrouve une augmentation de la richesse du microbiote chez les patientes anorexiques par rapport aux contrôles sains avant la renutrition (52). L'étude de Di Lodovico et al (2021) (54) retrouve aussi une augmentation de la richesse du microbiote chez les patientes anorexiques.

L'étude de Monteleone et al (2021) retrouve une diminution de la diversité chez les patientes atteintes d'anorexie mentale restrictive et anorexie mentale avec crises de boulimie (47).

L'étude de Mörkl et al(2017) (45) utilise comme comparateur le groupe d'athlètes, elle retrouve une diminution de la richesse microbienne dans le groupe de patients anorexiques par rapport au groupe d'athlètes.

L'étude Hata et al (2019) (53) ne précise pas ses résultats concernant l'alpha diversité dans les échantillons fécaux issus de patientes anorexiques.

4 études étudient la diversité alpha du microbiote au moyen des index Shannon ou Simpson (44,49,51,52).

3 études ne retrouvent pas de différence significative (44,49,52). Concernant les patientes après renutrition, l'étude de Schulz et al (2021) (49) retrouve une augmentation de l'index de Shannon par rapport aux contrôles. L'étude de Mack et al(2016) (51) ne retrouve pas de différence significative par rapport aux contrôles mais retrouve une augmentation de diversité à T1 par rapport à T0.

Une étude étudie la diversité alpha sans précision sur l'estimateur utilisé (42), elle ne retrouve pas de différence significative.

3.9. Beta diversité :

2 études retrouvent une différence significative dans la beta diversité avec l'analyse Unifrac (44,51) . 2 études retrouvent une différence significative dans la beta diversité avec les indices de Bray-curtis (49,51) et de Jaccard (49).

L'étude de kleiman et al (2015) (48) ne compare pas la bêta diversité des patients aux contrôle mais compare celle des patientes à l'admission et après restauration du poids. Elle retrouve une différence significative entre les 2 groupes avec les distances Unifrac.

4 études ne retrouvent pas de différence significative dans la beta diversité par rapport aux contrôles (42,47,50,54).

L'étude de Monteleone et al (2021) retrouve néanmoins une augmentation de la beta diversité entre T0, T1 et le groupe contrôle (50).

3.10. Différence au niveau du phylum :

Au niveau du phylum, quatre études retrouvent une variation concernant l'abondance des Firmicutes. L'étude de Borgo et al (2017) (42) et de Monteleone et al (2021) (50) retrouvent une diminution d'abondance de ce phylum, tandis que l'études de Schultz

et al (2021) (49) et de Mack et al (2016) (51) retrouve une augmentation des Firmicutes après restauration du poids par rapport aux contrôles sains.

Une étude (42) retrouve une augmentation du phylum Proteobacteria.

L'étude de Monteleone et al (2021) retrouve une augmentation des Verrucomicrobia chez les patientes atteintes d'anorexie restrictive pure (47). L'étude de Mack et al (2016) (51) retrouve une augmentation des Verrucomicrobia T0 et une diminution à T1 par rapport aux contrôles sains.

Concernant les Bacteroidetes, l'étude de Mack et al (2016) (51) retrouve une diminution de ce phylum avant et après restauration du poids. L'étude de Hata et al (2019) (53) retrouve aussi une diminution de ce phylum dans le groupe patientes. L'étude de Borgo et al (2017) (42) et de Monteleone et al (2021) (50) avant et après renutrition des patientes retrouvent une augmentation d'abondance des Bacteroidetes.

L'étude de Mack et al (2016) (51) retrouve une augmentation du phylum Actinobacteria à T0 et T1. L'étude de Monteleone et al (2021) retrouve une augmentation de ce phylum à T0 et une diminution par rapport aux contrôles à T1 (50).

Ces résultats sont illustrés dans le tableau 4.

3.11. Ordre :

A l'échelle de l'ordre, les résultats concernant les Coriobacteriales sont hétérogènes avec une augmentation retrouvée dans les 2 groupes de l'étude de Kleiman et al (2015) (48) et une diminution dans les 2 groupes de l'étude de Monteleone et al (2021) (50). Il en va de même pour l'ordre des Clostridiales avec une diminution dans le groupe T0 de l'étude de Kleiman et al (2015) (48) et une augmentation dans le groupe T0 de l'étude de Prochazkova et al (2021) (52).

Ces résultats sont illustrés dans le tableau 4.

3.12. Classe :

A l'échelle de la classe bactérienne, l'étude de Kleiman et al (2015) (48) retrouve une augmentation des Bacilli et une diminution des Clostridia dans le groupe T0 par rapport aux contrôles sains.

Ces résultats sont illustrés dans le tableau 4.

3.13. famille :

Concernant les familles bactériennes, on retrouve une augmentation des Enterobacteriaceae(42), des Enterobacteriaceae non classifiés (49), des Coriobacteriaceae (45) et une diminution des Peptostreptococcaceae (44).

L'abondance de la famille des Christensenellaceae (52) est augmentée tandis que celle des Oxalobacteraceae (50) est diminuée à l'admission des patientes.

Après renutrition, l'abondance des familles Leuconostocaceae (50) et Lachnospiraceae non classifiés (49) est augmentée par rapport aux contrôles sains.

Concernant la famille des Ruminococcaceae, l'étude de Prochazkova et al (2021) (52) retrouve une augmentation de leur abondance dans le groupe de patientes avant renutrition tandis que Borgo et al (2017) (42) et Kleiman et al (2015), après renutrition des patientes, retrouvent une diminution de leur abondance par rapport aux contrôles sains.

L'abondance de la famille Catabacteriaceae est diminuée dans l'étude de Monteleone et al (2021) après renutrition des patientes (50).

Ces résultats sont illustrés dans le tableau 4.

3.14. Genre :

L'abondance des genres *Bacteroides fragilis group* (46,53), *Lactobacillus plantarum group* (46), *Streptococcus* (46), *Clostridium Leptum subgroup* (46), *Clostridium*(42), *Ruminococcus* (42,54), *Roseburia* (42,44,54), *Eubacterium* (44), *Faecalibacterium* (48,52) est diminuée tandis que l'abondance des genres *Alistipes* (52,54), *Turicibacter* (44), *Salmonella*, *Klebsiella* (44), *Akkermansia* (54), *Anaerotruncus* (44), *Clostridium XVIII* (54), *Eisenbergliella* (54) est augmentée dans les études.

A l'admission des patientes, l'abondance des genres *Bacteroides* (52), *Blautia* (52), *Dorea* (51), *Clostridium cluster XIVa* (51), *Lachnospira* (52) est diminuée tandis que celle des genres *Clostridium cluster XI* (51), *Alistipes* (52) et *Weissella* (50) est augmentée.

L'abondance des genres *Catabacter* et *Collinsella*(50) est diminuée tandis que celle des genres *Fusicatenibacter* (49) est augmentée à la sortie d'hospitalisation des patientes.

L'abondance des genres *Bifidobacterium* (51) et *Rombustia* (49) est respectivement augmentée et diminuée avant et après renutrition des patientes.

Le genre *Clostridium coccoides group* est augmenté chez les patientes atteintes d'anorexie mentale restrictive dans l'étude de Morita et al(2015) (46).

On retrouve des résultats contradictoires entre certaines études avec une diminution d'abondance du genre *Parabacteroides* dans l'étude de Monteleone à T0 et T1 et une augmentation de son abondance dans l'étude de Di Lodovico et al (2021) (54) et de Kleiman et al (2015) à T1 (48), une augmentation du genre *coprococcus* dans l'étude de Monteleone à T0 et une diminution de son abondance dans l'étude de Mack et al (2016) à T1 (51).

Ces résultats sont illustrés dans le tableau 4.

3.15. Espèces :

Concernant l'abondance des espèces bactériennes dans les groupes de patients, on retrouve une augmentation de *M. Smithii* (42,43,51,52).

Les résultats divergent pour *Anaerostipes* dont l'abondance est augmentée dans l'étude de Schulz et al (2021) à la sortie (49) et diminuée dans l'étude de Hanachi et al (2019) et de Kleiman et al (2015) avant renutrition (44,48).

Ces résultats sont illustrés dans le tableau 4.

TABEAU 4-RESUME DES RESULTATS DES ETUDES INCLUES

Etude Rang	Nom rang taxonomique	Borgo (2017)	Armougom (2009)	Morita (2015)	Kleiman (2015)		Schulz (2021)		Hanachi (2019)	Monteleone (2021)		Mack (2016)		Di Iodovico (2021)	Prochazkova (2021)		Mörkl (2017)	Hata (2019)
					T0	T1	T0	T1		ANR	ANB	T0	T1		T0	T1		
phylum	Bacteroidetes	↑									↑	↑	↓	↓				↓
famille	Rikenellaceae																	
genre	<i>Alistipes</i>													↑		↑		
famille	Bacteroidaceae																	
genre	<i>Parabacteroides</i>					↑					↓	↓		↑				
genre	<i>Bacteroides</i>															↓		
genre	<i>Bacteroides fragilis</i> group			↓														↓
Phylum	Tenericutes																	
phylum	Firmicutes	↓						↑			↓	↓		↑				
classe	Bacilli					↑												
famille	Leuconostocaceae																	
genre	<i>Weissella</i>										↑		↑					
famille	Lactobacillaceae																	
genre	<i>Lactobacillus plantarum</i> subgroup			↓														
famille	Streptococcaceae																	
genre	<i>Streptococcus</i>			↓														
famille	Erysipelotrichaceae																	
genre	<i>Turicibacter</i>								↑									
genre	<i>Clostridium coccooides</i> group			↓														
genre	<i>Clostridium leptum</i> subgroup			↓		ANR												
famille	Ruminococcaceae	↓					↓											↑
genre	<i>Anaerotruncus</i>								↑									
genre	<i>Ruminococcus</i>	↓												↓				
genre	<i>Faecalibacterium</i>					↓												↓
famille	Peptostreptococcaceae								↓									
genre	<i>Romboutsia</i>							↓	↓									
classe	Clostridia																	
ordre	Clostridiales																	
genre	<i>Clostridium cluster XI</i>					↓												↑
genre	<i>Clostridium XVIII</i>													↑				
famille	Catabacteriaceae																	
genre	<i>Catabacter</i>												↓					
famille	Lachnospiraceae																	

Etude Rang	Nom rang taxonomique	Borgo (2017)	Armougom (2009)	Morita (2015)	Kleiman (2015)	Schulz (2021)	Hanachi (2019)	Monteleone (2021)	Monteleone (2021)	Mack (2016)	Di Iodovico (2021)	Prochazkova (2021)	Mörkl (2017)	Hata (2019)
					T0 T1	T0 T1		ANR ANB	T0 T1	T0 T1		T0 T1		
	Lachnospiraceae non classifiés					↑								
genre	<i>Blautia</i>											↓		
genre	<i>Dorea</i>									↓				
genre	<i>Eisenbergiella</i>										↑			
genre	<i>Fusicatenibacter</i>					↑								
espèce	<i>Anaerostipes</i>				↓	↑	↓							
genre	<i>Roseburia</i>	↓					↓							
genre	<i>Coprococcus</i>								↑	↓				
espèce	<i>Agathobacter</i>											↓		
genre	<i>Lachnospira</i>											↓		
genre	<i>Eubacterium</i>						↓					↓		
famille	Christensenellaceae											↑		
famille	Clostridiaceae													
genre	<i>Clostridium</i>	↓												
espèce	<i>Clostridium cluster XIVa</i>									↓				
phylum	Proteobacteria	↑												
ordre	Pasteurellales													
famille	Pasteurellaceae													
famille	Oxalobacteraceae								↓					
classe	Enterobacteriales													
famille	Enterobacteriaceae	↑												
	Enterobacteriaceae non classifiés					↓ ↓								
genre	<i>Salmonella</i>						↑							
genre	<i>Klebsiella</i>						↑							
phylum	Actinobacteria								↑ ↓	↑ ↑				
ordre	Coriobacteriales				↑ ↑				↓ ↓					
famille	Coriobacteriaceae												↑	
genre	<i>Collinsella</i>									↓				
ordre	Bifidobacteriales													
famille	Bifidobacteriaceae													
genre	<i>Bifidobacterium</i>									↑ ↑				
phylum	Verrucomicrobia							↑		↑ ↓				
famille	Akkermansiaceae													
genre	<i>Akkermansia</i>												↑	
phylum	Euryarchaeota													

Marie-Céline viard

Etude Rang	Nom rang taxonomique	Borgo (2017)	Armougom (2009)	Morita (2015)	Kleiman (2015)	Schulz (2021)	Hanachi (2019)	Monteleone (2021)	Monteleone (2021)	Mack (2016)	Di Iodovico (2021)	Prochazkova (2021)	Mörkl (2017)	Hata (2019)
					T0 T1	T0 T1		ANR ANB	T0 T1	T0 T1		T0 T1		
famille	Methanobacteriaceae													
espèce	<i>Methanobrevibacter smithii</i>		↑							↑		↑	↑	

Légende :

En rouge : phylum bactérien. En bleu : famille bactérienne. En noir : ordre, classe, genre, espèce bactérienne.

T0= résultats des études concernant le microbiote intestinal à l'admission des patientes

T1= résultats des études concernant le microbiote intestinal à la sortie d'hospitalisation des patientes

ANR= anorexie mentale restrictive

ANBP= anorexie mentale de type purgatif/hyperphagique

3.16. Autres facteurs étudiés :

3.16.1. étude du microbiote intestinal avant et après restauration de poids :

Le microbiote des patientes après renutrition présente plus de similarité avec celui des patientes avant renutrition qu'avec les contrôles dans 2 études (49,52).

2 études retrouvent une augmentation des Firmicutes dans le microbiote fécal des patientes entre l'admission et la sortie (49,51). On observe aussi une augmentation des Fusicatenibacter, Lachnospiracea, Ruminococcaceae et Faecalibacterium (49), et une diminution des *Bacteroides* (49), des verrucomicrobia (51) et de l'OTU Megasphaera (52) entre l'admission et la sortie. L'étude de Kleiman et al (2015) retrouve aussi des variations d'abondance dans la famille des Ruminococcaceae (48).

Dans l'étude de Mack et al (2016) (51), concernant le cœur microbiotique, soit les OTU observés dans minimum 90% des participants, 4 OTU étaient partagés seulement entre les patients avant et après renutrition dont 2 appartenant au genre *Bacteroides* et 2 au genre *bifidobacterium* alors que les bifidobacteria n'apparaissaient pas dans le cœur des patients contrôles.

3.16.2. Anorexie mentale restrictive et anorexie mentale avec purge/accès hyperphagique

Il existe une relation entre l'âge, le statut de la maladie et le sous-type d'anorexie avec la structure de la communauté bactérienne (51).

Dans l'analyse en sous-groupe de l'étude de Morita et al (2015) (46), l'abondance du groupe *Bacteroides fragilis* chez les patients ANR et ANBP ainsi que l'abondance du groupe *Clostridium coccooides* chez les patients ANR était réduite par rapport aux contrôles.

L'étude de Monteleone et al (2021) retrouve des différences dans la composition du microbiote entre les groupes ANR et ANBP avec une augmentation des Pasteurellaceae, Pasteurellales, Haemophilus, Gammaproteobacteria, Odoribacter dans le groupe ANR par rapport au groupe ANBP et une augmentation des

Eubacteriaceae, Bifidobacteriales, Bifidobacteriaceae, *Bifidobacterium*, Actinobacteria dans le groupe ANP par rapport au groupe ANR (47).

3.16.3. psychopathologie :

Deux études ne retrouvent pas de corrélation entre l'alpha diversité et les scores BDI (45) et EDE-Q (52) chez les patientes atteintes d'anorexie mentale.

L'étude de Kleiman et al (2015) (48) retrouve au contraire une corrélation inverse entre l'alpha diversité et ces scores ainsi qu'avec les sous-échelles concernant les préoccupations sur la forme du corps et sur le poids.

L'étude de Morkl et al (2017) (45) retrouve une corrélation entre les scores de dépression et l'alpha diversité seulement pour tout groupe confondus.

La dépression est corrélée négativement à *Clostridium* spp dans une étude (42).

La sévérité du TCA est corrélée négativement avec les genres *Coprococcus*, *Clostridium_IV*, *Roseburia*, *Termsporobacter*, *Ruminococcus 2*, *Gemmiger*, *Lachnospiracea incertae sedis* et *Butyrroicoccus* tandis que *Bifidobacterium* et *Enterococcus* étaient positivement corrélés aux scores EDE à T0. Après restauration de poids, la sévérité du TCA est corrélée négativement aux genres *Coprococcus*, *Parabacteroides*, *Gemmiger*, *Intestinobacter* et *Termsporobacter* (50).

Chez les patientes souffrant d'anorexie à T1, *Coprococcus*, *Roseburia* et *Paraprevotella* sont fortement corrélés positivement avec les scores BSI tandis que *Coprococcus*, *Parabacteroides*, *Gemmiger*, *Intestinobacter* et *Termsporobacter* sont corrélés négativement avec les scores EDE (50).

Chez les patientes souffrant d'anorexie mentale à T0, les genres *Coprococcus*, *Clostridium_IV*, *Roseburia*, *Termsporobacter* sont corrélés positivement avec les scores du questionnaire BSI et *Ruminococcus2*, *Gemmiger*, *Lachnospiracea incertae sedis* et *Butyrroicoccus* sont corrélés négativement avec les scores BSI (50).

Chez les patientes souffrant d'anorexie à T1, *Coprococcus*, *Roseburia* et *Paraprevotella* sont fortement corrélés positivement avec les scores BSI (50).

Chez les contrôles sains, *Ruminococcus* et *Gemmiger* sont corrélés positivement avec les scores du BSI tandis que *Clostridium_IV* est corrélé négativement avec les scores BSI et EDE. *Flavonifactor* est corrélé négativement avec les scores EDE (50).

3.16.4. Symptômes gastro-intestinaux :

Pour tout groupe confondu, les patients souffrant de troubles intestinaux fonctionnels avaient une abondance moindre d'un genre inconnu appartenant à la famille Peptostreptococcaceae et une augmentation d'abondance de *Dialister*, *Robinsoniella* et *Enterococcus* (44).

3.16.5. IMC :

L'IMC est négativement corrélé avec les familles Verrucomicrobiaceae et Ruminococcaceae et positivement corrélée avec l'ordre des Clostridiales et les familles Turicibacteraceae, Eubacteriaceae (44). ainsi qu'avec *Bacteroides uniformis*.

L'IMC est corrélé négativement avec *Clostridium_XVIII* à T0, *Parasutterella*, *Acidoaminococcus*, *Bilophila*, *Turicibacter*, et *Not_Assigned_and_Clostridium_Sensu_Strictu* à T1 et à *Eggerthella*, *Coprobacter* et *Clostridium XIV* chez les contrôles sains et positivement aux *Parabacteroides* chez les contrôles sains dans une étude (50).

Une étude ne retrouvait pas d'association entre l'IMC et le microbiote intestinal (52).

3.16.6. Neurotransmetteurs :

Les concentrations de GABA et dopamine étaient diminuées dans les échantillons de patientes à T0. Une diminution des concentrations de sérotonine était aussi observée dans le groupe de patientes à T1. L'abondance de la famille *Ruminococcaceae*, *Methanobrevibacter* et des genres *Ruminococcaceae_UCG-005* et *Christensenellaceae_R-7_group* étaient associées négativement aux concentrations de dopamine (52).

3.16.7. Acides gras à chaînes courtes :

4 études ont étudié les concentrations de AGCC.

Le butyrate était diminué dans 3 études chez les patientes anorexiques (42,51,52).

Le propionate était diminué dans 3 études (42,46,52).

L'acétate était diminué dans 2 études (46,52).

1 étude retrouvait une augmentation des BCFA (51).

Ces résultats sont illustrés dans le tableau 5.

TABLEAU 5-RÉSUMES DES RESULTATS CONCERNANT L'ABONDANCE DES ACIDES GRAS A CHAÎNE COURTE PAR RAPPORT AUX CONTRÔLES SAINS

	Butyrate	Propionate	Acétate
Mack et al, 2016	-	-	=
Prochazkova et al, 2021	-	-	-
Morita et al, 2015	=	-	-
Borgo et al, 2017	-	-	=

Légende :

= : pas de différence significative

- : diminution significative

3.16.8. Paramètres biologiques sanguins :

Plusieurs études ont étudié la relation entre le microbiote et des paramètres biologiques sanguins.

L'alpha diversité est corrélée positivement avec la vitamine D. Le Magnésium était corrélé positivement avec le nombre d'espèces observées. Il n'y avait pas de corrélation entre l'alpha diversité et les taux de CRP ou d'HDLc (45).

La fonction entérique reflétée par de bas taux de citrulline sanguins est corrélée négativement avec Flavobacteriaceae et positivement avec Streptococcaceae et Lachnospiraceae.

L'hypertransaminasémie est corrélée positivement avec Flavobacteriaceae, Coriobacteriaceae, Turicibacteraceae, et négativement avec Desulfovibrionaceae (44).

Il existe une corrélation entre les taux d'insuline et *Roseburia inulinivorans*, une corrélation positive entre *Dialister* et les taux de gamma-globuline et une corrélation négative entre *Ruminoclostridium* et les taux d'alpha1-globuline (42).

4. DISCUSSION

Cette étude reprend les données concernant le microbiote intestinal chez les patients atteints de trouble du comportement alimentaire.

4.1. Boulimie et Binge eating disorder

Aucune étude n'a pu être incluse concernant les troubles du comportement alimentaire Binge Eating Disorder et Boulimie nerveuse, ce qui montre la nécessité de plus d'études concernant ces pathologies.

4.2. Anorexie mentale

Toutes les études incluses retrouvent une différence dans le microbiote des patientes souffrant d'anorexie mentale par rapport aux contrôles.

4.3. Alpha-diversité

Dans le trouble du comportement alimentaire anorexie mentale, les résultats concernant l'alpha diversité sont hétérogènes, en effet, 4 études retrouvent une diminution de la richesse du microbiote (42,44,47,48), 2 études ne retrouvent pas de différence significative (49,51) et 2 études retrouvent une augmentation de la richesse du microbiote intestinal (52,54).

Ayant évalué les apports nutritionnels de leurs patientes, Mack et al (2016) supputent que l'apport de fibres et la distribution normale du pourcentage d'énergie dérivée des macronutriments soit à l'origine de leurs résultats concernant l'alpha diversité (51).

Les études étudiant le microbiote intestinal des patientes avant et après renutrition retrouvent une augmentation de l'alpha-diversité après renutrition qui devient

comparable à celle des contrôles sains ou même plus importante dans l'étude de Schulz et al (2021) (49).

Les résultats concernant la corrélation entre l'alpha diversité et la psychopathologie, et notamment avec les échelles d'évaluation de dépression sont hétérogènes, ce qui est retrouvé dans la revue de la littérature concernant l'étude du microbiote intestinal chez les patients atteints de dépression et d'anxiété de Simpson et al (55).

4.4. La richesse du microbiote intestinal, un reflet de la symptomatologie digestive

La diminution de la richesse du microbiote est associée à plusieurs pathologies chroniques physiques ou mentales et avec un profil métabolique ou inflammatoire perturbé telle que le diabète (56), le syndrome de l'intestin irritable (57), le trouble anxieux généralisé (58), l'obésité (59). Néanmoins, une méta-analyse de 2017 retrouve que la diminution de l'alpha diversité serait en lien avec une symptomatologie digestive (60). Par ailleurs, l'alimentation serait un des principaux déterminants de la diversité et de la richesse du microbiote intestinal (61). L'augmentation de l'alpha diversité retrouvée au cours de la renutrition pourrait donc être un reflet de la diversification alimentaire apportée par la renutrition et de l'amélioration de la symptomatologie digestive basse après renutrition comme le retrouve l'étude de Mack et al (2016) (51).

4.5. Des résultats hétérogènes dans l'analyse taxonomique

Concernant l'analyse taxonomique du microbiote intestinal, les résultats sont très hétérogènes, et parfois divergents ; ceci peut s'expliquer par la différence des méthodes utilisées à la fois pour le séquençage ainsi que l'utilisation de bases de données différentes. En effet, l'utilisation de régions ultra-variables pour l'identification des bactéries peut induire des erreurs en raison du partage de séquences d'ADN par les espèces bactériennes entre elles (52).

4.6. Bacteroidetes

Le phylum Bacteroidetes était augmenté dans 2 études (42,50) et diminué dans 2 études (51,53).

Il a été montré, chez les patients obèses, qu'un régime restrictif pendant un an était associé à une augmentation des Bacteroidetes (62) et que le régime riche en fibres chez les enfants en Afrique rurale par rapport aux européens était associé à une augmentation des Bacteroidetes (63). Les bactéries du phylum Bacteroidetes sont productrices d'acétate et de propionate, qui sont des acides gras à chaîne courte.

4.6.1. Sous-groupes de Bacteroidetes

Au sein de ce phylum, 3 études retrouvent une variation dans l'abondance contradictoires du genre *Parabacteroide*. Chez les souris, un régime cétogène, soit pauvre en glucides et riche en lipides, est associé à l'augmentation de cette bactérie. Associée avec *Akkermansia muciniphila*, ces deux bactéries jouent un rôle dans la gamma glutamylation et permettent une augmentation des taux de GABA plus importante que l'augmentation du glutamate dans l'hippocampe (64). Il a aussi un rôle dans la transformation des acides biliaires primaires, la néoglucogénèse, l'homéostasie du glucose et de fait dans la prise alimentaire via la production de succinate qui est un intermédiaire du propionate (65). 1 étude a retrouvé une corrélation négative entre l'abondance de ce genre et la sévérité du TCA après renutrition (50).

2 études retrouvent aussi une augmentation de l'abondance du genre *Alistipes*. Différentes espèces ont été recensées comme protectrices dans certaines pathologies telles que l'autisme, la fibrose et délétère dans d'autres pathologies telle que la dépression, l'anxiété, l'hypertension artérielle. *Alistipes* pourrait moduler les concentrations de GABA et la disponibilité de la sérotonine ainsi que moduler l'inflammation notamment via la production d'acétate et de propionate (66).

4.7. Firmicutes

L'abondance du phylum Firmicutes est diminuée dans 2 études (42,50) et augmentée dans 2 études (51,67).

Les Firmicutes sont des bactéries productrices de butyrate, un acide gras à chaîne courte.

4.7.1. Sous-groupes de Firmicutes

Au sein de ce phylum, les résultats concernant l'abondance de la famille Ruminococcaceae (42,52,54), de l'ordre Clostridiales (48,52) et des genres *Anaerostipes* (44,48,49) et *Coprococcus* (50,51) sont contradictoires. L'abondance des genres *Ruminococcus* (42,54), *Faecalibacterium* (48,52) et *Roseburia* (42,44,54) est diminuée.

Les genres *Roseburia* et *Faecalibacterium* possèdent des propriétés anti-inflammatoires non médiées par le butyrate (68,69). Le genre *Roseburia* possède aussi un rôle dans la production de mucine et d'occludine nécessaires à l'intégrité de la barrière intestinale (70).

L'abondance de ces deux genres est diminuée chez les patients atteints de trouble anxieux généralisé (58) ainsi que dans la maladie de parkinson (71).

Le genre *Roseburia* est d'ailleurs corrélé avec la sévérité du TCA et les scores BSI dans une étude (50).

4.8. Acides Gras à chaîne courte :

L'acétate, le butyrate et le propionate sont des acides gras à chaîne courte (AGCC), ils représentent les produits terminaux de la fermentation bactérienne à partir des polysaccharides non digérables par l'hôte. Ils peuvent aussi être synthétisés à partir d'acides aminés (72).

Ils jouent un rôle de support énergétique des colonocytes.

Le Butyrate module l'expression des protéines constituant les jonctions serrées de l'épithélium modulant ainsi le passage de LPS dans la circulation et, de fait, la réponse inflammatoire liée aux bactéries du microbiote (72). Les AGCC passent la barrière hémato-encéphalique et modulent sa perméabilité par son action sur les jonctions serrées. En effet, l'administration orale de butyrate pendant 3 semaines chez des souris axéniques diminue la perméabilité de leur barrière hémato-encéphalique et augmente l'expression d'occludine, protéine impliquée dans les jonctions serrées, dans le cortex frontal et l'hippocampe des souris (73).

Leurs récepteurs se retrouvent aussi dans des cellules impliquées dans la réponse immunitaire telles que les leucocytes, polynucléaires neutrophiles et éosinophiles de la lamina propria. Ils permettent de moduler la réponse inflammatoire via la sécrétion de cytokines anti-inflammatoires par les leucocytes et l'inhibition de cytokines pro-inflammatoires (74).

La diminution des bactéries appartenant au genre *Roseburia* et *Faecalibacterium* pourrait être à l'origine d'une diminution de la production d'acides gras à chaîne courte et ainsi d'une neuro-inflammation, notamment au niveau de l'hippocampe (75,76).

Les AGCC sont essentiels dans plusieurs fonctions métaboliques telles que la néoglucogénèse, la sensibilité à l'insuline ou bien la synthèse de lipides (62).

Ils sont aussi impliqués dans la régulation de l'appétit.

L'acétate aurait une action directe sur les régions hypothalamiques impliquées dans la régulation de l'appétit. Il augmente l'activité des neurones POMC et la transmission GABAergique et diminue l'activité des neurones AGRP médiant ainsi une diminution de la prise alimentaire (77).

Le butyrate, le propionate et l'acétate stimulent la production d'hormones intestinales telles que le GLP-1, le PYY et l'insuline aboutissant ainsi à un effet satiétogène (78).

La diminution de l'appétit induite par les AGCC serait notamment médiée par le nerf vague via son récepteur FFAR3, un récepteur couplé aux protéines G.

In vitro, sur des cellules Hek293a (dérivées de rein embryonnaire humain(79)) l'association de propionate, butyrate, acétate ou lactate avec de la ghréline induit une diminution de l'influx calcique médié par le récepteur GHSR-1a et inhibe

l'internalisation du GHSR-1a médiée par la ghréline (80). Les acides gras à chaîne courte modulent donc la signalisation de la ghréline.

Une des hypothèses dans la physiopathologie de l'anorexie mentale, est une altération de la signalisation de la ghréline (81). En effet, cette hormone orexigène est retrouvée en concentrations élevées dans l'anorexie mentale, en lien avec la dénutrition(82,83).

Cette hormone, en plus de jouer un rôle sur l'appétit, active le système de la récompense qui est altéré dans l'anorexie mentale (81).

Les concentrations de ghréline ont aussi été corrélées positivement à l'activité physique dans l'anorexie mentale (84).

Ainsi, la variation des concentrations de AGCC retrouvée dans l'anorexie mentale pourrait altérer la signalisation de la ghréline et renforcer l'hypothèse du rôle de la ghréline dans la physiopathologie de l'anorexie mentale.

Néanmoins, d'autres études sont nécessaires afin de confirmer le rôle des AGCC sur les récepteurs à la ghréline et de rechercher une action in vivo au niveau du système nerveux central.

Une autre hypothèse dans la physiopathologie de l'anorexie mentale serait l'intervention d'un mimétisme moléculaire des bactéries du microbiote intestinal dans la production d'autoanticorps réactifs contre les hormones de régulation de l'appétit telle que la ghréline induisant ainsi des changements dans le comportement alimentaire (85).

4.9. Anorexie mentale-microbiote et système endocannabinoïde

L'action de la ghréline est dépendante du système endocannabinoïde. Ainsi l'effet orexigène de la ghréline est absent chez des souris KO pour le récepteur CB1 (86).

Les endocannabinoïdes, principalement, l'anandamide ou arachidonylethanolamide (AEA), le 2-arachidonoylglycerol (2AG), le O-arachidonoyl-éthanolamine (virodhamine), le N-arachidonoyl-dopamine (NAD) et l'oleamide,(87) exercent leurs fonctions via les récepteurs Cannabinoïde (CB) 1 et 2, les récepteurs activés par les

proliférateurs de peroxyosome (PPAR) alpha, et les Transient Receptor Potential Vanilloïde 1 (TRPV1).

Les endocannabinoïdes sont impliqués dans la motivation à la recherche et à la consommation de nourriture via son action sur le système de la récompense et les neurones à POMC (88). Ils influencent aussi la réponse au stress, les taux d'hormones thyroïdiennes et sexuelles (87).

L'activation du récepteur TRPV1 est associée à des comportements anxieux ainsi qu'à une réduction de la prise alimentaire.

Les modèles animaux portant sur le récepteur CB1 retrouvent, avec un antagoniste du récepteur CB1 ou bien chez des souris KO CB1^{-/-}, que la suppression de l'activité de ce récepteur est associée à une diminution de la prise alimentaire. L'activation de ce récepteur déclenche une libération de dopamine dans le noyau accumbens, structure essentielle impliquée dans le système de la récompense (89).

L'inhibition de ce récepteur par antagoniste est aussi associée à une activation de l'axe hypothalamo-hypophysaire avec augmentation des taux d'ACTH et de corticostérone qui sont associés aux comportements anxieux (90).

Par ailleurs, l'utilisation de l'agoniste WIN55,212-2 au récepteur CB1 ou de l'inhibiteur de l'hydrolase des amides acides gras (enzyme impliquée dans l'internalisation et le métabolisme de l'AEA) URB597 chez des souris C57BL/6J diminue leurs comportements compulsifs d'enfouissement. Le système endocannabinoïde serait donc impliqué dans le développement de comportements compulsifs (91).

Les effets de la liaison de l'anandamide avec le récepteur CB1 dépendent de sa concentration. A faible concentration d'anandamide, l'activité du récepteur TRPV1 est inhibée tandis qu'à concentration moyenne ou élevée, le récepteur TRPV1 est activé. L'anandamide est aussi capable de se lier directement au récepteur TRPV1, avec moindre affinité qu'avec le récepteur CB1. La liaison de l'anandamide au récepteur TRPV1 provoque une baisse des taux de 2AG (92).

L'AEA médie un signal satiétogène, de stimulation de la lipolyse via son action sur le récepteur PPAR-alpha situé dans le tractus gastro-intestinal (87).

Des altérations du système endocannabinoïde ont été retrouvées chez les patientes souffrant d'anorexie mentale.

Elles présentent une augmentation de l'expression des récepteurs CB1 (93) et notamment au niveau cérébral dans l'insula, le cortex préfrontal inférieur et le cortex temporal inférieur (94). Les patientes présentent par ailleurs des taux périphériques augmentés d'anandamide (95) et une altération des taux de 2AG au moment des repas (96).

L'hypothèse est qu'il existe une altération de la signalisation liée aux récepteurs CB1 dans l'anorexie mentale (93).

Le microbiote intestinal pourrait jouer un rôle dans le système endocannabinoïde.

Dans les modèles de souris axéniques, Manca et al (2020) retrouvent une augmentation de l'AEA chez les souris adultes et une diminution des taux de 2AG ainsi qu'une diminution de l'expression des PPAR alpha chez la souris adulte. Dans leur modèle après FMT, ils retrouvent une augmentation de l'expression de Cnr1 (CB1R) chez les souris males (97).

Guida et al (2018) retrouvent qu'une antibiothérapie provoque une dysbiose avec augmentation dans l'abondance des phylum Proteobacteria et Actinobacteria, de la famille des Desulfovibrionaceae et Enterobacteriaceae et une diminution de l'abondance des phylum Bacteroidetes et Firmicutes, une diminution des famille Lachnospiraceae, Muribaculaceae, et Ruminococcaceae ainsi que des genres *Roseburia*, *Lachnospira*, *Lachnobacterium*, *Lachnoclostridium*, *Dorea*, *Oscillospira* et *Eubacterium*.

Cette dysbiose s'accompagne d'une altération de la phosphorylation des récepteurs TRPV1, en plus d'une activation microgliale et astrocytaire associée avec des modifications dans la cognition sociale. Ils ne retrouvaient pas de modification concernant le récepteur CB1R (98).

Le microbiote intestinal semble donc être impliqué dans la signalisation du système endocannabinoïde et particulièrement via l'expression et l'activité des récepteurs TRPV1 et PPAR alpha.

L'abondance de plusieurs des bactéries retrouvées dans la dysbiose des souris de l'étude de Guida et al (2018) (98) est altérée dans les études incluses concernant les patientes atteintes d'anorexie mentale avec une augmentation de l'abondance des Proteobactéria (42) , Actinobacteria (51) et Lachnospiraceae (49) et une diminution de

l'abondance des genres *Dorea* (51), *Eubacterium* (44), *Roseburia* (42,44,54) et *Lachnospira* (52).

La dysbiose dans l'anorexie pourrait être associée à une modification de l'activité du récepteur TRPV1 médiant ainsi une baisse des taux de 2AG et de fait une baisse de la valeur hédonique de l'alimentation ainsi qu'une anxiété.

Le microbiote pourrait aussi moduler la signalisation endocannabinoïde par le biais des récepteurs PPAR avec lesquels il interagit via des acides gras à chaîne courte ou non (99).

4.10. Actinobacteria

L'abondance du phylum Actinobacteria semble augmenté chez les patientes atteintes d'anorexie mentale avant renutrition (48,50).

4.10.1. Sous-groupe Actinobacteria

Concernant l'ordre Coriobacteriales, les résultats sont contradictoires dans les études retrouvant une différence par rapport aux contrôles sains (48,50).

Au sein de ce phylum, l'abondance des *Bifidobacterium* (51) paraît augmentée, particulièrement chez les patientes ANBP (47).

Les bactéries du genre *Bifidobacterium* produisent de l'acétate et du lactate qui sert de substrat à la production de butyrate.

Elles jouent un rôle de régulation dans l'inflammation en diminuant la production de cytokines et chemokines pro inflammatoires et augmentant la sécrétion de cytokines anti-inflammatoires, en améliorant la réponse inflammatoire à un stimulus bactérien et en modulant la réponse lymphocytaire T (100).

Leurs bactéries sont associées à la minceur avec une corrélation négative entre le pourcentage de masse grasse corporelle, la forte consommation de carbohydrates, l'amélioration de l'homéostasie du glucose (100).

Elles ont un rôle pro-cognitif via leurs effets anti-inflammatoires, en majorant la production de BDNF et en améliorant la potentialisation à long terme liée à l'âge en induisant la neurogénèse et synaptogénèse (100).

Elles jouent aussi un rôle dans la régulation de l'humeur et du stress en majorant les taux de tryptophane, précurseur de la sérotonine (100).

Mack et al (2016) retrouvent des *Bifidobacterium* dans le cœur du microbiote intestinal des patientes mais pas des contrôles sains, ils proposent que les patientes anorexiques présentent un taxon de Bifidobacteria spécifique (51).

Les propriétés retrouvées dans la littérature des *Bifidobacterium* ne s'appliquent donc peut-être pas dans ce cas-là. Néanmoins, ce genre apparaît être impliqué dans la pathologie anorexie mentale étant donné qu'il est corrélé inversement avec les scores EDE-Q dans une étude (50).

Par ailleurs l'acétate et le butyrate qui sont diminués chez les patientes dans les études incluses, jouent aussi un rôle dans la promotion de la sécrétion de sérotonine (101).

4.11. Rôle du microbiote intestinal dans le métabolisme du tryptophane

Le tryptophane est un acide aminé essentiel, c'est-à-dire exclusivement apporté par l'alimentation. Son métabolisme est régi par le microbiote intestinal.

Sa dégradation s'effectue selon plusieurs voies de dégradation :

- La transformation en ligands du récepteur aryl-hydrocarbène (AhR) (dont l'indole et ses dérivés) notamment par les bactéries *Peptostreptococcus russellii* et *Lactobacillus spp.* La signalisation de l'AhR est impliquée dans le renouvellement épithélial, l'intégrité de la barrière intestinale. Elle joue aussi un rôle dans l'immunité au travers des lymphocytes intra-épithéliaux, les lymphocytes LTh17, les cellules lymphoïdes innées, les cellules dendritiques, les macrophages et neutrophiles (102).

- La transformation en sérotonine (5HT). La sérotonine produite par l'intermédiaire du microbiote intestinal et des cellules entérochromaffines de l'intestin, soit 90% de la sérotonine de l'organisme, ne passe pas la barrière hémato-encéphalique. Elle agit sur de nombreuses fonctions gastro-intestinales telles que le péristaltisme, la vasodilatation, l'absorption des nutriments et médie des effets satiétogènes. Ses précurseurs, le tryptophane et la 5HTP passent à travers la barrière hémato-encéphalique et influent ainsi sur la quantité de sérotonine disponible au niveau cérébral (102).

Rezvan Yaghoufar et al (2020) ont étudié les effets de la souche *Akkermansia muciniphila* délivrée sur 4 semaines et de ses vésicules extracellulaires (métabolites) sur le système sérotoninergique à l'aide de souris Male C57BL/6J et de cellules carcinomateuses du colon humaines. Ils ont trouvé que cette bactérie modifiait l'expression de plusieurs gènes dans le colon et l'hippocampe des souris, notamment des gènes impliqués dans la biosynthèse, le transport, le métabolisme, de la sérotonine et aussi de gènes récepteurs à la sérotonine avec une diminution d'expression des gènes Htr1A, Htr2A, Htr5, Htr6 dans l'hippocampe ainsi qu'une diminution d'expression des gènes Htr2B, Htr3B et Htr7 associés à une augmentation d'expression gène Htr4 dans le colon (103).

Wang et al, retrouvent que l'administration de surnageant de *Lactobacillus rhamnosus* à des souris C57BL/6N femelles pendant 4 semaines majore l'expression de l'ARNm SERT et de la protéine SERT sur les cellules intestinales (104).

Ces résultats laissent à penser que le microbiote intestinal et ses métabolites modulent les quantités de sérotonine disponible ainsi que sa signalisation et cela au niveau périphérique et central.

La diminution du tryptophane plasmatique dans l'anorexie est responsable d'une diminution de la production de sérotonine, ce qui réduit la densité des transporteurs de la sérotonine ainsi que la sensibilité des récepteurs postsynaptiques.

Il existe aussi dans les TCA une altération des capacités de liaison aux récepteurs 5HT1A, 5HT1B, 5HT2A. Cette altération de liaisons à ces récepteurs jouerait un rôle dans l'anxiété anticipatoire avec évitement, les comportements

obsessionnels, le contrôle des impulsions, l'altération de l'appétit et dans la dépendance (105,106). Chez les souris, une surexpression du 5HT4R dans le cortex préfrontal est associée à une hypophagie dans des conditions normales. Dans des conditions de stress chez la souris, l'hypophagie est persistante sauf dans le cas des souris KO pour ce récepteur (107). L'activité de ce récepteur dans le noyau accumbens a aussi été liée à l'hyperactivité chez la souris (108). L'injection périphérique de LPS, associée à des comportements anxio-dépressifs, chez des souris C57BL/6 provoque une augmentation de l'activité de SERT dans les synaptosomes des régions du cortex préfrontal, de l'hippocampe, du striatum et du mésencéphale ainsi qu'une augmentation de la clairance de la sérotonine. Cette action est médiée par le récepteur à IL1 (109). Ainsi l'altération de la neurotransmission sérotoninergique observée dans les TCA pourrait être médiée par une altération dans la production du tryptophane ainsi que dans son métabolisme du fait d'une dysbiose.

L'implication de la dysbiose dans le système sérotoninergique se retrouve dans l'étude de Hata et al (2019), où la transplantation du microbiote fécal de patiente souffrant d'anorexie mentale dans des souris est associée à une diminution des taux de sérotonine dans leur tronc cérébral (53).

- La synthèse de kynurénine, principale voie de dégradation du tryptophane et majorée en cas d'inflammation. La kynurénine passe au travers de la barrière hémato-encéphalique. Elle est alors dégradée soit en acide kynurenique, antagoniste des récepteurs NMDA aux effets neuroprotecteurs, soit en 3-hydroxykynurenine(3-HK) puis en acide quinolinique, agoniste des récepteurs NMDA via l'activité de l'indoleamine 2,3 dioxygénase (IDO) (110).

Les récepteurs à NMDA sont présents sur de nombreuses structures cérébrales impliquées dans la régulation de la prise alimentaire. Son activation par un de ses agonistes, la d-sérine, diminue la prise alimentaire. L'activité glutamatergique joue aussi un rôle dans les processus de récompense, de conditionnement et d'attribution de la saillance (111).

Dans leur cohorte de patients bipolaires euthymiques, Dalkner et al ont retrouvé que les concentrations sériques de kynurenine étaient associées à des cravings en carbohydrates et cela indépendamment du poids (112). Néanmoins, la

kynurenine ne semble pas augmentée par rapport aux contrôles dans la boulimie et serait diminuée dans l'anorexie mentale (113).

L'injection de LPS chez des souris males Crl:CD1 induit une augmentation des cytokines pro-inflammatoires ainsi que de l'expression de l'IDO (114).

Ainsi, un état inflammatoire médiée par une dysbiose pourrait augmenter la voie de dégradation du tryptophane en acide quinolinique et autres dérivés diminuant ainsi la prise alimentaire et altérant la saillance et la motivation de la prise alimentaire chez les patientes anorexiques et cela malgré la déplétion en tryptophane.

4.12. Verrucomicrobia

L'abondance du phylum Verrucomicrobia est augmentée chez les patientes avant renutrition dans l'étude de Mack et al (2016) et chez les patientes atteintes d'anorexie restrictive pure dans l'étude de Monteleone et al (2021) (47,51).

Dans la littérature, l'espèce *A. muciniphila* est la plus documentée.

Elle possède un rôle de dégradation de mucine, composant du mucus intestinal. La diminution des apports en fibres est corrélée positivement avec les bactéries du microbiote intestinales dégradant les mucines qui servent alors de substrat nutritif (115).

4.13. La dégradation des mucines et l'inflammation

La dégradation du mucus permet la production d'acétate et de propionate et de vitamines utilisables par les autres bactéries du microbiote (116).

La production de mucines est influencée par la leptine (117) qui est effondrée dans l'anorexie mentale (118).

On peut donc penser que le mucus intestinal des patients atteints d'anorexie mentale est plus fin en raison d'une diminution de la production de leptine, et d'une

augmentation des bactéries dégradant la mucine et, de fait, que son rôle de barrière intestinale est altéré (119).

Une dégradation trop importante des mucines pourrait de fait entraîner une inflammation intestinale (115) et même systémique par effraction de LPS à travers la barrière intestinale (119).

Cette inflammation pourrait être à l'origine d'une dérégulation de l'axe hypothalamo-hypophysaire et à l'origine de trouble de l'humeur et d'anxiété (120) mais aussi de troubles cognitifs (121).

Dans les modèles animaux d'anorexie mentale, la perméabilité intestinale est augmentée. Les résultats sont contradictoires chez l'humain (122).

L'altération de la perméabilité intestinale, potentiellement médiée par la réduction des AGCC(123) et l'altération du mucus intestinal pourrait aussi être responsable d'une augmentation du passage de la protéine ClpB, produite par les Enterobacteriaceae et notamment *Escherichia coli* (124), dont l'abondance est augmentée dans une étude (42).

La protéine ClpB, qui mime la protéine alpha-MSH, une hormone qui favorise la sécrétion de peptides satiétogènes par les cellules entéro-endocrines telles que GLP-1 et PYY et par action centrale au niveau hypothalamique (125).

Acres et al (2012), font l'hypothèse que les troubles du comportement alimentaire anorexie nerveuse et boulimie sont des maladies auto-immunes, avec notamment la présence d'Ac dirigés contre les hormones régulatrices de la faim dont des Ac anti-alpha MSH qui sont présents dans le sérum des patients et dont les taux sont corrélés positivement avec la psychopathologie de l'anorexie mentale (126).

4.14. *M. Smithii*

M. Smithii est augmenté dans plusieurs études. Cette espèce pourrait avoir un rôle d'optimisation de l'extraction énergétique issue de la nourriture (43,51).

Le microbiote intestinal pourrait donc jouer un rôle dans la pathologie anorexie mentale par l'action directe de ses métabolites (AGCC, neurotransmetteurs, ClpB...) et par la voie de l'immunité et de l'inflammation.

Aucune étude n'étudie les corrélations entre le microbiote intestinal avec l'hyperactivité comme technique de contrôle du poids.

4.15. L'anorexie mentale, le trouble obsessionnel compulsif et le microbiote intestinal

L'équipe de Mörkl et al (2017) a comparé le microbiote intestinal de patientes anorexiques avec des athlètes, elle retrouve une richesse alpha plus importante chez les athlètes et une augmentation des coriobacteriaceae (45), appartenant au phylum Actinobacteria (127) chez les patientes anorexiques. Cette famille joue un rôle dans la conversion des acides biliaires et le métabolisme des lipides (45).

Les techniques de contrôle du poids et notamment l'hyperactivité ont été comparées aux troubles obsessionnels compulsifs (TOC) (128).

En effet, les patientes souffrant d'anorexie mentale présentent des scores élevés dans la sous-échelle obsession-compulsion du SCL-90-R, de fortes préoccupations autour du poids ainsi qu'un engagement plus important dans les activités physiques que les sportifs (128,129).

Les individus atteints d'un trouble obsessionnel compulsif ont un risque 17 fois plus grand de recevoir un diagnostic comorbide d'anorexie mentale, dont un risque 4 fois plus élevé de recevoir un diagnostic d'AN durant leur période de suivi. Le temps moyen écoulé entre le diagnostic de trouble obsessionnel compulsif et d'anorexie mentale est de 2,2ans.

Les patients souffrant d'AN ont un risque 10 fois plus élevé de recevoir un diagnostic de trouble obsessionnel compulsif lors de leur période de suivi par rapport aux individus non atteints d'anorexie mentale. Le temps moyen écoulé entre le diagnostic de d'anorexie mentale et de trouble obsessionnel compulsif est de 2,4ans (130).

Les patientes souffrant du sous-type anorexie mentale avec technique de purge souffre plus souvent de TOC avant et ou pendant l'expression du trouble du comportement alimentaire que les patientes souffrant d'anorexie restrictive pure (131).

La présence d'un trouble obsessionnel compulsif chez un individu augmente le risque d'anorexie mentale sur 3 générations.

Sur le plan génétique, on retrouve certains gènes communs dans l'anorexie mentale et les troubles du comportement obsessionnel compulsif (132).

Une seule étude pilote a pour l'instant été réalisée sur le microbiote intestinal et les troubles obsessionnels compulsif en comparaison avec des contrôles sains. Elle retrouve une diminution de la diversité alpha et une diminution de l'abondance des genres *Oscillospora*, *Odoribacter* et *Anaerostipes* (133). Le genre *Anaerostipes* est diminué dans 2 études(48,50) et *Odoribacter* est diminué dans l'étude de Monteleone et al (2021) chez les patientes atteintes d'anorexie mentale avec technique de purge (47).

Une étude chez les rats traités au long cours par de la quinpirole, un agoniste dopaminergique, qui induit des comportements de vérification compulsive et de sensibilisation locomotrice est associée à des modifications du microbiote intestinal dans la famille des Ruminococcaceae et Lachnospiraceae (134).

Odoribacter appartient au phylum Bacteroidetes (135) et *Anaerostipes* au phylum Firmicutes et à la famille Lachnospiraceae (136). Ces bactéries sont des bactéries productrices de Butyrate. Turna et al (2020) font aussi l'hypothèse d'une altération de l'intégrité de la barrière intestinale à l'origine d'une inflammation (133). Le butyrate joue aussi un rôle dans la régulation dopaminergique (137) qui est altérée dans l'anorexie mentale (138) et les troubles obsessionnels compulsif (139).

Il pourrait donc y avoir en plus de certains gènes de l'hôte, des modifications bactériennes communes dans le microbiote associé à ces deux pathologies.

Néanmoins, il faut prendre en considération que certaines altérations retrouvées dans le microbiote intestinal associé aux pathologies n'est pas forcément spécifique d'une pathologie (60).

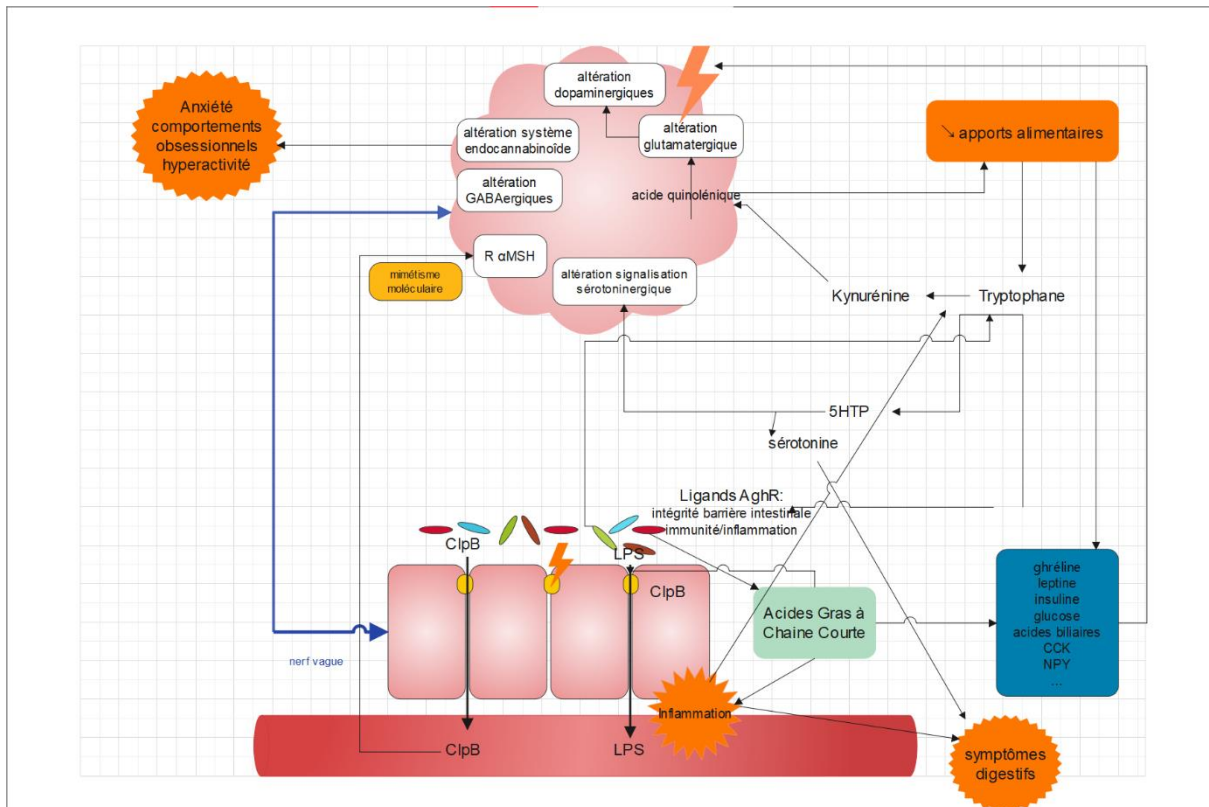


FIGURE 3-SCHEMA RECAPITULATIF DES POSSIBLES INTERACTIONS ENTRE LE MICROBIOTE INTESTINAL ET LES TROUBLES DU COMPORTEMENT ALIMENTAIRE.

(réalisé avec le logiciel Wondershare EdrawMax (version sans licence))

4.16. Applications thérapeutiques

Concernant les applications thérapeutiques, la variation d'abondance de certaines espèces bactériennes laisse penser qu'un apport de certaines bactéries pourrait améliorer l'évolution de la pathologie.

On désigne par prébiotique, des composants qui ont la capacité de moduler le microbiote de l'hôte de manière à améliorer la santé de l'homme ou de l'animal et réduire le risque de maladies médiées par des anomalies du microbiote (140).

Les probiotiques sont des « microorganismes vivants qui, lorsqu'ils sont administrés en quantités adéquates, exercent une action bénéfique sur la santé de l'hôte » (140). Ainsi, l'administration de yaourts, qui contiennent des espèces bactériennes, dans le programme nutritionnel de patientes atteintes d'anorexie mentale ont des effets positifs

sur des marqueurs immunologiques tels que sur la production d'interferon gamma (141,142) .

Une méta-analyse de 2019 ne retrouve pas d'effet des prébiotiques dans la dépression et l'anxiété mais retrouve un effet antidépresseur et anxiolytique pour les probiotiques (143).

Une autre possibilité serait la transplantation fécale, qui permet de transférer le microbiote d'un sujet sain à un sujet malade.

De Clercq et al (144) rapportent un cas clinique d'une patiente anorexique stabilisée à un IMC à 15kg/m² dont le poids a augmenté de 6,3kg après transplantation fécale malgré un apport calorique stable. Ils retrouvent une augmentation de l'espèce *A.muciniphila* dans le microbiote de la patiente après la transplantation fécale, ce qui est contradictoire avec les résultats de notre étude.

Les études documentées dans ce travail retrouvant une augmentation des Verrucomicrobia ne précisent pas quelles sont les espèces de ce phylum concernées par l'augmentation. Les espèces d'abondance augmentées ne possèdent dès lors pas forcément les mêmes propriétés que *A.muciniphila* ou bien, cette espèce pourrait être augmentée mais exercer son action en association avec d'autres espèces bactériennes qui sont peut-être altérées dans la pathologie suggérant alors l'intérêt d'étudier le microbiote intestinal par groupe de fonction et non se limiter à un type de bactérie en particulier.

Prochazkova et al (2019) rapportent le cas d'une patiente anorexique de 37 ans à un IMC compris entre 17,4 et 18,4 kg/m² et souffrant d'un syndrome de colonisation bactérienne chronique de l'intestin grêle ayant bénéficié d'une transplantation fécale de donneur sain. Sur un an, ils rapportent une amélioration de la diversité du microbiote intestinal, de la perméabilité intestinale et des taux d'AGCC. Cependant, ils ne retrouvent aucune amélioration clinique sur le plan psychopathologique et gastroentérologique (145).

Les apports de la littérature concernant le traitement des patientes souffrant d'anorexie mentale par des traitement pré/probiotiques ou par transplantation fécale restent faible, de plus amples investigations seraient donc nécessaires.

4.17. Une piste pour des biomarqueurs dans le microbiote intestinal ?

Il est intéressant de noter que 2 études retrouvent que le microbiote des patientes après renutrition présente plus de similarité avec les patientes avant prise en charge qu'avec les contrôles laissant suggérer la possibilité de trouver des marqueurs microbiotiques de la pathologie anorexie mentale et que les différences retrouvées ne soient pas seulement liées à l'amaigrissement et à l'alimentation.

Hedin et al (2014), identifient des altérations du microbiote intestinal présentes chez les patients atteints de la maladie de Crohn chez leurs frères et sœurs sains avec un plus haut risque génétique de développer la maladie (146).

Similairement, Imhann et al (2018) retrouvent que des patients sains avec risque sur le plan génétique de développer une maladie intestinale de Bowel ont un microbiote avec une abondance réduite de *Roseburia spp* (147).

On peut donc penser que certains facteurs de risques génétiques sont associés à une légère altération du microbiote intestinal. Ainsi, on pourrait envisager la possibilité d'étudier le microbiote de patientes à risque de développer des troubles du comportement alimentaire avant la déclaration de la maladie afin de retrouver des marqueurs prédictifs de la maladie et de pouvoir agir sur le microbiote en amont. Cependant, le suivi des patientes ne s'étant pas déroulé jusqu'à la guérison, il serait nécessaire de conduire une étude sur la composition du microbiote intestinal des patientes avant renutrition, après renutrition et après guérison afin d'appuyer cette hypothèse.

4.18. Limites

Plusieurs limites sont à rapporter dans cette étude. La majorité des études sont de grade C et présentent de faibles échantillons (<30 patients) sans justification du nombre de patients nécessaire pour une bonne puissance d'étude. Par ailleurs, les IMC des patientes incluses sont hétérogènes, or l'abondance de certaines bactéries du

microbiote intestinal sont corrélées avec l'IMC. De plus, toutes les études ne rapportaient pas les traitements pris par les patients ni la présence de comorbidités psychiatriques, ce qui pourrait modifier les résultats. L'évaluation alimentaire, lorsqu'elle était réalisée, était déclarative, ce qui pourrait aussi influencer les résultats. Les méthodes de séquençage et le matériel bio-informatique était aussi différent dans les études. Une méta-analyse serait nécessaire afin de vérifier la présence d'association ou non entre le microbiote intestinal et l'anorexie mentale.

Comme exposé précédemment, les études longitudinales suivent les patientes sur une courte durée, ainsi l'analyse de leur microbiote ne reflète pas réellement le microbiote des patientes après rémission.

Il existe aussi un biais de sélection des études incluses, ces dernières n'ayant pas été sélectionnées de manière indépendante par deux personnes différentes.

5. CONCLUSION :

La littérature retrouve une dysbiose chez les patientes atteintes d'anorexie mentale.

Aucune étude ne s'est pour l'instant intéressée au microbiote intestinal des patientes atteintes de boulimie ni de Binge Eating Disorder en comparaison à des contrôles sains.

Le microbiote intestinal pourrait jouer un rôle dans la physiopathologie de la maladie par son activité immunitaire et inflammatoire ainsi qu'à travers ses différents métabolites. Le microbiote interagit avec plusieurs systèmes de neurotransmissions impliqués dans la physiopathologie de l'anorexie mentale. Il pourrait médier ainsi des troubles du comportement alimentaire mais aussi les manifestations anxieuses et obsessionnelles présentes dans ce trouble.

Peu d'études se sont intéressées aux applications thérapeutiques de ces résultats et aucune au potentiel de prévention primaire sous-jacent.

Les études actuelles sont de faible puissance et utilisent des méthodes différentes. Une standardisation des méthodes serait nécessaire afin de poursuivre les recherches.

Néanmoins, l'étude du microbiote intestinal apparaît prometteuse à la fois pour la compréhension des mécanismes physiopathologiques des troubles du comportements alimentaire ainsi que sur l'apport thérapeutique et de prévention primaire qu'il pourrait apporter.

6. BIBLIOGRAPHIE

1. Astérix - Tome 6 - Astérix et Cléopâtre - René Goscinny, Albert Uderzo, Albert Uderzo, René Goscinny - cartonné - Achat Livre | fnac [Internet]. [cité 17 juill 2021]. Disponible sur: <https://livre.fnac.com/a1566694/Asterix-Tome-6-Asterix-et-Cleopatre-Rene-Goscinny>
2. Lecerf J-M, Schlienger J-L. Chapitre 4 - Comportement alimentaire. In: Lecerf J-M, Schlienger J-L, éditeurs. Nutrition Preventive et Therapeutique (Deuxième Édition) [Internet]. Paris: Elsevier Masson; 2020 [cité 17 juill 2021]. p. 83-91. Disponible sur: <https://www.sciencedirect.com/science/article/pii/B9782294764615000046>
3. Morton GJ, Meek TH, Schwartz MW. Neurobiology of food intake in health and disease. *Nat Rev Neurosci*. juin 2014;15(6):367-78.
4. Viltart, O., Waysfeld, B. Faim et satiété, contrôle comportemental de la prise alimentaire. *Endocrinol - Nutr*. 1 juill 2016;27(Issue 3):1-11.
5. DSM-5 - Manuel diagnostique et statistique des troubles mentaux Manuel de diagnostique et statistique des troubles mentaux. Elsevier Masson. 2015. 1176 p.
6. Frank GW, Shott ME, DeGuzman MC. The Neurobiology of Eating Disorders. *Child Adolesc Psychiatr Clin N Am*. oct 2019;28(4):629-40.
7. Frank GW. The Perfect Storm - A Bio-Psycho-Social Risk Model for Developing and Maintaining Eating Disorders. *Front Behav Neurosci*. 10 mars 2016;10:44.
8. Guelfi JD, Rouillon F. Troubles des conduites alimentaires. In: Manuel de psychiatrie- 3e édition. Elsevier Masson.
9. Raevuori A, Linna MS, Keski-Rahkonen A. Prenatal and perinatal factors in eating disorders: A descriptive review. *Int J Eat Disord*. 2014;47(7):676-85.
10. NIH Human Microbiome Project - About the Human Microbiome [Internet]. [cité 13 juill 2021]. Disponible sur: <https://www.hmpdacc.org/hmp/overview/>
11. Microbiote intestinal - ClinicalKey Student [Internet]. [cité 13 juill 2021]. Disponible sur: <https://www-clinicalkey-com.ressources-electroniques.univ-lille.fr/student/content/emc/51-s2.0-S2211969816756925>
12. Hollister EB, Gao C, Versalovic J. Compositional and Functional Features of the Gastrointestinal Microbiome and Their Effects on Human Health. *Gastroenterology*. mai 2014;146(6):1449-58.
13. Sender R, Fuchs S, Milo R. Revised Estimates for the Number of Human and Bacteria Cells in the Body. *PLoS Biol*. 19 août 2016;14(8):e1002533.
14. Larousse É. classification des espèces - LAROUSSE [Internet]. [cité 13 juill 2021]. Disponible sur: https://www.larousse.fr/encyclopedie/divers/classification_des_esp%C3%A8ces/34378
15. Pflughoeft KJ, Versalovic J. Human Microbiome in Health and Disease. *Annu Rev Pathol Mech Dis*. 28 févr 2012;7(1):99-122.

16. Qin J, Li R, Raes J, Arumugam M, Burgdorf KS, Manichanh C, et al. A human gut microbial gene catalog established by metagenomic sequencing. *Nature*. 4 mars 2010;464(7285):59-65.
17. Grieneisen L, Dasari M, Gould TJ, Björk JR, Grenier J-C, Yotova V, et al. Gut microbiome heritability is nearly universal but environmentally contingent. *Science*. 9 juill 2021;373(6551):181-6.
18. Goodrich JK, Waters JL, Poole AC, Sutter JL, Koren O, Blekhman R, et al. Human genetics shape the gut microbiome. *Cell*. 6 nov 2014;159(4):789-99.
19. Arumugam M, Raes J, Pelletier E, Le Paslier D, Yamada T, Mende DR, et al. Enterotypes of the human gut microbiome. *Nature*. 12 mai 2011;473(7346):174-80.
20. Costea PI, Hildebrand F, Arumugam M, Bäckhed F, Blaser MJ, Bushman FD, et al. Enterotypes in the landscape of gut microbial community composition. *Nat Microbiol*. janv 2018;3(1):8-16.
21. Ding T, Schloss PD. Dynamics and associations of microbial community types across the human body. *Nature*. 15 mai 2014;509(7500):357-60.
22. Mackie RI, Sghir A, Gaskins HR. Developmental microbial ecology of the neonatal gastrointestinal tract. *Am J Clin Nutr*. 1 mai 1999;69(5):1035s-45s.
23. Vuong HE, Pronovost GN, Williams DW, Coley EJJ, Siegler EL, Qiu A, et al. The maternal microbiome modulates fetal neurodevelopment in mice. *Nature*. oct 2020;586(7828):281-6.
24. Diaz Heijtz R. Fetal, neonatal, and infant microbiome: Perturbations and subsequent effects on brain development and behavior. *Semin Fetal Neonatal Med*. 1 déc 2016;21(6):410-7.
25. Clarke G, Grenham S, Scully P, Fitzgerald P, Moloney RD, Shanahan F, et al. The microbiome-gut-brain axis during early life regulates the hippocampal serotonergic system in a sex-dependent manner. *Mol Psychiatry*. juin 2013;18(6):666-73.
26. Sudo N, Chida Y, Aiba Y, Sonoda J, Oyama N, Yu X-N, et al. Postnatal microbial colonization programs the hypothalamic–pituitary–adrenal system for stress response in mice. *J Physiol*. 1 juill 2004;558(Pt 1):263-75.
27. Round JL, Mazmanian SK. The gut microbiome shapes intestinal immune responses during health and disease. *Nat Rev Immunol*. mai 2009;9(5):313-23.
28. Macpherson AJ, Harris NL. Interactions between commensal intestinal bacteria and the immune system. *Nat Rev Immunol*. juin 2004;4(6):478-85.
29. Hooper LV. Bacterial contributions to mammalian gut development. *Trends Microbiol*. 1 mars 2004;12(3):129-34.
30. Landman C, Quévrain E. Le microbiote intestinal : description, rôle et implication physiopathologique. *Rev Médecine Interne*. juin 2016;37(6):418-23.
31. Tanaka M, Nakayama J. Development of the gut microbiota in infancy and its impact on health in later life. *Allergol Int*. 1 oct 2017;66(4):515-22.

32. Codagnone MG, Spichak S, O'Mahony SM, O'Leary OF, Clarke G, Stanton C, et al. Programming Bugs: Microbiota and the Developmental Origins of Brain Health and Disease. *Biol Psychiatry*. 15 janv 2019;85(2):150-63.
33. Mehta RS, Abu-Ali GS, Drew DA, Lloyd-Price J, Subramanian A, Lochhead P, et al. Stability of the human faecal microbiome in a cohort of adult men. *Nat Microbiol*. mars 2018;3(3):347-55.
34. Kim S, Jazwinski SM. The gut microbiota and healthy aging. *Gerontology*. 2018;64(6):513-20.
35. Dogra SK, Doré J, Damak S. Gut Microbiota Resilience: Definition, Link to Health and Strategies for Intervention. *Front Microbiol*. 15 sept 2020;11:572921.
36. Wang H-X, Wang Y-P. Gut Microbiota-brain Axis. *Chin Med J (Engl)*. 5 oct 2016;129(19):2373-80.
37. Génomique et métagénomique bactériennes : applications cliniques et importance médicale [Internet]. *Revue Medicale Suisse*. [cité 16 juill 2021]. Disponible sur: <https://www.revmed.ch/revue-medicale-suisse/2014/revue-medicale-suisse-450/genomique-et-metagenomique-bacteriennes-applications-cliniques-et-importance-medicale>
38. Introduction à la métagénomique // Sacha Schutz // bioinformatique génétique médecine [Internet]. [cité 16 juill 2021]. Disponible sur: <https://dridk.me/metagenomique.html>
39. Nouvelle technique d'étude du microbiote : la culturomique. *Rev Francoph Lab*. 1 févr 2015;2015(469):83-7.
40. Simpson CA, Diaz-Arteche C, Eliby D, Schwartz OS, Simmons JG, Cowan CSM. The gut microbiota in anxiety and depression – A systematic review. *Clin Psychol Rev*. 1 févr 2021;83:101943.
41. Niveau de preuve et gradation des recommandations de bonne pratique- HAS-avril 2013 [Internet]. [cité 7 sept 2021]. Disponible sur: https://www.has-sante.fr/upload/docs/application/pdf/2013-06/etat_des_lieux_niveau_preuve_gradation.pdf
42. Borgo F, Riva A, Benetti A, Casiraghi MC, Bertelli S, Garbossa S, et al. Microbiota in anorexia nervosa: The triangle between bacterial species, metabolites and psychological tests. *PLoS ONE* [Internet]. 21 juin 2017 [cité 24 mai 2021];12(6). Disponible sur: <https://www.ncbi.nlm.nih.gov/pmc/articles/PMC5479564/>
43. Armougom F, Henry M, Vialettes B, Raccah D, Raoult D. Monitoring bacterial community of human gut microbiota reveals an increase in *Lactobacillus* in obese patients and Methanogens in anorexic patients. *PloS One*. 23 sept 2009;4(9):e7125.
44. Hanachi M, Manichanh C, Schoenenberger A, Pascal V, Levenez F, Cournède N, et al. Altered host-gut microbes symbiosis in severely malnourished anorexia nervosa (AN) patients undergoing enteral nutrition: An explicative factor of functional intestinal disorders? *Clin Nutr*. 1 oct 2019;38(5):2304-10.
45. Mörkl S, Lackner S, Müller W, Gorkiewicz G, Kashofer K, Oberascher A, et al. Gut microbiota and body composition in anorexia nervosa inpatients in comparison to athletes, overweight, obese, and normal weight controls. *Int J Eat Disord*. déc 2017;50(12):1421-31.

46. Morita C, Tsuji H, Hata T, Gondo M, Takakura S, Kawai K, et al. Gut Dysbiosis in Patients with Anorexia Nervosa. *PloS One*. 2015;10(12):e0145274.
47. Monteleone AM, Troisi J, Serena G, Fasano A, Dalle Grave R, Cascino G, et al. The Gut Microbiome and Metabolomics Profiles of Restricting and Binge-Purging Type Anorexia Nervosa. *Nutrients*. 4 févr 2021;13(2):507.
48. Kleiman SC, Watson HJ, Bulik-Sullivan EC, Huh EY, Tarantino LM, Bulik CM, et al. The Intestinal Microbiota in Acute Anorexia Nervosa and During Renourishment: Relationship to Depression, Anxiety, and Eating Disorder Psychopathology. *Psychosom Med*. déc 2015;77(9):969-81.
49. Schulz N, Belheouane M, Dahmen B, Ruan VA, Specht HE, Dempfle A, et al. Gut microbiota alteration in adolescent anorexia nervosa does not normalize with short-term weight restoration. *Int J Eat Disord*. juin 2021;54(6):969-80.
50. Monteleone AM, Troisi J, Fasano A, Dalle Grave R, Marciello F, Serena G, et al. Multi-omics data integration in anorexia nervosa patients before and after weight regain: A microbiome-metabolomics investigation. *Clin Nutr*. 1 mars 2021;40(3):1137-46.
51. Mack I, Cuntz U, Grämer C, Niedermaier S, Pohl C, Schwiertz A, et al. Weight gain in anorexia nervosa does not ameliorate the faecal microbiota, branched chain fatty acid profiles, and gastrointestinal complaints. *Sci Rep [Internet]*. 27 mai 2016 [cité 20 mai 2021];6. Disponible sur: <https://www.ncbi.nlm.nih.gov/pmc/articles/PMC4882621/>
52. Prochazkova P, Roubalova R, Dvorak J, Kreisinger J, Hill M, Tlaskalova-Hogenova H, et al. The intestinal microbiota and metabolites in patients with anorexia nervosa. *Gut Microbes*. 13(1):1-25.
53. Hata T, Miyata N, Takakura S, Yoshihara K, Asano Y, Kimura-Todani T, et al. The Gut Microbiome Derived From Anorexia Nervosa Patients Impairs Weight Gain and Behavioral Performance in Female Mice. *Endocrinology*. 1 oct 2019;160(10):2441-52.
54. Di Lodovico L, Mondot S, Doré J, Mack I, Hanachi M, Gorwood P. Anorexia nervosa and gut microbiota: A systematic review and quantitative synthesis of pooled microbiological data. *Prog Neuropsychopharmacol Biol Psychiatry*. 2 mars 2021;106:110114.
55. Simpson CA, Diaz-Arteche C, Eliby D, Schwartz OS, Simmons JG, Cowan CSM. The gut microbiota in anxiety and depression – A systematic review. *Clin Psychol Rev*. 1 févr 2021;83:101943.
56. Han H, Li Y, Fang J, Liu G, Yin J, Li T, et al. Gut Microbiota and Type 1 Diabetes. *Int J Mol Sci*. 27 mars 2018;19(4):995.
57. Pittayanon R, Lau JT, Yuan Y, Leontiadis GI, Tse F, Surette M, et al. Gut Microbiota in Patients With Irritable Bowel Syndrome—A Systematic Review. *Gastroenterology*. 1 juill 2019;157(1):97-108.
58. Jiang H, Zhang X, Yu Z, Zhang Z, Deng M, Zhao J, et al. Altered gut microbiota profile in patients with generalized anxiety disorder. *J Psychiatr Res*. 1 sept 2018;104:130-6.
59. Scheithauer TPM, Rampanelli E, Nieuwdorp M, Vallance BA, Verchere CB, van Raalte DH, et al. Gut Microbiota as a Trigger for Metabolic Inflammation in Obesity and Type 2 Diabetes. *Front Immunol*. 16 oct 2020;11:571731.

60. Duvallet C, Gibbons SM, Gurry T, Irizarry RA, Alm EJ. Meta-analysis of gut microbiome studies identifies disease-specific and shared responses. *Nat Commun* [Internet]. 5 déc 2017 [cité 20 mai 2021];8. Disponible sur: <https://www.ncbi.nlm.nih.gov/pmc/articles/PMC5716994/>
61. Jandhyala SM, Talukdar R, Subramanyam C, Vuyyuru H, Sasikala M, Reddy DN. Role of the normal gut microbiota. *World J Gastroenterol WJG*. 7 août 2015;21(29):8787-803.
62. Magne F, Gotteland M, Gauthier L, Zazueta A, Pesoa S, Navarrete P, et al. The Firmicutes/Bacteroidetes Ratio: A Relevant Marker of Gut Dysbiosis in Obese Patients? *Nutrients* [Internet]. 19 mai 2020 [cité 24 mai 2021];12(5). Disponible sur: <https://www.ncbi.nlm.nih.gov/pmc/articles/PMC7285218/>
63. De Filippo C, Cavalieri D, Di Paola M, Ramazzotti M, Poullet JB, Massart S, et al. Impact of diet in shaping gut microbiota revealed by a comparative study in children from Europe and rural Africa. *Proc Natl Acad Sci U S A*. 17 août 2010;107(33):14691-6.
64. Olson CA, Vuong HE, Yano JM, Liang QY, Nusbaum DJ, Hsiao EY. The gut microbiota mediates the anti-seizure effects of the ketogenic diet. *Cell*. 14 juin 2018;173(7):1728-1741.e13.
65. Wang K, Liao M, Zhou N, Bao L, Ma K, Zheng Z, et al. Parabacteroides distasonis Alleviates Obesity and Metabolic Dysfunctions via Production of Succinate and Secondary Bile Acids. *Cell Rep*. 2 janv 2019;26(1):222-235.e5.
66. Parker BJ, Wearsch PA, Veloo ACM, Rodriguez-Palacios A. The Genus Alistipes: Gut Bacteria With Emerging Implications to Inflammation, Cancer, and Mental Health. *Front Immunol* [Internet]. 9 juin 2020 [cité 25 mai 2021];11. Disponible sur: <https://www.ncbi.nlm.nih.gov/pmc/articles/PMC7296073/>
67. Gut microbiota alteration in adolescent anorexia nervosa does not normalize with short-term weight restoration - Schulz - - *International Journal of Eating Disorders - Wiley Online Library* [Internet]. [cité 25 mai 2021]. Disponible sur: <https://onlinelibrary-wiley-com.ressources-electroniques.univ-lille.fr/doi/10.1002/eat.23435>
68. Quan Y, Song K, Zhang Y, Zhu C, Shen Z, Wu S, et al. Roseburia intestinalis-derived flagellin is a negative regulator of intestinal inflammation. *Biochem Biophys Res Commun*. 27 juin 2018;501(3):791-9.
69. Machiels K, Joossens M, Sabino J, Preter VD, Arijis I, Eeckhaut V, et al. A decrease of the butyrate-producing species Roseburia hominis and Faecalibacterium prausnitzii defines dysbiosis in patients with ulcerative colitis. *Gut*. 1 août 2014;63(8):1275-83.
70. Seo B, Jeon K, Moon S, Lee K, Kim W-K, Jeong H, et al. Roseburia spp. Abundance Associates with Alcohol Consumption in Humans and Its Administration Ameliorates Alcoholic Fatty Liver in Mice. *Cell Host Microbe*. 8 janv 2020;27(1):25-40.e6.
71. Nishiwaki H, Ito M, Ishida T, Hamaguchi T, Maeda T, Kashihara K, et al. Meta-Analysis of Gut Dysbiosis in Parkinson's Disease. *Mov Disord Off J Mov Disord Soc*. sept 2020;35(9):1626-35.
72. Morrison DJ, Preston T. Formation of short chain fatty acids by the gut microbiota and their impact on human metabolism. *Gut Microbes*. 10 mars 2016;7(3):189-200.

73. Braniste V, Al-Asmakh M, Kowal C, Anuar F, Abbaspour A, Tóth M, et al. The gut microbiota influences blood-brain barrier permeability in mice. *Sci Transl Med*. 19 nov 2014;6(263):263ra158.
74. Bolognini D, Tobin AB, Milligan G, Moss CE. The Pharmacology and Function of Receptors for Short-Chain Fatty Acids. *Mol Pharmacol*. 1 mars 2016;89(3):388-98.
75. Li J-M, Yu R, Zhang L-P, Wen S-Y, Wang S-J, Zhang X-Y, et al. Dietary fructose-induced gut dysbiosis promotes mouse hippocampal neuroinflammation: a benefit of short-chain fatty acids. *Microbiome*. 29 juin 2019;7:98.
76. Park J, Wang Q, Wu Q, Mao-Draayer Y, Kim CH. Bidirectional regulatory potentials of short-chain fatty acids and their G-protein-coupled receptors in autoimmune neuroinflammation. *Sci Rep*. 20 juin 2019;9(1):8837.
77. Frost G, Sleeth ML, Sahuri-Arisoylu M, Lizarbe B, Cerdan S, Brody L, et al. The short-chain fatty acid acetate reduces appetite via a central homeostatic mechanism. *Nat Commun*. 29 avr 2014;5:3611.
78. Lin HV, Frassetto A, Kowalik Jr EJ, Nawrocki AR, Lu MM, Kosinski JR, et al. Butyrate and Propionate Protect against Diet-Induced Obesity and Regulate Gut Hormones via Free Fatty Acid Receptor 3-Independent Mechanisms. *PLoS ONE*. 10 avr 2012;7(4):e35240.
79. Au compteur de cellules : Cellules HEK293-GFP [Internet]. *Molecular Devices*. [cité 2 août 2021]. Disponible sur: <https://www.moleculardevices.com/applications/cell-counting/cell-counter-hek293-gfp-cells>
80. Torres-Fuentes C, Golubeva AV, Zhdanov AV, Wallace S, Arboleya S, Papkovsky DB, et al. Short-chain fatty acids and microbiota metabolites attenuate ghrelin receptor signaling. *FASEB J*. 2019;33(12):13546-59.
81. Stievenard A, Méquinion M, Andrews ZB, Destée A, Chartier-Harlin M-C, Viltart O, et al. Is there a role for ghrelin in central dopaminergic systems? Focus on nigrostriatal and mesocorticolimbic pathways. *Neurosci Biobehav Rev*. 1 févr 2017;73:255-75.
82. Viltart O, Legroux-Gérot I, Méquinion M, Chauveau C. Chapitre 6. Altérations physiologiques dans l'anorexie mentale [Internet]. *Dunod*; 2015 [cité 2 août 2021]. Disponible sur: <https://www-cairn-info.ressources-electroniques.univ-lille.fr/lanorexie-mentale--9782100721849-page-193.htm>
83. Galusca B, Germain N, Estour B. Maigreur et hormones de régulation de l'appétit. *Médecine Mal Métaboliques*. 1 févr 2016;10(1):22-7.
84. Hofmann T, Elbelt U, Haas V, Ahnis A, Klapp BF, Rose M, et al. Plasma kisspeptin and ghrelin levels are independently correlated with physical activity in patients with anorexia nervosa. *Appetite*. 1 janv 2017;108:141-50.
85. Fetissov SO, Hamze Sinno M, Coëffier M, Bole-Feysot C, Ducrotté P, Hökfelt T, et al. Autoantibodies against appetite-regulating peptide hormones and neuropeptides: Putative modulation by gut microflora. *Nutr Burbank Los Angel Cty Calif*. avr 2008;24(4):348-59.

86. Kola B, Farkas I, Christ-Crain M, Wittmann G, Lolli F, Amin F, et al. The orexigenic effect of ghrelin is mediated through central activation of the endogenous cannabinoid system. *PloS One*. 12 mars 2008;3(3):e1797.
87. Pagotto U, Marsicano G, Cota D, Lutz B, Pasquali R. The Emerging Role of the Endocannabinoid System in Endocrine Regulation and Energy Balance. *Endocr Rev*. 1 févr 2006;27(1):73-100.
88. Monteleone P, Castaldo E, Maj M. Neuroendocrine dysregulation of food intake in eating disorders. *Regul Pept*. 7 août 2008;149(1):39-50.
89. Melis T, Succu S, Sanna F, Boi A, Argiolas A, Melis MR. The cannabinoid antagonist SR 141716A (Rimonabant) reduces the increase of extra-cellular dopamine release in the rat nucleus accumbens induced by a novel high palatable food. *Neurosci Lett*. 4 juin 2007;419(3):231-5.
90. Patel S, Roelke CT, Rademacher DJ, Cullinan WE, Hillard CJ. Endocannabinoid Signaling Negatively Modulates Stress-Induced Activation of the Hypothalamic-Pituitary-Adrenal Axis. *Endocrinology*. 1 déc 2004;145(12):5431-8.
91. Gomes FV, Casarotto PC, Resstel LBM, Guimarães FS. Facilitation of CB1 receptor-mediated neurotransmission decreases marble burying behavior in mice. *Prog Neuropsychopharmacol Biol Psychiatry*. 30 mars 2011;35(2):434-8.
92. Grueter BA, Brasnjo G, Malenka RC. Postsynaptic TRPV1 triggers cell-type specific LTD in the nucleus accumbens. *Nat Neurosci*. déc 2010;13(12):1519-25.
93. Frieling H, Albrecht H, Jedtberg S, Gozner A, Lenz B, Wilhelm J, et al. Elevated cannabinoid 1 receptor mRNA is linked to eating disorder related behavior and attitudes in females with eating disorders. *Psychoneuroendocrinology*. 1 mai 2009;34(4):620-4.
94. Gérard N, Pieters G, Goffin K, Bormans G, Van Laere K. Brain Type 1 Cannabinoid Receptor Availability in Patients with Anorexia and Bulimia Nervosa. *Biol Psychiatry*. 15 oct 2011;70(8):777-84.
95. Monteleone P, Matias I, Martiadis V, De Petrocellis L, Maj M, Di Marzo V. Blood Levels of the Endocannabinoid Anandamide are Increased in Anorexia Nervosa and in Binge-Eating Disorder, but not in Bulimia Nervosa. *Neuropsychopharmacology*. juin 2005;30(6):1216-21.
96. Monteleone AM, Di Marzo V, Aveta T, Piscitelli F, Dalle Grave R, Scognamiglio P, et al. Deranged endocannabinoid responses to hedonic eating in underweight and recently weight-restored patients with anorexia nervosa. *Am J Clin Nutr*. 1 févr 2015;101(2):262-9.
97. Manca C, Shen M, Boubertakh B, Martin C, Flamand N, Silvestri C, et al. Alterations of brain endocannabinoidome signaling in germ-free mice. *Biochim Biophys Acta BBA - Mol Cell Biol Lipids*. 1 déc 2020;1865(12):158786.
98. Guida F, Turco F, Iannotta M, De Gregorio D, Palumbo I, Sarnelli G, et al. Antibiotic-induced microbiota perturbation causes gut endocannabinoidome changes, hippocampal neuroglial reorganization and depression in mice. *Brain Behav Immun*. 1 janv 2018;67:230-45.
99. Oh HYP, Visvalingam V, Wahli W. The PPAR–microbiota–metabolic organ trilogy to fine-tune physiology. *FASEB J*. 2019;33(9):9706-30.

100. Actinobacteria: A relevant minority for the maintenance of gut homeostasis. *Dig Liver Dis.* 1 mai 2018;50(5):421-8.
101. Reigstad CS, Salmons CE, Rainey JF, Szurszewski JH, Linden DR, Sonnenburg JL, et al. Gut microbes promote colonic serotonin production through an effect of short-chain fatty acids on enterochromaffin cells. *FASEB J.* avr 2015;29(4):1395-403.
102. Agus A, Planchais J, Sokol H. Gut Microbiota Regulation of Tryptophan Metabolism in Health and Disease. *Cell Host Microbe.* 13 juin 2018;23(6):716-24.
103. Yaghoubfar R, Behrouzi A, Ashrafian F, Shahryari A, Moradi HR, Choopani S, et al. Modulation of serotonin signaling/metabolism by *Akkermansia muciniphila* and its extracellular vesicles through the gut-brain axis in mice. *Sci Rep.* 17 déc 2020;10:22119.
104. Wang YM, Ge XZ, Wang WQ, Wang T, Cao HL, Wang BL, et al. *Lactobacillus rhamnosus* GG supernatant upregulates serotonin transporter expression in intestinal epithelial cells and mice intestinal tissues. *Neurogastroenterol Motil.* 1 sept 2015;27(9):1239-48.
105. Mishra A, Anand M, Umesh S. Neurobiology of eating disorders - an overview. *Asian J Psychiatry.* 1 févr 2017;25:91-100.
106. Kaye W. Neurobiology of anorexia and bulimia nervosa. *Physiol Behav.* 22 avr 2008;94(1):121-35.
107. Jean A, Laurent L, Delaunay S, Doly S, Dusticier N, Linden D, et al. Adaptive Control of Dorsal Raphe by 5-HT4 in the Prefrontal Cortex Prevents Persistent Hypophagia following Stress. *Cell Rep.* 24 oct 2017;21(4):901-9.
108. Jean A, Laurent L, Bockaert J, Charnay Y, Dusticier N, Nieoullon A, et al. The nucleus accumbens 5-HT4-CART pathway ties anorexia to hyperactivity. *Transl Psychiatry.* déc 2012;2(12):e203.
109. Zhu C-B, Lindler KM, Owens AW, Daws LC, Blakely RD, Hewlett WA. Interleukin-1 Receptor Activation by Systemic Lipopolysaccharide Induces Behavioral Despair Linked to MAPK Regulation of CNS Serotonin Transporters. *Neuropsychopharmacology.* déc 2010;35(13):2510-20.
110. Dantzer R, O'Connor JC, Freund GG, Johnson RW, Kelley KW. From inflammation to sickness and depression: when the immune system subjugates the brain. *Nat Rev Neurosci.* janv 2008;9(1):46-56.
111. Sasaki T, Matsui S, Kitamura T. Control of Appetite and Food Preference by NMDA Receptor and Its Co-Agonist d-Serine. *Int J Mol Sci.* 7 juill 2016;17(7):1081.
112. Dalkner N, Platzer M, Bengesser SA, Birner A, Fellendorf FT, Queissner R, et al. The role of tryptophan metabolism and food craving in the relationship between obesity and bipolar disorder. *Clin Nutr.* 1 oct 2018;37(5):1744-51.
113. Cerebrospinal fluid levels of kynurenine pathway metabolites in patients with eating disorders: Relation to clinical and biochemical variable. *Biol Psychiatry.* 15 avr 1995;37(8):512-20.

114. O'Connor JC, Lawson MA, André C, Moreau M, Lestage J, Castanon N, et al. Lipopolysaccharide-induced depressive-like behavior is mediated by indoleamine 2,3-dioxygenase activation in mice. *Mol Psychiatry*. mai 2009;14(5):511-22.
115. Desai MS, Seekatz AM, Koropatkin NM, Kamada N, Hickey CA, Wolter M, et al. A dietary fiber-deprived gut microbiota degrades the colonic mucus barrier and enhances pathogen susceptibility. *Cell*. 17 nov 2016;167(5):1339-1353.e21.
116. Lopez-Siles M, Enrich-Capó N, Aldeguer X, Sabat-Mir M, Duncan SH, Garcia-Gil LJ, et al. Alterations in the Abundance and Co-occurrence of *Akkermansia muciniphila* and *Faecalibacterium prausnitzii* in the Colonic Mucosa of Inflammatory Bowel Disease Subjects. *Front Cell Infect Microbiol* [Internet]. 2018 [cité 6 juin 2021];8. Disponible sur: <https://www.frontiersin.org/articles/10.3389/fcimb.2018.00281/full>
117. Leptin modulates the expression of secreted and membrane-associated mucins in colonic epithelial cells by targeting PKC, PI3K, and MAPK pathways - PubMed [Internet]. [cité 6 juin 2021]. Disponible sur: <https://pubmed.ncbi.nlm.nih.gov/ressources-electroniques.univ-lille.fr/17495032/>
118. Rigaud D. Conséquences métaboliques de l'anorexie mentale. *Nutr Clin Métabolisme*. 1 déc 2007;21(4):159-65.
119. Seitz J, Belheouane M, Schulz N, Dempfle A, Baines JF, Herpertz-Dahlmann B. The Impact of Starvation on the Microbiome and Gut-Brain Interaction in Anorexia Nervosa. *Front Endocrinol* [Internet]. 2019 [cité 6 juin 2021];10. Disponible sur: <https://www.frontiersin.org/articles/10.3389/fendo.2019.00041/full#B10>
120. Holtmann G, Talley NJ. The stomach-brain axis. *Best Pract Res Clin Gastroenterol*. 1 déc 2014;28(6):967-79.
121. Roubalová R, Procházková P, Papežová H, Smitka K, Bilej M, Tlaskalová-Hogenová H. Anorexia nervosa: Gut microbiota-immune-brain interactions. *Clin Nutr*. 1 mars 2020;39(3):676-84.
122. Grigioni S, Achamrah N, Chan P, Guérin C, Bôle-feysot C, Delay J, et al. Le rapport lactulose/mannitol, marqueur de perméabilité intestinale, est augmenté au cours de l'anorexie mentale sans modification des autoanticorps dirigés contre les peptides de la prise alimentaire. *Nutr Clin Métabolisme*. 1 avr 2021;35(1):24.
123. Wells JM, Brummer RJ, Derrien M, MacDonald TT, Troost F, Cani PD, et al. Homeostasis of the gut barrier and potential biomarkers. *Am J Physiol - Gastrointest Liver Physiol*. 1 mars 2017;312(3):G171-93.
124. Dominique M, Legrand R, Galmiche M, Azhar S, Deroissart C, Guérin C, et al. Changes in Microbiota and Bacterial Protein Caseinolytic Peptidase B During Food Restriction in Mice: Relevance for the Onset and Perpetuation of Anorexia Nervosa. *Nutrients* [Internet]. 18 oct 2019 [cité 18 juin 2021];11(10). Disponible sur: <https://www.ncbi.nlm.nih.gov/pmc/articles/PMC6835841/>
125. Breton J, Tannoune N, Lucas N, Francois M, Legrand R, Jacquemot J, et al. Gut Commensal *E. coli* Proteins Activate Host Satiety Pathways following Nutrient-Induced Bacterial Growth. *Cell Metab*. 9 févr 2016;23(2):324-34.

126. Acres MJ, Heath JJ, Morris JA. Anorexia nervosa, autoimmunity and the hygiene hypothesis. *Med Hypotheses*. 1 juin 2012;78(6):772-5.
127. Stackebrandt E, Rainey FA, Ward-Rainey NL. Proposal for a New Hierarchic Classification System, *Actinobacteria classis nov*. *Int J Syst Bacteriol*. 1 avr 1997;47(2):479-91.
128. Aspects comportementaux et biologiques de l'hyperactivité dans l'anorexie mentale. *L'Encéphale*. 1 oct 2004;30(5):492-9.
129. Obsessive compulsiveness and physical activity in anorexia nervosa and high-level exercising. *J Psychosom Res*. 1 nov 1995;39(8):967-76.
130. Cederlöf M, Thornton LM, Baker J, Lichtenstein P, Larsson H, Rück C, et al. Etiological overlap between obsessive-compulsive disorder and anorexia nervosa: a longitudinal cohort, multigenerational family and twin study. *World Psychiatry*. oct 2015;14(3):333-8.
131. Bertrand A, Bélanger C, O'Connor K. Troubles de l'alimentation et trouble obsessionnel-compulsif : facteurs communs. *Santé Ment Au Qué*. 2011;36(1):149-79.
132. Yilmaz Z, Halvorsen M, Bryois J, Yu D, Thornton LM, Zerwas S, et al. Examination of the Shared Genetic Basis of Anorexia Nervosa and Obsessive-Compulsive Disorder. *Mol Psychiatry*. sept 2020;25(9):2036-46.
133. Turna J, Kaplan KG, Anglin R, Patterson B, Soreni N, Bercik P, et al. The gut microbiome and inflammation in obsessive-compulsive disorder patients compared to age- and sex-matched controls: a pilot study. *Acta Psychiatr Scand*. 2020;142(4):337-47.
134. Jung TD, Jung PS, Raveendran L, Farbod Y, Dvorkin-Gheva A, Sakic B, et al. Changes in gut microbiota during development of compulsive checking and locomotor sensitization induced by chronic treatment with the dopamine agonist quinpirole. *Behav Pharmacol*. avr 2018;29(2 and 3-Spec Issue):211-24.
135. Taxonomy browser (Odoribacter) [Internet]. [cité 20 juin 2021]. Disponible sur: <https://www.ncbi.nlm.nih.gov/Taxonomy/Browser/wwwtax.cgi?mode=Undef&id=283168&lvl=3&keep=1&srchmode=1&unlock>
136. Taxonomy browser (Anaerostipes) [Internet]. [cité 20 juin 2021]. Disponible sur: <https://www.ncbi.nlm.nih.gov/Taxonomy/Browser/wwwtax.cgi>
137. Qiao C-M, Sun M-F, Jia X-B, Li Y, Zhang B-P, Zhao L-P, et al. Sodium Butyrate Exacerbates Parkinson's Disease by Aggravating Neuroinflammation and Colonic Inflammation in MPTP-Induced Mice Model. *Neurochem Res*. sept 2020;45(9):2128-42.
138. Gastaldi G, Chalançon A, Bringer J. Troubles du comportement alimentaire : à la recherche du support neurohormonal d'une toxicomanie singulière: Insight into neuroendocrine pathways involved in Eating disorders and addiction. *Médecine Mal Métaboliques*. 1 déc 2010;4(6):661-72.
139. Santos JFA dos, Mallet L. Le trouble obsessionnel compulsif. *médecine/sciences*. 1 déc 2013;29(12):1111-6.
140. Gibson GR, Hutkins R, Sanders ME, Prescott SL, Reimer RA, Salminen SJ, et al. Expert consensus document: The International Scientific Association for Probiotics and Prebiotics

- (ISAPP) consensus statement on the definition and scope of prebiotics. *Nat Rev Gastroenterol Hepatol.* août 2017;14(8):491-502.
141. Solis B, Nova E, Gómez S, Samartín S, Mouane N, Lemtouni A, et al. The effect of fermented milk on interferon production in malnourished children and in anorexia nervosa patients undergoing nutritional care. *Eur J Clin Nutr.* déc 2002;56(S4):S27-33.
 142. Nova E, Toro O, Varela P, López-Vidriero I, Morandé G, Marcos A. Effects of a nutritional intervention with yogurt on lymphocyte subsets and cytokine production capacity in anorexia nervosa patients. *Eur J Nutr.* juin 2006;45(4):225-33.
 143. Liu RT, Walsh RFL, Sheehan AE. Prebiotics and probiotics for depression and anxiety: A systematic review and meta-analysis of controlled clinical trials. *Neurosci Biobehav Rev.* juill 2019;102:13-23.
 144. de Clercq NC, Frissen MN, Davids M, Groen AK, Nieuwdorp M. Weight Gain after Fecal Microbiota Transplantation in a Patient with Recurrent Underweight following Clinical Recovery from Anorexia Nervosa. *Psychother Psychosom.* 2019;88(1):58-60.
 145. Prochazkova P, Roubalova R, Dvorak J, Tlaskalova-Hogenova H, Cermakova M, Tomasova P, et al. Microbiota, Microbial Metabolites, and Barrier Function in A Patient with Anorexia Nervosa after Fecal Microbiota Transplantation. *Microorganisms.* 10 sept 2019;7(9):338.
 146. Hedin CR, McCarthy NE, Louis P, Farquharson FM, McCartney S, Taylor K, et al. Altered intestinal microbiota and blood T cell phenotype are shared by patients with Crohn's disease and their unaffected siblings. *Gut.* 1 oct 2014;63(10):1578-86.
 147. Imhann F, Vila AV, Bonder MJ, Fu J, Gevers D, Visschedijk MC, et al. The Interplay of Host Genetics and the Gut Microbiota Underlying the Onset and Clinical Presentation of Inflammatory Bowel Disease. *Gut.* janv 2018;67(1):108-19.

AUTEUR : Nom : VIARD**Prénom : Marie-Céline****Date de soutenance : 13/10/2021****Titre de la thèse : Trouble du comportement alimentaire et microbiote intestinal, une revue systématique de la littérature****Thèse - Médecine - Lille « 2021 »****Cadre de classement : Addictologie, Psychiatrie****DES + spécialité : Psychiatrie****Mots-clés : microbiote intestinal, dysbiose, anorexie mentale, trouble du comportement alimentaire, binge-eating disorder, boulimie****Résumé :**

Introduction : Le comportement alimentaire est finement régulé par l'organisme. Il dépend des interactions entre le système digestif, le système de la récompense, et des centres régulateurs de la faim. Les troubles du comportement alimentaires (TCA) sont caractérisés par une altération de la prise alimentaire. Leur origine est multifactorielle et sont déclenchés par des changements de régime alimentaire, des facteurs de stress ou bien des variations hormonales. Le microbiote intestinal intervient dès les premiers stades de la vie dans le développement du système nerveux central. Bien qu'il soit relativement stable à l'âge adulte, les perturbations de ce dernier au cours de la vie pourraient être à l'origine d'une dysbiose et du développement de pathologies. Le but de ce travail est de recenser les études concernant le microbiote intestinal chez les patients atteints de TCA et de discuter des résultats ainsi que de leurs applications qui en découlent avec les données de la littérature actuelle.

Matériel et méthode : Une revue systématique de la littérature a été effectuée dans la base de données PUBMED sur les études concernant les TCA et le microbiote intestinal chez l'être humain.

Résultats : Aucun résultat ne concernait le trouble boulimie et binge eating disorder. 13 articles ont été inclus concernant l'anorexie mentale (AN). Les études retrouvent une dysbiose ainsi qu'une diminution des acides gras à chaîne courte dans le microbiote des patients. Les altérations retrouvées sont corrélées avec des paramètres biologiques ainsi qu'avec la psychopathologie du trouble. Les résultats sont très hétérogènes.

Les différences retrouvées chez les patients s'amoindrissent après prise en charge hospitalière avec renutrition, cependant, leur microbiote reste plus proche des patients avant renutrition que des contrôles sains.

Discussion et conclusion : Les altérations retrouvées dans le microbiote intestinal s'intègrent dans la physiopathologie de l'AN avec des altérations immunologiques, inflammatoires et métaboliques. La dysbiose retrouvée pourrait être impliquée dans les hypothèses des modifications des signaux de satiété transmis par la ghréline ainsi que dans les perturbations des signaux GABAergiques, endocannabinoïdes et sérotoninergiques. Une meilleure compréhension des altérations du microbiote intestinal ainsi que de son rôle pourrait en faire un allié thérapeutique mais aussi de prévention primaire et secondaire.

Composition du Jury :**Président :****Monsieur le Professeur Olivier Cottencin****Assesseurs :****Monsieur le Docteur Abdalla Mossad****Monsieur le Docteur Vincent Lemahieu****Directeur de thèse : Monsieur le Docteur Abdalla Mossad**