

UNIVERSITÉ PAUL SABATIER TOULOUSE 3

Faculté des Sciences pharmaceutiques

ANNÉE 2021/2022

THÈSE N°2101/TOU3

**Impact du microbiote dans les troubles du
comportement alimentaire et utilisation des
probiotiques dans la prise en charge générale**

THÈSE POUR LE DIPLÔME D'ÉTAT DE DOCTEUR EN PHARMACIE

Présentée et soutenue publiquement

Le 21 octobre 2022

Par

Sarah THOMAS

Née le 10 février 1996 à Toulouse (31)

EXAMINATEURS DE LA THÈSE

M. Daniel CUSSAC: Doyen de la faculté des Sciences pharmaceutiques - Président de Thèse

M. Yannis SAINTE MARIE: Maître de conférence en physiologie - Directeur de Thèse

Mme. Martine AUGÉ: Pharmacienne titulaire - Juge

35, chemin des Maraîchers
31400 Toulouse
Téléphone : 05.62.25.68.00
Fax : 05.62.25.98.16
pharmacie.accueil@univ-tlse3.fr

Faculté des Sciences Pharmaceutiques

DOYEN DE LA FACULTÉ : Monsieur le Professeur Daniel CUSSAC

PROFESSEURS EMERITES :

Mme BARRE A.	Biologie Cellulaire
M. BENOIST H.	Immunologie
M. CAMPISTRON G.	Chimie Thérapeutique
M. GAIRIN J.E.	Physiologie
Mme NEPVEU F.	Pharmacologie
M. ROUGE P.	Chimie Analytique
M. SALLES B.	Biologie Cellulaire

PROFESSEURS DES UNIVERSITÉS – PRATICIENS HOSPITALO-UNIVERSITAIRES :

Mme AYYOUB M.	Immunologie
M. CESTAC P.	Pharmacie Clinique
M. CHATELUT E.	Pharmacologie
Mme DE MAS MANSAT V.	Hématologie
M. FAVRE G.	Biochimie
Mme GANDIA P.	Pharmacologie
M. PARINI A.	Physiologie
M. PASQUIER C. (Doyen)	Bactériologie – Virologie
Mme ROQUES C.	Bactériologie – Virologie
Mme ROUSSIN A.	Pharmacologie
Mme SALLERIN B.	Pharmacie Clinique
M. VALENTIN A.	Parasitologie

PROFESSEURS DES UNIVERSITÉS – PRATICIENS UNIVERSITAIRES :

Mme BERNARDES-GENISSON V.	Chimie Thérapeutique
Mme BOUTET E.	Toxicologie – Sémiologie
Mme COUDERC B.	Biochimie
M. CUSSAC D. (Vice-Doyen)	Physiologie
M. FABRE N.	Pharmacognosie
Mme GIROD-FULLANA S.	Pharmacie Galénique
M. GUIARD B.	Pharmacologie
M. LETISSE F.	Chimie Pharmaceutique
Mme MULLER-STAUMONT C.	Toxicologie – Sémiologie

Mme REYBIER-VUATTOUX K.	Chimie Analytique
M. SEGUI B.	Biologie Cellulaire
Mme SIXOU S.	Biochimie
M. SOUCHARD J-P.	Chimie Analytique
Mme TABOULET F.	Droit Pharmaceutique
M. VERHAEGUE P.	Chimie Thérapeutique

MAÎTRES DE CONFÉRENCES DES UNIVERSITÉS – PRACTIENS HOSPITALO-UNIVERSITAIRES :

M. DELCOURT N.	Biochimie
Mme JUILLARD-CONDAT B.	Droit Pharmaceutique
M. PUISSET F.	Pharmacie Clinique
Mme ROUCH L.	Pharmacie Clinique
Mme ROUZAUD-LABORDE C.	Pharmacie Clinique
Mme SERONIE-VIVIEN S. (*)	Biochimie
Mme THOMAS F. (*)	Pharmacologie

(*) Titulaire de l'habilitation à diriger des recherches (HDR)

MAÎTRES DE CONFÉRENCES DES UNIVERSITÉS – PRACTIENS UNIVERSITAIRES :

Mme ARELLANO C. (*)	Chimie Thérapeutique
Mme AUTHIER H.	Parasitologie
M. BERGE M. (*)	Bactériologie – Virologie
Mme BON C. (*)	Biophysique
M. BOUAJILA J. (*)	Chimie Analytique
M. BROUILLET F.	Pharmacie Galénique
Mme CABOU C.	Physiologie
Mme CAZALBOU S. (*)	Pharmacie Galénique
Mme CHAPUY-REGAUD S.	Bactériologie – Virologie
Mme COLACIOS C.	Immunologie
Mme COSTE A. (*)	Parasitologie
Mme DERAËVE C. (*)	Chimie Thérapeutique
Mme ECHINARD-DOUIN V.	Physiologie
Mme EL GARAH F.	Chimie Pharmaceutique
Mme EL HAGE S.	Chimie Pharmaceutique
Mme FALLONE F.	Toxicologie
Mme FERNANDEZ-VIDAL A.	Toxicologie
Mme GADEA A.	Pharmacognosie
Mme HALOVA-LAJOIE B.	Chimie Pharmaceutique
Mme JOUANJUS E.	Pharmacologie
Mme LAJOIE-MAZENC I.	Biochimie
Mme LEFEVRE L.	Physiologie
Mme LE LAMER A-C.	Pharmacognosie
M. LE NAOUR A.	Toxicologie

M. LEMARIE A.	Biochimie
M. MARTI G.	Pharmacognosie
Mme MONFERRAN S.	Biochimie
M. SAINTE-MARIE Y.	Physiologie
M. STIGLIANI J-L.	Chimie Pharmaceutique
M. SUDOR J. (*)	Chimie Analytique
Mme TERRISSE A-D.	Hématologie
Mme TOURRETTE-DIALLO A. (*)	Pharmacie Galénique
Mme VANSTEELANDT M.	Pharmacognosie
Mme WHITE-KONING M. (*)	Mathématiques

(*) Titulaire de l'habilitation à diriger des recherches (HDR)

ENSEIGNANTS NON TITULAIRES – ASSISTANTS HOSPITALO-UNIVERSITAIRES :

Mme LARGEAUD L.	Immunologie
M. LE LOUEDEC F.	Pharmacologie
M. MOUMENI A.	Biochimie
M. PAGES A.	Pharmacie Clinique
Mme SALABERT A.S.	Biophysique
Mme TRIBAUDEAU L.	Droit Pharmaceutique

ENSEIGNANTS NON TITULAIRES – ATTACHE TEMPORAIRE D'ENSEIGNEMENT ET DE RECHERCHE (ATER) :

M. TOUBLET F-X.	Chimie Thérapeutique
-----------------	----------------------

SERMENT DE GALIEN

Je jure, en présence des maîtres de la Faculté, des
conseillers de l'Ordre des Pharmaciens et de mes
condisciples :

D'honorer ceux qui m'ont instruit dans les préceptes de
mon art et de leur témoigner ma reconnaissance en restant
fidèle à leur enseignement.

D'exercer, dans l'intérêt de la santé publique, ma profession
avec conscience et de respecter non seulement la législation
en vigueur, mais aussi les règles de l'honneur, de la probité
et du désintéressement.

De ne jamais oublier ma responsabilité et mes devoirs envers
le malade et sa dignité humaine ; en aucun cas, je ne
consentirai à utiliser mes connaissances et mon état pour
corrompre les mœurs et favoriser des actes criminels.

Que les Hommes m'accordent leur estime si je suis fidèle à
mes promesses.

Que je sois couverte d'opprobre et méprisée de mes confrères
si j'y manque.

REMERCIEMENTS

Aux membres de mon jury,

A Monsieur Sainte Marie Yannis, maître de conférence en physiologie à la faculté de pharmacie de Toulouse ; merci pour m'avoir fait l'honneur de diriger ce travail qui m'est cher, pour votre patience, pour le partage de vos connaissances et pour votre rigueur lors de l'encadrement de mon travail. Veuillez trouver ici l'expression de mes sincères remerciements.

A Monsieur le Professeur Cussac Daniel, directeur du département des Sciences Pharmaceutiques de Toulouse ; merci pour m'avoir fait l'honneur de présider ce jury et merci pour la qualité de vos enseignements. Veuillez trouver dans ce travail, l'expression de mon profond respect et de ma sincère reconnaissance.

A Madame Augé Martine, docteur en pharmacie et titulaire de la pharmacie de Milliane à Pamiers (09) ; merci pour avoir accepté de participer à mon jury, merci pour votre gentillesse et vos précieux conseils lors de mes stages officinaux réalisés chez vous durant mes années d'études. Soyez assurée de l'expression de toute ma gratitude.

A ceux qui ont marqué mes études de pharmacie,

A tous ceux qui me sont chers,

A ma famille, merci pour votre soutien constant tout au long de mes études de pharmacie.

A mes parents, merci de tout et pour tout. Merci de m'avoir épaulé, de m'avoir écouté et de n'avoir jamais douté de moi. Merci de votre soutien, aussi bien matériel que moral, qui m'a permis de faire mes études dans les meilleures conditions. Merci d'être là et d'être les personnes que vous êtes. Je vous aime.

A ma sœur Caroline, merci pour ton admiration, ta fierté et ton amour depuis toujours. Tu as été un véritable moteur dans l'élaboration de cette thèse et elle n'aurait jamais pu voir le jour sans toi. Tu as toujours été une source d'inspiration pour moi et je mesure l'honneur que j'ai d'être ta sœur. Il n'y a pas de mot pour exprimer à quel point je suis reconnaissante de t'avoir dans ma vie, avec maman et papa.

A mes amis d'enfance, merci d'être toujours près de moi après autant d'années. Merci pour tous les bons moments passés ensemble et pour votre bienveillance. C'est une chance de vous avoir, j'en suis consciente.

A Mailys, Audrey, Marion, Florian, merci pour votre présence quasi omniprésente tout au long de mes années d'études et de ma thèse. Le souvenir que je garde de toutes ces années n'aurait pas été si beau sans vous, sans nos sorties, sans nos fous rires, nos soirées à refaire le monde, ... et j'en passe. Merci d'être vous, tout simplement.

A mes amis,

A mes collègues,

A tous les autres, ...

juste merci.

« LA FACULTÉ N'ENTEND DONNER AUCUNE
APPROBATION, NI IMPROBATION AUX OPINIONS ÉMISES
DANS LES THÈSES, CES OPINIONS DOIVENT ÊTRE
CONSIDÉRÉES COMME PROPRES À LEUR
AUTEUR. »

PREAMBULE

L'intérêt que je porte pour le fonctionnement du microbiote et toutes ses implications au sein de l'organisme, a commencé depuis mes années de lycée.

En effet, j'ai réalisé au cours de la terminale, mon TPE (Travaux personnels encadrés) sur, « le microbiote : notre deuxième cerveau », qui m'a permis de découvrir la flore intestinale que nous possédons tous dans notre ventre, en découvrant toutes les nouvelles perspectives sur la compréhension des maladies métaboliques et nutritionnelles mais aussi, sur les prises en charge thérapeutiques qui allaient en découler.

De plus, mes recherches de compréhension sur les TCA (Troubles du Comportement Alimentaires) et les perspectives de guérison, ont été motivées par une expérience personnelle, où j'ai pu, à la fois découvrir cette maladie insidieuse dont je ne connaissais que le nom et observer l'impact qu'elle peut avoir sur la personne concernée et son entourage. Cela a engendré chez moi une envie de m'impliquer dans les TCA pour pouvoir mieux les comprendre, en remarquant que ces troubles sont encore un domaine avec peu de sensibilisation, peu d'études, peu d'informations et encore un peu « tabou » dans notre société.

En parallèle, au cours de mes années d'études en pharmacie, j'ai pu en apprendre davantage sur ce « deuxième cerveau » et j'ai pu en apprendre plus sur son fonctionnement et ses différents rôles dans notre corps.

C'est donc tout naturellement que j'ai réalisé en 5^{ème} année d'études mon projet tutoré sur « l'anorexie mentale : le dysfonctionnement cerveau-intestin », qui aborde le trouble du comportement alimentaire par son dysfonctionnement métabolique, en expliquant les mécanismes neuronaux en jeu et la communication « intestin-cerveau », permettant de réguler la prise alimentaire.

C'est également au cours de ce projet que j'ai pu découvrir des études dirigées par D.Serguei Fetissov, sur l'implication d'une protéine appartenant au microbiote intestinal, la « ClpB », produite par la bactérie *Escherichia coli* (E.coli), qui s'avère être un homologue d'une hormone de satiété (mélanotropine), jouant un rôle dans la régulation de l'appétit.

Cette découverte a dès lors attiré toute mon attention sur la part biologique de ces troubles psychiatriques et il m'a paru logique de faire ma thèse de pharmacie sur le microbiote et les TCA.

Étant en filière officine, le lien avec les TCA, le microbiote et les probiotiques a pris tout son sens. En effet, les probiotiques sont un sujet d'actualité en lien avec la découverte récente d'un métagénome qui loge en chacun de nous, dû à l'évolution des nouvelles technologies moléculaires. Cette découverte montre l'importance du microbiote intestinal dans les maladies métaboliques, nutritionnelles et psychiatriques, ainsi qu'une mise en lumière des déséquilibres du microbiote, appelés « dysbioses », qui peuvent engendrer des perturbations dans la production de molécules régulatrices produites par le microbiote. Par conséquent, l'utilisation de probiotiques dans la prise en charge de ces troubles est une nouvelle perspective thérapeutique permettant de restaurer un microbiote sain, diversifié et équilibré. Les probiotiques sont vendus en pharmacie et ont une législation qui diffère des médicaments. Il est donc du devoir du pharmacien de bien les dispenser et de comprendre leur intérêt dans la prise en charge de certaines maladies et notamment dans les troubles du comportement alimentaire.

Comprendre et soigner ces maladies encore si peu comprises, en y incluant le microbiote, est une avancée majeure, étayée par de nombreuses publications au cours de ces dernières années, et qui, pour moi, sont les prémices d'une évolution thérapeutique dans la prise en charge des TCA.

Table des matières

LISTE DES FIGURES	14
LISTE DES ABBREVIATIONS.....	17
INTRODUCTION.....	18
Partie 1 : Présentation générale des Troubles du Comportement Alimentaire (TCA)	20
1- ANOREXIE MENTALE.....	21
1.1 Définition	21
1.2 Épidémiologie.....	21
1.3 Étiologies.....	22
1.3.1 Facteurs biologiques et génétiques.....	22
1.3.2 Facteurs individuels psychologiques.....	23
1.3.3 Facteurs familiaux.....	24
1.3.4 Facteurs environnementaux	24
1.4 Diagnostic.....	25
1.4.1 Diagnostic clinique.....	25
1.4.2 Critères de diagnostics.....	25
1.5 Complications.....	26
1.6 Prise en charge	27
1.6.1 Nutritionnelle pour une reprise de poids.....	27
1.6.2 Médicamenteuse pour un traitement symptomatique	29
1.6.3 Psychique	29
2- BOULIMIE NERVEUSE.....	31
2.1 Définition	31
2.2 Épidémiologie.....	31
2.3 Étiologies.....	31
2.3.1 Facteurs biologiques et génétiques.....	32
2.3.2 Facteurs individuels et psychologiques	32
2.3.3 Facteurs familiaux	32
2.3.4 Facteurs environnementaux.....	33
2.4 Diagnostic.....	33
2.4.1 Diagnostic clinique	33
2.4.2 Critères de diagnostics	34
2.5 Complications.....	34
2.6 Prise en charge	35
2.6.1 Nutritionnelle	35
2.6.2 Médicamenteuse	36
2.6.3 Psychique	36
3- HYPERPHAGIE BOULIMIQUE.....	38
3.1 Définition	38
3.2 Épidémiologie.....	38
3.3 Étiologies.....	38
3.3.1 Facteurs biologiques et génétiques.....	39
3.3.2 Facteurs individuels et psychologiques	39
3.3.3 Facteurs familiaux	39
3.3.4 Facteurs environnementaux.....	40
3.4 Diagnostic.....	40
3.4.1 Diagnostic clinique	40
3.4.2 Critères de diagnostics	41
3.5 Complications.....	41
3.6 Prise en charge	42
3.6.1 Nutritionnelle	42
3.6.2 Médicamenteuse	43
3.6.3 Psychique	44

2eme partie : Implication du microbiote dans la communication intestin-cerveau 48

1- LE MICROBIOTE INTESTINAL	48
1-1 Définition	48
1-2 Découverte.....	49
1-3 Fonctions.....	51
1-4 Bactéries	53
1-5 Écosystème unique	53
1-6 Dysbiose intestinale	54
2- L'AXE « INTESTIN-CERVEAU »	55
2-1 Présentation.....	55
2-2 Système nerveux entérique et « deuxième cerveau »	56
2-3 Rôle du nerf vague dans la régulation de l'appétit	57
2-4 Centres de régulation de la prise alimentaire.....	59
2-4-1 Régulation centrale.....	59
2-4-2 Régulation périphérique	62
2-5 Émergence d'une composante biologique importante dans les TCA.....	64
2-5-1 L'héritabilité.....	65
2-5-2 Les polymorphismes génétiques	65
2-5-3 Les facteurs épigénétiques.....	66
2-5-4 La dysbiose intestinale et l'inflammation	66
2-5-5 Dysfonctionnement du système de récompense	67
2-5-6 La production de protéines bactériennes par les Entérobactéries du microbiote	68
3- MODULATION DE L'AXE «MICROBIOTE-INTESTIN-CERVEAU » PAR LA PROTEINE ClpB.....	69
3-1 Découverte et identité	69
3-1-1 Carte d'identité d' <i>Escherichia coli</i>	70
3-1-2 Effet des protéines de E.coli sur la régulation alimentaire	71
3-1-3 Carte d'identité de ClpB	72
3-2 Études de ClpB dans un modèle animal.....	76
3-2-1 Modifications des entérobactéries et de la protéine ClpB au cours d'un modèle de restriction alimentaire chez la souris.....	76
3-2-2 Effet satiétogène de ClpB dans les TCA.....	77
3-3 Étude de ClpB chez des patients	79
3-3-1 Présentation.....	79
3-3-2 Méthode et matériels	79
3-3-3 Résultats et analyse statistique	81
3-3-4 Discussion	82
3-4 Des recherches sur ClpB à approfondir et autres pistes bactériennes.....	83
3-4-1 Modèle intégré de ClpB en situation de restriction ou de prise alimentaire	83
3-4-2 Limites de la démonstration.....	85
3-5 Perspectives thérapeutiques	87
3-5-1 Thérapeutique.....	87
3-5-2 Biomarqueurs.....	90

3eme partie : Place des probiotiques dans la prise en charge multidisciplinaire des TCA... 92

1. LES PROBIOTIQUES	92
1-1 Définition	92
1-1-1 Histoire.....	93
1-1-2 Pré-Pro ou Symbiotiques.....	93
1-2 Critères de sélection des souches probiotiques	94
1-2-1 Critères de sécurité.....	96
1-2-2 Critères fonctionnels.....	96
1-3 Mécanismes d'action.....	98
1-4 Effets indésirables et contre-indications.....	98
1-4-1 Effets indésirables	98
1-4-2 Contre-indications.....	99
1-5 Règlementation.....	100

1-5-1 Complément alimentaire	100
1-5-2 Probiotique VS médicaments	100
1-5-3 Étiquetage.....	101
1-5-4 Allégations	101
1-6 Passage hypothétique du statut de « complément alimentaire » à celui de « médicament »	103
2. INTERET DANS LA PRISE EN CHARGE ACTUELLE	108
2-1 Probiotiques 2.0	109
2-1-1 Probiotiques génétiquement modifiés.....	109
2-1-2 Postbiotiques	110
2-1-3 Psychobiotiques	110
2-2 Médicaments microbiotiques (MMP)	111
2-2-1 Transplantation de matière fécale (TMF)	112
2-2-2 Consortium	113
2-2-3 Produits biothérapeutiques vivants (LBP)	113
2-3 Vers des traitements individualisés et optimisés dans les TCA	114
2-3-1 Société TargeDys	114
2-3-2 Société A-Mansia.....	116
3. EN OFFICINE.....	117
3-1 Le pharmacien et les TCA	118
3-1-1 Nouvelles missions du pharmacien.....	118
3-1-2 Études et formations	120
3-2 Le pharmacien et les probiotiques	122
3-2-1 Connaissance du probiotique.....	122
3-2-2 Conseils lors de la délivrance.....	125
3-3 Le pharmacien et le patient.....	126
3-3-1 L'alliance thérapeutique	126
3-3-2 Le repérage	129
3-3-3 Conseils, aide et orientations	132
CONCLUSION.....	138
REFERENCES.....	141
ANNEXES.....	155

LISTE DES FIGURES

Figure 1 : Processus de la mécanique d'action psychologique entraînant une possible AM <i>Association Autrement</i>	p.30
Figure 2 : Processus de la mécanique d'action psychologique entraînant une possible BN <i>Association Autrement</i>	p.37
Figure 3 : Processus de la mécanique d'action psychologique entraînant une possible BED <i>Association Autrement</i>	p.45
Figure 4 : Mécanisme général des TCA	p.47
Figure 5 : Présentation du microbiote en comparaison avec les cellules humaines <i>« Microbiote : les probiotiques du futur » Pr. Harry Sokol Paris 18 juin 2020</i>	p.48
Figure 6 : Arbre phylogénétique <i>« Encyclopédie Environnement »</i>	p.50
Figure 7 : Transplantation de microbiote fécal chez l'humain <i>Turnbaugh PJ, Ley RE, Mahawald MA, et al. "An obesity-associated gut microbiome with increased capacity for energy harvest"</i>	p.50
Figure 8 : Les différentes fonctions du microbiote intestinal <i>Biocodex microbiote Institute</i>	p.52
Figure 9 : Axe cerveau-intestin activé par le biais de plusieurs voies <i>Sciences et Avenir n°835 (septembre 2016)</i>	p. 55
Figure 10 : Présentation du système nerveux <i>Simonetto .Le système nerveux entérique ou deuxième cerveau 2011</i>	p.56
Figure 11 : Le nerf vague et ses différentes ramifications <i>Larousse encyclopédie médicale</i>	p.58
Figure 12 : Représentation de la régulation centrale de la prise alimentaire au niveau métabolique, cognitif et émotionnel <i>Berthoud HR "Metabolic and hedonic drives in the neural control of appetite: who is the boss? Current Opinion in Neurobiology" 2011</i>	p. 59
Figure 13: Coupe sagittale de l'encéphale montrant les noyaux hypothalamiques impliqués dans la physiologie du comportement alimentaire <i>Adapté de corpshumain.ca</i>	p.60
Figure 14: Le tronc cérébral avec l'area postrema (AP) comme passage des informations et le noyau du tractus solitaire (NTS) ; point de convergence des signaux <i>Médecine/Sciences 2013 ; 29 : 449-77</i>	p.61

Figure 15: Neurobiologie de la prise alimentaire avec la régulation centrale et périphérique
revmed.ch/revue-medicale-suisse/2009 p.64

Figure 16 : Contrôle métabolique via axe intestin-cerveau et implication de mucopeptides intestinales et du récepteur Nod2 neuronal

Publication de Gabanyi, Lepousez et al. « La détection bactérienne via le neuronal Nod2 régule l'appétit et la température corporelle ». avril 2022 p.67

Figure 17: Identification des taux de ClpB en phase exponentielle (EXP) et stationnaire (STAT) de croissance d'E.coli

Issue de la publication de Breton et al., 2016 p.71

Figure 18 : Structure de la protéine ClpB

D'après Doyle M. et al., 2013 p.73

Figure 19 : Mécanisme indirecte de ClpB avec production d'auto anticorps protecteurs de alpha-MSH par création de complexes immuns

Publication de S.O Fetissof, N.Lucas et al « Rôle de la protéine bactérienne ClpB et d'un de ses fragments peptidiques dans la régulation de la prise alimentaire » p.74

Figure 20: Impact des anticorps présents chez des sujets contrôles, anorexiques et obèses sur la régulation de l'appétit

Issue de la publication de Takagi, Déchelotte, fetissof et al. « Les immunoglobulines anti-ghréline modulent la stabilité de la ghreline et son effet orexigène chez les souris et les humains obèses. » p. 74

Figure 21: Modèle intégré des mécanismes physiologiques mis en jeu dans les TCA

Issue de la thèse de Manon Dominique 2019 p. 77

Figure 22 : Impact de ClpB sur le poids en fonction des jours passés après gavage.

Issue de la publication de la publication de Tennoune, Breton, Legrand et al. « Protéine bactérienne de choc thermique ClpB, antigène-mimétique du peptide anorexigène alpha-MSH, à l'origine des troubles du comportement alimentaire » p. 78

Figure 23 : Modèle intégré des mécanismes physiologiques mis en jeu dans les TCA

Issue de la thèse de Manon Dominique « effets pharmacologiques d'une protéine bactérienne mimétique d'hormones satiétogènes » p.80

Figure 24 : Structure d'une gélule composée de granules à libération prolongée

Issue de la thèse de Mario Fatima « Les systèmes multiparticulaires par voie orale dans les maladies inflammatoires chroniques de l'intestin » 2018 p.83

Figure 25 : Modèle hypothétique d'activation du récepteur MC4-R par le complexe immunitaire alpha-MSH/igG chez les sujets sains et les patients obèses ou souffrant d'anorexie.

Publication de Lucas et al .2019 p.84

Figure 26 : Critères de sélection et évaluation des probiotiques

Guidelines for the evaluation of probiotics in food. London, Canada : FAO/WHO 2002. p.95

Figure 27: Perspectives thérapeutiques sur le microbiote

Dossier « pour la sciences » n°109 de Harry Sokol et Nathalie Rolhion septembre 2020 p.111

Figure 28 : Complexité dans le développement des produits MMP

Thèse de Victor Hauguel, février 2021 « L'avenir du marché des probiotiques dans le domaine de la santé » p.112

Figure 29 : Les différents niveaux de l'analyse pharmaceutique

« Analyse pharmaceutique : outils et méthodes » de l'ARS OMEDIT p.119

Figure 30 : La glutamine sous sa forme active

Pubchem.ncbi.nlm.nih.gov/compound/glutamine p.125

Figure 31 : Test de SCOFF

Morgan JF, Reid F, Lacey JH. The SCOFF questionnaire : a new screening tool for eating disorders. West J Med 2000 Mar ;172(3) :164-5.doi :10.1136 p.130

LISTE DES ABBREVIATIONS

ADDFMS : Aliments diététiques destinés à des fins médicales spéciales

AgRP : Agouti Related Neuropeptide

AFDAS TCA : Association française pour le développement d'approches spécialisées des troubles du comportement alimentaire

AM : Anorexie mentale

ANSES : Agence Nationale de Sécurité sanitaire de l'alimentation, de l'environnement et du travail

ATU: Autorisation temporaire d'utilisation

BDNF : Brain derived Neurotrophic Factor

BED: Boulimie hyperphagique

BMI : Body Mass Index

BN: Boulimie nerveuse

CIM: Classification internationale des maladies

CNO: Compléments nutritionnels oraux

DSM : Diagnostic statistical manual

EDNOS : Eating Disorder or not otherwise specified

FBT: Family Based Treatment

HAS: Haute autorité de santé

IMC : Indice de masse corporelle

OMS : Organisation mondiale de la santé

SCOFF : Sick, control, one stone, fat, food

SNC : Système nerveux central

SNA : Système nerveux autonome

SNE : Système nerveux entérique

TCA : Trouble du comportement alimentaire

TCC : Thérapie cognitivo-comportementale

TDAH : Trouble du déficit de l'attention avec/sans hyperactivité

TOC : Troubles obsessionnels compulsifs

INTRODUCTION

Les troubles du comportement alimentaire (TCA), représentent des perturbations alimentaires qui diffèrent des conduites habituelles et qui sont liés à des troubles mentaux. Il peut y avoir une diminution, voire une restriction dans la prise alimentaire, ou au contraire une augmentation, voire un excès. Ces troubles s'accompagnent d'autres éléments comme des troubles de la perception corporelle, des difficultés en terme d'estime de soi et une hyperactivité physique. Les TCA touchent principalement des adolescents et jeunes adultes, mais tous les âges peuvent être concernés (anorexie mentale de l'enfant et chez l'adulte plus âgé). Au niveau du sex-ratio, les femmes sont beaucoup plus touchées que les hommes (maladies à prédominance féminine) , même si la prévalence chez les hommes est sous-estimée, car ce sont eux qui ont le plus de mal à arriver aux soins spécialisés aujourd'hui (plus de déni, moins de prise en charge). Ils touchent environ 5% de la population (3 millions de personnes touchées en France) et regroupent un important nombre de pathologies dont trois principales qui sont définies : l'anorexie mentale, la boulimie nerveuse et l'hyperphagie boulimique. Il faut cependant faire attention aux chiffres, car il y a aujourd'hui un véritable silence sur ces maladies, ce qui diminue la réelle prévalence de ces troubles en France. Toutefois, avec la pandémie de la Covid-19 en 2020, la santé mentale de la population a décliné, et notamment pour ceux atteints de TCA, dont l'isolement a augmenté les troubles alimentaires et leur gravité. (1) Ces maladies sont graves car insidieuses , les personnes deviennent malades sans s'en apercevoir et restent le plus souvent dans le silence. Le problème est bien souvent pris en charge tardivement , quand les complications physiques arrivent et que le corps se transforme , alarmant bien souvent la famille et l'entourage proche. Les complications peuvent entraîner une diminution des activités quotidiennes, une morbidité et une mortalité.

Les TCA suivent un modèle « bio-psycho-social », avec des étiologies multifactorielles. Bien que les mécanismes physiopathologiques de ces maladies soient encore à ce jour largement incompris, les mécanismes neuronaux et l'implication de la communication « intestin-cerveau », dans la régulation de la prise alimentaire, eux , sont de plus en plus étudiés grâce aux progrès de la recherche et des technologies scientifiques. Récemment, des bactéries intestinales ont été mises en cause dans l'apparition des TCA, en plus de nombreux autres facteurs étiologiques. En effet, des chercheurs de l'unité Inserm 1073 de Rouen, « Nutrition, inflammation et dysfonctionnement de l'axe intestin-cerveau », révèlent l'implication d'une

protéine sécrétée par certaines bactéries intestinales dans ces troubles. Les anticorps produits par l'organisme contre cette protéine, réagissent aussi avec la principale hormone de la satiété en raison d'homologie structurale. Par conséquent, la façon dont les anticorps se lient à cette hormone et le temps durant lequel ils vont le faire, modifie la sensation de satiété en l'augmentant (anorexie) ou en la diminuant (boulimie, hyperphagie).

Pour se soigner, il faut avoir recours aux soins spécialisés le plus rapidement possible pour avoir un meilleur pronostic. La prise en charge doit être globale, avec des soins multidisciplinaires, évolutifs et individualisés pour chaque patient. Elle comprend des soins dans le domaine psychologique et psychiatrique, mais aussi dans le domaine du somatique et nutritionnel. Ces troubles peuvent avoir des conséquences à long terme si le suivi n'est pas régulier ou pris trop tard.

C'est pourquoi il est donc aujourd'hui impératif d'agir sur tous les domaines de soins et d'augmenter les connaissances sur les différents mécanismes, qui entrent en jeu dans les TCA. Les découvertes sur l'implication du microbiote dans les TCA, permettent d'explorer de nouvelles pistes sur les prises en charges et les perspectives thérapeutiques, comme la prise de probiotiques, en complément des autres soins. Ces probiotiques sont vendus en pharmacie et nécessitent donc une connaissance de ces produits et une maîtrise du sujet des TCA par les pharmaciens d'officine, pour pouvoir être délivrés à bon escient et avec des conseils, de l'écoute et des informations.

Dans un premier temps, nous allons aborder de manière générale les différents TCA en allant de leur définition jusqu'à leur prise en charge pour pouvoir dans un second temps, comprendre l'intérêt du microbiote au sein de la communication intestin-cerveau. Cette communication s'établit par de multiples régulations centrales et périphériques et nous allons voir qu'une meilleure compréhension du microbiote permet de mettre en lumière des protéines, comme la protéine ClpB sécrétée par la bactérie *E. Coli*, qui va jouer un rôle majeur sur la sensation de satiété, contribuant à une augmentation ou diminution, de la prise alimentaire.

Enfin, dans un dernier temps, nous montrerons que les découvertes sur le microbiote engendrent de nouvelles perspectives thérapeutiques complémentaires dans la prise en charge des TCA, par l'utilisation de probiotiques. Nous verrons leur bonne délivrance au sein des officines, en mettant en lumière le rôle important que peut avoir le pharmacien sur les TCA, dans la prévention, le dépistage et l'information.

Partie 1 : Présentation générale des Troubles du Comportement Alimentaire (TCA)

Les TCA sont variés, mais possèdent tous le même point commun , celui d'avoir un impact négatif sur le mode de vie et la santé psychique et physique des personnes qui en souffrent. Ils sont classés par le DSM-V (classification par le manuel diagnostique et statistique des troubles mentaux), en trois catégories : l'anorexie mentale (AM), la boulimie nerveuse (BN), et l'hyperphagie boulimique (HB). Il existe aussi des formes atypiques de ces troubles, aussi appelés EDNOS (Troubles des conduites alimentaires non spécifiés) dont la sévérité des signes cliniques ne rentre pas dans les critères de diagnostics de l'anorexie, la boulimie ou de l'hyperphagie.

Les TCA regroupent un ensemble de troubles multifactoriels qui englobent des origines psychiatriques, génétiques, métaboliques, environnementales et sociétales. Ils s'inscrivent dans un modèle bio-psycho-social où la nécessité de soins coordonnés, individualisés et multidisciplinaires est fondamentale.

La pandémie de la Covid-19 a eu un impact croissant sur la prévalence des TCA avec une augmentation en France, mais aussi dans le monde entier. (2)

Cette hausse s'explique par les mesures restrictives, comme le confinement domiciliaire, imposé par le gouvernement pour limiter les contaminations par la Covid-19. En effet, cette pandémie a engendré des perturbations importantes dans nos habitudes de vie quotidiennes : changements dans les habitudes alimentaires, baisse de l'activité physique et augmentation du stress. Le stress et l'anxiété sont deux facteurs qui peuvent déclencher ou exacerber les TCA. De plus, le confinement a rendu l'alimentation plus accessible et disponible avec une exposition plus importante aux publicités alimentaires, augmentant le désir de consommer plus, les compulsions et la culpabilité de manger sans faire du sport.(2)

Ces troubles posent encore aujourd'hui beaucoup de questionnements au sein de la communauté scientifique, et les avancées à ce sujet ne sont que très récentes.

1- ANOREXIE MENTALE

1.1 Définition

L'anorexie mentale (AM), du grec *orexis*, « appétit », signifie « perte d'appétit ». (3) C'est un trouble psychiatrique qui se caractérise principalement par un refus de s'alimenter volontaire et un refus de prendre du poids, malgré un amaigrissement visible, pendant une longue période. Il y a une dénutrition qui va entraîner une cachexie rapide et une aménorrhée. L'AM est définie selon des critères diagnostiques des classifications internationales (CIM-10) et du Diagnostic and statistical manual of mental disorders (DSM). (4)

1.2 Épidémiologie

A ce jour, il existe peu de données épidémiologiques françaises sur les TCA, dont l'AM. (4) Il est difficile de trouver des données actuelles, car la plupart des études épidémiologiques qui ont déjà été réalisées « datent », en raison du fait qu'elles sont difficiles à actualiser. En effet, l'AM est une maladie qui se répand exponentiellement dans notre population depuis le XXème siècle, même si cette maladie existait auparavant, seulement elle n'était pas encore bien connue et les études épidémiologiques étaient par conséquent absentes. De plus, les études qui existent à ce jour sont encore restreintes et se portent sur des groupes de personnes et non sur un ensemble de la population nationale ou internationale. Enfin, les personnes atteintes de ce trouble ne sont pas toutes diagnostiquées, en raison de la complexité de diagnostic, notamment chez les hommes, où l'impact de la société actuelle a un effet négatif sur la prise de conscience et l'acceptation de ce trouble chez eux, encore considéré comme « tabou » et « féminin ».

Cependant, durant la période 2000-2018, une tendance à l'augmentation de la prévalence des TCA est observée, et on peut voir que cette pathologie apparaît le plus souvent à l'adolescence, en touchant préférentiellement les femmes de toutes catégories socio-professionnelles. (5) La prévalence estimée au niveau de la population générale est de 0,9 à 1,5% chez les femmes et de 0,2 à 0,3% chez les hommes. Cependant, ces données sont à prendre avec précaution car il est encore difficile de poser un diagnostic strict sur ce TCA.

A ce jour, l'AM est le TCA le plus dangereux, avec le plus haut taux de mortalité, qui est de 5 à 10%. (6) Il y a donc un réel enjeu sur le développement de la réalisation d'études de données d'incidence et de prévalence sur l'AM, en y incluant des suivis de cohorte, qui permettraient d'estimer plus précisément le nombre de personnes qui souffrent de ce trouble et de prendre conscience de l'ampleur de cette maladie pour développer de nouveaux moyens de prévention, prises en charges et traitements.

1.3 Étiologies

Les étiologies de l'AM ont longtemps été incomprises et se sont focalisées sur la responsabilité des parents, notamment celle de la mère. (7) Avec les années, les recherches ont évolué et ont permis de mettre en lumière plusieurs autres facteurs déclenchants qui, en synergie, déclencheraient l'AM. C'est donc une maladie avec des causes multifactorielles. (8)

1.3.1 Facteurs biologiques et génétiques

L'AM peut se développer si la personne possède un terrain génétique particulier qui va pouvoir entraîner une susceptibilité à faire un TCA. Si ce terrain est stimulé par un ensemble d'autres facteurs, alors une dépendance va pouvoir se mettre en place. Cependant, il ne suffit pas d'avoir un terrain de susceptibilité à faire des TCA pour être malade, c'est un facteur qui doit être en interaction avec d'autres, pour déclencher le TCA. Il n'y a pas un seul gène incriminé, mais bien un ensemble, avec plusieurs mutations qui se retrouvent chez les personnes atteintes de l'AM. Il existe une transmission familiale avérée des TCA où le fait d'avoir un parent biologique souffrant lui-même d'AM multiplie par 11,3 pour ses enfants le risque de développer une AM. (9) Des études portant sur des jumeaux hétérozygotes et homozygotes montrent aussi l'hérédité de l'AM, estimée à 58%. Cependant, malgré ces résultats, la concordance n'étant pas absolue, il n'est pas possible de tirer des conclusions définitives et se pose toujours la question de l'environnement. Des études portant sur un échantillon d'un plus grand nombre de personnes sont en cours pour augmenter la puissance statistique de ces résultats. (10)

Au niveau biologique, il existe dans le cerveau des neuromédiateurs qui vont moduler notre comportement, comme la sérotonine qui a un impact sur la régulation de la prise alimentaire, l'humeur et le sommeil, ou la dopamine, messager chimique du plaisir, qui active le circuit de la récompense et régule la motivation.

Chez une personne malade, des perturbations de ces neuromédiateurs entraînent des perturbations de ces comportements. Des altérations de fixation de la sérotonine au niveau du récepteur 5HT1A, qui module l'appétit ou, 5HT2A, qui module plusieurs neurotransmetteurs et assure le relargage de la dopamine, induit une action anorexigène avec une hyperactivité physique, psychique et une augmentation de l'angoisse.

Parmi ces dérégulations se trouve le gène de l'AgRP (Agouti Related Neuropeptide), qui est un neuromédiateur orexigène, antagoniste compétitif de l'hormone α – *MSH* , permettant d'activer la sensation de faim. Il possède plusieurs allèles, dont « Ala67Thr », qui se voit impliqué dans le développement de l'AM. (11)

Les gènes qui entrent en jeu dans le système endocannabinoïde et endorphinique comme l'allèle « CB1dT », vont favoriser l'addiction et diminuer la sensation de douleur au niveau physique et psychique. (12)

Le facteur neurotrophique BDNF (Brain derived Neurotrophic Factor) est issu du cerveau et agit sur la plasticité synaptique, les processus de croissance et de différenciation neuronale. Son variant fonctionnel « Val66Met », serait impliqué dans l'augmentation du système de récompense face à la perte de poids et à la privation de nourriture. (13)

L'ensemble de ces études montre qu'il existe un terrain génétique favorable à l'AM, qui va pouvoir s'activer si le corps est soumis à un déclencheur (régime restrictif le plus souvent).

1.3.2 Facteurs individuels psychologiques

L'état psychologique de la personne est un élément qui entre en jeu dans le développement de l'AM. C'est souvent à la puberté que ce trouble se déclenche, en parallèle à un mal-être qui grandit. Ce mal-être peut s'expliquer par les changements physiques de la puberté, avec une modification du corps qui passe d'enfant à adulte ; des modifications psychologiques, des changements hormonaux et des questionnements sur la sexualité. Les épisodes dépressifs, les troubles de la personnalité, la baisse de l'estime de soi, le perfectionnisme et la peur de l'inconnu, se retrouvent souvent chez les personnes atteintes d'AM. (14)

De plus, une intolérance aux émotions est souvent présente chez les patients. En effet, ils sont hypersensibles et vont se créer un ensemble de protections pour se mettre à l'abri du monde extérieur, qu'ils considèrent comme dur et éprouvant. Les situations nouvelles sont aussi sources d'angoisse et il peut se créer un refus de vouloir grandir.

1.3.3 Facteurs familiaux

Il va y avoir des fonctionnements familiaux qui vont prédisposer à l'AM. Cependant, l'idée où la famille se voit seule responsable de cette pathologie est révolue. Aujourd'hui, la famille ne se voit plus incriminée, et possède un rôle majeur dans le rétablissement en tant que co-thérapeute ; parents comme fratrie. (15) Les comportements alimentaires de la famille, ainsi que leur attitude envers la minceur, sont des critères incriminants au développement des TCA. Il existe des schémas familiaux qui se retrouvent chez les patients anorexiques : les mères sont sujettes à de l'angoisse et de l'anxiété, elles sont hyper-protectrices et en fusion avec leur enfant, ou au contraire trop « froides » ; les pères, eux, sont souvent effacés, permissifs et maternisés. Le couple co-parental va présenter des carences amoureuses et souvent l'enfant va prendre part aux problèmes du couple, pour se mettre au centre de l'attention et écarter les conflits conjugaux. Ce type de schéma n'est bien sûr pas exhaustif. (16) D'autres facteurs, comme des antécédents familiaux de TCA ou d'autres addictions, des abus sexuels, une éducation stricte et orientée vers la réussite et l'excellence, une séparation du domicile familial, la perte d'un être cher ou une déception amoureuse, peuvent participer au développement de l'anorexie mentale. L'implication de la famille dans la prise en charge sera donc un élément essentiel pour la guérison, avec la participation des thérapies familiales. (17)

1.3.4 Facteurs environnementaux

L'AM se retrouve en grande majorité dans les pays occidentaux, qui sont des pays développés. Les modèles sociaux-culturels font partie des facteurs qui favorisent ce trouble. En effet, le « corps parfait » est continuellement mis à l'honneur sur les réseaux sociaux, à la télévision, sur les magazines, au cinéma etc. Les médias font croire à une « norme » de beauté, quasiment impossible à imiter, hormis à faire des régimes draconiens, tout contrôler et tomber progressivement dans l'AM. Il y a donc une réelle « influence sociale », qui impose un modèle féminin retrouvant des caractéristiques similaires à l'anorexique où la minceur est un symbole de réussite sociale : perfectionnisme et contrôle de soi, contrôle du poids et alimentaire, hyperactivité intellectuelle et physique. Les normes sociales représentent donc un véritable danger de santé publique. De ce fait, un projet de loi santé a été mis en place en 2017 pour s'attaquer aux causes sociales de ce fléau en dénonçant la publicité et la mode, permettant d'éviter aux mannequins de tomber dans la maigreur extrême et la maladie. (18)

1.4 Diagnostic

1.4.1 Diagnostic clinique

Le diagnostic de l'AM est clinique et se fait par le biais de la « triade symptomatique » : Anorexie, Amaigrissement et Aménorrhée. L'aménorrhée (absence de menstruation) est un symptôme important de la maladie, mais ce n'est pas un critère nécessaire pour poser un diagnostic de l'AM. En effet, ce critère ne peut pas être appliqué aux filles prépubères, à celles sous contraception orale, ou encore chez les garçons. Chez eux, cela peut se manifester par un désintérêt sexuel associé à une impuissance.

Cette clinique peut s'accompagner de signes d'accompagnement, comme une hyperactivité physique et/ou intellectuelle, une dysmorphophobie, un refus de féminité chez une patiente, un refus de sexualité, un isolement, de l'insomnie, de la potomanie, et des comportements anormaux envers la nourriture.

Par manque de nourriture, le corps se ralentit et entraîne un hypo-métabolisme, qui va engendrer une fatigue intense, une bradycardie, une diminution de la motricité intestinale avec de la constipation, un trouble des phanères, avec la perte des cheveux et les ongles qui cassent, l'apparition d'un lanugo sur le corps en réaction à une hypothermie générale.

Le corps étant fragilisé, son système de défense immunitaire diminue et voit une sensibilisation accrue aux infections. (19)

1.4.2 Critères de diagnostics

Il va y avoir des critères bien définis qui vont permettre de diagnostiquer l'AM. Ces critères sont issus de la DSM-V, fondée par l'association américaine de psychiatrie (APA) et de la CIM-10, développée par l'OMS.

On y retrouve la notion de poids avec un IMC < 18,5%, qui implique un état de dénutrition, la façon de s'alimenter (refus de s'alimenter, éviction de certains aliments, restriction) avec une peur intense de prendre du poids, une perception de soi déformée, un déni dans la reconnaissance de la maigreur et le sentiment d'avoir le contrôle sur son corps.

L'aménorrhée ne fait plus partie des critères de diagnostic depuis la 5ème édition du DSM, édité en 2013, à cause de l'utilisation de plus en plus fréquente des contraceptions oestroprogestives qui créent des hémorragies de privation masquant l'aménorrhée. Cependant, c'est toujours un indicateur important en clinique.

1.5 Complications

Les complications de l'AM sont liées à la dénutrition, qui peut entraîner une défaillance des organes vitaux. (20) (21) Pour rappel, l'AM possède le taux de mortalité le plus élevé parmi les différents TCA, qui est situé entre 5 et 10%.

Toutes les complications ne sont pas équivalentes, donc il est important d'effectuer des examens complémentaires pour apprécier l'intensité des symptômes et la gravité de leur retentissement.

⇒ Voici les complications les plus fréquentes de l'AM : (22)

Cardiaques	Digestives	Osseuses	Neurologiques
Bradycardie Hypotension Allongement du QT Arythmies	Constipation Malabsorption Régurgitation Météorisme intestinal	Ostéoporose Fractures	Troubles cognitifs (diminution de la mémoire, du raisonnement et du jugement) TOC et anxiété généralisée Dépression
Rénales	Hépatiques	Hématologiques	Sexuelles
Insuffisance rénale Calculs rénaux Hypokaliémie Hyponatrémie	Augmentation des transaminases ASAT et ALAT Cytolyse	Anémie Leucopénie (augmentation du risque infectieux) Thrombopénie	Aménorrhée (si non prise de pilule) Infertilité (possibilité de PMA si future grossesse) Réduction libido

Quand les complications deviennent trop graves, la prise en charge ambulatoire n'est plus possible et il est alors nécessaire d'hospitaliser la personne atteinte de TCA en urgence en milieu somatique.

→ Les critères sont : (21)

- Aphagie totale
- Amaigrissement très rapide (> 5 kg/mois ou < 2 kg/semaine)
- Indice de masse corporelle < 13 kg/m²
- Bradycardie sinusale < 40/min
- Trouble du rythme cardiaque
- Température centrale < 35° C
- Trouble de la conscience
- Perturbations biologiques graves : K 2,5 mmol/l ; Na >150 mmol/l ; hypoglycémie
- Échec de prise en charge en unité, nécessitant sédation et nutrition entérale

1.6 Prise en charge

Pour une prise en charge globale de l'AM, il faut se baser sur des objectifs de soins : prise de poids, traiter la souffrance psychologique et minimiser les conséquences sociales et relationnelles. Cette prise en charge doit être multifactorielle, coordonnée, en continuité et adaptée à chaque patient.

Elle débute le plus souvent par une consultation ou une hospitalisation, en cas de risque vital pour la patiente, d'épuisement familial ou d'échec des soins ambulatoires. L'hospitalisation peut être imposée par les parents ou par un tiers s'il y a un refus ou un déni de la patiente , en collaboration avec les médecins. La prise en charge doit être la plus complète possible.

1.6.1 Nutritionnelle pour une reprise de poids

C'est l'objectif majeur dans le processus de guérison , car si la patiente ne regagne pas de poids, alors toutes les autres prises en charge ne peuvent pas suivre. Il va y avoir une évaluation initiale de l'état général, qui va déterminer les apports nutritionnels quotidiens recommandés, ainsi qu'un objectif de poids, qui permettra un retour progressif vers une alimentation spontanée et diversifiée.

→ Il va y avoir deux modes de renutrition possibles : (23)

- **La complémentation orale :**

Elle comprend la prise de CNO, qui sont des mélanges nutritifs à base de minéraux, vitamines et protéines prêts à l'emploi. Il en existe plusieurs formes (crème dessert, boisson, plat cuisiné, compote), qui supplémentent les repas. Ils ne nécessitent pas de prescription médicale obligatoire mais font partie de la prise en charge thérapeutique de la dénutrition et peuvent être remboursés par la sécurité sociale. Ils sont délivrés en pharmacie. La première prescription de ces produits reste effectuée pour un mois maximum, avec une première délivrance limitée à 10 jours de traitement.

Ils sont à consommer en dehors des repas de préférence pour ne pas couper l'appétit et peuvent être consommés dans les 24h après ouverture s'ils sont conservés au réfrigérateur entre chaque prise. Ils se conservent 2h après ouverture à température ambiante.

- **La renutrition par voie entérale :**

Elle comprend une sonde nasogastrique qui passe par le nez jusqu'à l'estomac et qui va contenir des ADFEMS. La nutrition entérale est mise en place dans la dénutrition très sévère mettant en jeu le pronostic vital ou en cas de stagnation pondérale prolongée. Les ADFEMS sont des aliments très spécifiques qui sont complets (seule source d'alimentation) avec une composition adaptée à la pathologie. Au contraire des CNO, ils se substituent aux repas et doivent être utilisés sous contrôle médical uniquement. Ils ne peuvent être délivrés que par des pharmaciens d'officine.

Il faudra faire attention au syndrome de renutrition inappropriée (SRI) qui peut aboutir au décès par insuffisance respiratoire ou par décompensation cardiaque, dû à une renutrition trop rapide. Des bilans hydroélectrolytiques seront effectués régulièrement pour éviter les complications cardiovasculaires. (24)

(ANNEXE 1)

1.6.2 Médicamenteuse pour un traitement symptomatique

Le traitement médicamenteux peut être mis en place pour diminuer les symptômes dépressifs et anxieux qui sont souvent associés aux troubles psychiatriques, ainsi que pour diminuer les complications somatiques. Il n'existe pas de médicaments curatifs pour l'AM mais on peut utiliser différents médicaments ou compléments : (23) (25)

- Les psychotropes comme les neuroleptiques, anxiolytiques et antidépresseurs, qui vont jouer sur l'état général de la personne.
- Les médicaments à visée digestives comme les pansements gastriques, laxatifs, antiémétiques, qui vont permettre de diminuer les troubles digestifs et donc d'améliorer le processus de renutrition ou de diminuer la sensation de satiété.
- Les compléments comme les électrolytes, oligo-éléments et vitamines, qui vont permettre de corriger les déficits et d'éviter les carences.
- Les plantes en phytothérapie, notamment le fenugrec, qui est reconnu pour stimuler l'appétit. Les graines sont consommables et peuvent être réduites en poudre et se retrouver sous forme de gélule, d'infusion ou de sirop.

1.6.3 Psychique

La prise en charge psychique est essentielle dans une perspective de guérison. Les thérapies sont nombreuses et peuvent se compléter. Il n'y a pas d'études qui montrent la supériorité de l'une plutôt que de l'autre. Le choix de la thérapie doit être adapté en fonction du patient, de son âge, de son environnement, de sa motivation et de la gravité de la maladie. (26)

Il va y avoir des thérapies individuelles comme les thérapies de soutien, dont le but est d'accompagner le patient dans sa vie quotidienne, par des conseils et encouragements sur le retour à une alimentation équilibrée et un poids normal. (26) On y retrouve aussi les thérapies cognitivo-comportementales (TCC), qui vont permettre d'identifier et d'analyser les comportements alimentaires comme certains évitements, TOC, hyperactivité physique, ou rituels associés à la nourriture, pour les expliquer et les modifier. (27)

Il y a aussi des thérapies familiales, qui vont permettre de prendre en compte le patient et son entourage en grande souffrance, fatigué et démuni face à cette maladie. Le but étant d'identifier et de résoudre un problème familial pour guérir. (26)

Ces thérapies sont récentes, introduites en 1980 et nommées FBT, pour « Family based treatment » dans l'hôpital « Maudsley » de Londres. Ici les parents sont au centre de la prise en charge, dans le processus de renutrition de leur enfant et constituent une ressource majeure et non un préjudice pour la guérison. (28)(29) Enfin, on va retrouver d'autres formes de psychothérapies, comme les ateliers d'art-thérapie, utiles pour les personnes qui ont du mal à verbaliser leurs problèmes, en utilisant leurs capacités artistiques et créatives (26) , ainsi que des approches corporelles avec de la danse et du théâtre, pour prendre pleine conscience de son corps et de toutes les sensations qui en découlent (désir, plaisir,...). (26)

L'AM est un TCA qui possède de nombreux mécanismes pour s'installer insidieusement. Avec un terrain génétique et biologique prédisposant, des facteurs familiaux et environnementaux, ainsi que l'ajout de facteurs psychologiques personnels, un simple déclencheur peut aboutir à l'AM. Si la personne est déjà fragilisée avec un manque de confiance en soi ou une peur du regard des autres, un déclencheur comme un régime amaigrissant (dans la majorité des cas), va permettre à la personne d'obtenir un contrôle sur elle-même et entraîner une augmentation de la confiance en soi après la perte de quelques kilos. Une boucle se crée, avec une angoisse qui s'installe, de peur de reprendre ces kilos, engendrant une obsession autour de la nourriture et des calories ingérées. De ce fait, le malade s'isole et pratique une activité physique intense, renforçant ainsi le sentiment de contrôle. Dès lors, soit il y arrive, (forme restrictive de la maladie), soit il craque sous la pression trop forte (forme boulimique). Dans les deux cas la dépendance est installée.

(FIGURE 1)



Figure 1 : Processus de la mécanique d'action psychologique entraînant une possible AM.

2- BOULIMIE NERVEUSE

2.1 Définition

La Boulimie nerveuse (BN) , du grec *bous* et *limos* signifie « faim de bœuf ».(30) Cette pathologie se caractérise principalement par une ingestion massive d'aliments sur une courte période, corrélée à un sentiment de perte de contrôle, en y associant des comportements compensatoires inappropriés pour prévenir la prise de poids. (31) On y retrouve une notion d'« alimentation émotionnelle », où le fait d'ingérer un aliment permet de soulager une souffrance ou douleur morale. (32)

2.2 Épidémiologie

La BN débute le plus souvent à l'adolescence et au début de l'âge adulte. Elle est à prédominance féminine, en touchant trois jeunes filles pour un garçon. (33) Tout comme dans l'AM, il est difficile de trouver des données actuelles précises sur l'épidémiologie de ces troubles car elles sont sous-estimées, ceci étant dû à une faible consultation de la part des patients boulimiques. (33) En effet, les crises sont couvertes par un grand secret de la part des malades. De plus, le poids restant normal, ce TCA n'est pas aussi évident à constater que si les sujets présentaient une insuffisance pondérale grave. (34) Cependant, comme dans les autres TCA, les personnes atteintes sont préoccupées par leurs formes corporelles et leur poids. La prévalence est en augmentation dans notre société et touche 1 à 2% de la population générale des pays occidentaux (35). L'incidence estimée quant à elle est de 12 pour 100 000 habitants par an sur la population générale. (36) Même si la BN est moins mortelle que l'AM, il ne faut pas la sous-estimer du fait des comorbidités psychologiques associées, comme l'impulsivité marquée et d'autres co-addictions, qui entraînent le suicide d'une personne sur cinq. (37)

2.3 Étiologies

L'étiologie de la BN n'est à ce jour pas entièrement comprise. Cependant nous savons qu'il n'y en a pas une, mais plusieurs. Elles sont d'ordre individuelles, environnementales, psychologiques et sociales, mais il va aussi y avoir des facteurs biologiques qui vont réguler la faim et la satiété. La boulimie est donc une résultante de nombreux facteurs concomitants. (33)

2.3.1 Facteurs biologiques et génétiques

L'aspect génétique dans ce trouble n'est pas à négliger car des études mettent en évidence une héritabilité d'environ 60% pour la BN. Cela montre qu'il y a bien un terrain génétique favorable au développement des TCA. Les avancées génétiques ont permis d'analyser les niveaux de méthylation sur des gènes candidats et montrent qu'il existe bien des signatures épigénétiques associées aux TCA, dont la BN. (38) Une étude portant sur la transmission de la BN entre jumelles, montre une concordance de 9% pour des jumelles non identiques (dizygotes), qui passe à 23% pour des jumelles identiques (monozygotes) (39). De plus, des modifications génétiques sur le système sérotoninergique chez les personnes souffrant de BN a été mis en avant, avec une augmentation anormale de la sérotonine. (40)

Un terrain prédisposant à la BN, en lien avec d'autres facteurs, peut donc favoriser le développement de ce trouble.

2.3.2 Facteurs individuels et psychologiques

Les boulimiques ont en commun un grand manque de confiance en eux avec une grande insatisfaction corporelle. Ils sont souvent plus impulsifs et plus sensibles dans les relations interindividuelles, en contrôlant moins bien leurs émotions. Il peut également y avoir un sentiment d'abandon et de vide, issu souvent d'expériences traumatisantes vécues pendant l'enfance, comme des abus physiques, sexuels ou des carences affectives. La personnalité anxieuse se retrouve chez beaucoup de boulimiques, comme le trait d'être perfectionniste et maniaque. (41)

2.3.3 Facteurs familiaux

Ces facteurs sont à prendre en compte pour expliquer la survenue de la BN et plusieurs points communs se retrouvent chez les personnes souffrant de ce TCA. Nous pouvons noter des attitudes parentales inadéquates, comme une incitation au dépassement et au contrôle de soi, la présence de problèmes psychiatriques chez un des parents, comme un abus d'alcools ou de stupéfiants, des antécédents de TCA familiaux, une absence d'un des deux parents, mais aussi un environnement créant une perception négative de soi par des remarques familiales négatives sur le corps ou le poids. (41) De plus, grandir dans une famille dysfonctionnelle où l'enfant se retrouve au milieu de conflits entre les parents, est également un facteur de plus dans le développement de BN. (42)

2.3.4 Facteurs environnementaux

Certaines activités professionnelles ou loisirs sont dits « à risque » car ils peuvent, en lien avec d'autres facteurs, être déclencheurs de la boulimie. On y retrouve les mannequins, les disciplines sportives à catégories de poids, ou nécessitant un contrôle de poids comme la danse, la gymnastique, la natation synchronisée, et encore bien d'autres. (43)

Les moqueries et commentaires liés au poids venant de l'entourage augmentent le risque de comportements de contrôle du poids et favorisent les comportements boulimiques, indépendamment du poids réel. (44) La société qui valorise la minceur influence directement le développement de la BN, où la personne est en quête d'un corps parfait, en opposition à l'augmentation de la « malbouffe » et à la surconsommation alimentaire dans les pays occidentaux, ce qui place les malades dans une opposition perpétuelle entre restriction et « craquage alimentaire ».

2.4 Diagnostic

2.4.1 Diagnostic clinique

La BN va être associée à une clinique typique, qui comprend un accès boulimique qui se déroule en trois phases. Il va y avoir l'avant-crise, où le patient ressent une incitation et excitation à la consommation d'aliments riches en sucres et en graisses (« craving »). Ensuite il y a la crise qui se déroule le plus souvent en cachette, de manière rapide et parfois sans mastication. Puis vient la fin de crise, marquée souvent par l'arrivée d'une tierce personne, quand il n'y a plus rien à manger ou quand arrive une sensation de malaise physique (nausée, tachycardie, céphalées, douleurs gastriques) ou psychique (culpabilité, mépris de soi, honte).

Dans la BN, des comportements compensatoires vont se mettre en place comme des vomissements provoqués (en majorité des cas), une restriction alimentaire jusqu'à la crise suivante, un abus de laxatifs pour favoriser les diarrhées, une pratique intensive d'exercice physique, des conduites de nettoyage typiques comme se laver le corps, les dents ou le lieu de la crise dans un désir de purification de soi et de l'habitable pour ne pas laisser de traces. (45)(46)

2.4.2 Critères de diagnostics

Les critères de la BN sont définis dans le DSM-V. Il va y avoir 5 critères, qui comprennent la récurrence des crises de boulimie avec une absorption de quantité de nourriture supérieure à la normale dans un court délai (souvent inférieur à 2 heures) ainsi qu'un sentiment de perte de contrôle sur le comportement alimentaire pendant la crise. Il doit y avoir des comportements compensatoires inappropriés et récurrents visant à prévenir la prise de poids, associés à un trouble de l'estime de soi, influencés par le poids et la forme corporelle. De plus, les crises et les comportements compensatoires doivent survenir au moins deux fois par semaine pendant trois mois. Le DSM-V intègre la notion de sévérité de la BN: légère, modérée, sévère et extrême. (47)

L'OMS fait aussi une classification de la BN dans la CIM-10 par les critères suivants : épisodes répétés de crises de boulimie (au moins deux fois par semaine pendant au moins trois mois), une préoccupation persistante par le fait de manger, le fait que le sujet essaie de neutraliser la prise de poids liée à la nourriture par des vomissements provoqués, l'utilisation de laxatifs, des alternances de jeûne ou une utilisation de coupe-faims. Il faudra également que le sujet ait une dysmorphophobie où il se perçoit gros avec une peur intense de grossir. (48)

2.5 Complications

Les complications somatiques de la BN sont nombreuses et sont de sévérité variable, pouvant entraîner le pronostic vital du patient. Par conséquent, il faut régulièrement rechercher chez les boulimiques ces complications pour pouvoir les traiter le plus tôt possible. (49)

Digestives	Stomatologiques	Osseuses
RGO Gastrites, ulcères, rupture stomacale Nausées, ballonnements Constipation	Érosion dentaire Gingivite Hypersensibilité dentaire Carries Hypertrophie parotidienne	Ostéopénie Ostéoporose Fractures
Rénales	Gynéco-endocriniennes	Cutanées
Insuffisance rénale dû à une hypokaliémie chronique ou une hypophosphatémie secondaire à la prise de laxatifs, diurétiques, vomissements	Aménorrhée Oligoménorrhée Troubles ovulatoires Syndrome des ovaires polykystiques	Callosités sur le dos des doigts Pétéchies sur le visage

2.6 Prise en charge

La prise en charge de la BN doit être pluridisciplinaire par coordination de différents intervenants de santé, qui vont ensemble, adapter la thérapeutique au patient en fonction de son état psychique et somatique. Cette prise en charge doit être la plus précoce possible pour favoriser la guérison. L'adhésion par le patient est parfois compliquée par un déni de la maladie ou par honte, ce qui peut aboutir à un retard de soins et des complications. L'objectif sera d'aider les patients à surmonter leurs désirs compulsifs de manger et leur réapprendre à manger de manière équilibrée avec des rythmes normaux, pour pouvoir retrouver confiance en soi et cesser les comportements à visée amaigrissante. Cette prise en charge doit s'étendre sur plusieurs années pour être efficace et doit se poursuivre au moins un an après une amélioration clinique significative.(49)

La personne boulimique est angoissée, elle « porte la douleur sur soi » et la boulimie permet d'« écraser » cette douleur. Son traitement passe dans un premier temps, par des consultations en psychothérapie et psychanalyse, accompagné d'une prescription médicamenteuse. La prescription alimentaire suivra le traitement pour réengager une attitude saine vis-à-vis de la nourriture

2.6.1 Nutritionnelle

Contrairement à l'AM, l'hospitalisation est rarement nécessaire mais peut être envisagée. Les soins sont donc pour la plupart du temps réalisés en ambulatoire. Les diététiciens vont jouer un rôle central dans l'aide à la régulation de la prise alimentaire. Ils vont évaluer les besoins nutritionnels nécessaires du patient en fonction de son IMC, sexe, âge et niveau d'activité physique ; améliorer les connaissances et les représentations alimentaires du patient ; informer sur les dangers des pratiques de purge, de l'exercice physique excessif et du jeûne et surveiller les mesures pondérales toutes les semaines ou une semaine sur deux. (49) Un bilan biologique est aussi réalisé pour faire une mesure de la composition corporelle, qui est un outil essentiel à l'évaluation nutritionnelle pour permettre de faire un suivi de la masse maigre, grasse ou de l'eau extracellulaire du patient pour individualiser les besoins énergétiques et protéiques de ce dernier. (42)

2.6.2 Médicamenteuse

Cette prise en charge pourra aider à diminuer les symptômes de l'anxiété ou de la dépression, dans la plupart des cas associés à la BN. Les antidépresseurs et en particulier les ISRS (inhibiteurs de la recapture sérotoninergique), sont les médicaments les plus utilisés car ils ont montré une efficacité temporaire sur la diminution de la fréquence des crises boulimiques, des vomissements ou des prises abusives de laxatifs, par une action sur la neurotransmission sérotoninergique. (51) La fluoxétine (Prozac et ses génériques) peut donc être prescrite dans le cadre de troubles boulimiques, toujours en complément d'une psychothérapie. (52) L'utilisation du topiramate, antiépileptique agoniste du GABA et antagoniste glutaminergique, pourrait être efficace dans la prise en charge de la boulimie car il diminue le poids, le nombre d'épisodes de boulimie, les compulsions alimentaires et les vomissements post-crise. Même s'il améliore la comorbidité psychiatrique, il faut encore prendre des précautions avec ce médicament sur la bonne posologie, sur un mésusage possible par certains patients et sur une tolérance variable entre individus (effets secondaires dose-dépendants avec fatigue, bouche sèche, céphalées, troubles cognitifs). La prescription de ce médicament est donc hors AMM pour le moment. (53)

2.6.3 Psychique

Cette prise en charge devra toujours être en complément des autres soins. Elle est indispensable pour aider le patient à renforcer sa motivation et son implication dans le parcours de guérison, à améliorer l'image et l'estime de soi, à comprendre et traiter les dysfonctionnements émotionnels, à traiter les comorbidités psychiatriques, à obtenir le soutien de la famille et de l'entourage, mais aussi de les aider au sein de thérapies familiales. Le choix de la thérapie dépend là encore de la motivation du patient, son âge, son souhait et le stade de l'évolution du trouble. (49) Nous retrouvons les thérapies cognitivo-comportementales (TCC), qui sont recommandées en première intention dans la BN. Elle va aider les personnes à mieux comprendre le caractère pathologique des stratégies cognitives qui les poussent à consommer, en leur apprenant à identifier, puis à modifier leurs enchainements cognitifs, émotionnels et comportementaux pour limiter ces situations, à risques. (54) Il existe aussi d'autres thérapies individuelles utilisées dans certaines situations comme la thérapie comportementale dialectique si la personne souffre d'un trouble de personnalité « borderline » ou d'une thérapie psychanalytique en post thérapie cognitivo-comportementale. Tout comme pour l'AM, il y aura les thérapies familiales (FBT) qui vont

permettre d'impliquer la famille dans le parcours de soin, utiles notamment pour les adolescents et les jeunes adultes souffrant de BN. (49)

La BN est un TCA qui vient s'installer comme pour l'AM, chez une personne ayant un terrain génétique et biologique prédisposé, des facteurs familiaux, environnementaux et psychologiques favorables. Le facteur déclencheur de cette maladie peut être un régime amincissant ou la dépression due à un manque de confiance et dévalorisation de soi. Ce manque de confiance et la peur de l'autre, conduisent le futur malade à une crise compulsive de nourriture. Après cela, la culpabilité arrive ainsi que l'angoisse, qui engendre une peur intense de grossir. Le premier vomissement apparaît, qui annule les effets de la crise, mais la transforme en un gouffre sans faim ni plaisir. Le jeûne que le malade s'impose ensuite, pour ne pas prendre du poids, renforce le besoin de faire une nouvelle crise. L'isolement se met en place pour les dissimuler ou pour servir d'échappatoire. Dans les deux cas, la dépendance est mise en place. (FIGURE 2)



Figure 2 : Processus de la mécanique d'action psychologique entraînant une possible BN.

3- HYPERPHAGIE BOULIMIQUE

3.1 Définition

L'hyperphagie (BED) , du grec *hyper* et *phage* signifie, « trop manger ». (55) Cette pathologie se caractérise par une survenue récurrente de crises de boulimie, sans recours régulier à des comportements compensatoires inappropriés, ce qui engendre une prise de poids. (49) Ce TCA a été nouvellement inclus dans la DSM-V en 2013. Un accès hyperphagique est défini par l'ingestion d'une grande quantité de nourriture dans un délai de temps restreint (moins de deux heures), accompagnée d'une sensation de perte de contrôle lors de l'ingestion de ces aliments , dans le but de combler un manque (affectif et/ou psychologique) .

3.2 Épidémiologie

La BED est aujourd'hui encore insuffisamment repérée et prise en charge. Cependant, elle a un impact majeur sur la santé physique et psychique des personnes qui en souffrent, et est associée à un risque important de surmortalité, liée aux troubles métaboliques induits et au suicide. (49)

La prévalence dans la population générale est élevée et se situe entre 1,5% et 3,5%. En comparaison aux autres TCA, c'est la BED qui touche le plus d'hommes , environ 40% des patients (environ 1 homme pour 2 femmes). De plus, la BED arrive plus tard que les autres TCA dans le développement, au début de l'âge adulte, avec un âge médian de 21 ans. Elle est un facteur de risque d'obésité à laquelle elle est fréquemment associée. (49) Environ 30 à 70% des patients qui consultent pour un surpoids souffrent de ce TCA, favorisant une maladie métabolique qui est le diabète de type 2. (56)

3.3 Étiologies

Cette « dépendance » à la nourriture est la concomitance de nombreux facteurs, qui, soumise à une instabilité émotionnelle, va se déclarer. Il est important de prendre en compte l'ensemble des étiologies pour assurer une prise en charge optimale, diminuer les récurrences et empêcher une évolution de la BED vers l'obésité.

3.3.1 Facteurs biologiques et génétiques

Des études montrent des anomalies biologiques chez les personnes souffrant de la BED. Le système de neurotransmission sérotoninergique est en partie impliqué dans ce trouble. En effet, une diminution de sérotonine dans le cerveau favorise les grignotages et les compulsions alimentaires. Des supplémentations en tyrosine et tryptophane (précurseurs de la sérotonine) permettraient un comportement alimentaire plus normal et une plus grande perte de poids. (57) Une dérégulation de l'hypothalamus peut participer à ce trouble, entraînant une mauvaise régulation de l'appétit. Le repas sera initié en dépit des réserves énergétiques et l'ingestion se poursuivra du fait de la diminution du sentiment de satiété. (58) Des études sur des jumeaux ont montré une héritabilité estimée entre 39% et 45%. (59) Cependant, même si certaines personnes ont un terrain génétique favorable à l'hyperphagie, elles ne sont pas obligatoirement vouées à le développer, il faudra d'autres facteurs, notamment un facteur déclenchant, comme le stress dans la plupart des cas.

3.3.2 Facteurs individuels et psychologiques

La personnalité et le tempérament d'un individu présentant de la BED sont des variables étiologiques importantes dans l'apparition de ce trouble. L'hyperphagie est fortement liée à la dépression, les troubles anxieux et le stress. (60) Les aliments sucrés à haute teneur en énergie sont utilisés pour combattre le stress et sont donc les aliments ingérés les plus rapidement par les personnes souffrant de BED. De plus, ce TCA est plus propice à se déclencher chez un individu ayant une faible estime de soi, associé à une insatisfaction corporelle et souffrant d'un sentiment de solitude. Des études montrent des traits de personnalité communs entre BED, comme une recherche de nouveauté, un évitement des situations à risque et un manque de détermination. (61)

Les traitements psychotropes, comme les neuroleptiques en traitement de psychoses, peuvent être impliqués dans l'origine des accès compulsifs et de la prise de poids par un mécanisme d'action centrale. (62)

3.3.3 Facteurs familiaux

Le terrain hyperphagique chez une personne peut être préparé inconsciemment par les parents depuis l'enfance, en utilisant la nourriture comme récompense ou comme moyen de réconfort. Les comportements de la famille pendant les repas, la participation des parents à l'élaboration des repas, leur intérêt à la préparation de la nourriture et les rituels

alimentaires établis, sont des éléments qui sont différents entre les personnes souffrant de BED et les personnes n'en souffrant pas.(63) Les habitudes alimentaires familiales ont donc une réelle répercussion sur le rapport de l'enfant face à la nourriture ; quand elle devient un mécanisme de défense ou de récompense alors il y a un problème. De plus, des études familiales réalisées auprès de personnes malades ont montré que la probabilité de développer le trouble, est plus élevée quand un membre de la famille proche en est atteint. (64)

3.3.4 Facteurs environnementaux

La pression sociale sur la perception de la minceur entraîne des insatisfactions corporelles à l'origine de régimes amaigrissants et d'une diminution de l'estime de soi. Cette notion de pression sociale occidentale se retrouve dans tous les TCA, appuyée par les médias qui placent la minceur comme signe de beauté et de réussite, entraînant des modes autour des régimes alimentaires. En parallèle, cette société pousse à la surconsommation avec une abondance d'aliments industriels salés et sucrés, favorisant une augmentation de la « malbouffe » et de la quantité calorique ingérée tous les jours. Cette abondance de nourriture augmente les TCA et notamment la BED. (65) De plus, des enfants confrontés à des remarques physiques, ou ayant été victimes de violence et d'abus sexuels, seront davantage vulnérables. (66)

3.4 Diagnostic

3.4.1 Diagnostic clinique

Lors d'un épisode hyperphagique, les personnes mangent une quantité abondante de nourriture, beaucoup plus importante que la normale, dans un temps similaire. Au début de la crise, le sujet peut ressentir une sensation de soulagement à l'idée de pouvoir manger. Cet épisode est caractérisé par une perte de contrôle qui peut être à la limite d'un vécu de dépersonnalisation. Il n'y aura pas de phénomènes compensatoires aux accès hyperphagiques, qui surviennent par épisodes et non par suralimentation constante. L'arrêt de la prise alimentaire est souvent dû à un état de malaise physique qui s'accompagne de douleurs comme des céphalées, nausées et douleurs abdominales , mais aussi d'un malaise psychologique avec un sentiment de honte, de culpabilité et de dégoût , aboutissant aux répétitions de crises. Les sujets présentent une dépression modérée à légère avec une

préoccupation importante du corps et du poids.(67) Ces troubles sont souvent invisibles car cachés par les personnes qui en souffrent car elles éprouvent une honte qui va différer la demande de soins et engendrer un isolement social par évitement des repas en société par exemple. (68)

3.4.2 Critères de diagnostics

Le diagnostic de la BED est basé sur des critères cliniques qui sont décrits dans le DSM-V depuis 2013. Les accès hyperphagiques ne devront pas être suivis de comportements compensatoires inappropriés visant la perte de poids, comme les vomissements, une prise de laxatifs ou de l'exercice physique excessif. Il faudra avoir au moins trois de ces critères pour poser le diagnostic : manger beaucoup plus rapidement que la normale (souvent en moins de deux heures), manger jusqu'à éprouver une sensation pénible de distension abdominale, manger de grandes quantités de nourriture en l'absence d'une sensation physique de faim, manger seul, car on est gêné de la quantité de nourriture que l'on absorbe, ressentir du dégoût, se sentir déprimé ou coupable d'avoir trop mangé. De plus, les accès hyperphagiques doivent se produire au moins une fois par semaine sur une période de trois mois ou plus. (69) Dans le DSM-IV, la BED était classée dans les troubles des conduites alimentaires non spécifiés. L'apport excessif de calories et l'absence de stratégies de contrôle de poids lors de ces crises expliquent que les personnes souffrant d'hyperphagie boulimique soient le plus souvent en situation de surpoids ou d'obésité.

La DSM-V va comprendre des niveaux de sévérité de la pathologie : léger, avec un à trois accès hyperphagiques par semaine ; moyen, avec quatre à sept accès par semaine ; grave, avec huit à treize accès par semaine, et extrême, avec plus de quatorze accès par semaine. (68) L'OMS fait aussi une classification de la BED dans la CIM-10 similaire. (70)

3.5 Complications

Les complications de la BED vont être essentiellement dues à l'obésité que va engendrer ce trouble, par hyperphagie sans mécanismes compensatoires. Par conséquent les problèmes de santé seront similaires à ceux des personnes obèses : diabète de type 2, hypertension, hypercholestérolémie, problèmes articulaires et maladies cardiovasculaires (risque accru d'accidents vasculaires cérébraux). (71) Des études réalisées montrent que 30 à 70% des personnes en surpoids qui consultent dans un objectif de perdre du poids souffrent de TCA de ce type. (72) Ces chiffres montrent que la présence d'une BED devrait être recherchée

chez toute personne en surpoids. (73) En plus de ces troubles physiques, vont s'ajouter les troubles psychologiques comme l'isolement social, la baisse de l'estime de soi, des difficultés relationnelles, des troubles de la sexualité, des troubles anxieux et la dépression, qui peuvent parfois amener au suicide. (68)

3.6 Prise en charge

Comme pour tous les TCA, la prise en charge de l'hyperphagie boulimique fait intervenir des champs disciplinaires complémentaires. Il faut un intervenant de santé central qui coordonne les soins, clairement identifié par le patient et les autres professionnels. (74) Les patients qui souffrent de ce trouble consultent encore moins que dans les autres TCA car ils n'identifient pas clairement ce trouble comme un TCA, et vont développer d'autres pathologies métaboliques plus connues comme l'obésité, des troubles cardiovasculaires ou le diabète de type 2, qui seront sources de consultations. L'objectif de cette prise en charge est d'aider le plus tôt possible les malades à surmonter leur désir compulsif de manger, en réapprenant à se nourrir de manière équilibrée et en retrouvant une bonne image du corps et estime de soi. (73)

L'hyperphagie a des compulsions alimentaires qui proviennent de l'anxiété dû à des événements de la vie de tous les jours (soucis financiers, de travail,...) ou des pensées culpabilisatrices liées au passé. Pour oublier ces pensées ou pour se rassurer, la compulsion va essayer d'anesthésier la pensée. Le fait de manger va générer du plaisir qui va sécréter des endorphines donnant du plaisir et de l'euphorie momentanée. Ce trouble se soigne en régulant la prise alimentaire et en consommant des aliments faibles en calories, en prenant des médicaments et en consultant des nutritionnistes pour entamer un programme alimentaire avec des apports souvent élevés en protéines pour créer de la satiété.

3.6.1 Nutritionnelle

Contrairement aux boulimiques ou anorexiques qui visent à être mince, les hyperphagiques ne recherchent pas à atteindre un phénomène compensatoire dans leurs excès. Une méfiance est donc présente chez les personnes hyperphages en surpoids, dans l'accompagnement nutritionnel. Cependant, en cas d'obésité, cette prise en charge est indispensable. (73) Une évaluation nutritionnelle doit faire le diagnostic différentiel entre un

TCA et des erreurs alimentaires isolées. Dans cette prise en charge, les régimes restrictifs sont à bannir et le travail diététique consiste à réapprendre à s'alimenter avec une alimentation diversifiée et des repas équilibrés et diversifiés pris avec plaisir. Il va y avoir une analyse des besoins nutritionnels et de l'IMC attendu pour l'âge, l'activité physique, le sexe et l'historique pondéral du patient. Il va y avoir un suivi des mesures de poids et de la corpulence du patient pour voir l'évolution de la prise en charge, sans attitudes moralisatrices. (74) Il doit se créer une véritable alliance thérapeutique entre le diététicien et le patient pour créer un environnement de bienveillance et de confiance, permettant de mieux comprendre le déclenchement des épisodes boulimiques, en se gardant de tout jugement. Il faudra établir la liste des croyances alimentaires pour permettre d'apercevoir l'étendue de la restriction alimentaire et d'en discuter avec la personne, lister, nommer et identifier les émotions, dans un but de recherche de « bons aliments » en fonction des émotions ressenties.

3.6.2 Médicamenteuse

Les traitements pharmacologiques peuvent être prescrits en deuxième intention, après la psychothérapie, mais doivent y être associés. (74) Les antidépresseurs inhibiteurs de la recapture de la sérotonine (IRS) comme le citalopram, l'escitalopram et la sertraline ont montré une diminution de la fréquence des crises d'hyperphagie. (75)

Si l'IRS n'est pas efficace, le topiramate peut être essayé. C'est un antiépileptique, qui à la dose de 200 à 300 mg/jour, montre une efficacité avérée, avec une rémission complète chez 30 à 35% des malades et une rémission partielle dans 40% des cas. La réduction des crises est en moyenne de 60 à 70%. L'action est rapide (visible en quelques jours) et dose dépendante avec une durée d'action de 8 heures. La mise en route du traitement doit commencer par de petites doses avant l'heure habituelle des crises, et l'arrêt doit être progressif, après 9 à 12 mois. (75) Cependant, compte tenu de la balance bénéfice/risque et du risque de détournement, le topiramate ne doit être prescrit qu'après avis d'un centre spécialisé. (74)

La lisdexamfétamine est le seul médicament à avoir reçu l'approbation par la FDA pour le traitement de la BED modérée à grave chez les adultes, depuis 2015 aux États-Unis, Canada et en Israël. En France, il peut être utilisé dans cette indication dans le cadre d'une ATU, mais il ne dispose pas encore d'une AMM, où son indication est réservée au traitement du TDAH de l'enfant et de l'adulte. C'est une amphétamine qui va stimuler le système nerveux

et permettre de réduire le nombre de jours d'accès boulimiques, avec en parallèle une légère perte de poids. Cependant, ce médicament ne convient pas à toutes les personnes et sa prescription sera à déterminer par les médecins, en raison des effets secondaires cardiovasculaires graves et d'un fort potentiel d'abus. (76)

3.6.3 Psychique

La BED peut être traitée avec succès au travers de thérapies, qui auront pour objectifs de renforcer la motivation à s'impliquer dans les soins, de restaurer des habitudes alimentaires équilibrées et adaptées, de changer les pensées dysfonctionnelles sur l'image et l'estime de soi, de traiter les dysrégulations émotionnelles, d'améliorer le fonctionnement interpersonnel et social, et de traiter les comorbidités psychiatriques. C'est la thérapie cognitivo-comportementale qui est recommandée en première intention, car la plus efficace pour diminuer la fréquence des crises d'hyperphagie à long terme. Elle va permettre de prendre conscience de l'utilisation de la nourriture face aux émotions, en utilisant des outils comme tenir un journal alimentaire et des pensées à propos de l'alimentation ou du poids, qui aideront à reconnaître les signes déclencheurs des crises et permettront de les combattre.

Cette thérapie pourra compléter la thérapie interpersonnelle, qui se centre sur les problèmes relationnels et interpersonnels qui participent à l'alimentation compulsive, dans le but d'aider et améliorer les relations dans la famille et auprès des amis pour avoir le soutien nécessaire.

Les thérapies familiales sont plus recommandées aux adolescents et jeunes adultes car elles vont permettre d'intégrer l'entourage dans le processus de soin notamment par l'approche FBT « Family based treatment ».

En plus de ces thérapies, il y a la possibilité de participer à des approches complémentaires comme la thérapie basée sur la pleine conscience « mindfulness », visant à prévenir une rechute dépressive, l'art-thérapie ou la musicothérapie, les massages, le yoga, l'hypnose, la relaxation ou encore la luminothérapie. (74)

La BED est un TCA qui, comme pour l'AM et La BN, se développe chez une personne présentant des facteurs biologiques et génétiques prédisposants, des facteurs familiaux, environnementaux et psychologiques favorables. Le facteur déclencheur est souvent le manque de confiance en soi, la peur du regard de l'autre ou parfois un régime amaigrissant qui ne fait qu'accumuler la frustration de ne pas manger ce que la personne désire vraiment. Des signaux de détresse s'allument et la personne est déstabilisée, sentant que son corps lui échappe. Il se met alors en place un renforcement de la faim et de l'angoisse par peur de « craquer ». Le besoin de « manger à tout prix » est renforcé et aggrave les crises. La sensation d'échec et de dévalorisation de soi entraîne une solitude dans cette spirale infernale.

(FIGURE 3)

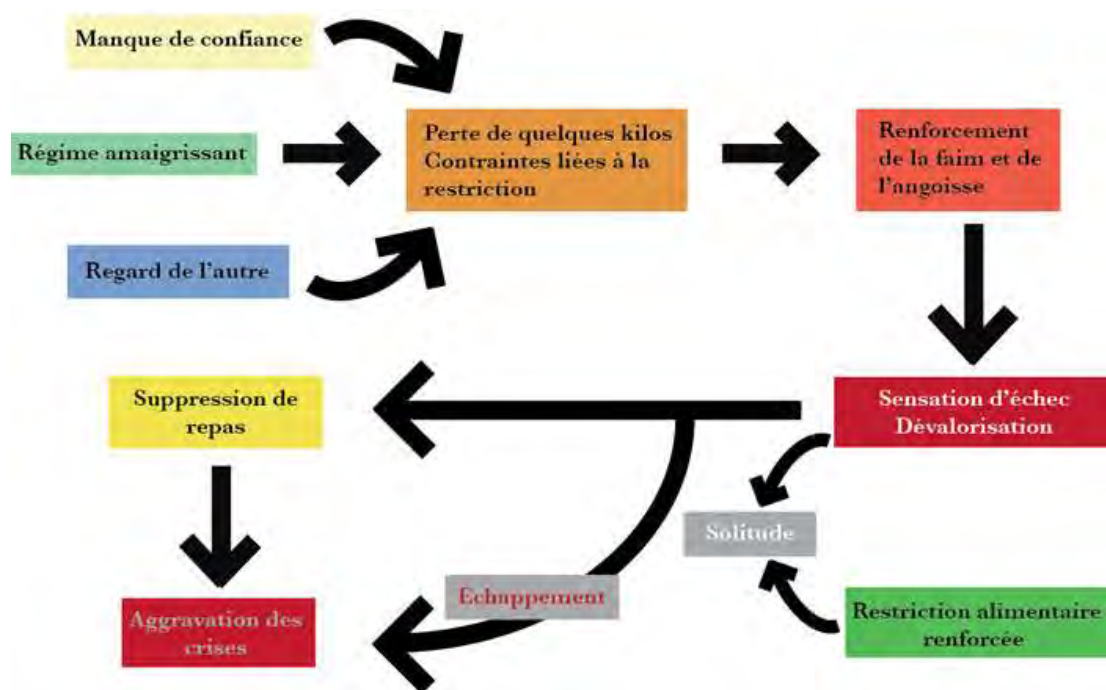


Figure 3 : Processus de la mécanique d'action psychologique entraînant une possible BED.

Cette présentation générale permet de mieux comprendre les TCA et de les identifier, pour permettre de mieux les détecter et de les prendre en charge le plus tôt possible, avec une mise en place de soins précoces multidisciplinaires et coordonnés, en évitant les ruptures de soins, délétères au processus de guérison. Au-delà de la mise en place des soins nutritionnels, médicamenteux et psychologiques, il va y avoir le rôle majeur de la famille et des proches dans les étapes du soin permettant (quand cela est possible) de rendre la famille plus compétente et informée pour assurer une véritable cohésion dans l'accompagnement thérapeutique.

L'ensemble de ces TCA ont une origine commune qui est la lutte envahissante contre le poids et une phobie de la silhouette. Un système de privation alimentaire se met en place et de là, soit cette privation est menée à bien avec perfectionnisme et contrôle aboutissant à l'anorexie ; soit cette privation, sous contrôle d'impulsivité, aboutit à un échec qui engendre une hyperphagie si elle n'est pas compensée ou à une boulimie si elle est compensée.

(FIGURE 4)

Aujourd'hui, la prise en charge n'est pas très codifiée ni conventionnelle contrairement à d'autres maladies plus connues, car la connaissance des TCA est récente. Il faut donc adapter la prise en charge du patient en fonction de l'évolution des connaissances et des résultats de nouvelles études et recherches en cours. On peut guérir des TCA mais le risque de récives et de rechutes est grand. Par conséquent, dans la plupart des cas, un suivi pluridisciplinaire s'installera au long cours.

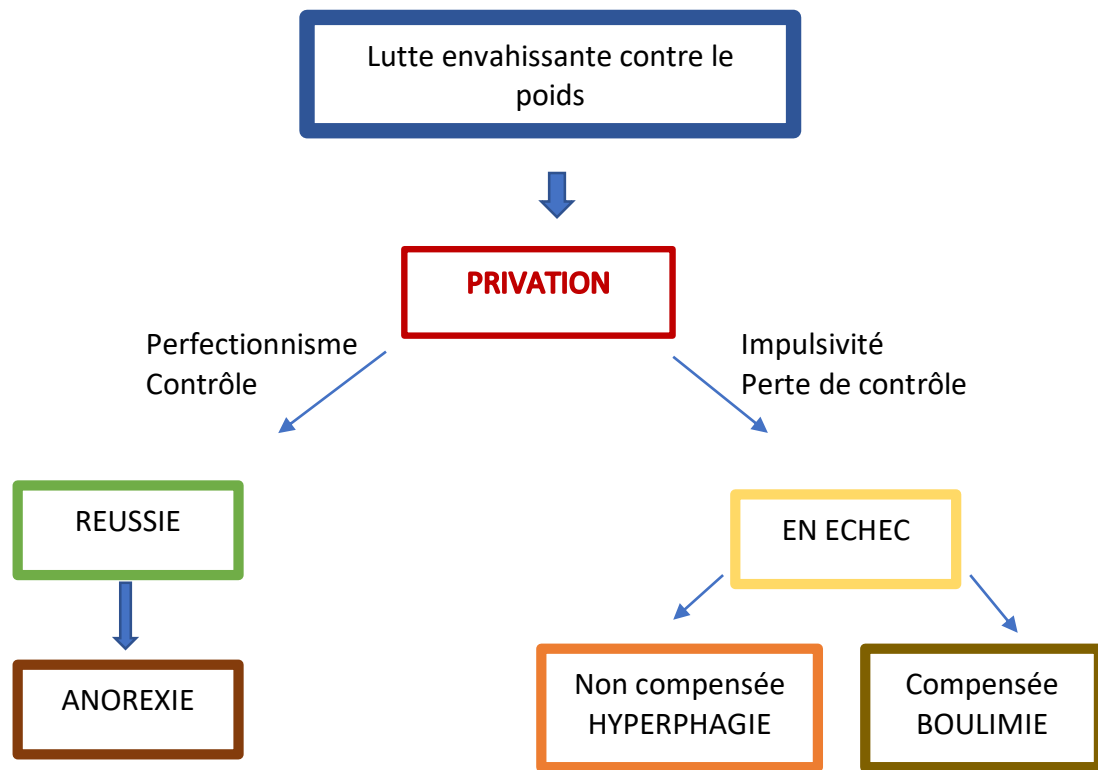


Figure 4 : Mécanisme général des TCA

2eme partie : Implication du microbiote dans la communication intestin-cerveau

Les TCA sont des troubles complexes qui à ce jour entraînent de nombreuses interrogations quant à leurs étiologies et leurs modalités de prise en charge. A ce jour, l'implication des facteurs sociologiques et psychologiques ont été les plus étudiés et sont donc les mieux renseignés. L'implication des facteurs biologiques dans les TCA est un nouveau terrain de recherche qui voit le jour par l'amélioration des connaissances sur le microbiote ces dernières années. L'identification récente du métagénome de la flore intestinale a permis de réaliser des études qui ont confirmé le lien entre la composition du microbiote et son impact sur l'appétit, l'humeur et la masse corporelle. Cela permet de mettre en lumière la relation bilatérale qui existe entre le microbiote et les TCA, permettant d'assurer un meilleur diagnostic et une meilleure prise en charge avec la mise en place de nouveaux traitements qui vont s'ajouter à ceux déjà inscrits dans les recommandations. (77)

1- LE MICROBIOTE INTESTINAL

1-1 Définition

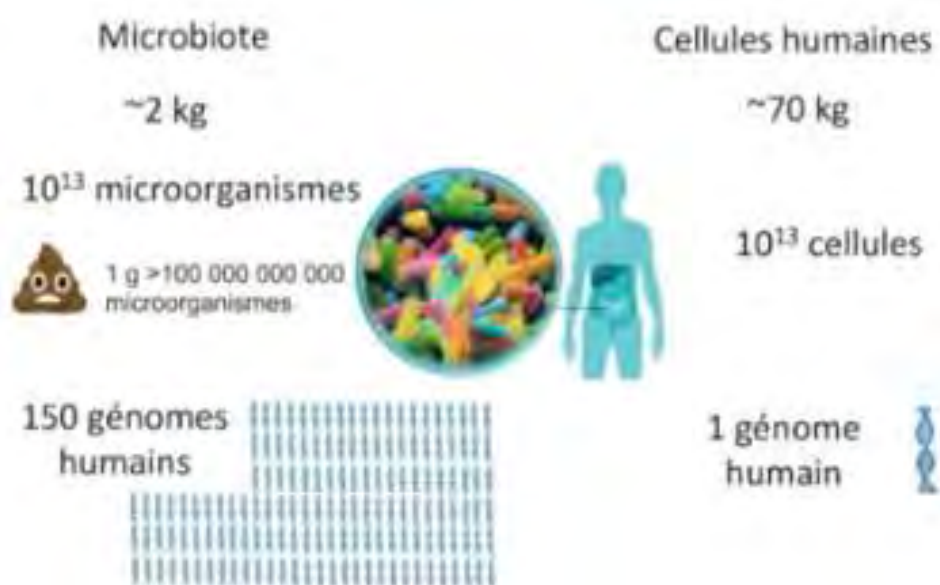


Figure 5 Présentation du microbiote en comparaison avec les cellules humaines

Aussi appelé « flore intestinale », le microbiote intestinal représente 10^{12} à 10^{14} de microorganismes vivants dans l'intestin, en symbiose avec l'organisme, représentant environ 2kg du poids de notre corps. Le corps humain possède plusieurs microbiotes en lui-même : le cutané, l'oro-pharyngé, le pulmonaire, le vaginal et l'intestinal. Ce dernier est le plus grand de notre corps et la majorité des bactéries qu'il héberge se concentrent dans le colon, où les conditions de vies y sont les plus favorables avec une plus faible acidité que l'estomac et une plus faible concentration en oxygène. Ces micro-organismes ne peuvent pas être vus au microscope. Il s'agit d'un ensemble de bactéries, virus, parasites et champignons non pathogènes (**FIGURE 5**)

Cependant, si la symbiose est rompue, alors il peut y avoir des problèmes qui engendrent des maladies ; on parle alors de dysbioses intestinales. (78)

1-2 Découverte

Sa découverte récente est due aux nouvelles techniques de biologie moléculaire qui permettent d'étudier de près les bactéries dans leur ensemble et d'éviter de longs procédés comme la mise en culture de bactéries, qui permettent seulement l'étude d'une minorité de bactéries pouvant être cultivées *in vitro* et non l'étude globale du microbiote. En effet, les bactéries sont très difficiles à cultiver car elles sont très sensibles à la présence d'oxygène qui en tue plus de 60%. Par conséquent, la mise au point du séquençage haut débit du matériel génétique avec la métagénomique, les analyses lipodominiques, protéomiques et métabolomiques, ont permis d'étudier la composition du microbiote dans son ensemble ainsi que les substances émises par celui-ci. (78)

L'INRA (Institut National de la Recherche Agronomique) a contribué au décryptage de l'ensemble des génomes bactériens par le projet européen nommé *Metagenomics of the Human Intestinal Tract*, dit « MetahHit » où trois millions de gènes ont pu être identifiés, entre 1995 et 2005. (79)

Ces avancées technologiques ont permis d'établir des cartographies fines des différents microbiotes hébergés sur la surface et dans notre corps, et d'en étudier tous les gènes.

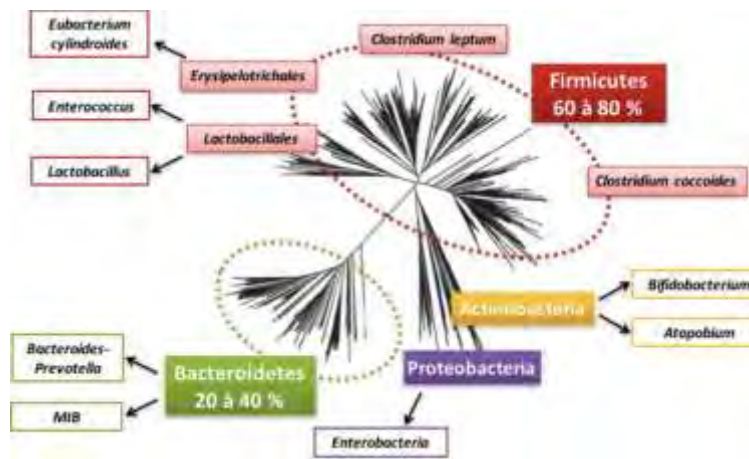


Figure 6 Arbre phylogénétique

Les bactéries vont être classées en plusieurs sous-ensembles de groupes bactériens, dits « *phyla* », que l'on peut représenter sur un arbre phylogénétique.

Les phylas les plus représentatifs sont les *Bacteroidetes*, les *Firmicutes*, les *Actinobacteria*, les *Proteobacteria* ainsi que les

Fusobactéries et les *Verrucomicrobia* découverts plus récemment. Ces *phyla* vont eux-mêmes se diviser en familles bactériennes qui vont elles aussi se diviser en plusieurs genres, puis en différentes espèces bactériennes pour enfin arriver au stade de souche bactérienne. (FIGURE 6) (80)

Ces microbiotes peuvent influencer le développement des maladies métaboliques comme le montre une étude réalisée en 2006 avec la réalisation d'une transplantation de microbiote fécal d'un humain obèse à une souris axénique, dépourvue de microbiote (FIGURE 7). (81)

Il en résulte une transmissibilité de l'obésité à la souris axénique qui acquiert ce microbiote pathologique. Au contraire, la transmission du microbiote provenant d'un individu mince à la souris axénique ne modifie pas son poids corporel ni son adiposité.

Il a été observé que la composition des microbiotes provenant de souris génétiquement obèses, contient une proportion de Firmicutes plus élevée par rapport au microbiote des souris minces, qui contiennent eux plus de Bacteroides. (82)

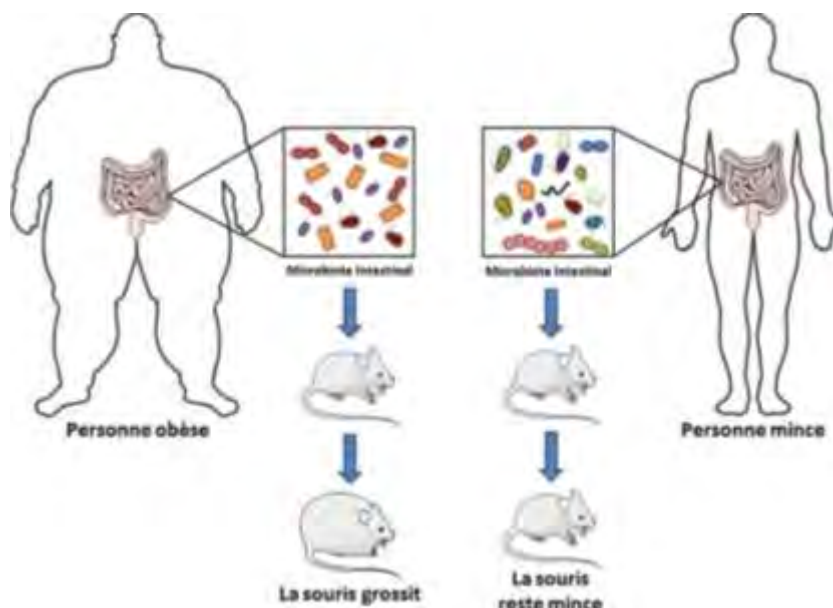


Figure 7 Transplantation de microbiote fécal chez l'humain et la souris

1-3 Fonctions

Le microbiote intestinal va être polyvalent et avoir une implication dans les fonctions de protection et de barrière contre les organismes pathogènes mais aussi dans les fonctions métaboliques, immunitaires et neurologiques.

Au niveau des fonctions de protection et de barrière, les mécanismes impliqués vont être l'induction par le microbiote de la production de peptides antimicrobiens par les cellules épithéliales, la production de bactériocines détruisant les bactéries pathogènes, la stimulation de la production d'immunoglobines de type A sécrétoires, le bon fonctionnement des jonctions serrées entre cellules épithéliales et une compétition sur les sites d'adhérence entre bactéries commensales et pathogènes.

Au niveau des fonctions métaboliques, le microbiote va avoir le pouvoir de dégrader, transformer et synthétiser. Il peut dégrader des aliments complexes que notre organisme est incapable de digérer tout seul dans le côlon, comme les glucides fermentescibles présents dans les céréales, fruits et les légumes, par différents groupes bactériens.

Les bactéries « fibrolytiques » vont hydrolyser ces polymères glucidiques en petits fragments (oses, oligosides) par des hydrolases.

Ensuite les bactéries « glycolytiques » vont continuer le travail par fermentation de ces sucres simples en acide gras à courte chaîne (butyrate, acétate, propionate) et en gaz (méthane). Ces acides gras sont rapidement absorbés par l'épithélium colique et vont avoir de nombreux effets , comme par exemple le butyrate qui possède des effets d'immunomodulation locale, le propionate qui régule la production hépatique du cholestérol ou encore l'acétate qui passe dans le sang et qui fournit de l'énergie à l'ensemble de l'organisme.

De plus, les bactéries vont pouvoir transformer des acides biliaires et divers xénobiotiques , soit par mécanisme de conjugaison, rendant les molécules plus hydrophiles pour les rendre moins absorbables au niveau de l'intestin grêle , ou au contraire par le mécanisme de dé-conjugaison, augmentant la liposolubilité des molécules pour les rendre plus absorbables par la muqueuse colique et leur permettre une circulation entéro-hépatique. Enfin, les bactéries peuvent aussi synthétiser, comme par exemple les vitamines K (facteurs de la coagulation sanguine), B1, B8, B9 (thiamine, biotine, acide folique) et B12 (cobalamine), jouant un rôle important au sein de nos cellules.

Au niveau des fonctions immunitaires, le microbiote va avoir un rôle dans le développement, la maturation et les fonctions du système immunitaire au niveau local dans l'intestin, ou systémique dans la rate et la moelle osseuse. Il va exclure de manière compétitive des micro-organismes entre eux en consommant les mêmes substrats ou par la sécrétion de métabolites comme des acides ou des bactériocines. Il va pouvoir aussi stimuler les défenses innées et faire de l'immunomodulation, moduler la sécrétion de mucus et participer à la reconnaissance des signaux des micro-organismes pathogènes et non pathogènes avec une régulation des réactions inflammatoires et immunes.

Au niveau neurologique, le microbiote va être impliqué dans un dialogue permanent avec le cerveau par le biais du nerf vague, qui va réguler de nombreuses fonctions de notre corps comme les battements de cœur, le clignement des paupières, le rythme de la respiration, la digestion, la production de salive et de larmes, la miction, et bien d'autres mais aussi sur les émotions, les troubles anxieux et dépressifs. (78)

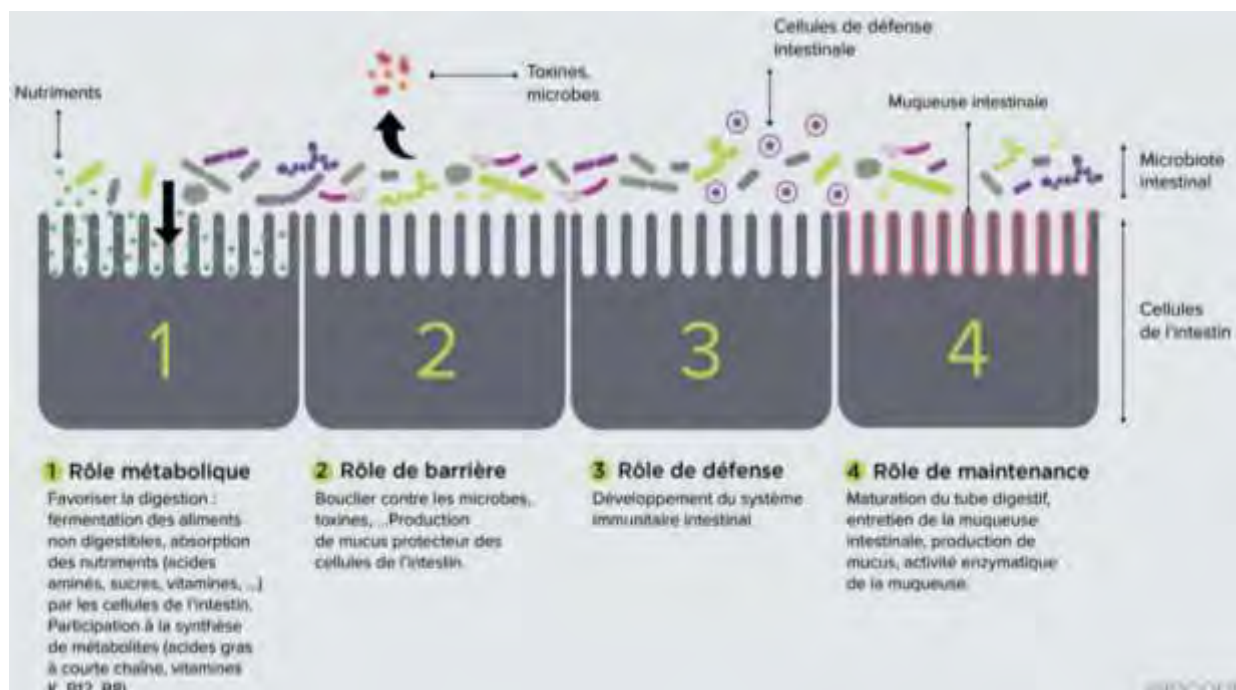


Figure 8 Les différentes fonctions du microbiote intestinal, d'après Biocodex microbiote Institute

1-4 Bactéries

Les bactéries sont des êtres vivants : elles respirent, mangent et se multiplient. Elles sont formées d'une seule cellule ; ce sont des organismes procaryotes , et leur matériel génétique n'est pas protégé dans un noyau.

La diversité bactérienne d'un individu à l'autre peut dépendre de nombreux facteurs comme la génétique, l'alimentation, l'âge ou la géographie. Il s'agit donc d'une réelle « empreinte digitale bactérienne » pour chaque individu.(83) Cependant, malgré la variabilité interindividuelle, le microbiote ne s'organise pas de façon aléatoire et on va observer trois grands groupes d'organisations, aussi nommés « entérotypes ». (84)

Ils vont être caractérisés par une population bactérienne majoritaire et sont indépendants du régime alimentaire à court terme et de la géographie.

On retrouve l'entérotipe 1 régi par *Bactéroïdes*, qui tire principalement son énergie de la fermentation des sucres, qui est riche en gènes codant la synthèse de la biotine (vitamine B8) et riboflavine (B2), et qui est associé à un régime riche en protéines et en graisses animales. L'entérotipe 2 est lui régi par *Prevotella*, qui tire son énergie de la biodégradation des glycoprotéines de mucines, qui est riche en gènes codant pour la synthèse de la thiamine (vitamine B1) et acide folique, et qui est associé à un régime riche en carbohydrates (glucides). Enfin, l'entérotipe 3 est régi par *Ruminococcus*, qui est riche en gènes codant pour l'hème et est aussi capable de dégrader les mucines (protéines produites par des cellules de l'épithélium sécrétrices de gel dans l'organisme). (85) Cependant, ces entérotypes sont modulables au cours de la vie.

1-5 Écosystème unique

Les bactéries présentes dans notre microbiote arrivent dès notre naissance lors de l'accouchement. La colonisation commence lors de l'exposition directe aux bactéries du vagin et de la zone anale de la mère si l'accouchement se fait par voie basse, et si c'est une césarienne alors cette colonisation se fera après exposition aux bactéries de la peau et de l'environnement. Les premières bactéries acquises sont qualifiées de « primo-colonisatrices » et sont aérobies car elles vont utiliser l'oxygène pour se multiplier et faciliter l'arrivée des bactéries anaérobies en plus grand nombre. C'est au cours des premières années de vies, que cette composition va fluctuer quantitativement et qualitativement par le biais de la génétique, de l'hygiène, de la diversification alimentaire et des traitements

médicaux avec notamment l'utilisation d'antibiotiques. La composition va par la suite se stabiliser vers quatre ans. (78) Si le microbiote dépend de la mère et de l'alimentation (lait maternel ou artificiel par exemple), alors la « transmission familiale » n'est plus seulement synonyme de transmission génétique, elle implique également une transmission de microbiote et de toutes les qualités qui lui appartiennent.

1-6 Dysbiose intestinale

L'équilibre du microbiote est fragile car il est soumis à de nombreux facteurs qui peuvent le modifier comme un déséquilibre alimentaire, des conditions de vie stressantes, une antibiothérapie, le vieillissement ou un déficit immunitaire. Quand il y a une rupture de cet équilibre, on parle de « dysbiose intestinale », qui peut être à l'origine de nombreuses maladies métaboliques comme l'obésité ou le diabète de type 2, le syndrome de l'intestin irritable et des maladies inflammatoires chroniques intestinales (MICI) mais aussi des maladies neurologiques, comportementales et psychiatriques. (78) Même si la compréhension éclairée de ce que représente un microbiote dit « sain » est encore faible, une image se dégage avec l'accroissement de données d'études récentes, qui permettent d'identifier des espèces bactériennes bénéfiques (commensales) et nuisibles au microbiote (pathogènes). (86)

Les bactéries commensales, comme par exemple celles produisant des acides gras à courte chaîne, dont le butyrate, vont renforcer le système immunitaire et la barrière intestinale. Les bactéries pathogènes vont produire des lipopolysaccharides (LPS) inducteurs de cytokines pro-inflammatoires, ou vont engendrer des dommages sur les cellules épithéliales par production de sulfure d'hydrogène qui est un gaz toxique pour ces cellules. (87)

Ces divers processus inflammatoires vont engendrer une altération des jonctions serrées de la barrière intestinale et donc une hyperperméabilité intestinale qui aura pour conséquence de laisser échapper des bactéries intestinales et des métabolites, ainsi que des antigènes dans la circulation systémique, qui iront endommager des organes autre que l'intestin. Cette hyperperméabilité va aussi permettre le passage de toxines et d'allergènes au sein de l'intestin, provoquant une augmentation du mimétisme moléculaire, aussi appelé auto-immunité, ou de formation de complexes immuns à l'origine de phénomènes inflammatoires et allergiques. (88)

2- L'AXE « INTESTIN-CERVEAU »

2-1 Présentation

L'intestin et le cerveau communiquent en permanence au travers d'une signalisation biochimique entre le tractus gastro-intestinal et le système nerveux central (SNC). Cet axe se compose d'un SNC, des systèmes neuroendocriniens avec l'axe hypothalamo-hypophyso-surrénalien (HPA), du système neuro-immun, des voies sympathique et parasympathique comprenant le nerf vague du système nerveux autonome (SNA), associé au système nerveux entérique (SNE) et du microbiote intestinal. (89)

La communication bidirectionnelle et dynamique influe sur la régulation physiologique de la prise alimentaire. Le microbiote s'intègre complètement dans cet axe, permettant de réguler la physiopathologie du comportement alimentaire.

Par conséquent, si ce microbiote fonctionne mal, alors il va y avoir des dérèglements qui peuvent emmener à déclencher un TCA, selon les facteurs prédisposants.

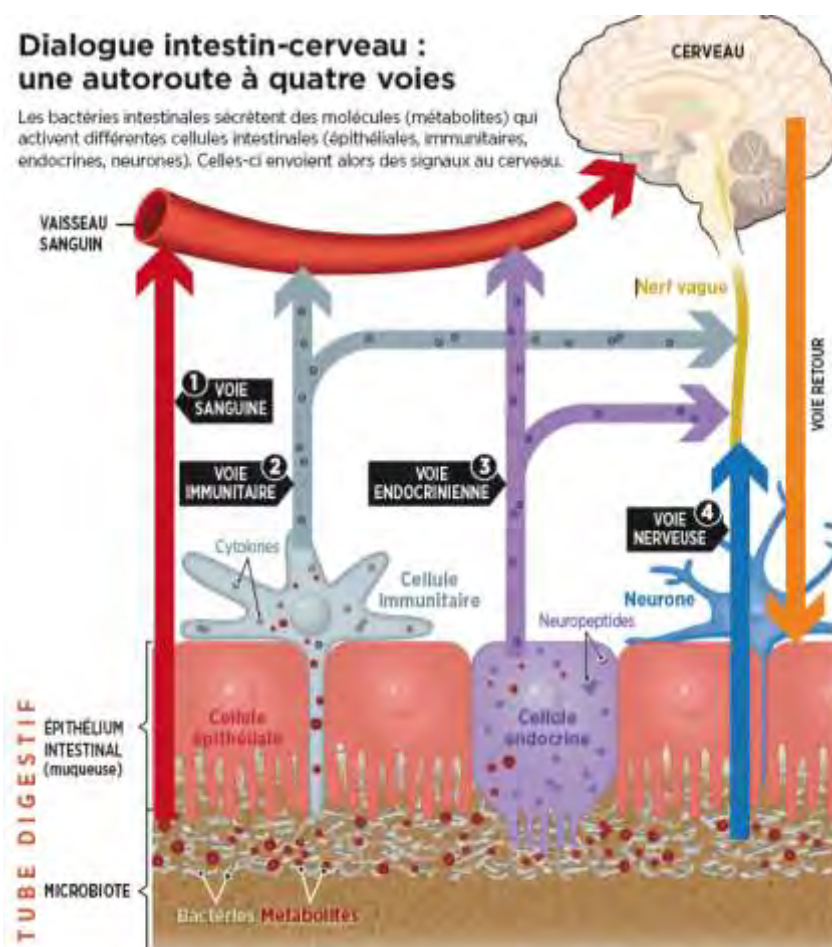


Figure 9

Axe cerveau-intestin activé par le biais de plusieurs voies.

La **FIGURE 9** montre la voie sanguine (1) où les métabolites synthétisés par les bactéries rejoignent la circulation systémique pour aller agir sur l'ensemble de l'organisme. La voie immunitaire (2) est activée par les cellules immunitaires qui produisent des cytokines agissant sur le cerveau par le biais de la voie sanguine ou nerveuse. La voie endocrinienne (3) est activée par la sécrétion de métabolites créés par les cellules endocrines agissant sur le cerveau par la voie sanguine ou nerveuse et vont modifier le cerveau. La voie nerveuse (4) est stimulée par les métabolites bactériens, qui activent le nerf vague jusqu'au cerveau.

2-2 Système nerveux entérique et « deuxième cerveau »

C'est un système nerveux qui appartient à la sous-branche du système nerveux autonome (SNA), lui-même sous-branche du système nerveux périphérique (SNP).

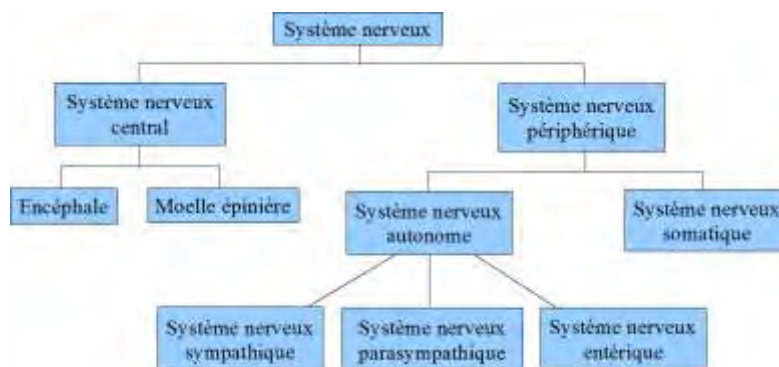


Figure 10: Présentation du système nerveux

Le SNE est formé de plusieurs centaines de millions de cellules nerveuses, qui le rendent capable d'agir indépendamment des autres systèmes nerveux. Il comprend deux plexus : un plexus

myentérique, aussi appelé « plexus d'Auerbach », situé entre les couches musculaires longitudinales et circulaires, qui commande la motricité ; puis il y a le plexus sous-muqueux, dit de « Meissner », situé entre la muqueuse intestinale et la couche musculaire circulaire, qui contrôle les sécrétions et le flux sanguin. Ces deux plexus sont organisés en réseau de cellules nerveuses sensibles (afférentes) et motrices (efférentes) connectées entre elles par le biais d'interneurones.

Cette structure va permettre d'induire des arcs réflexes qui vont réaliser les sécrétions et péristaltismes indépendamment du SNC. Cette autonomie lui confère la désignation de « deuxième cerveau ». (90) Le SNE est intrinsèque à l'appareil digestif, alors que le SNA est extrinsèque car ses centres nerveux sont situés hors de l'appareil digestif avec les fibres afférentes ou efférentes des systèmes sympathique et parasympathique. Par conséquent le SNE communique avec le SNC par l'intermédiaire du SNA de manière bidirectionnelle.

De plus, pour parfaire la relation étroite entre le SNE et le SNC, des études ont montré que les cellules nerveuses de l'intestin partagent la même origine embryologique que celle du cerveau. Elles vont provenir du même feuillet, l'ectoderme et à une certaine étape du développement embryonnaire, des cellules vont se détacher et migrer vers le ventre pour aller former le SNE. (91)

Il va également y avoir des réactions biochimiques qui vont être identiques dans le ventre et le cerveau, avec la production de plus de 20 neurotransmetteurs identiques, comme la sérotonine, produite à 95% par les cellules chromaffines intestinales, qui va influencer la douleur, les cycles veille/sommeil ou l'humeur, mais aussi la dopamine, le glutamate, l'acétylcholine ou encore la noradrénaline. (92)

2-3 Rôle du nerf vague dans la régulation de l'appétit

Le nerf vague vient du nom « *vagus* » en latin, signifiant vagabond. C'est le dixième nerf crânien, ayant comme fonction le contrôle parasympathique d'une grande partie des organes internes comme le cœur, le tube digestif ou les poumons. Il prend racine au niveau du tronc cérébral dans le foramen jugulaire où il est en contact avec de nombreux autres nerfs et vaisseaux comme le nerf glossopharyngien, accessoire et la veine jugulaire interne. Il permet de relier le cerveau aux organes du système digestif.

Il appartient à la branche parasympathique du SNA qui comprend par ailleurs, la branche orthosympathique. Ces systèmes régulent les fonctions automatiques de l'organisme à l'aide d'un neurotransmetteur particulier : l'acétylcholine.

Le système orthosympathique possède un deuxième neurotransmetteur final qui est la noradrénaline.

- Le système orthosympathique accélère le métabolisme et prépare le corps à affronter la peur, la fuite ou le stress.
- Le système parasympathique diminue le métabolisme pour conserver un état de calme, d'énergie et permet d'activer le système digestif.

Le nerf vague est une des nerfs les plus importants du système parasympathique et le plus

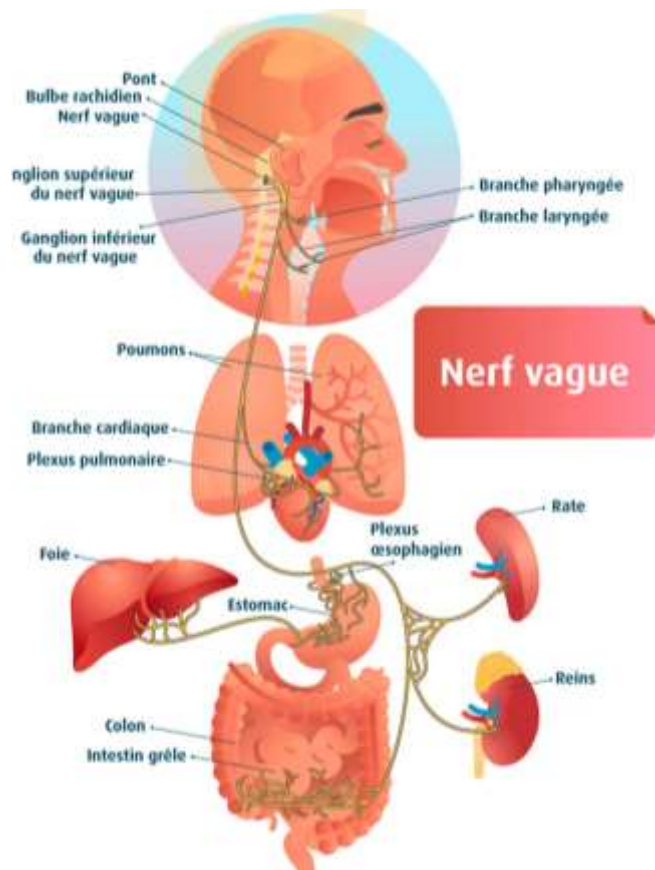


Figure 11 Le nerf vague et ses différentes ramifications

long. Il va avoir pour action, par l'intermédiaire de l'acétylcholine qui est son neurotransmetteur final, d'entraîner une bradycardie, une vasodilatation, une bronchoconstriction et le déclenchement du cycle digestif par renforcement de la contraction des muscles lisses du tube digestif et par une augmentation de la sécrétion de sucs digestifs et de la salive. Par conséquent, le nerf vague joue un rôle important dans l'axe intestin-cerveau en innervant le système digestif et le SNE. Par conséquent, un dysfonctionnement de celui-ci entraîne des problèmes digestifs et de transit. (93)

La communication bidirectionnelle intestin-cerveau est rendue possible par le nerf vague, par le biais de neurotransmetteurs, hormones et cytokines. Il y a 80% d'informations afférentes transmises du nerf vague au cerveau et 20% d'informations efférentes, transmises du cerveau au nerf vague, pour finalement arriver aux viscères.

Son rôle dans la régulation de la prise alimentaire a été mis en évidence par des techniques de vagotomie, résultant de sections chirurgicales de toutes les fibres afférentes du nerf vague. Cela a eu pour conséquence une diminution des effets anorexigènes des hormones intestinales comme CCK et PYY en postprandial. (94) De plus, d'autres travaux ont été menés par mesure de l'activité électro physiologique (patch-clamp), permettant de déterminer l'implication du nerf vague dans la transmission des informations de la viscérosensibilité chimique intestinale vers le SNC. Il en résulte que le nerf vague possède un rôle important et qu'il est loin d'être simplement un câble passif entre les viscères et le cerveau. En effet, il peut moduler lui-même les messages anorexigènes générés en périphérie par le système gastro-intestinal et donc modifier la réponse en regard du SNC. (95)

2-4 Centres de régulation de la prise alimentaire

La compréhension des mécanismes de régulation de l'appétit est un point clé pour aider aux développements de stratégies pour lutter contre les TCA. Elle s'effectue au travers de plusieurs signaux centraux et périphériques, comme les afférences nerveuses, hormones ou nutriments provenant du tractus gastro-intestinal, qui vont converger vers le cerveau pour en retour réguler notre comportement.

2-4-1 Régulation centrale

La régulation centrale de la prise alimentaire est assurée par de nombreuses structures et fonctions cérébrales, qui sont impliquées dans les traitements d'une part métabolique et d'autre part cognitif et émotionnel du comportement alimentaire. (**FIGURE 12**)

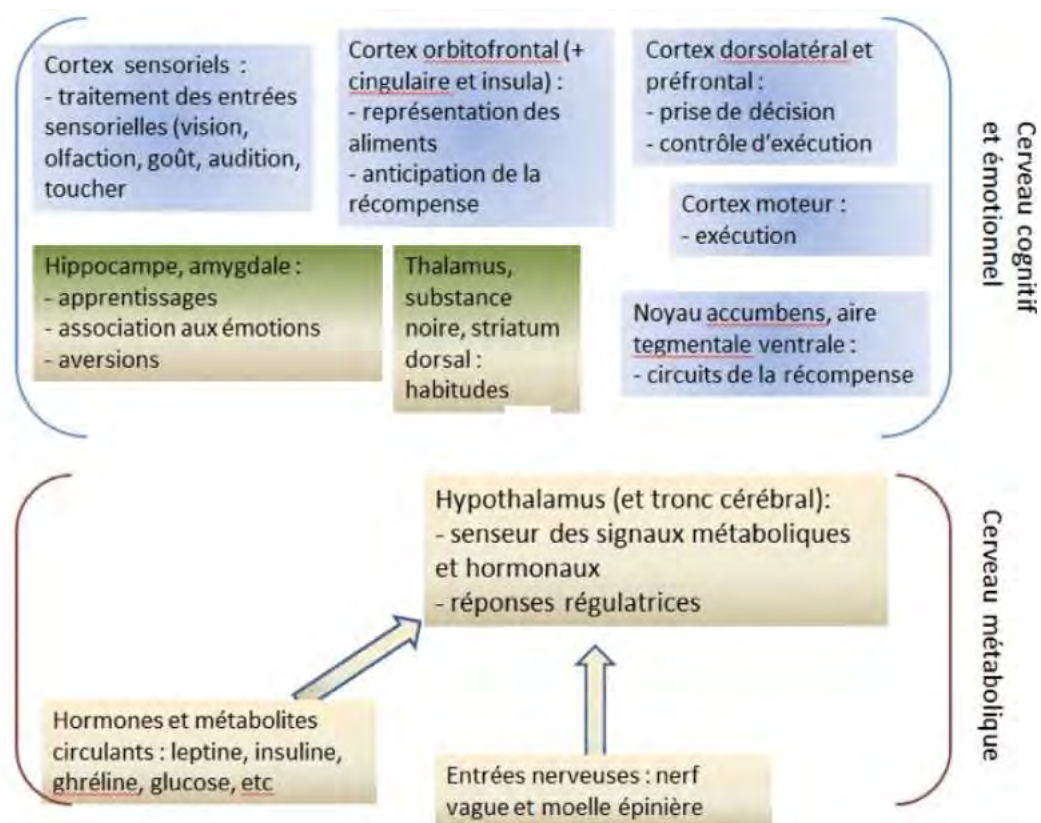


Figure 12 Représentation de la régulation centrale de la prise alimentaire au niveau métabolique, cognitif et émotionnel

Au niveau du cerveau métabolique, l'hypothalamus est le centre intégrateur et régulateur du métabolisme. Il est situé à la face ventrale de l'encéphale, sous le thalamus et au-dessus du tronc cérébral.

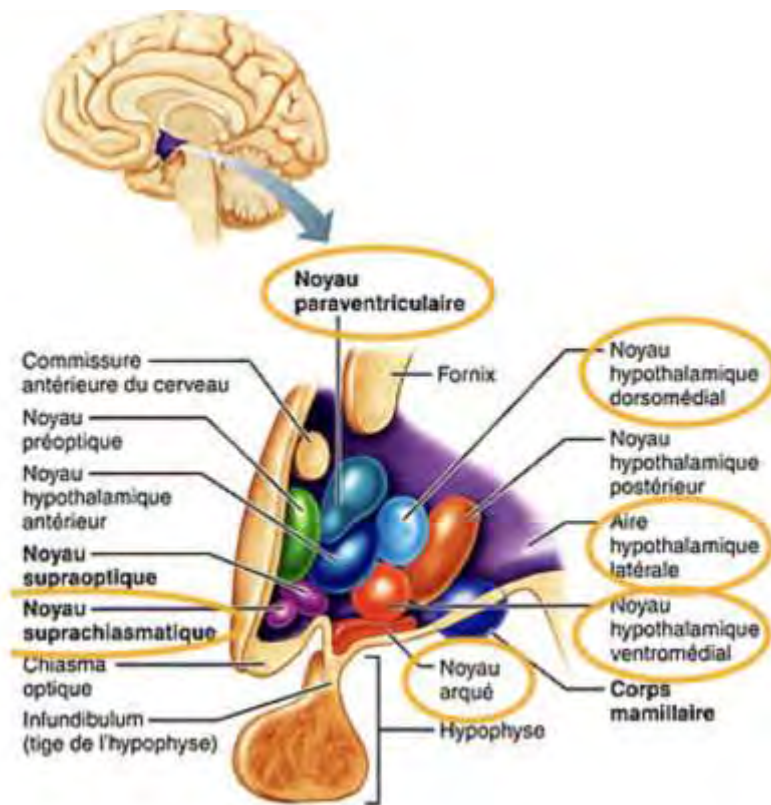


Figure 13

Coupe sagittale de l'encéphale montrant les noyaux hypothalamiques impliqués dans la physiologie du comportement alimentaire

Plusieurs noyaux hypothalamiques représentent des centres de régulation majeurs du comportement alimentaire et notamment le noyau arqué, situé à la base du cerveau, à proximité de l'éminence médiane (organe circumventriculaire caractérisé par une barrière hémato-encéphalique incomplète qui permet la diffusion de molécules circulantes dans le parenchyme cérébral).

Le noyau arqué comprend deux groupes de neurones engagés dans la régulation de la prise alimentaire qui vont envoyer des signaux orexigènes pour augmenter la sensation de faim, et des signaux anorexigènes qui vont diminuer cette sensation et de ce fait diminuer l'appétit.

Le premier groupe va envoyer des signaux orexigènes et est formé de neurones à neuropeptide Y (NPY) et de neurones *Agouti-Related Protein* (AgRP). La protéine AgRP est un antagoniste spécifique des récepteurs à la mélanocortine (POMC), inhibant un signal anorexigène. En effet, dans le deuxième groupe de neurones appartenant au noyau arqué, il va y avoir ceux envoyant des signaux anorexigènes donc les neurones à *pro-opiomélanocortine* (POMC) et *cocain and amphetamin related transcript* (CART). POMC est le précurseur de l'*alpha-mélanocyte-stimulating-hormone* (α -MSH) qui agit sur les récepteurs à mélanocortine, notamment le récepteur MC4R, permettant de réduire la prise alimentaire. (96) (97)

Le tronc cérébral joue aussi un rôle important dans la régulation centrale métabolique, en mettant en communication les signaux périphériques de la prise alimentaire avec les noyaux hypothalamiques. Cette communication est permise par un déficit de barrière hémato-encéphalique au niveau de l'*area postrema* (AP) du tronc cérébral ; puis c'est le noyau du tractus solitaire (NTS) qui va envoyer des projections vers l'hypothalamus et inversement, permettant de produire les informations d'origine vagale et sensorielle du tube digestif.

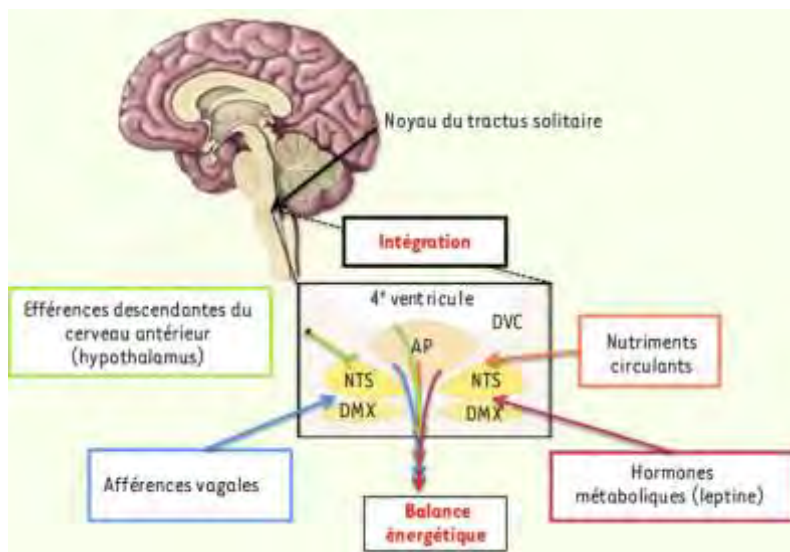


Figure 14

Le tronc cérébral avec l'area postrema (AP) comme passage des informations et le noyau du tractus solitaire (NTS), point de convergence des signaux.

Au niveau du cerveau cognitif et émotionnel, d'autres structures vont intervenir pour effectuer la prise de décision et commander les comportements comme le réalise le cortex moteur. Le cortex sensoriel va lui permettre le traitement des entrées sensorielles (vision, audition, olfaction, goût, toucher). Le cortex orbitofrontal va permettre une représentation des aliments et une anticipation de la récompense.

Des éléments du système limbique comme l'amygdale et l'hippocampe sont aussi impliqués dans l'apprentissage et l'association aux émotions ; le noyau accumbens (NA) et l'aire tegmentale ventrale (VTA) dans le circuit de la récompense par le biais de la dopamine qui est libérée lors de la consommation d'un aliment agréable et le thalamus avec le striatum dorsal dans les habitudes alimentaires. (96) (98)

2-4-2 Régulation périphérique

Le SNC va détecter une sensation de satiété ou de faim par le biais de différentes informations périphériques. Il va y avoir des signaux de régulation sensoriels, d'adiposité, du tractus gastro-intestinal à court terme et long terme, qui arrivent dès le début de la prise alimentaire, pendant la digestion, puis lors de la métabolisation des aliments.

Pour les signaux sensoriels, il va y avoir le goût de l'aliment, son odeur, son aspect et sa texture qui vont déterminer sa prise ou non. De plus, il va y avoir une association de chaque aliment corrélée avec une expérience positive ou négative antérieure ; c'est de l'adaptation anticipatoire.

Pour les signaux d'adiposité, il va y avoir la leptine, qui est une hormone protéique sécrétée par les adipocytes blancs, à l'inverse des autres hormones sécrétées par le système endocrinien. Sa sécrétion suit un rythme circadien et est permanente tout au long de la journée avec un taux bas dans la journée, qui induit la sensation de faim et un taux élevé en fin de soirée qui indique la satiété. Elle est libérée dans la circulation et sa concentration plasmatique est proportionnelle à la masse de graisse corporelle ; cette hormone est donc un marqueur de l'adiposité. Elle joue un rôle de signal anorexigène car lors de l'absorption d'aliments, elle va traverser la barrière hémato-encéphalique, se fixer sur ses récepteurs présents dans les neurones de l'hypothalamus. Cela va activer la sécrétion de peptides anorexigènes comme POMC et CART et inhiber la sécrétion de NPY et AgRP, contribuant à une réduction de prise alimentaire et à une augmentation de la dépense énergétique. L'insuline est une autre hormone protéique d'adiposité. Elle est sécrétée par les cellules β du pancréas en période postprandiale, puis rejoint le cerveau via la circulation sanguine. Elle est considérée comme marqueur d'adiposité car son taux à jeun est corrélé positivement avec la *masse* de graisse corporelle. Au niveau de l'hypothalamus, elle va se lier sur ses récepteurs présents dans les différents noyaux et comme la leptine, elle va transmettre un signal anorexigène en activant les neurones POMC et CART, et en inhibant NPY et AgRP. (99)

Pour les signaux du tractus gastro-intestinal, il va y avoir quatre peptides sécrétés, dont trois anorexigènes et un orexigène.

Pour le signal orexigène, il y aura seulement la ghréline qui est sécrétée par les cellules endocrines dans le *fundus* de l'estomac et qui a besoin d'être acylée sur sa chaîne peptique pour pouvoir être activée et aller rejoindre ses récepteurs présents sur de nombreux organes, dont l'hypothalamus, dans les neurones du noyau arqué. Elle exerce plusieurs actions dont l'homéostasie du glucose, la motilité de l'intestin, la fonction cardio-vasculaire, l'immunité, l'inflammation et la sécrétion exocrine du pancréas. Les niveaux circulants de la ghréline vont augmenter avant un repas et diminuer après. Elle va stimuler la synthèse des neurones NPY et AgRP qui permettra d'augmenter la prise alimentaire. (100)

Les peptides anorexigènes, au nombre de trois, sont sécrétés par l'intestin grêle en réponse à une arrivée de macronutriments et vont diminuer la prise alimentaire.

Il va y avoir la cholescytokinine (CCK), qui est synthétisée dans le duodénum et le jéjunum et qui est rapidement libérée dans la circulation après l'ingestion d'aliments riches en protéines et en lipides. Elle agit sur les récepteurs du nerf vague, provoquant une diminution des sécrétions par le SNC des signaux orexigènes. Il va y avoir un retard de la vidange gastrique par la contraction de la vésicule biliaire et une sécrétion d'enzymes pancréatiques qui entraîne une réduction de la taille des repas et de sa durée. La CCK possède une demi-vie très brève de 1 à 2 minutes, faisant d'elle un modulateur à très court terme de l'appétit. (101)

On retrouve aussi le glucagon-like-peptide-1 (GLP-1), incrétine issue du pro-glucagon, provenant de l'iléon, du colon et des cellules β du pancréas lors d'ingestion de nourriture. Il va stimuler la production d'insuline (hormone hypoglycémiante) et diminuer la sécrétion de glucagon (hormone hyperglycémiante). (102)

Enfin, le peptide YY (PYY) est une hormone intestinale qui est essentiellement concentré au niveau du colon et du rectum. Il est libéré dans la circulation sanguine en période postprandiale dès 15 minutes, pour atteindre sa concentration maximale au bout de 90 minutes et rester actif pendant 6 heures. Son niveau de libération est proportionnellement corrélé au nombre de calories ingérées. Son action au niveau des récepteurs présents dans le noyau arqué va inhiber la sécrétion de NPY et entraîner une réduction de la prise alimentaire. (103)

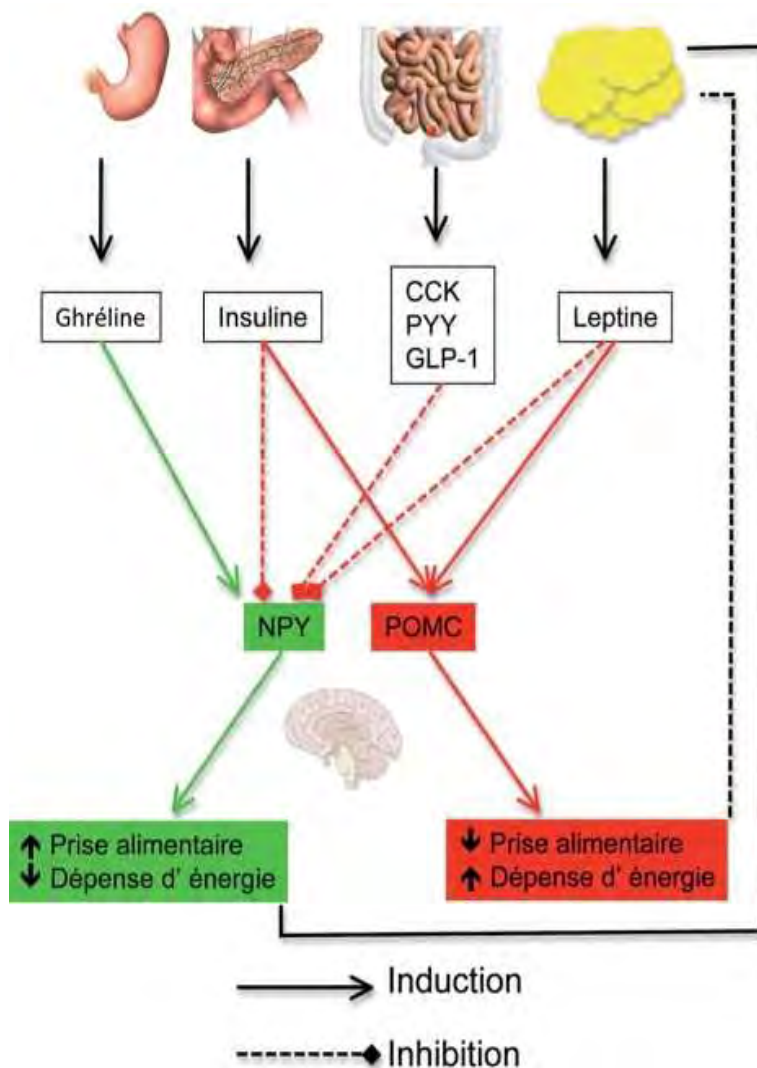


Figure 15

Neurobiologie de la prise alimentaire avec la régulation centrale et périphérique

2-5 Émergence d'une composante biologique importante dans les TCA

La meilleure compréhension de l'axe intestin-cerveau permet un changement d'approche de la pathologie des TCA, avec une prise en charge plus complète, qui intègre la composante biologique, en plus des approches psychiatriques et environnementales déjà ancrées.

Cette compréhension est due aux apports de ces dernières années dans le domaine des neurosciences, dans les recherches sur des modèles animaux et lors de recherches cliniques transversales descriptives. Les différentes pistes en cours étudiées dans le domaine des TCA sont donc axées sur la recherche de nouveaux mécanismes biologiques et causes génétiques.

2-5-1 L'héritabilité

Pour la composante génétique, les analyses réalisées dans les différents TCA avec les avancées technologiques récentes de génotypage, séquençages à haut débit et études d'association pangénomique (GWAS), ont permis d'identifier une hérédité des TCA et des voies biologiques impliquées dans la genèse de ces troubles. Les études épidémiologiques ont mis en évidence une héritabilité d'environ 70% dans l'AN et 60% dans la BN, suggérant une vulnérabilité aux TCA qui se déclenche ou non selon d'autres facteurs environnementaux, sociaux et familiaux. (104) Cependant, ces études ont des limites de taille d'échantillon pour pouvoir être extrapolables à grande échelle. Pour permettre d'étendre ces résultats à l'échelle du génome, les efforts de recherches doivent à l'avenir se focaliser sur un recrutement de grandes cohortes cas-témoins.

Une étude réalisée en 2017 a permis d'étudier l'interaction complexe entre la personnalité, les expériences de la vie, les facteurs environnementaux, les marques épigénétiques et la prédisposition génétique au développement des TCA. Elle permet une vue simplifiée de l'interaction de la génétique potentielle des TCA et des autres facteurs, pour permettre de stimuler d'autres études évolutives sur les gènes sous-jacents et de créer de nouvelles approches thérapeutiques. (105) Ces différents séquençages permettent de développer une médecine « personnalisée », avec l'apparition de la notion de « génomique nutritionnelle ». (106) Pour pouvoir intégrer la composante biologique dans les TCA, il est important de comprendre que l'anorexie, la boulimie et l'hyperphagie sont des troubles qui ont une prise en charge qui diffère et qui vont nécessiter des ajustements biologiques adaptés et individualisés au cas par cas.

2-5-2 Les polymorphismes génétiques

Une étude a permis d'identifier huit régions génétiques fortement associées à l'AM. Parmi ces régions, des gènes qui contrôlent le risque de dépression, de développer des troubles obsessionnels compulsifs ou des spécificités anthropométriques, mais aussi impliqués dans le métabolisme énergétique (résistance à l'insuline, activité physique, diabète de type 2, métabolisme du cholestérol). (107) Ainsi les personnes anorexiques possèderaient un métabolisme qui les rendraient moins susceptibles au DT2 ou à l'obésité et plus enclines à l'activité physique. Ces huit gènes sont répartis sur les chromosomes 1,2,3,5, 10 et 11. (105)

2-5-3 Les facteurs épigénétiques

D'autres recherches portant sur l'implication des facteurs épigénétiques, montrent que des événements traumatiques peuvent modifier l'expression de divers gènes, dont certains contrôlent le développement du cerveau.(104) Par exemple, dans l'AM, un pourcentage significativement plus élevé du promoteur méthylé des gènes DAT1 et DRD2 a été observé en comparaison à des sujets témoins non malades. Ces méthylations étaient associées à des modifications d'expression des gènes impliqués dans le système dopaminergique. (108)

2-5-4 La dysbiose intestinale et l'inflammation

Une autre piste est aussi explorée récemment par les chercheurs : le microbiote et la dysbiose intestinale. En effet, des recherches ont montré que la carence alimentaire provoque une dysbiose intestinale et que cette dysbiose participe à des TCA ou du moins, à l'établissement du cercle vicieux, au vu des effets produits sur les neurotransmetteurs. (107) Par exemple, une bactérie (Bacteroidetes) est en sous-représentation dans le microbiote des personnes anorexiques et sa quantité revient à la normale quand le poids est restauré. La dysbiose va augmenter la perméabilité intestinale et par conséquent favoriser le passage de molécules étrangères dans le flux sanguin et lymphatique. Cette perte d'étanchéité intestinale va déclencher un phénomène inflammatoire. Cette inflammation gastro-intestinale perturbe le système nerveux avec une modification de la sécrétion des neurotransmetteurs tels que la dopamine et la sérotonine. Or, un dysfonctionnement du système sérotoninergique (dû à une malabsorption du tryptophane) engendre une irritabilité, de l'impatience et des épisodes de frénésie alimentaire (du sucré, souvent en fin de journée) chez les patients atteints de boulimie et d'hyperphagie. Le déficit en dopamine (en raison de la malabsorption de L-Tyrosine qui est son précurseur) peut entraîner des crampes et des modifications sur la régulation de la satiété. (109)

La dysbiose intestinale peut aussi participer à un défaut de détection bactérienne par le récepteur neuronal Nod2. En effet, ce mécanisme a été détecté dans la régulation biologique du comportement alimentaire avec l'implication d'un membre de la famille des PRR (Pattern Recognition Receptor pour récepteur de reconnaissance de motifs moléculaires, reconnaissant des signaux de danger pathogène ou lésionnel), le récepteur NOD2 présent dans les neurones du cerveau (dont l'hypothalamus), qui peut détecter

directement un composant de la paroi cellulaire bactérienne, appelé muropeptide (MDP). Chez la souris, une étude a découvert que le peptidoglycane bactérien joue un rôle majeur dans la médiation de la communication intestin-cerveau via le récepteur Nod2. L'ablation du gène Nod2 seulement dans les neurones hypothalamiques à l'aide de l'injection locale d'un virus, a entraîné une prise de poids chez les souris âgées. De plus, ce traitement a modifié le contrôle de la température corporelle.

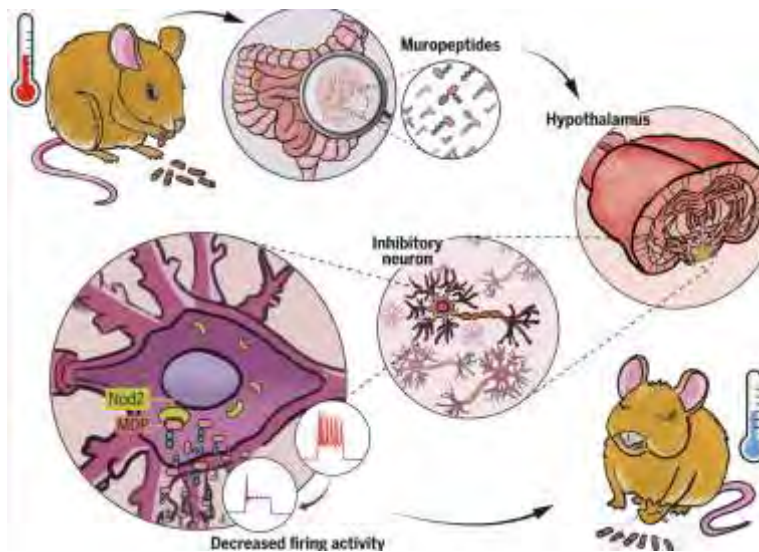


Figure 16 Contrôle métabolique via axe intestin-cerveau et implication de muropeptides intestinales et du récepteur Nod2 neuronal

La consommation alimentaire induit une expansion du microbiote intestinal qui est suivie d'une augmentation de la libération de muropeptides par les bactéries intestinales. Les muropeptides dérivés du peptidoglycane atteignent le cerveau et modifient l'activité d'un sous-ensemble de neurones cérébraux qui expriment Nod2. L'activation

de Nod2 dans les neurones inhibiteurs hypothalamiques est essentielle pour réguler la satiété et la température corporelle (**FIGURE 16**). Les résultats de cette étude concluent à un rapport direct entre l'activité bactérienne de l'intestin et le fonctionnement de certains neurones cérébraux impactant des fonctions comme l'alimentation ou la régulation de la température. (113)

2-5-5 Dysfonctionnement du système de récompense

Les dérégulations des neurotransmetteurs (sérotonine, dopamine) entraînent une perturbation du système de récompense (régulée par la dopamine essentiellement). Ce système occupe un rôle central dans les phénomènes d'addiction et est partie prenante dans l'élaboration de réponses émotionnelles et la motivation. Des études suggèrent une altération du fonctionnement dopaminergique dans l'AM, marquée par une diminution des métabolites de la dopamine dans le liquide céphalo rachidien des patientes atteintes d'AM et dénutries.

(110) La voie opioïde est une autre voie qui rentre en jeu dans le circuit de la récompense et des TCA. Une anomalie de cette voie peut provoquer une « dépendance au jeûne » et une augmentation de la sécrétion des opioïdes endogènes dans le liquide céphalorachidien en situation de famine. L'augmentation de l'activité endogène opioïde dans le SNC des patientes atteintes d'AM s'accompagne d'une libération accrue de dopamine. (111)(112) Les études sont donc encore controversées à ce jour.

2-5-6 La production de protéines bactériennes par les Entérobactéries du microbiote

La modification de l'axe physiologique microbiote-intestin-cerveau se voit être une piste thérapeutique intéressante qui sera différente selon le trouble qui est pris en charge.

Par exemple, dans la boulimie, le but sera de moduler différents métabolites pour augmenter la sensation de la satiété et pour diminuer la prise alimentaire alors que ce but sera inverse dans l'anorexie où il faudra au contraire diminuer cette sensation de satiété pour augmenter la prise alimentaire. (114)

La piste stratégique d'une prise en charge par maniement de protéines modulatrices sur cet axe, a été étudiée par des scientifiques, dans l'idée de rajouter un axe de traitement à la prise en charge complexe déjà établie. Cette piste est prometteuse car elle est documentée par de nombreuses études et touche encore un domaine inexploré dans les TCA, domaine qui a fait de nombreuses preuves dans d'autres pathologies, à savoir la transplantation du microbiote fécal (TMF), indiquée dans la l'infection récidivante à *Clostridium difficile* de la rectocolite hémorragique. (115)

La notion de « deuxième cerveau » qui qualifiait jusqu'à présent le système nerveux entérique se voit aussi étendue au microbiote ; il paraît donc intéressant de le choisir comme centre de recherche pour observer les différences entre des sujets atteints de TCA et des sujets sains. La découverte d'une protéine bactérienne produite par les entérobactéries du microbiote qui présente un mimétisme moléculaire avec α -MSH, (neuropeptide anorexigène signal de la satiété au niveau de l'hypothalamus) a encore plus accentué son implication dans les TCA, où pour la première fois, une protéine modulatrice de la satiété a été identifiée et peut être étudiée dans le but de pouvoir modifier le signal de satiété entre le microbiote et le cerveau.

3- MODULATION DE L'AXE «MICROBIOTE-INTESTIN-CERVEAU » PAR LA PROTEINE ClpB

3-1 Découverte et identité

Jusqu'à il y a quelques années, les recherches dans le domaine des TCA n'impliquaient que le cerveau et les causes cognitives de ces troubles. Mais depuis que le lien a été établi entre le microbiote, l'axe intestin-cerveau et son impact sur le comportement alimentaire, des travaux ont mis en lumière une production de protéines bactériennes pouvant influencer les voies de la satiété et ont permis d'en étudier le mécanisme. L'étude des produits de sécrétion par le microbiote, actuellement en expansion par ses perspectives thérapeutiques dans les TCA, n'a commencé qu'à partir des années 80. Puis ce domaine de recherche a particulièrement intéressé le professeur Serguei Fétisov, chercheur au sein de l'Inserm au CHU de Rouen, ainsi que ses collaborateurs de l'unité 1073 « Nutrition, inflammation et dysfonctionnement axe intestin-cerveau ».

En 2002, il publie avec ses collaborateurs une étude sur la présence d'autoanticorps dirigés contre des neuropeptides impliqués dans les voies de régulation de la faim chez des patients atteints de TCA. (116) Après analyse, ils ont découvert que ces autoanticorps sont dirigés contre α -MSH, qui est une hormone indiquant la satiété, synthétisée par le cerveau par des neurones, quand eux-mêmes sont activés par des hormones sécrétées par l'intestin.

A partir de cette découverte, il va rechercher l'antigène reconnu par ces autoanticorps sur la base du concept de biomimétisme, mis en évidence par bio-informatique. Il découvre une analogie de séquence d'acides aminés entre α -MSH et une protéine bactérienne. Toutes ces étapes ont permis d'établir la régulation possible de la prise alimentaire par le microbiote.

(117)

Il faudra attendre 2014 pour que la découverte de la protéine bactérienne synthétisée par *Escherichia coli* (E.coli) se produise : la protéine ClpB (Caseinolytic peptidase B). De cette découverte prometteuse, se fondera la société « TargEDys » (Targeting Eating Dysfunctions), dirigée par le Dr.Gregory Lambert, au sein de l'UMR 1073 à Rouen. Sa création a pour but de mieux comprendre les mécanismes qui entrent en jeu dans les régulations de la prise alimentaire et le microbiote, permettant d'élaborer des stratégies thérapeutiques adjuvantes à la prise en charge actuelle des TCA.

3-1-1 Carte d'identité d'*Escherichia coli*

E.coli a été identifié en 1885 par Theodor Escherich, pédiatre et bactériologiste austro-allemand. Parmi toute la population de bactéries qui colonisent le tractus gastro-intestinal de chaque individu, *E.coli* est la plus importante des bactéries anaérobies facultatives. (118) On peut aussi la retrouver au niveau des muqueuses. Son réservoir naturel est l'Homme et tous les animaux à sang chaud. C'est une bactérie qui appartient à la famille des *Enterobacteriaceae*, à Gram négatif en forme de bâtonnet allongé de 2 um, qui prend possession du tractus digestif dans les premières heures ou journées suivant l'accouchement. C'est une bactérie majoritairement commensale, qui peut dans certaines situations devenir pathogène, et provoquer des infections urinaires et nosocomiales, des diarrhées, ainsi que des cholécystites. (119)

E.Coli est à ce jour l'organisme vivant le plus étudié du fait de l'ancienneté de sa découverte et de sa culture aisée, avec une division cellulaire s'effectuant toutes les 27 minutes dans un milieu de culture in vitro riche à 37° en présence ou en absence d'oxygène. (120) Son génome, entièrement séquencé en 1997, comprend 4,6 millions de paires de bases qui codent pour environ 4 200 protéines. (121)

Elle est essentielle au bon fonctionnement de l'organisme car elle est capable de métaboliser les protéines (bactérie protéolytique), ainsi que de métaboliser les carbohydrates (bactérie saccharolytique). Elle permet aussi de protéger l'organisme contre la multiplication d'autres bactéries pathogènes.

Cette bactérie est largement utilisée dans les laboratoires car elle permet d'être un support en génie génétique pour recevoir des gènes humains ou d'autres espèces, et de créer des ADN recombinants par transgénèse. Cela a permis de, synthétiser l'hormone hypophysaire de croissance sans risque de contamination virale, l'insuline, les facteurs de coagulation nécessaires aux hémophiles, les interférons, et les vaccins contre l'hépatite B. (122)

3-1-2 Effet des protéines de E.coli sur la régulation alimentaire

La composition du microbiote est souvent associée au phénotype métabolique de l'hôte. Cependant, peu de données avaient rapporté l'influence des bactéries commensales sur le comportement alimentaire de l'hôte.

Cette découverte s'est produite après une étude *in vitro*, basée sur la cinétique de croissance de la bactérie commensale *E. coli* en phase exponentielle et stationnaire et son influence sur les voies de la satiété, impliquant notamment l'hormone PYY et GLP1.

La phase de croissance exponentielle est la période où le taux de croissance de *E.coli* atteint un maximum avec un temps minimal de doublement des bactéries (dure 20 minutes). La phase de croissance stationnaire est la période où le taux de croissance devient nul ; les bactéries qui se multiplient compensent celles qui meurent (dure 5 heures).

Un apport régulier de nutriments stabilise la croissance exponentielle des bactéries, avec une phase stationnaire qui survient 20 minutes après le dernier apport; phase où la protéine sécrétée par *E.coli* est produite en plus grande concentration (**FIGURE 17**)

Un repas peut donc impacter l'expression des protéines bactériennes. (123)(124)

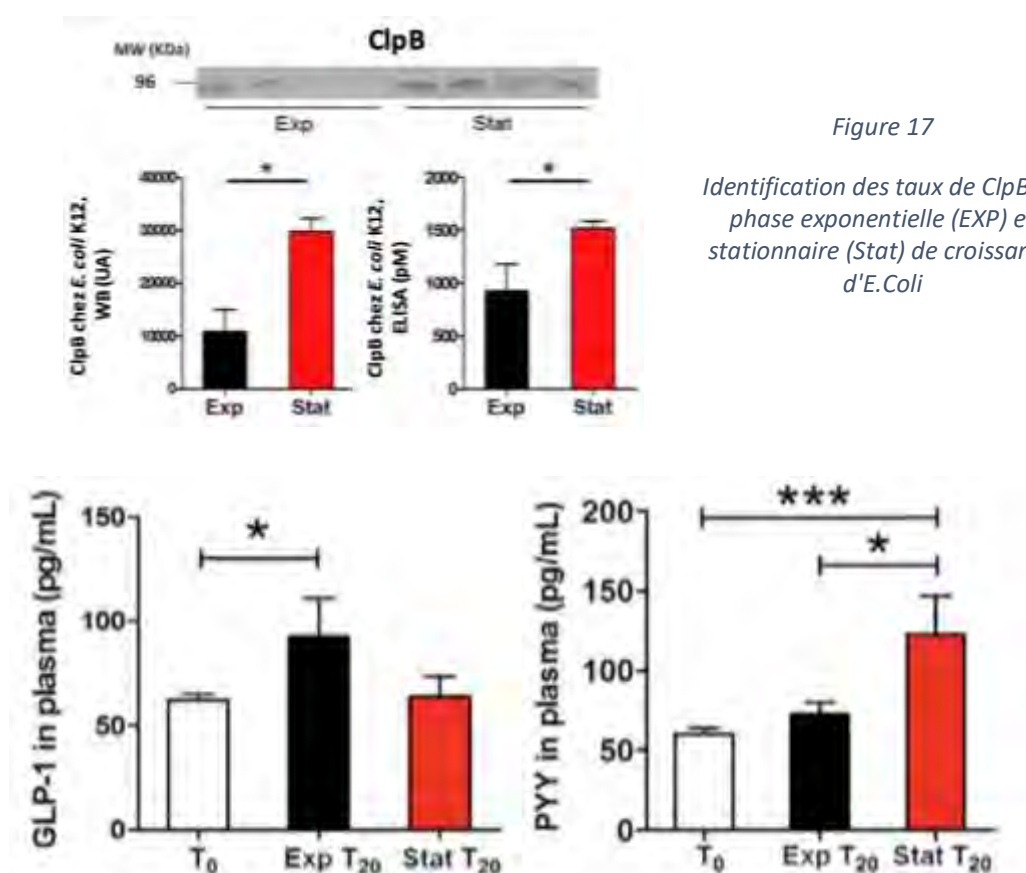


Figure 17

Identification des taux de ClpB en phase exponentielle (EXP) et stationnaire (STAT) de croissance d'E.Coli

Figure 17 Effets d'une perfusion colique de protéines issues de croissance EXP et STAT d'E.coli sur la sécrétion de PYY chez le rat

Le bol alimentaire en relation avec le microbiote peut activer directement le colon au niveau de cellules intestinales, qui une fois activées, entraînent la libération d'hormones satiétogènes comme PYY ou GLP1. Ces hormones vont se retrouver dans la circulation sanguine et vont activer des zones du SNC au sein de l'hypothalamus et activer la satiété.

Pour comprendre davantage le mécanisme local des protéines bactériennes sur le colon, Fetissov et ses collaborateurs ont réalisé une autre étude *in vivo* où ils ont réalisé des injections intrapéritonéales deux fois par jour des protéines sécrétées par E.coli chez des rats. Le résultat montre que 20 minutes après l'injection intra colique de protéines en phase exponentielle, il y a une augmentation significative du taux de GLP1 au niveau sanguin (hormone satiétogène). Alors que 20 minutes après l'injection de protéines en phase stationnaire il y a une augmentation significative au niveau plasmatique (sanguin) de l'hormone satiétogène PYY (**FIGURE 17**). (125)

Ces données permettent donc de confirmer l'implication du microbiote dans l'induction de la satiété chez un individu en postprandial et une action différenciée des protéines bactériennes en fonction des phases de croissance des bactéries productrices, liées à un apport (phase de croissance) ou non (phase stationnaire) de nourriture.(126) Donc, ces données montrent que les protéines bactériennes produites après la croissance des bactéries peuvent signaler la fin de repas. Par conséquent, l'exposition répétée aux protéines d'E.coli pourrait influencer le schéma de la prise alimentaire (fréquence, quantité) à long terme.

3-1-3 Carte d'identité de ClpB

Après avoir montré que des protéines sécrétées par E. coli sont à l'origine d'une régulation du comportement alimentaire par fluctuation de PYY et de GLP-1 plasmatique, la question était de comprendre le mécanisme moléculaire permettant d'activer les voies satiétogènes. Fetissov et ses collaborateurs ont donc cherché des protéines bactériennes mimétiques d'hormones mélanocortinergiques α -MSH (anorexigènes), en réalisant une étude protéomique sur les différentes protéines sécrétées par E. coli. Ils ont pu identifier une similarité de fragment de séquence entre α -MSH et une protéine identifiée comme « Caseonilytic protease B analogue », dite ClpB.

ClpB est une protéine bactérienne chaperonne de 96 kDa qui est sécrétée par des entérobactéries comme *E.coli* et *Hafnia alvei*, autre bactérie commensale du tractus gastro-intestinal humain non pathogène, utilisée comme ferment lactique ou comme probiotique.

(127) Le rôle de ClpB est de permettre aux protéines en cours de synthèse de prendre leur forme dans l'espace avec un repliement tridimensionnel adéquat. (128)

La similitude structurelle entre α -MSH et ClpB se retrouve sur 14 acides aminés impliqués dans l'activation des récepteurs à la mélanocortine. Cet épitope similaire est situé entre les deux hélices principales de la molécule, épitope en contact avec le récepteur (**figure 18**)

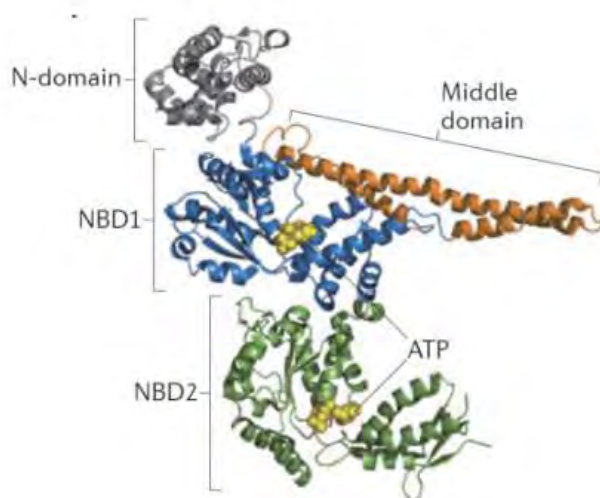


Figure 18 Structure de la protéine ClpB

Des études menées sur ClpB suite à sa découverte ont montré qu'elle peut se retrouver dans la circulation sanguine et avoir une concentration plasmatique variable en fonction des pathologies. Par conséquent, elle va pouvoir aller agir au niveau du système nerveux central pour aller activer les voies anorexigènes par mimétisme moléculaire. (124)

De plus, il a été découvert que ClpB possède une action indirecte sur la voie de satiété avec une production d'anticorps qui permet une réaction croisée avec α -msh. Ces auto-anticorps ont un rôle de protection qui leur permet d'augmenter l'effet d' α -msh par formation de complexes immuns (CI) et d'activer le récepteur MC4 (mélanocortine). Ce mécanisme est original car les anticorps sont plus souvent neutralisants que protecteurs. Ici le côté protecteur permettrait de participer à la physiopathologie de l'AM. Ces CI peuvent servir à protéger l'hormone peptidique de la dégradation par les peptidases plasmatiques.

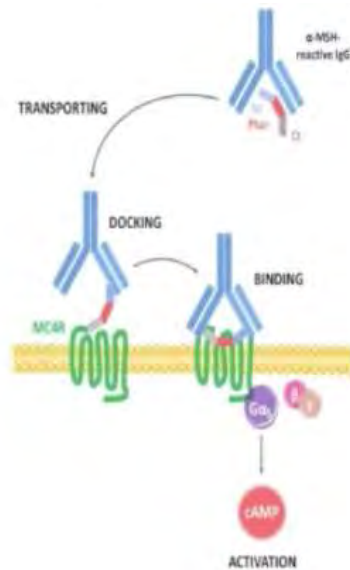


Figure 19

mécanisme indirecte de ClpB avec production d'auto anticorps protecteurs de alpha-MSH par création de complexes immuns

Après cette découverte, des études se sont penchées sur l'action de ces auto-anticorps chez les personnes obèses et/ou hyperphagiques. Il en résulte que ces complexes immuns se fixent de façon différente entre sujets contrôles et obèses, avec une diminution du nombre de liaisons sur les récepteurs par diminution d'affinité de la liaison, engendrant une diminution de l'activation de MC4, des voies mélanocorticonergiques et donc une diminution des signaux de satiété. (124)

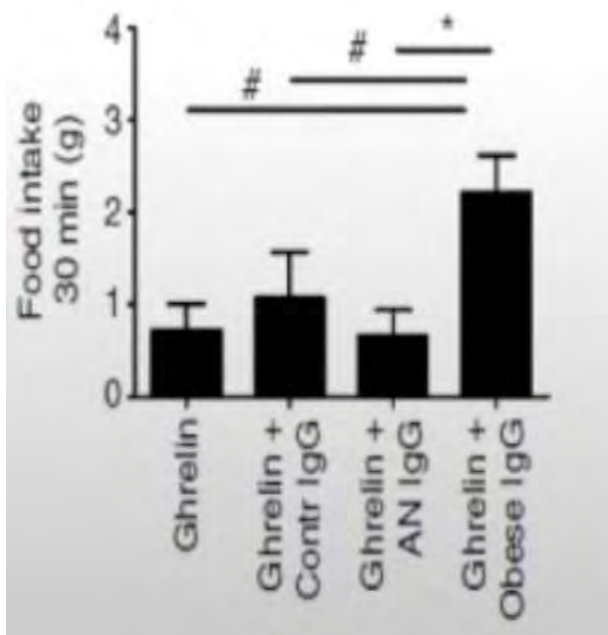


Figure 20

Impact des anticorps présents chez des sujets contrôles, anorexiques et obèses sur la régulation de l'appétit

La **FIGURE 20** permet de montrer l'effet protecteur des anticorps de la ghréline chez la personne obèse. La prise alimentaire, qui se voit stimulée par la ghréline, est presque doublée chez la personne obèse et diminuée chez la personne AM par rapport au contrôle. (129) Ce mécanisme « protecteur » pourrait donc être similaire à celui des Auto-anticorps anti ClpB dans un modèle d'AM.

→ La sécrétion de la protéine bactérienne chaperonne ClpB synthétisée par *E. coli*, permet de modifier les voies de la satiété par deux moyens différents identifiés à ce jour. Il va y avoir son mimétisme moléculaire avec le neuropeptide de la satiété α -MSH, qui lui permet d'activer des récepteurs aux mélanocortines en périphérie au niveau des cellules entéro-endocrines par sécrétion de GLP-1 et PYY, mais aussi au niveau central, par le biais de l'hypothalamus.

Il y a aussi l'immunisation croisée avec α -MSH que génère ClpB par la production des immunoglobulines, qui vont aller modifier la liaison hormone-récepteur de diverses manières, en fonction de leur taux et de leur affinité.

En effet, les anticorps pathogènes anti-ClpB à réaction croisée α -MSH peuvent jouer un rôle clé dans la physiopathologie des symptômes de base des TCA en formant un complexe immun avec α -MSH, qui améliore l'activation du récepteur MC4 à la fois dans l'AM et la BN. Dans la BN, il peut y avoir les auto-anticorps protecteurs (période de restriction alimentaire comme dans l'AM) et des auto-anticorps destructeurs (quand il y a une quantité importante d'anticorps anti-ClpB), qui vont neutraliser ClpB et bloquer son effet direct de satiété dans l'intestin, déclenchant un épisode boulimique.

Chez les patients hyperphagiques, les complexes immuns sont moindres car la liaison entre auto-anticorps et α -MSH est plus faible donc peu d'activation des récepteurs MC4 et peu de stimulation des signaux de satiété (GLP-1 et PYY).(130)

3-2 Études de ClpB dans un modèle animal

Pour permettre de confirmer l'implication de la protéine ClpB dans les TCA, des études ont été réalisées sur des modèles murins.

3-2-1 Modifications des entérobactéries et de la protéine ClpB au cours d'un modèle de restriction alimentaire chez la souris

Pour réaliser l'étude, ils ont séparé les souris en trois groupes, avec le groupe des souris soumises au protocole ABA (Activity Based Anorexia) , le groupe LFA (Limited Food Access) et le groupe contrôle. Après une restriction de nourriture sur une dizaine de jours dans le groupe ABA et LFA , la concentration plasmatique de ClpB a été analysée dans chaque groupe, ainsi que la quantité l'ADN d'*Enterobacteriaceae* dans le contenu colique.

Il en résulte une perte de poids corporel attendue chez les souris ABA et LFA ($p < 0,05$) , avec une perméabilité colique augmentée et une concentration plasmatique de la protéine ClpB augmentée, qui est corrélée à une augmentation de l'expression des *Enterobacteriaceae* dans leur fèces par rapport au groupe de souris contrôle ($p < 0,01$).

Les résultats de cette étude ont permis de confirmer la présence augmentée de ClpB dans un modèle d'anorexie expérimentale et de percevoir les facteurs de cette augmentation avec la perméabilité intestinale, la multiplication des *Enterobacteriaceae* et la synthèse de ClpB lors de leur phase stationnaire de croissance. (131) (132)

Cependant, d'autres études viennent controverser ces résultats, où une autre étude a montré une diminution de la perméabilité de l'intestin grêle chez les patients atteints d'AM. (133) Par manque d'informations et de corrélations, d'autres recherches sont en cours sur les paramètres physiologiques caractéristiques de l'AM, dont la perméabilité intestinale chez une cohorte composée de 17 patientes atteintes d'AM et de 34 volontaires sains (cohorte PIANO), qui est actuellement en cours.

3-2-2 Effet satiétogène de ClpB dans les TCA

La réalisation de cette étude sur des souris a pour but de confirmer *in vivo* l'effet anorexigène de la protéine ClpB, protéine mimétique de l' α -MSH, par mesure de la masse corporelle, de la prise alimentaire et de la production d'anticorps anti-ClpB dans différents groupes expérimentaux. (134)

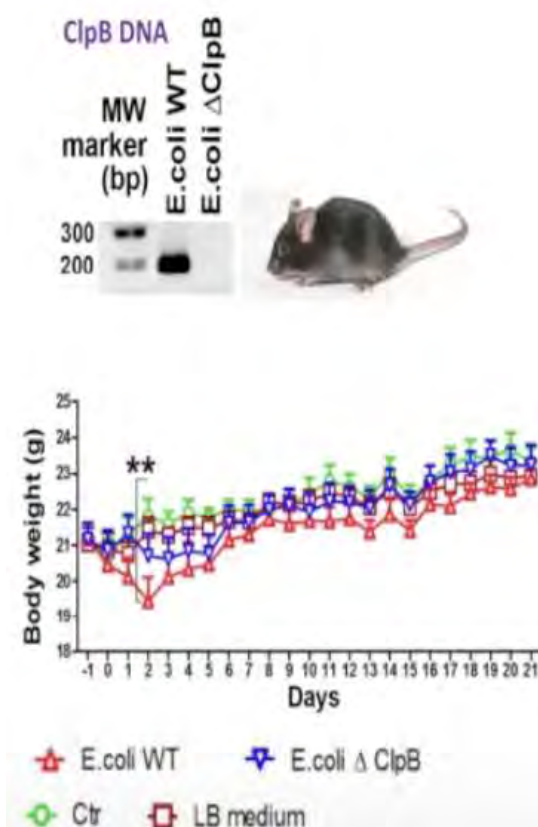


Figure 21 Impact de ClpB sur le poids en fonction des jours passés après gavage .

Pour ce faire, ils ont séparé des souris en deux groupes en administrant dans le premier groupe E. coli mutée, ne produisant pas de ClpB (bleu). Le deuxième groupe a reçu E. coli non modifiée, produisant ClpB (WT, rouge). Il en résulte que les souris recevant E. coli non mutées vont avoir un poids inférieur à celles recevant E coli déficiente en ClpB.

La production d'anticorps anti-ClpB est très stimulée et ces anticorps se retrouvent dans le plasma en grande quantité pour les souris WT, dont une partie ont été adsorbés (réaction croisée avec α -MSH pour former un complexe immun et activer le récepteur MC4). On peut donc observer une production d'anticorps anti-ClpB très stimulée dans le plasma des souris non mutées, dont une grande partie réalise une réaction croisée avec α -MSH pour augmenter l'effet satiétogène.(134) **FIGURE 22**

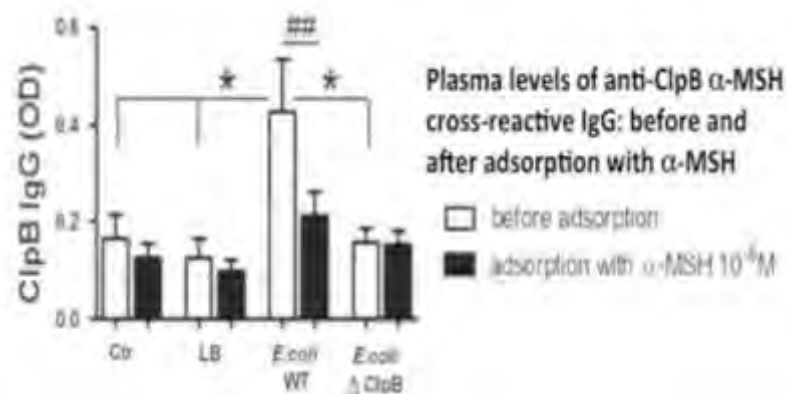


Figure 22 taux plasmatique d'anticorps anti-ClpB : avant et après adsorption avec alpha-MSH

Ces résultats confortent et confirment le rôle de la protéine ClpB dans son implication au sein de l'axe microbiote-intestin-cerveau, en exerçant un effet inhibiteur limité et à court terme sur la prise alimentaire. Il est à noter que les effets ont été mesurés sur de courtes périodes (21 jours) pour l'étude sur la masse corporelle (**FIGURE 21**) où le poids entre souris mutées et non mutées tend à se rejoindre après ces quelques jours. De plus, la valeur significative a été prise au 2ème jour de l'étude, montrant l'effet rapide mais non stable dans le temps.

Les études *in vivo* sur les modèles animaux sont concluantes et permettent de pouvoir réaliser des études sur des Hommes, dans un but thérapeutique, dans le domaine des TCA.

3-3 Étude de ClpB chez des patients

Pour envisager de futures perspectives thérapeutiques dans les TCA par le biais de l'axe microbiote-intestin-cerveau, une analyse de données sur des patients, valide une implication probable de la protéine ClpB dans les TCA chez l'Homme. (135)

3-3-1 Présentation

La protéine ClpB induit la production d'anticorps qui vont réagir avec α -MSH. En situation de stress, il y a une production augmentée des entérobactéries qui produisent ClpB. Il se pourrait alors que ClpB soit produite en réponse à la diète restrictive de l'hôte. Pour savoir si la protéine bactérienne présente peut être impliquée dans les TCA, les scientifiques ont réalisé une étude pour examiner la présence plasmatique chez l'Homme de cette protéine, à la fois chez des témoins contrôles (sujets sains), et chez des patients souffrant de TCA.

3-3-2 Méthode et matériels

Les concentrations plasmatiques de ClpB ont été mesurées dans des sous-groupes de sujets malades de sexe féminin souffrant d'anorexie mentale, de boulimie nerveuse et d'hyperphagie boulimique et ont été comparées aux concentrations plasmatiques de sujets sains féminins. Les patientes atteintes de TCA ont été caractérisées par l'échelle EDI-2 (**ANNEXES 4**), test permettant d'évaluer les attitudes et comportements liés aux conduites alimentaires. L'étude se déroule dans un hôpital.

- Participants :

	Sujets sains	Anorexie mentale	Boulimie nerveuse	Hyperphagie compulsive
IMC (kg m-2)	22,6 +/- 0,8	15 +/- 0,4	22 +/- 0,8	31,7 +/- 2,2
Échantillon (n)	29	24	29	13
Age (Années)	24,6 +/- 1,7	19,3 +/- 1,1	21,6 +/- 1,2	27,8 +/- 2,9

- Protocole :

Le premier jour d'hospitalisation permet d'enregistrer les données issues du test EDI-2 (« Eating Disorder Inventory ») et d'obtenir une valeur prédictive des troubles de l'alimentation chez ces patientes. De plus, des échantillons sanguins sont prélevés. Les jours suivants, plusieurs tests psychologiques sont effectués chez les patientes comme le « *Montgomery-Asberg Depression Rating Scale* » (MADRS), qui évalue la sévérité de la dépression dans un questionnaire de 10 éléments.

La détection de ClpB plasmatique circulant se fait par « immunoassay », qui est une technique d'immuno-dosage, destinée à détecter une protéine dans un liquide biologique, comme ici le sérum des sujets sains et celui des patients.

Ces données ont été analysées par Le test de « *Wilcoxon-Mann-Whitney* » avec un seuil alpha de 0,05. C'est un test statistique non paramétrique de comparaison de moyenne entre deux échantillons dont la distribution peut ne pas être normale.(135)

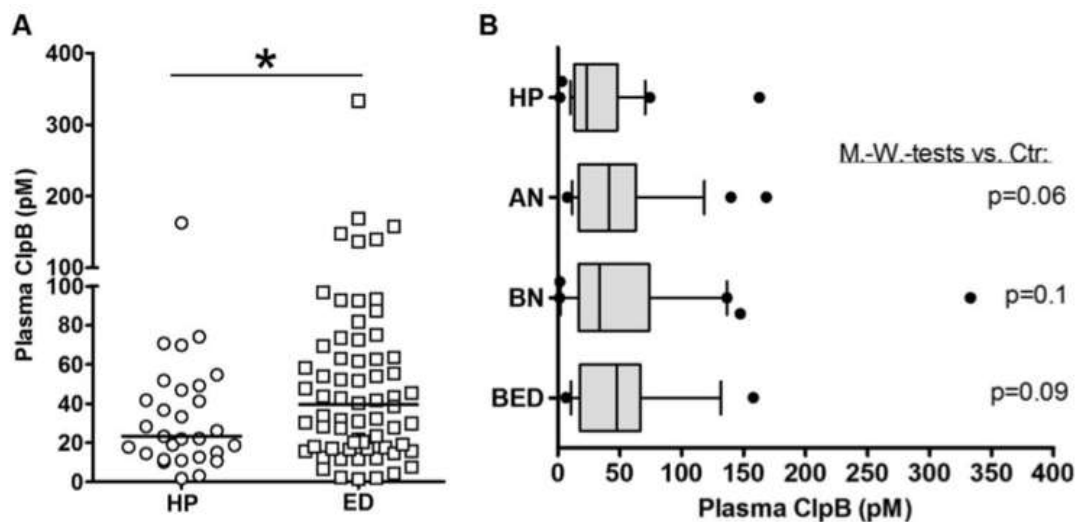


Figure 23

Comparaison des concentrations plasmatiques de ClpB chez les personnes saines (HP) ou souffrant de TCA (ED)

3-3-3 Résultats et analyse statistique

FIGURE A : Comparaison de la concentration plasmatique en ClpB entre les sujets sains (HP) et tous ceux souffrant de troubles alimentaires (ED).

FIGURE B : Comparaison de la concentration plasmatique en ClpB des sujets sains (HP) par rapport à ceux souffrant de troubles du comportement alimentaire : anorexie mentale (AM), boulimie nerveuse (BN), et hyperphagie (BED).

Les résultats montrent que la protéine ClpB est retrouvée chez tous les participants dans des concentrations différentes.

Sur la **FIGURE 23.A**, les sujets sains ont des taux ClpB de 1,7 à 162,7 pM et de 1,4 à 333 pM chez les malades. La moyenne de concentration en ClpB est statistiquement plus élevée dans le groupe atteint de TCA.

Pour estimer le pourcentage d'échantillons significatifs pour le diagnostic contribuant à une telle augmentation, le calcul du seuil égal à 2 écarts types du niveau de contrôle moyen ($29,9 + 20,7 * 2 = 71,3$) a été obtenu par normalisation du groupe sain, après l'exclusion d'une valeur aberrante élevée. La moyenne du groupe contrôle est de 29,9 pM et l'écart-type de 20,7 pM. D'après le seuil obtenu de 71,3 pM, 22,7 % des patients malades ont des concentrations plasmatiques plus élevées.

Sur la **FIGURE 23.B**, il y a eu une analyse dans les différents sous-groupes de malades pour voir s'ils pouvaient contribuer différemment à l'augmentation des niveaux de la protéine ClpB. Ils ont été analysés séparément et les taux plasmatiques médians de ClpB ont montré des tendances croissantes dans les sous-groupes AN, BN et BED, mais aucun de ces groupes ne sont significatifs (tous avec $p > 0,05$).

En effet, l'absence de différences statistiquement significatives peut être liée à un nombre relativement faible de participants à l'étude dans chaque sous-groupe ($n < 30$).

3-3-4 Discussion

Cette étude a permis de détecter la concentration plasmatique de ClpB chez des sujets sains ainsi que chez les patientes atteintes de TCA. Cette concentration est plus élevée chez les patientes TCA, mais il n'y a pas de différences significatives entre les sous-groupes de patientes malades. De plus, ces résultats corréleront avec les scores psychiatriques (EDI-2 et MADRS).

Ces données témoignent d'une part, que la ClpB bactérienne est naturellement présente dans le plasma humain et d'autre part, que ses concentrations peuvent être élevées chez les patients souffrants de TCA et associées à leurs traits psychopathologiques. L'augmentation des taux de ClpB ne peut pas être suffisante pour le développement des TCA, ce qui implique que d'autres facteurs de risques concomitants doivent exister et peuvent déclencher une réponse auto-immune anti-ClpB avec génération d'anticorps à réaction croisée α -MSH.

3-4 Des recherches sur ClpB à approfondir et autres pistes bactériennes

3-4-1 Modèle intégré de ClpB en situation de restriction ou de prise alimentaire

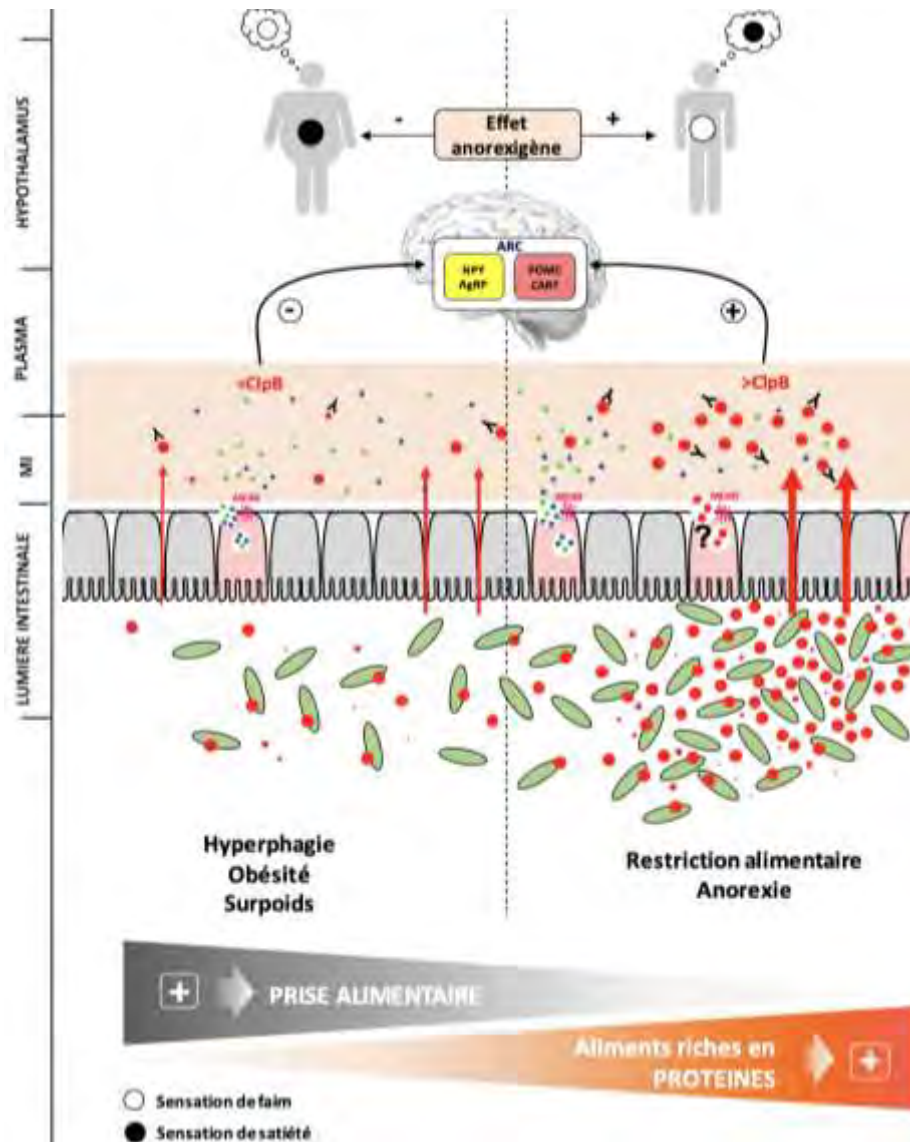


Figure 24

Modèle intégré des mécanismes physiologiques mis en jeu dans les TCA

La **FIGURE 24** illustre hypothétiquement le mécanisme lors d'une restriction alimentaire (AM et BN) en comparaison à une augmentation de cette prise (BED).

En situation d'**anorexie** il va y avoir une hausse du nombre d'entérobactéries dans la lumière intestinale comme *E. Coli* (oval vert) qui entraîne une sécrétion accrue de ClpB (rond rouge). ClpB va ensuite traverser la barrière intestinale par des moyens paracellulaires qui restent

encore à déterminer. ClpB se retrouve ensuite dans la circulation sanguine avec les peptides satiétogène PYY (rond bleu) et GLP-1 (rond vert) libérés par l'activation des récepteurs MC4-R (rose) localisés sur les cellules L (rose clair). Des auto-anticorps anti-ClpB et anti alpha-MSH sont sécrétés dans la circulation sanguine (y) en réponse à la présence de ClpB . Ces auto-anticorps sont protecteurs de ClpB et vont aller activer les populations neuronales anorexigènes POMC au niveau du noyau arqué dans l'hypothalamus et engendrer une sensation de satiété, ce qui n'est pas réellement le cas.

Dans l'**hyperphagie** et l'obésité, l'affinité entre ClpB et les auto-anticorps est mauvaise, ce qui diminue la liaison de ClpB aux récepteurs MC4-R. (137) La sensation de faim revient alors très vite, pouvant expliquer l'absorption démesurée de nourriture en peu de temps chez des patients atteints d'hyperphagie boulimique (138)

Dans la **boulimie**, il y aura deux fonctions des CI avec α -MSH et l'IgG anti-ClpB à réaction croisée, protecteurs (comme dans l'AM dans la période de restriction alimentaire) et destructeurs, où ces CI peuvent abolir périodiquement le ClpB et ses effets satiétogènes et anxiolytiques directs pour déclencher potentiellement un épisode boulimique. (FIGURE 25)

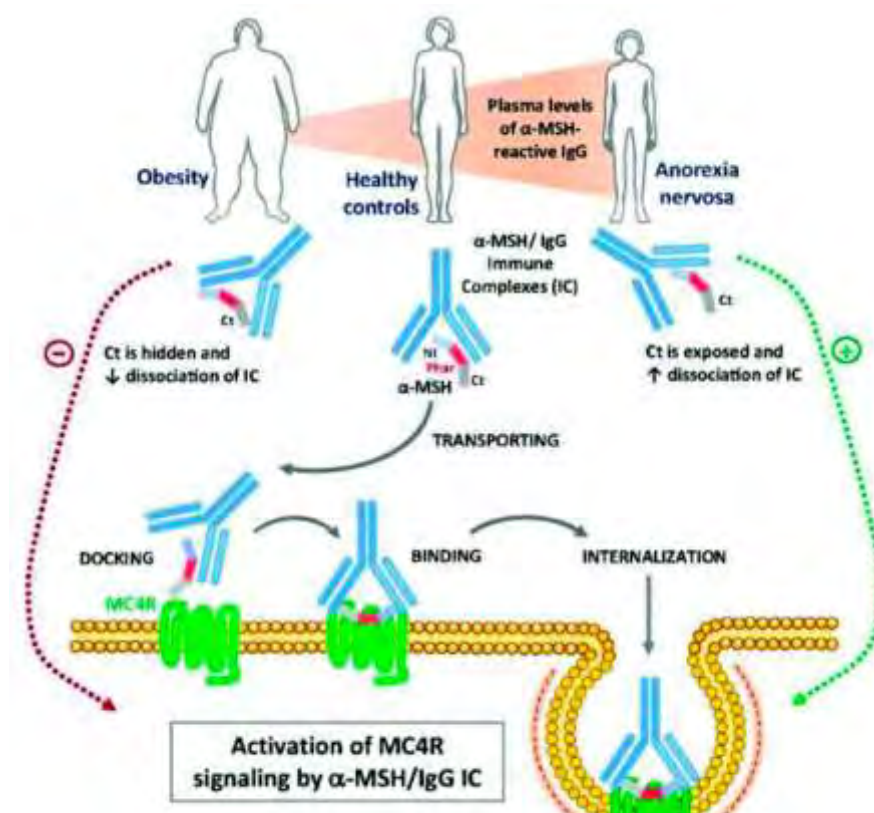


Figure 25 Modèle hypothétique d'activation du récepteur MC4-R par le complexe immun alpha-MSH/igG chez les sujets sains et les patients obèses ou souffrant d'anorexie.

3-4-2 Limites de la démonstration

La présentation de ces recherches sur la protéine ClpB permet de comprendre l'impact que peut avoir une molécule bactérienne sur la régulation de la physiologie dans la prise alimentaire. ClpB est aussi une molécule pionnière dans la découverte d'un lien moléculaire entre le microbiote et le circuit hypothalamique neuropeptidergique suivant le concept du mimétisme moléculaire. Cependant, les recherches sur ClpB ne s'arrêtent pas là et il sera nécessaire de réaliser d'autres études cliniques sur des cohortes à plus grande échelle, pour permettre d'obtenir des résultats significatifs extrapolables à la population. En effet, les résultats présentés dans ces études proviennent en grand partie d'expérimentations animales et les études sur les Hommes sont en cours.

De plus, certaines études sont difficiles à extrapoler car les résultats ne sont pas encore clairs. Les étiologies de la production des auto-anticorps réactifs à l' α -MSH, doivent être éclaircies davantage en identifiant les microorganismes producteurs exacts de ClpB, ainsi que les origines de l'auto-immunité chez les patients atteints de TCA. D'autres questions se posent sur les principales cibles de l' α -MSH, le CI et leur éventuel passage à travers la barrière hémato-encéphalique.

Il existe aussi d'autres pistes de recherches prometteuses sur d'autres protéines bactériennes, qui permettent d'agréments les connaissances biologiques dans les TCA.

En effet, une étude a trouvé l'existence chez les patients obèses d'anticorps anti ghréline qui ont pour rôle de protéger la ghréline de la dégradation, provoquant un effet orexigène accentué. (139)

Des chercheurs ont pu s'en convaincre en co-injectant chez des souris « normales » des immunoglobines (IgG) de patients obèses ou contrôles et la ghréline. Avec les IgG des patients obèses, les animaux augmentent leur prise alimentaire. Cette augmentation serait due à une meilleure fixation de la ghréline et à une diminution de sa dégradation.

De plus, au cours de l'AM, des changements contraires ont été observés, où la co-injection de ghréline avec IgG de patients ou de souris obèses, stimulait plus efficacement la prise alimentaire chez les rongeurs et limitait l'apparition du phénotype anorexique dans un modèle murin d'AM. (129)

Une autre étude montre l'implication du lipopolysaccharide (LPS) dans le trouble de l'hyperphagie, qui mène à terme à de l'obésité. En effet, en atteignant la circulation générale de l'individu, le LPS (ou endotoxine) peut augmenter la sécrétion de neurotransmetteurs endocannabinoïdes comme l'anandamide qui possède des effets orexigènes. (140)

L'anandamide, injectée dans le noyau accumbens de rats, va augmenter les réponses au plaisir à des récompenses sucrées, ce qui va engendrer une prise de nourriture.

Les acides gras à chaînes courtes (AGCC) comme le butyrate, propionate et acétate, produits par le colon lors de la fermentation des fibres alimentaires non digérées au niveau de l'intestin grêle, peuvent eux aussi moduler les taux de peptides intestinaux impliqués dans l'équilibre énergétique et glucidique. Ils se lient sur les récepteurs couplés aux protéines G (RCPG) pour augmenter le taux des GLP-1 et de PYY.

L'indole est un autre métabolite bactérien qui peut aussi réguler la prise alimentaire. Il est issu de la dégradation du tryptophane et module la sécrétion de l'hormone anorexigène GLP-1 par les cellules entéro-endocrines, qui induit un effet satiétogène. (141)

Ces différents exemples permettent d'ouvrir des perspectives de compréhension et de prise en charge thérapeutique dans le domaine des TCA, troubles qui touchent de plus en plus de monde et qui possèdent des origines complexes et spécifiques à chaque individu. Prendre en compte un nouvel aspect de cette maladie, au sens biologique, permet de concevoir une autre méthode de prise en charge, en soignant de l'intérieur et en régulant la physiologie de l'axe microbiote intestin-cerveau.

3-5 Perspectives thérapeutiques

Aborder les TCA sous un aspect plus métabolique est un segment d'avenir, car il en découle une possibilité de diagnostic par des tests sanguins ou fécaux , une correction du comportement alimentaire par un apport de produits bactériens capables de réguler la prise alimentaire, et de nouveaux traitements pharmacologiques pouvant modifier la flore intestinale et l'immunité, pour permettre un meilleur fonctionnement du cerveau.

Les voies de régulation impliquant le microbiote, sont autant de cibles pour une intervention préventive ou thérapeutique visant à restaurer la symbiose microbiote-hôte. Ces perspectives offrent aussi une personnalisation de prise en charge des TCA, en venant s'ajouter aux autres prises en charge existantes, à savoir nutritionnelles, psychologiques et médicamenteuses.

3-5-1 Thérapeutique

Les TCA ont des étiologies diverses qui nécessitent une prise en charge la plus multidisciplinaire qui soit pour parvenir à un espoir de guérison. Par conséquent, il est bénéfique de pouvoir ajouter un arsenal thérapeutique supplémentaire dans la panoplie des prises en charge. Intervenir sur la communication microbiote-cerveau-intestin est un domaine qui restait encore inconnu par la méconnaissance de l'impact du microbiote jusqu'à récemment. Le domaine du microbiote est en voie d'expansion puisqu'il promet de nombreuses avancées dans la compréhension et prise en charge de nombreuses maladies. La stratégie « nutritionnelle » par l'administration de micro-organismes (probiotiques), de substrats pour le microbiote (prébiotique) ou encore une combinaison des deux (synbiotique) est préférée actuellement, avec des compléments alimentaires qui voient déjà le jour sur le marché de la nutrition.

La transplantation de microbiote fécal (TMF) est le recours ultime dont la seule indication validée jusqu'à ce jour est la colite récidivante à *Clostridium difficile*. En l'état actuel des connaissances, il n'existe pas de situations contre-indiquant la transplantation de microbiote fécal. Cependant, il est à noter qu'en l'absence d'un rapport bénéfice/risque clairement établi, cette approche doit être réservée aux situations graves ou rares, en échec de traitements conventionnels et en l'absence d'alternatives thérapeutiques disponibles et appropriées. (142)

Le protocole consiste à extraire un échantillon de microbiote normal à partir des fèces de donneurs sains et de l'instiller à la personne malade par voie basse (coloscopie) ou haute (sonde naso-duodénale). Plus récemment, des capsules congelées pour administration orale ont également été développées (143)

La TMF pourra être envisagée dans le traitement des troubles nutritionnels sévères, notamment avec du surpoids, où la transplantation de la bactérie *Christensenella minuta* chez une souris axénique entraîne une réduction de la prise de poids. Cependant, ces études sont toujours en cours, et n'ont pas encore été reproduites chez l'Homme, où des questions de sécurité se posent, notamment sur la sélection des donneurs, le risque de transmission d'agents infectieux et la complexité de la réglementation pharmaceutique. (144) Des essais pré-cliniques réalisés sur Bordeaux ont été prometteurs et des essais cliniques de phase 1 sont actuellement menés aux Etats-Unis.

La logistique nécessaire à la réalisation d'une TMF est complexe et implique de nombreux acteurs. Le développement d'agents microbiens vivants ciblant le microbiote hôte pour traiter les maladies, exige un examen attentif, des paramètres de base, intrinsèques à la pharmacologie classique.

Tous les produits thérapeutiques doivent répondre correctement aux paramètres suivant :

- Pharmaceutiques
- Pharmacocinétiques
- Pharmacodynamiques
- Pharmacothérapeutiques

Ces paramètres permettent la généralisation des résultats, le développement de produits thérapeutiques de nouvelle génération et la prise en compte de la toxicité possible, avec la compréhension des interactions potentielles de ces produits avec les médicaments traditionnels.

Cependant, certains de ces défis intrinsèques comme le dépistage des donneurs, des agents pathogènes, des résistance aux antibiotiques ainsi que de la préservation de la viabilité microbienne et de l'évaluation de la puissance et spécificités de la formulation ; sont distincts de ceux pris en compte dans le développement de médicaments « classiques » ou

des probiotiques actuellement commercialisés, car ils ne sont généralement composés que d'une ou de plusieurs souches microbiennes connues et, d'un point de vue réglementaire, ne sont pas destinés à traiter un état pathologique spécifique.

La TMF, encore spéculative à ce jour, est essentielle au développement de nouveaux produits thérapeutiques et à leurs applications cliniques, comme la réalisation des microbiotes « artificiels », composés de bactéries cultivées en laboratoire, choisies pour leurs effets dans une pathologie donnée. L'efficacité de ce type d'approche devra être testée, mais ses avantages théoriques sont ceux d'un produit contrôlé, stable et d'approvisionnement régulier. (143)

Au vu des résultats des études sur la protéine bactérienne ClpB, des implications thérapeutiques peuvent en découler, même si à ce jour, elles sont encore spéculatives.

- ➔ On sait que dans l'anorexie il y a une augmentation de ClpB dans le sang par augmentation de la perméabilité intestinale due à l'inflammation (stress). Une prise en charge de l'inflammation permettrait alors de diminuer la concentration en ClpB et donc d'augmenter la prise de nourriture.
- ➔ La production d'auto anticorps α -MSH peut être modulée par des probiotiques pour réduire les auto anticorps pathogènes et augmenter les auto anticorps physiologiques.
- ➔ On sait que ClpB est produite par la bactérie commensale E.Coli. L'implantation d'une bactérie E.coli déficiente en ClpB chez le sujet permettrait alors de rentrer en compétition avec l'endogène . Possibilité de faire une immunisation contre le ClpB.
- ➔ Certains antibiotiques (céphalosporines) sont efficaces contre les entérobactéries.
- ➔ On sait que le taux d'anticorps dirigés contre ClpB et la mélanotropine sont plus élevés chez les patients atteints d'anorexie, par le biais d'une action « positive » sur les récepteurs mélanotropes, aboutissant à la satiété. L'injection d'anticorps neutralisant spécifiquement la protéine ClpB (sans affecter l'hormone de la mélanotropine) est aussi une autre piste thérapeutique.
- ➔ Pour l'hyperphagie, il faut augmenter un apport de la protéine ClpB au sujet ou d'auto-anticorps à action protectrices de ClpB (sous forme de gélule à prendre tous les jours par exemple), pour permettre d'augmenter la sensation de satiété et donc de moins manger.

3-5-2 Biomarqueurs

L'identification de biomarqueurs, véritables « indicateurs des processus biologiques normaux ou pathologiques » dans les TCA, permettrait de faciliter le diagnostic des patients et de prendre en charge les troubles dès le début, évitant une installation insidieuse de la maladie. En effet, plus elle est prise en charge à ses débuts et plus les perspectives de guérison augmentent.

Des études sont en cours sur la validité de biomarqueurs dans les maladies mentales, dont les TCA. Il pourrait y avoir des biomarqueurs génétiques, avec analyse des gènes candidats à l'hérédité des TCA, dont les gènes des récepteurs sérotoninergiques (5HT2A), dopaminergique (DRD2) ou le gène BDNF.

L'hypothèse de biomarqueurs de l'axe hypothalamo-hypophysaire dans l'anorexie mentale est en cours avec une baisse de IGF-1, une baisse de la pulsativité de la LH, des œstrogènes et androgènes, ainsi qu'une augmentation du cortisol et de la GH. (145)

L'implication du microbiote dans les TCA permet la nouvelle perspective d'avoir des biomarqueurs moléculaires, avec la découverte d'immunoglobines anti-neuropeptides différents chez les patients atteints d'anorexie mentale, de boulimie nerveuse ou d'hyperphagie boulimique, par rapport aux sujets sains.

C'est pourquoi une étude, nommée « EDILS » (Eating Disorders Inventory and Longitudinal Survey) et dirigée par le Département de Nutrition Clinique, avec le Professeur P. Déchelotte et le Centre d'Investigation Clinique avec le Dr Marie Pierre Tavalacci, est en cours depuis avril 2015 au C.H.U de Rouen. C'est une cohorte prospective qui va permettre d'analyser les TCA, leurs facteurs pronostiques et de recueillir des échantillons sanguins et fécaux après un consentement écrit. Les critères d'inclusion dans l'étude sont de consulter pour la première fois pour un TCA avec un suivi de trois ans et d'être majeur. L'analyse des échantillons des patients recueillis à différents moments, va permettre à terme, de préciser les profils d'immunoglobines anti-neuropeptides, les concentrations de ClpB et le profil de microbiote pour chaque TCA. D'après l'analyse de 2019 qui recense 120 patients, il y a une élévation des taux de leptine, PYY et GLP-1 au cours de l'hyperphagie et une élévation du taux d'alpha-MSH et de la ghréline, impliquant une ghrélinorésistance au cours de l'AN. Ce type d'analyse sera reconduite pour inclure un plus grand nombre de patients et d'avoir des résultats plus précis. (146)

Cette deuxième partie, sur l'implication du microbiote dans la communication entre le cerveau et l'intestin, permet une meilleure compréhension de sa composition, de son rôle et de son lien permanent avec le cerveau et l'intestin. Cette notion est nécessaire pour comprendre les mécanismes physiologiques qui sont mis en jeu dans les troubles de l'alimentation, comme par l'implication de la protéine ClpB, produite par les entérobactéries de la lumière intestinale.

Même si les études présentées montrent que cette protéine n'offre qu'un effet satiétogène de courte durée sur la prise alimentaire, elles permettent de confirmer que des effets biologiques sont en cause dans les TCA et confirment que la survenue de ces troubles ne relève pas seulement du domaine mental.

3eme partie : Place des probiotiques dans la prise en charge multidisciplinaire des TCA

La prise en charge actuelle des TCA se base sur une approche thérapeutique pluri-professionnelle incluant les dimensions psychologiques, nutritionnelles, somatiques, sociales et familiales. Le plan de soins repose sur une collaboration entre différents intervenants de santé dans un projet au long cours, au vu de la longue durée de ces troubles. (147)

Les nouvelles perspectives thérapeutiques biologiques qu'offrent la découverte du microbiote permettent d'inclure les probiotiques à l'arsenal thérapeutique pour améliorer la dysbiose provoquée par les TCA.

Actuellement, il existe de nombreuses spécialités en officine contenant des pré ou probiotiques. Les données scientifiques sont de plus en plus abondantes avec des études indépendantes, précises et bien définies concernant leur rôle sur la santé humaine et leur intérêt médical dans la prise en charge de pathologies. Ce sont des compléments alimentaires dont la législation diffère de celle des médicaments. Ils sont en libre-service et il est important pour un pharmacien d'officine de bien les connaître pour pouvoir conseiller leur utilisation en fonction des troubles des patients.

1. LES PROBIOTIQUES

1-1 Définition

Les probiotiques sont des micro-organismes vivants d'origine humaine (bactéries ou levures) qui peuvent être ajoutés à différents produits comme les aliments ou les médicaments, dans un but de produire un effet bénéfique sur la santé. Il vient du nom grec « *pros* » et « *biotikos* » signifiant « en faveur » et « pour la vie ». Les espèces bactériennes de *Bifidobacterium* et *Lactobacillus* sont les plus souvent utilisées comme probiotiques, ainsi que certaines espèces de *E.coli* et de *Bacillus*. Les probiotiques colonisent temporairement l'intestin pour modifier l'équilibre de la flore intestinale et l'acidité du contenu intestinal. (148)

Les probiotiques sont définis par l'OMS et La FAO (Organisation des Nations unies pour l'alimentation et l'agriculture) comme des micro-organismes vivants qui, quand ils sont ingérés en quantité suffisante, exercent des effets positifs sur la santé, au-delà des effets nutritionnels traditionnels ». (149)

1-1-1 Histoire

L'idée de compléter des micro-organismes à l'alimentation pour en utiliser les effets bénéfiques potentiels n'est pas récente et remonte à l'Antiquité. En effet, ces micro-organismes ont été découverts fortuitement avec le lait fermenté, qui, selon certaines légendes proviendrait des peuples nomades d'Asie centrale qui utilisaient ces bactéries pour conserver leurs denrées périssables. Il existe des centaines de noms différents pour ces laits fermentés, dont le plus connu est le yaourt, qui voit son origine bulgare avec « *yog* » pour épais et « *urt* » pour lait.

En France, le yaourt a été introduit lors de la Renaissance, au XVIème siècle, pour soigner rapidement les diarrhées du roi de France, François Ier. Ce yaourt provenait d'un médecin turc, qui avait avec lui des brebis et la recette du yogourt fermenté par *Streptococcus thermophilus* et *Lactobacillus bulgaricus* avec des conditions de durée et température déjà définies.

En 1917, le professeur allemand Alfred Nissle découvre une souche non pathogène d'*Escherichia coli* à partir des selles d'un soldat de la première Guerre mondiale qui n'avait pas développé d'entérocite lors d'une épidémie de shigellose. La nouveauté est qu'il isole un des rares exemples de bactérie non lactique.

Le terme de « probiotique » n'apparaît que plus tard, en 1953 par le bactériologue Werner Kollath, par opposition aux antibiotiques. La définition de ce terme apparaît quelques années plus tard en 1965 par les biologistes Lilly et Stiwell qui définissent les probiotiques comme des substances produites par des microorganismes qui favorisaient la croissance d'autres microorganismes.

1-1-2 Pré-Pro ou Symbiotiques

Les prébiotiques appartiennent à la famille des fibres alimentaires, plus spécifiquement aux fibres solubles. Ce sont des fibres qui ne sont pas digérées par les enzymes présentes dans le tube digestif et qui vont subir une fermentation dans le côlon.

L'action des prébiotiques va venir compléter l'action des probiotiques car ils permettent de les alimenter et donc de stimuler leur croissance et leur activité. Il en résulte une composition plus saine de la flore colique.

Les symbiotiques représentent l'association des probiotiques et des prébiotiques. La mise en commun des deux va permettre d'améliorer la survie du probiotique et d'en augmenter ses propriétés biologiques. Il en résulte une date limite d'utilisation plus tardive, un nombre augmenté de bactéries qui atteignent le côlon sous forme vivante et une augmentation d'activation de leur métabolisme.

1-2 Critères de sélection des souches probiotiques

La sélection des bactéries ou levures est une étape primordiale dans l'élaboration de probiotiques afin d'obtenir des propriétés physiologiques intéressantes ne présentant pas d'effets délétères. Pour avoir un probiotique « idéal », il faut qu'il puisse répondre à ces différents critères :

- Avoir un effet bénéfique sur la santé
- Rester vivant pendant sa conservation et utilisation
- Adhérer à la muqueuse intestinale
- Se multiplier rapidement
- Diminuer la croissance de bactéries potentiellement pathogènes.

Les probiotiques doivent répondre à des recommandations suivant la FAO et l'OMS, établies en 2002. (150)

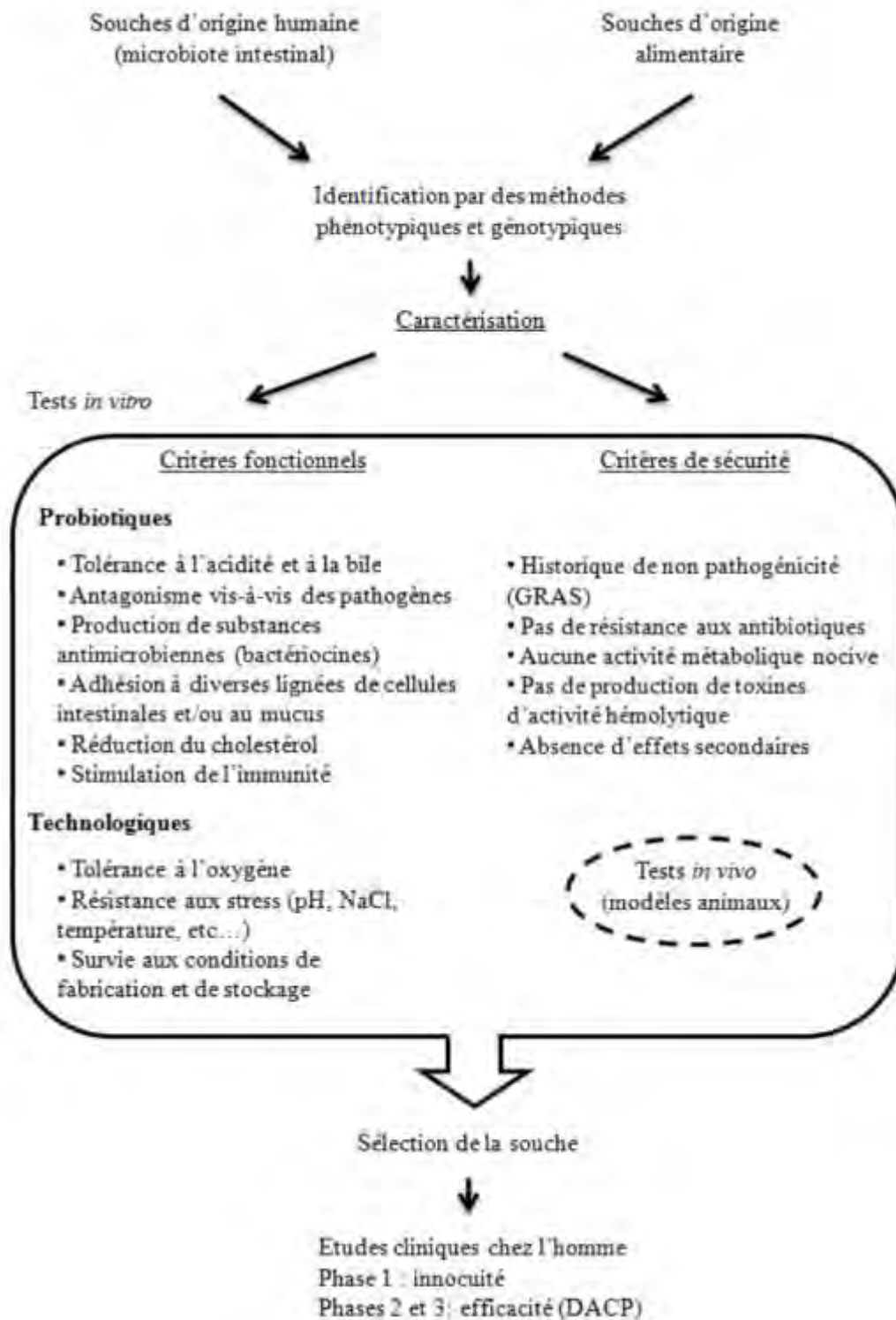


Figure 26 Critères de sélection et évaluation des probiotiques

1-2-1 Critères de sécurité

Le produit probiotique doit présenter une parfaite innocuité pour le consommateur et l'environnement. Pour cela, un outil a été développé en 2007 par l'EFSA, nommé QPS pour « Qualified Presumption of Safety » ou GRAS « Generally Recognised As Safe », permettant d'identifier les risques relatifs à l'utilisation de la bactérie en question.

Cette approche permet de vérifier la taxonomie de la bactérie, d'évaluer si la collection d'informations est suffisante pour évaluer le statut QPS (données écologiques, les résultats d'études cliniques), d'exclure les critères de pathogénicité de la souche, et l'utilisation finale de la souche.

Toutes les souches probiotiques doivent appartenir à une collection de cultures reconnue à l'échelon international. Pour chaque souche il y a un code alphanumérique d'identification attribué. Elles sont ensuite nommées par les règles du Code International de Nomenclature des Bactéries pour que leur compréhension soit universelle : Nom du genre / nom de l'espèce / identifiant de la souche. Cette inscription garantit une parfaite traçabilité des souches entrant dans la composition d'un complément alimentaire. (151)

Le statut QPS a permis d'identifier des bactéries comme étant associées à des maladies chez les humains ou susceptibles de développer une antibiorésistance par sécrétion d'enzymes qui modifient chimiquement la structure des antibiotiques. Il est ainsi recommandé de privilégier les groupes de bactéries ayant un historique de non pathogénicité, notamment les souches d'origine humaine ou alimentaire. (152)

1-2-2 Critères fonctionnels

Pour être en conformité avec la définition établie par la FAO et l'OMS, les microorganismes qui sont utilisés dans la conception de probiotiques doivent être capables de survivre et de persister temporairement dans le tractus digestif afin d'y accomplir une activité qui entraîne un bénéfice pour la santé.

Pour permettre d'évaluer ces critères fonctionnels, des tests *in vitro* sont réalisés en se référant à des propriétés bactériennes déjà établies.

Il va y avoir des tests de résistance aux conditions gastro-intestinales qui vont analyser la tolérance des probiotiques au pH acide de l'estomac, aux enzymes digestives libérées dans le milieu intestinal, ainsi qu'à la bile.

Pour cela, il faudra prendre la souche étudiée, la centrifuger, la laver et refaire une suspension de ces cellules dans un milieu acidifié ou contenant des sels biliaires, afin de dénombrer les bactéries résistantes au stress.

La capacité d'adhésion aux cellules de la muqueuse intestinale est un autre critère fonctionnel tout aussi important car cela va permettre au probiotique d'augmenter sa durée de vie dans le tube digestif. Les tests réalisés sont *in vitro* et se déroulent en trois étapes, avec l'incubation des cellules bactériennes sur un substrat d'adhésion (souvent une mucine d'origine animale de surface), le lessivage des bactéries non adhérees, et l'énumération des bactéries ayant adhéré. (153) (152)

Des tests *in vitro* évaluant l'activité hypocholestérolémiant des probiotiques rentrent aussi en jeu dans le processus de bonne sélection avec une mise en culture des cellules dans un milieu supplémenté en cholestérol, une incubation allant jusqu'à la phase stationnaire de croissance et une élimination. Il restera à doser le cholestérol restant dans le milieu. Ce test permettra d'éliminer la sélection de probiotiques ayant un effet néfaste sur le système cardio-vasculaire.

Enfin, des tests d'immunomodulation sont aussi présents. Au vu de la complexité moléculaire des mécanismes mis en jeu, ils sont réalisés *in vivo* sur des modèles animaux. (152)

Après avoir passé les tests de sélection, le probiotique va se voir fabriqué puis administré dans des études cliniques chez l'homme, menées en double aveugle contre placebo (DACP), afin d'évaluer l'innocuité en phase 1 et l'efficacité en phase 2 et 3. Ces études sont réalisées le plus souvent en partenariat avec des CHU, des unités de l'INRA ou du CNRS et permettent de collecter des données sur l'efficacité clinique des solutions de santé.

1-3 Mécanismes d'action

Les probiotiques n'ont pas un mécanisme d'action attribué, mais ils en ont plusieurs. Ils vont produire des effets immunologiques et non immunologiques positifs.(150)

EFFETS IMMUNOLOGIQUES POSITIFS	EFFETS NON IMMUNOLOGIQUES POSITIFS
<ul style="list-style-type: none">- Activation des macrophages locaux pour augmenter la présentation des antigènes aux lymphocytes B et augmenter la production d'immunoglobulines sécrétoires A (IgA) en local et systémique.- Modulation du profil des cytokines- Induction d'une diminution de réponse aux antigènes alimentaires	<ul style="list-style-type: none">- Digestion de la nourriture et compétition avec les pathogènes pour les nutriments- Modification du pH local pour créer un environnement défavorable aux pathogènes.- Sécrétion de bactériocines pour inhiber les pathogènes- Stimulation de la production de mucus par l'épithélium- Amélioration de la fonction de la barrière intestinale- Élimination des radicaux superoxydes- Compétition pour l'adhésion avec les pathogènes- Modification des toxines dérivées des pathogènes

1-4 Effets indésirables et contre-indications

Les probiotiques sont très souvent considérés comme n'ayant aucun effet indésirable ni contre-indication. Cette considération provient de la faiblesse des études réalisées sur l'Homme sur le long terme dans le domaine des effets indésirables. Cependant, quelques effets indésirables ont été recensés et référencés.

1-4-1 Effets indésirables

Il peut y avoir un risque infectieux dû au fait que le probiotique est un organisme vivant pouvant passer la barrière intestinale pour se retrouver dans le sang, le foie, la rate ou les ganglions lymphatiques par phénomène de translocation. Le risque zéro n'existant pas, une infection grave peut se déclarer chez des patients immunodéprimés. (154)

Avec un taux de défense immunitaire normal, les bactéries qui se retrouvent transloquées se voient supprimées par les organes lymphoïdes. Cependant, chez les patients immunodéprimés, ces mêmes bactéries vont induire un risque infectieux.

Même si les probiotiques induisent des réactions métaboliques positives, il se peut qu'ils puissent exercer dans certains cas une activité plus néfaste, comme l'induction de diarrhées et lésions intestinales par activation des voies de déconjugaison et déshydroxylation des sels biliaires dans l'organisme.

Une étude a permis de montrer que chez des patients ayant eu une iléostomie, l'ingestion massive de probiotiques pouvait entraîner une augmentation de la transformation des acides biliaires primaires conjuguées en secondaires libres, ayant des conséquences sur l'homéostasie des lipides, du cholestérol, de la fonction barrière intestinale et sur la modulation de l'immunité. (155)

Un dernier effet indésirable connu est une possibilité de transfert de gènes, sur des gènes de résistance aux antibiotiques, présents dans les chromosomes de certains probiotiques, au microbiote de l'hôte. Cependant, les recommandations actuelles sont de supprimer les souches ayant acquis des gènes de résistance aux antibiotiques. L'application des critères de sélection de sécurité sur l'éviction de ce genre de probiotique doit donc être stricte et nécessite un contrôle de haut niveau. (156)

D'autres symptômes gastro-intestinaux mineurs ont été rapportés : des crampes abdominales, des flatulences, ballonnements, nausées et selles molles ou constipation, ainsi que des troubles du goût. (157)

1-4-2 Contre-indications

Il n'existe pas, à ce jour, de contre-indications strictes à l'utilisation des probiotiques ; néanmoins certaines situations physiopathologiques doivent donner lieu à de la prudence et à un recours à un avis médical avant utilisation.

Cette prudence est requise en cas de : déficit immunitaire (lymphome, VIH), immunodépression iatrogène (corticothérapie, chimiothérapie, radiothérapie), fièvre, nausées et vomissements, diarrhées sanglantes et douleurs abdominales importantes aux causes inconnues, pancréatites aiguës (risque infectieux).

1-5 Règlementation

Les probiotiques appartiennent à la réglementation des compléments alimentaires, qui diffère de celle des médicaments par leur statut législatif, leur forme galénique, leur composition et leurs propriétés revendiquées, avec souvent un niveau de preuve par des études cliniques plus limitées. C'est donc au pharmacien qu'il revient de sensibiliser les patients sur les probiotiques et de leur faire comprendre la distinction entre médicaments et compléments alimentaires.

1-5-1 Complément alimentaire

Le complément alimentaire est défini comme une denrée alimentaire dont le but est de compléter un régime alimentaire normal et qui constitue une source concentrée de nutriments, ou d'autres substances ayant un effet nutritionnel ou physiologique.

Le probiotique fait partie de la grande famille des compléments alimentaires qui intègrent aussi les nutriments vitamines et minéraux, les acides aminés et enzymes, les acides gras essentiels ainsi que des plantes et extraits de plantes. (158)

Il se prend par voie orale, sous forme de doses destinées à être prises en unités mesurées de faible quantité : gélules, pastilles, comprimés, pilules, sachets de poudre, ampoule liquide et flacon compte-gouttes.

1-5-2 Probiotique VS médicaments

	PROBIOTIQUE	MEDICAMENT
MISE SUR LE MARCHÉ	Simple déclaration à la DGCCRF (étiquetage et composition)	Dossier AMM (sécurité, qualité et efficacité)
VIGILANCE	Nutrivigilance (ANSES)	Pharmacovigilance (ANSM)
MONOPOLE PHARMACEUTIQUE	NON, on peut le retrouver partout : pharmacie, grande surface, internet et magasins spécialisés Ils sont délivrés sans ordonnances	OUI Ils sont délivrés avec ou sans ordonnances
REMBOURSEMENT	NON	Oui, en fonction du SMR
MECANISME D'ACTION	Informations relatives selon les études qui doivent respecter le registre européen (allégations de santé autorisées par l'EFSA)	Connu : pharmacologique, immunologique ou métabolique

Les probiotiques ne sont pas soumis aux règles d'autorisation de mise sur le marché (AMM) des médicaments qui bénéficient d'un plus haut niveau de preuve ; par conséquent ils ne sont pas autorisés à prétendre à guérir des maladies.

La réglementation européenne relative aux dispositifs médicaux du 22 février 2017 stipule que les probiotiques ne pourront plus être régis par la législation appartenant au domaine des dispositifs médicaux à partir de mai 2020. Cependant, au vu de la pandémie de Covid19, cette application a été reportée à mai 2022. Par conséquent, les laboratoires fabriquant des probiotiques avec une réglementation appartenant aux dispositifs médicaux devront changer l'appellation de leur produit, qui auront désormais un statut de complément alimentaire.

1-5-3 Étiquetage

Les étiquettes des probiotiques doivent afficher des mentions obligatoires. Il devra être indiqué le nom de la souche de probiotique utilisée (dénomination de vente), la portion journalière de produit dont la consommation est recommandée, la dose maximale journalière indiquée, une déclaration visant à éviter que les probiotiques ne soient utilisés comme substituts d'un régime alimentaire varié et un avertissement indiquant que le produit doit être tenu hors de la portée des enfants.

Les étiquettes peuvent comporter des allégations de santé étant autorisées sur le registre européen. (158)

1-5-4 Allégations

Une allégation nutritionnelle est un message qui communique ou suggère qu'une denrée alimentaire possède des propriétés nutritionnelles bénéfiques. Une allégation inclut toute mention utilisée sur l'étiquette, à des fins de publicité, ou sur des produits de marketing promouvant les bienfaits de l'aliment donné sur la santé. (158)

Selon le règlement européen n°1924/2006, les exploitants du secteur alimentaire doivent soumettre les demandes d'autorisation d'allégations de santé à l'Autorité Européenne de Sécurité des Aliments (EFSA). L'EFSA fournit un avis scientifique sur les demandes individuelles d'autorisation d'allégations de santé.

C'est ensuite la Commission européenne qui statue sur l'autorisation de l'allégation de santé. Les allégations autorisées sont inscrites sur une « liste positive » qui vont pouvoir être utilisées par les opérateurs du secteur agroalimentaire sans passer par l'EFSA.

Enfin, la Direction Générale de la Concurrence, de la Consommation et de la Répression des Fraudes (DGCCRF) vérifie le bon usage de ces allégations par les industries agroalimentaires en contrôlant les étiquetages et en s'assurant qu'aucun message thérapeutique ne soit présent en lien avec les denrées. Actuellement, il y a beaucoup de fraudes de la part des laboratoires avec une non-conformité évaluée à 70% dans la vente de compléments alimentaires en ligne sur internet. (159)

Actuellement, **les allégations sur les probiotiques ne sont pas autorisées**. Le terme ne peut donc pas être utilisé dans les communications autour des compléments alimentaires à base de probiotiques. Par conséquent, pour ces compléments alimentaires, la législation en vigueur n'autorise pas la mise en avant sur le produit des vertus des souches contenues. (160)

Les probiotiques sont vendus à ce jour encore comme des compléments alimentaires.

Comme les études à mener ne sont pas obligatoires et sont très chères, les fabricants ne prennent pas la peine de mener ces études dont le but est de montrer l'efficacité avant la mise sur le marché, comme cela est le cas pour les médicaments.

Pour donner plus de "crédibilité" aux probiotiques, les chercheurs dans le domaine du microbiote suggèrent que les probiotiques soient catalogués comme étant des médicaments et non comme des compléments alimentaires. Cela permettrait de prouver la légitimité de leur efficacité dans leurs indications données avant la mise sur le marché.

1-6 Passage hypothétique du statut de « complément alimentaire » à celui de « médicament »

Il faut réaliser plusieurs étapes pour qu'un probiotique rentre dans le cadre réglementaire de médicament. Cette thèse présente hypothétiquement un **probiotique thérapeutique de nouvelle génération sous forme de gélule** dans le cadre de la prise en charge des TCA, jouant sur la réduction de la prise alimentaire. L'indication du probiotique est donc le début de l'étape. Pour quelle affection sera dédié le probiotique en question?

Il faut alors trouver la souche de probiotique candidate pour l'élaboration du produit. Cette souche sera choisie en fonction de la protéine bactérienne synthétisée qui doit avoir un effet voulu démontré scientifiquement sur la régulation de la faim.

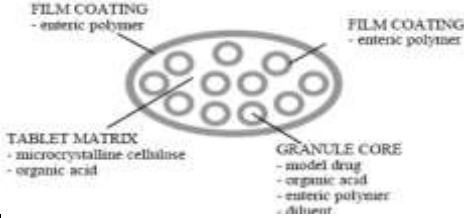
La plupart des souches bactériennes issues du microbiome humain n'ont jamais été commercialisées car elles étaient jusqu'à récemment décrites comme étant de culture difficile et elles ont exigé des techniques de culture et de production radicalement nouvelles car elles sont intolérantes à l'oxygène.

Après culture de la souche, il va y avoir une évaluation de leur sécurité d'emploi pour la production et la formulation dans des produits commerciaux, qui inclue des tests d'absence de résistance aux antibiotiques et de facteurs de virulence. Ces souches sont aussi soumises à des études concernant leur capacité de croissance dans des milieux industriels et leur capacité à impacter le système immunitaire. (161)

Après ces évaluations, cette souche sera soumise aux paramètres pharmacologiques utilisés dans la TMF. (162)

PHARMACEUTIQUE	
Composition	<p>Composition très complexe et variable des micro-organismes (en particulier les produits dérivés du donneur)</p> <p>La forme active de la bactérie doit pouvoir synthétiser la protéine bactérienne souhaitée (régulation de la satiété dans les TCA) . La protéine est le principe actif du probiotique. Ex : Entérobactérie produisant protéine activatrice des voies de satiété</p>

Dose	<p>Quantifiable (ex : nombre de bactéries vivantes)</p> <p>L'unité de référence est l'UFC (Unité Formant des Colonies) (se compte souvent en milliard de bactéries)</p> <p>Dose efficace : doit être basée sur la dose qui produit l'effet physiologique souhaité (établie en réalisant des études cliniques sur l'Homme pour avoir la dose efficace ayant une réelle action sur la santé)</p> <p>Ex : à partir de quel nombre journalier de bactéries y a-t-il un effet sur l'augmentation de la satiété ?</p> <p>But : maximiser le nombre de bactéries vivantes efficaces dans une gélule pour augmenter l'observance de la personne pendant la cure (pas plus de 2 gélules par jours)</p>
Excipients et galénique	<p>Cryoconservateurs et lyoconservateurs : pour préserver à très basse température les échantillons biologiques (avec le procédé de cryogénisation et lyophilisation)</p> <p>Antiagglomérants (stéarate de magnésium) pour éviter des agrégats dans la gélule</p> <p>Gélifiants (pour stabiliser le complément alimentaire)</p> <p>Véhicules de livraison</p> <p>Ex : La gélule qui a une enveloppe dure permet de garder le complément alimentaire sous forme de poudre ou de granulé.</p> <p>→ matériel à utiliser de préférence : HPMC (hypromellose) car adapté aux personnes qui adoptent des régimes alimentaires stricts (végétarien, végétalien,...)</p> <p>L'enrobage doit être gastro-résistant pour éviter un délitement de la gélule dans l'estomac du au suc gastrique (pH acide) et permettre l'arrivée des bactéries vivantes dans l'intestin.</p>

	<p>De plus, si l'entérobactérie (anaérobie) est la forme active, elle doit arriver vivante au niveau du colon (milieu sans oxygène et sans acidité). Il serait intéressant de préférer une forme multi particulaire des bactéries présentes dans la gélule, pour une libération plus ciblée au colon. Il ne sera pas nécessaire d'enrober les bactéries une à une, mais de faire des « paquets » d'un certain nombre de bactéries enrobées.</p>  <p><i>Figure 25 structure d'une gélule composée de granules à libération prolongée</i></p> <p>Cela permettrait une distribution minutieuse du probiotique pour optimiser l'effet attendu avec la libération de la protéine bactérienne au bon endroit (dans le colon, là où <i>E.coli</i> est en plus grande quantité) Le pH des formes multi particulaires devra être supérieur à 7,5 pour se déliter dans la partie distale du colon. Ce procédé n'est en pratique pas réalisable aujourd'hui du fait de la complexité de la réalisation et du manque d'informations sur l'innocuité de cette pratique sur des bactéries vivantes.</p>
--	---

PHARMACODYNAMIQUE	
Action	<p>Les mécanismes comprennent l'exclusion compétitive d'un agent pathogène, la modification du milieu chimique intestinal (par exemple, la composition en acides biliaires), l'activation de l'immunité muqueuse de l'hôte ou une modification de l'axe intestin-cerveau. Dans notre cas, le but recherché est de moduler la sensation de la satiété.</p> <p>Les produits microbiens absorbés de manière systémique peuvent avoir des effets bénéfiques ou néfastes</p>

PHARMACOCINETIQUE	
Absorption	<p>Le microbiote reste compartimenté dans l'intestin</p> <p>De nombreux métabolites générés par le microbiote sont absorbés</p> <p>La prise du produit dans la journée doit être déterminée. Si on veut une action sur la faim (pour corriger le trouble de la satiété dans les TCA), il sera plus judicieux de prendre le probiotique pendant le repas pour permettre aux bactéries d'arriver au niveau du colon et de synthétiser la protéine de la satiété, sensation qui viendra donc après le repas.</p>
Distribution	<p>Le probiotique thérapeutique peut se greffer de manière variable dans différents compartiments anatomiques de l'intestin ; par exemple, l'intestin grêle versus côlon, luminal versus associé au mucus ou crypte versus villosités</p> <p>Les caractéristiques de dissolution de la gélule peuvent cibler différents segments du tractus gastro-intestinal</p> <p>Les produits du métabolisme microbien sont absorbés et distribués dans divers compartiments hôtes.</p>
Métabolisation	<p>Dépend des interactions avec le microbiote de l'hôte résiduel et divers facteurs de l'hôte (immunité, régime alimentaire, prise d'antibiotiques)</p> <p>Divers produits microbiens sont absorbés et subissent un métabolisme ultérieur chez l'hôte.</p>
Élimination	<p>Les constituants peuvent persister pendant des durées variables ; certains peuvent être conservés pendant toute la durée de vie de l'hôte, tandis que d'autres peuvent être présents pendant de courtes périodes seulement.</p>

TOXICITE	
A court terme	<p>Transmission des agents pathogènes</p> <p>Introduction de gènes de résistance aux antibiotiques</p> <p>Stimulation immunitaire</p>

Après l'analyse de ces paramètres-là, le produit thérapeutique devra valider son efficacité lors des études pré-cliniques sur des animaux (modèles murins). Par exemple, le probiotique devra augmenter significativement la sensation de faim ou réduire significativement le gain de masse corporelle chez une souris ayant pris le probiotique, par rapport à la souris ayant pris le placebo.

La validation des études précliniques entraînera le consentement pour réaliser des études cliniques chez l'Homme, permettant de pouvoir conclure que les effets prouvés chez l'animal sont aussi transposables à l'Homme et d'en définir la dose, la posologie et le temps adéquat de la cure, pour obtenir les effets attendus (ex : augmentation de la satiété, réduction du tour de hanche,...). Une cure doit être en général suivie sur 12 semaines pour avoir les effets qui ne sont pas immédiats.

L'efficacité du probiotique thérapeutique sera démontrée par une différence significative de l'effet recherché (augmentation de la satiété et réduction de la masse corporelle) en faveur du groupe ayant reçu le probiotique plutôt que celui ayant reçu le placebo.

Après validation des études cliniques, le probiotique thérapeutique de nouvelle génération peut être commercialisé.

Ce modèle de conception de probiotique de nouvelle génération est hypothétique, et permet de visualiser plus concrètement l'application thérapeutique que peut produire le microbiote intestinal, dans des pathologies complexes, aux étiologies multifactorielles, comme les TCA. De plus, les étapes de conception de ce probiotique vont se rapprocher des étapes de la conception d'un médicament, avec la réalisation des études pré-cliniques et cliniques, qui étudient l'efficacité et la toxicité du produit en question.

Ces études sont longues, coûteuses et ne peuvent être financées que lorsque l'usage du médicament est protégé par un brevet, pour permettre une commercialisation exclusive pendant un temps suffisamment long pour récupérer le coût des études et faire des bénéfices. (163)

Jusqu'à-là, les probiotiques soumis à la réglementation de compléments alimentaires contenaient des substances trop anciennes pour être brevetées, et aucun industriel n'était prêt à investir la somme nécessaire pour leur obtenir le statut de médicament, sans garantie

de récupérer son investissement. Cependant, de nos jours, avec les études et séquençage du microbiote, de nouvelles souches de bactéries ayant un effet physiologique sur l'organisme, ont été découvertes et sont source d'investissements de la part des laboratoires pharmaceutiques et investisseurs, avec la possibilité de réaliser des études pré-cliniques et cliniques. **(ANNEXE 3)**

2. INTERET DANS LA PRISE EN CHARGE ACTUELLE

Le domaine des probiotiques est actuellement en pleine expansion, avec de nombreuses innovations qui vont lui permettre de jouer un rôle important ces prochaines années, dans le secteur de la santé et notamment sur les pathologies psychiatriques, intestinales, hormonales et immunitaires, comme avec les TCA. (164)

Conjointement au développement des compléments alimentaires à base de probiotiques, des études sont réalisées pour développer des thérapies et médicaments à base de probiotiques. Ces études émergent d'une meilleure compréhension de l'interaction entre les microbiotes et leur hôte. Par conséquent, les laboratoires intéressés, doivent établir des études précliniques et cliniques extrêmement coûteuses sur leurs souches, pour pouvoir entrer sur le marché. Seules les start-ups qui ont réussi des levées de fonds, ou des laboratoires importants, peuvent à l'heure actuelle, prétendre à faire des études pour pouvoir amener un probiotique dans le domaine du médicament.

Dans ce domaine, le probiotique pourra être issu du microbiote intestinal humain (LBP), d'un consortium, qui représente un mélange de bactéries qui vont interagir entre elles, ou de bactéries provenant d'une transplantation de microbiote fécal (TMF).

De nouvelles conceptions de probiotiques voient le jour, avec les postbiotiques, qui sont des molécules issues de bactéries ayant des effets thérapeutiques ; ou avec les bactéries génétiquement modifiées, qui vont permettre une action plus ciblée. Actuellement, ils ne bénéficient pas d'une réglementation européenne précise sur leur statut juridique.

2-1 Probiotiques 2.0

Ces probiotiques de « nouvelle génération » rentrent pour le moment sur le marché des compléments alimentaires, même si les réglementations évoluent parallèlement aux avancées des essais cliniques, pour pouvoir arriver à terme, à un encadrement juridique clair et défini, pouvant s'orienter vers un statut de médicament ou un autre, plus spécifique. Par rapport aux probiotiques qui répondent à des besoins plus « classiques », comme la digestion, l'immunité ou le rééquilibrage de la flore vaginale, ces probiotiques sont plus techniques et ont subi des études cliniques sans faire les démarches pour rentrer dans la sphère réglementaire du médicament. L'idée des probiotiques de nouvelle génération, est de prélever des bactéries déjà présentes dans le microbiote intestinal possédant des fonctions naturelles dans l'intestin et sélectionnées pour leurs effets biologiques. Cela est une évolution par rapport aux probiotiques conventionnels, qui sont pour la plupart des bactéries lactiques comme les lactobacilles et bifidobactéries, issues de produits laitiers ou fermentés et donc qui ne vivent pas habituellement dans notre intestin. Ces produits sont plus chers car plus complexes au niveau de la conception. Ce marché est tout nouveau et peut être un moteur de croissance dans la sphère des probiotiques. Cependant, les entreprises développant ce produit doivent contracter une part de marché suffisante pour arriver à rentabiliser les coûts engagés.

2-1-1 Probiotiques génétiquement modifiés

Ce sont des microorganismes qui subissent une modification de leur ADN, avec l'introduction d'un gène exogène, qui va ajouter une nouvelle propriété à la bactérie. Actuellement, deux équipes françaises ont testé avec succès chez la souris, un nouveau type de traitement contre la rectocolite hémorragique et la maladie de Crohn. Ils ont introduit le gène d'une protéine humaine, nommée élafine, connue pour son activité anti-inflammatoire. Cela aboutit à une diminution de l'inflammation chronique retrouvée dans ces maladies. (165)

2-1-2 Postbiotiques

Ce sont des métabolites synthétisés par notre microbiote, qui vont être issus de la dégradation des fibres par les bactéries de l'intestin, pour aboutir aux acides gras, protéines et peptides, enzymes et polysaccharides. Ils sont définis en 2021 par l'ISAPP (International Scientific Association for Probiotics and Prebiotics) comme, une « préparation de microorganismes inanimés et/ou de leurs composants qui confère un bénéfice pour la santé ». (166)

Le site d'action des postbiotiques ne se limite pas à l'intestin. Ils peuvent être administrés au niveau d'une surface hôte, comme la cavité buccale, le tractus uro-génital, l'intestin, la peau ou le nasopharynx.

Ces produits offrent une parfaite innocuité, car les microorganismes présents ne sont pas vivants (à la différence des probiotiques), ce qui enlève toute possibilité d'infections.

2-1-3 Psychobiotiques

Les probiotiques montrent un intérêt non négligeable dans le domaine de la psychiatrie, avec de nombreuses études montrant un lien entre le cerveau et l'intestin. Ils peuvent moduler l'humeur et le comportement, mais aussi réduire les troubles dépressifs, ainsi que l'anxiété.

L'approche biologique concentrée sur l'endocrinologie, peut être appropriée pour augmenter la connaissance des pathologies à prédominance psychiatrique et multifactorielles.

Le rapport bénéfice/risque, évalué à l'administration des probiotiques dans la prise en charge de ces troubles, montre un bénéfice élevé avec une diminution d'effets indésirables.

(167)

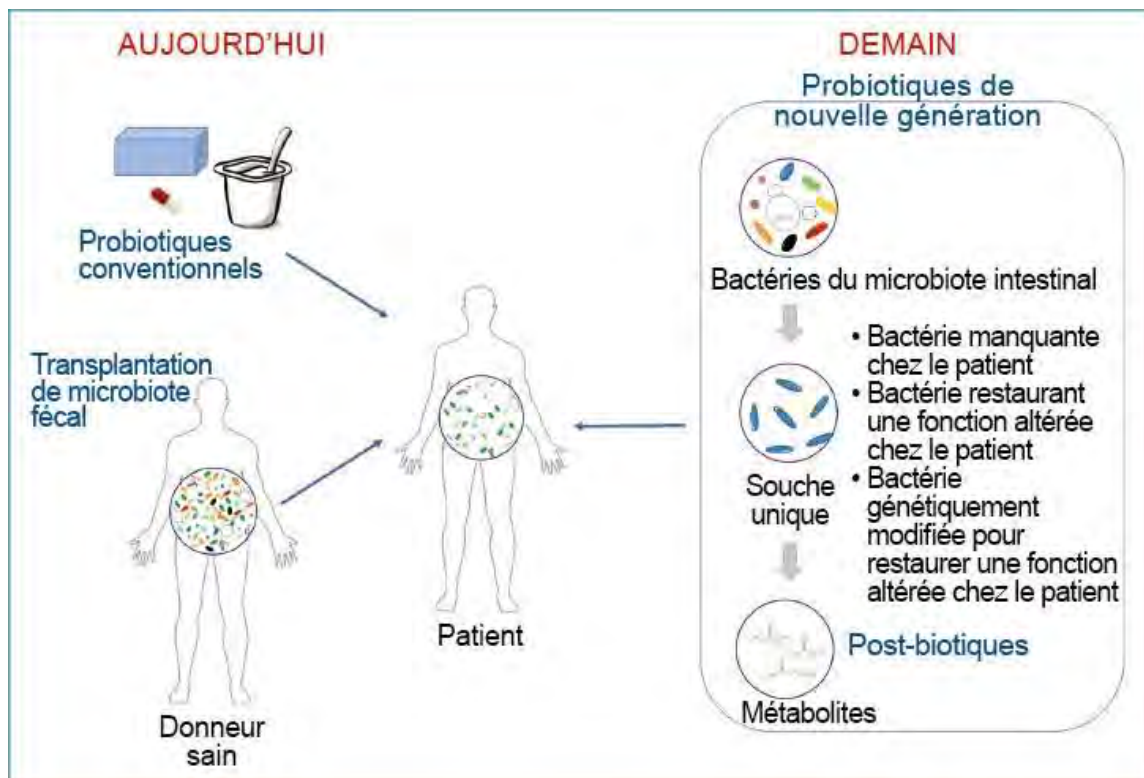


Figure 27 Perspectives thérapeutiques par le microbiote

2-2 Médicaments microbiotiques (MMP)

Ces médicaments probiotiques ouvrent un nouveau marché qui va contenir tous les médicaments à base de microorganismes vivants, à savoir les FMT, LBP et consortiums. Ce marché représenterait plus de 2,1 milliards de dollars d'ici 2030, avec une croissance annuelle estimée à plus de 38% (Rootsanalysis, 2020). Cependant, ce secteur nécessite de nombreux investissements avant de pouvoir devenir rentable. Actuellement, il n'y a aucun dossier d'AMM qui a été validé par une instance réglementaire (EMA ou FDA) et par conséquent aucun MMP commercialisé.

La complexité technique de l'élaboration de ces médicaments à partir de souches vivantes, devrait impacter le prix de la thérapie, avec une incertitude sur leurs remboursements. Pour une même pathologie donnée, il pourra y avoir un risque de concurrence entre les molécules synthétiques et ces probiotiques 2.0, tout en connaissant les avantages d'une thérapie personnalisée que peut offrir le probiotique.

C'est en 2010 que se crée le *Probiotal Research Institute* (PRI), afin de pouvoir aider réglementairement les entreprises voulant développer des médicaments à base de probiotiques. La réglementation sur ces produits est aujourd'hui encore floue et les autorités de santé, ayant peu de recul, installeront des exigences réglementaires croissantes dans l'élaboration des dossiers d'AMM. (**ANNEXE 4**)

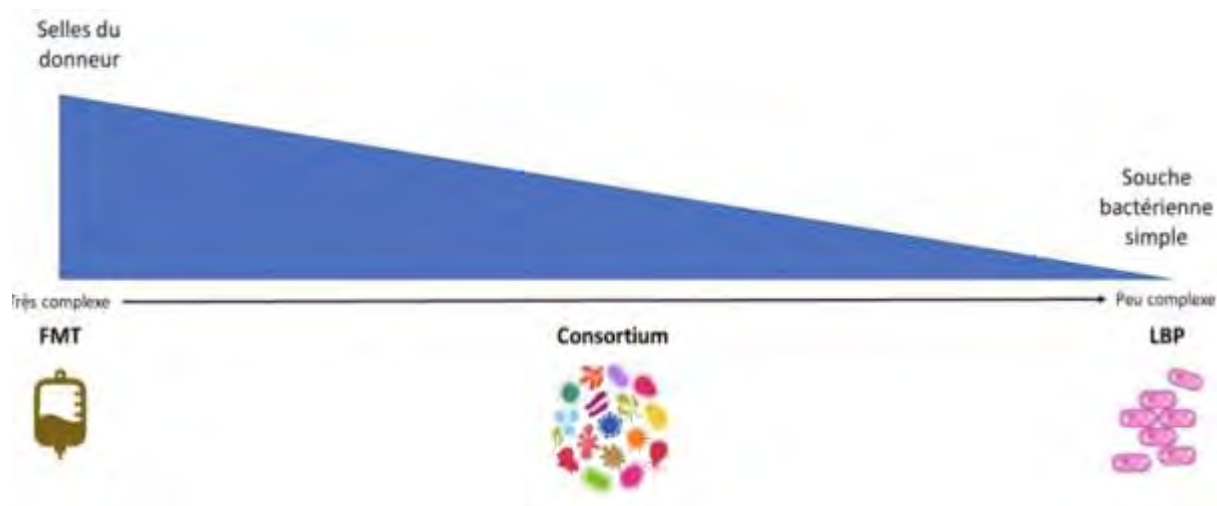


Figure 28 Complexité dans le développement des différents produits MMP

2-2-1 Transplantation de matière fécale (TMF)

C'est la transplantation de microbiote fécal. Cela consiste à administrer dans le tube digestif des patients, une préparation obtenue à partir de selles de donneurs sains, pour permettre de refaire un écosystème intestinal mis à mal. Cette technique a pour le moment son autorisation dans une indication, le traitement de dernière intention dans les infections récurrentes à *Clostridium difficile*, avec un taux de réussite supérieur à 90% contre 30% avec un traitement antibiotique à la vancomycine. (168)

Cependant, l'ANSM, depuis 2014, encadre cette technique qui comporte des risques infectieux avec une transmission d'agents pathogènes. En 2016, elle reconnaît la FMT comme médicament. Récemment, en août 2021, une loi de bioéthique a donné un cadre juridique à la collecte des selles pour un bon usage thérapeutique.

Le but à terme de cette nouvelle thérapie, serait de s'affranchir du don de selles, en cultivant des souches de bactéries intéressantes, et en les encapsulant directement en gélules, pour les délivrer comme médicaments. (169)

2-2-2 Consortium

C'est un ensemble de plusieurs souches bactériennes, qui sont isolées à partir d'échantillons biologiques, comme les selles ou la salive. Ces souches bactériennes peuvent ensuite être réunies dans des banques de cellules clonales afin d'éviter de dépendre des donneurs. Ces consortia sont sélectionnés à partir d'une fonction biologique souhaitée, aidant à l'amélioration de la pathologie indiquée. Les bactéries vont interagir ensemble, et vont pouvoir produire un métabolite particulier, décoloniser des bactéries pathogènes ou induire une réponse immunitaire.(170)

2-2-3 Produits biothérapeutiques vivants (LBP)

Ce sont des produits biothérapeutiques vivants, qui contiennent un ou plusieurs microorganismes commensaux vivants, étant dérivés du microbiome. Ils sont conçus dans un but à visée thérapeutique ou de soulagement de différents troubles, comme les troubles gastro-intestinaux, les maladies inflammatoires et les troubles liés à l'axe intestin-cerveau. Le guide d'essais clinique de ces LBP, a été publié en 2012 aux États-Unis par la FDA, et c'est en 2019 que la pharmacopée européenne va publier des textes, pour définir et encadrer les LBP. Étant considérés comme, « nouveau médicament », ils n'ont pas besoin des statuts QPS ou GRAS, comme c'est le cas pour les probiotiques définis comme compléments alimentaires.

Le processus de production de ces LBP, nécessite de s'adapter aux conditions anaérobies de la plupart des micro-organismes développés par cette technique. Pour une production réussie, il convient de prêter une attention particulière à l'établissement de l'innocuité totale, d'une haute tolérance et de l'efficacité.

Des essais cliniques des phases 1 à 3 seront ensuite menés sur des individus humains pour permettre une éventuelle commercialisation. (171)

2-3 Vers des traitements individualisés et optimisés dans les TCA

Les avancées dans le domaine du microbiote permettent d'utiliser des bactéries intestinales, pour pouvoir corriger des anomalies de composition ou de fonction du microbiote, qui sont associés aux TCA, avec l'anorexie mentale, la boulimie nerveuse et l'hyperphagie. L'idée est donc d'intégrer ces stratégies personnalisées dans la prise en charge des TCA, répondant aux spécificités individuelles du patient.

Le marché des probiotiques étant actuellement de plus en plus saturé, les nouveaux laboratoires entrants dans le domaine des compléments alimentaires, doivent travailler sur des produits de haute technicité avec des « probiotiques 2.0 » bénéficiant d'études cliniques d'efficacité à l'appui. L'augmentation de la technologie au fil du temps va permettre dans les années qui viennent, d'avoir une mise sur le marché de médicaments microbiotiques pour le traitement de ces troubles.

Actuellement, ce sont essentiellement des start-ups qui travaillent sur ces thérapies innovantes. Les laboratoires pharmaceutiques attendent des études prometteuses pour racheter ou collaborer avec elles.

2-3-1 Société TargeDys

Dans le domaine des TCA, certains laboratoires ont investi dans ces start-ups lors de levées de fonds, avec par exemple le laboratoire Biocodex qui a investi dans l'entreprise Targedys.

Biocodex est un laboratoire pharmaceutique créé en 1953 autour du produit Ultra-levure® contenant la souche *Saccharomyces boulardii* CNCM I745. C'est une grande entreprise qui possède 4 sites en France et 12 filiales implantées dans 20 pays. Cette entreprise a développé 2 entités autour du microbiote. D'une part, *Biocodex Microbiota Institute*, dont la fonction est de permettre la vulgarisation de la compréhension du microbiote à l'intention du grand public et la formation des professionnels de santé. D'autre part, *Biocodex Microbiota Foundation*, basée sur la recherche autour du microbiote avec des propositions de bourses d'études permettant des projets de développement.

Targedys, créé en 2011, est un laboratoire français spécialisé dans la régulation du poids et de la prise alimentaire. Il travaille en collaboration avec l'INSERM et le CHU de Rouen sur la

régulation de la prise alimentaire et le lien entre l'intestin et le cerveau. Il crée des « probiotiques 2.0 », aidant à la régulation de la prise alimentaire, lors d'une hausse de cette prise ou lors d'une diminution de celle-ci.

Cette société a créé un probiotique, lancé en décembre 2018 sous le nom d'EnteroSatys®, à partir de la souche bactérienne brevetée *Hafnia.alvei* HA4597. C'est une souche qui appartient à la famille des Entérobactéries et qui est présente naturellement dans le microbiote. Elle est active dans le colon et son génome, entièrement séquencé, ne possède pas des gènes de résistance aux antibiotiques, ni de facteurs de virulence. Cette souche va produire la protéine ClpB, qui est capable d'induire et de moduler la sensation de faim chez l'Homme, comme l'ont montré les études précliniques et cliniques chez l'Homme.

La souche est associée à du Zinc et du Chrome, pour assurer un métabolisme normal des macronutriments. Ce complément alimentaire est présenté sous forme de gélules gastro-résistantes, pour ne pas être détruit par l'acidité de l'estomac.

Il est indiqué dans le cadre de supplémentation dans la prise en charge de la boulimie ou de l'hyperphagie, avec un effet anorexigène démontré sur la prise alimentaire. (172)

Il se retrouve en vente en pharmacie ou en ligne sur internet, avec un conditionnement adapté pour une cure d'un mois, à hauteur d'une prise de deux gélules par jour. (173)

Parallèlement à la sortie de ce complément alimentaire, Targedys travaille sur un autre probiotique, indiqué dans la supplémentation de prise en charge dans l'anorexie mentale, en incluant toujours la protéine ClpB, qui viserait ici, à stimuler l'appétit. Ce probiotique se nomme Probionutrys™, et se base sur le même principe de mimétisme moléculaire par ClpB, mais avec une action sur l'axe intestin-cerveau inverse par rapport à EnteroSatys®.

2-3-2 Société A-Mansia

C'est une start-up belge fondée en 2016 et nommée A-mansia , qui a pour objectif de proposer une solution à partir de la souche brevetée *Akkermansia muciniphila*, pour lutter contre les désordres métaboliques liés à l'obésité. (174)

En 2004, les chercheurs isolent pour la première fois la souche *Akkermansia muciniphila* à partir de matières fécales humaines, pour être déposée par la suite, dans la Collection de Culture Américaine.

C'est une bactérie qui se retrouve dans le mucus de l'intestin et qui joue un rôle de protection de la barrière intestinale. Les études précliniques sur les animaux ont montré une diminution des facteurs de risques cardio-métaboliques avec une diminution de la masse grasse, diminution de l'inflammation à bas grade, du cholestérol et une augmentation de la protection de la barrière intestinale par sécrétion de molécules antimicrobiennes. Pour passer des études précliniques aux études cliniques et s'affranchir de la difficulté de la production sans oxygène pour cette bactérie anaérobie, ils ont utilisé une méthode d'inactivation thermique par pasteurisation, qui préserve et augmente les effets bénéfiques de cette souche. Son inactivation rend donc la souche plus efficace que sa forme vivante, ce qui va permettre de distinguer cette souche des autres probiotiques, qui sont définis comme des micro-organismes vivants. (175)

C'est en 2019 que les chercheurs réalisent l'étude clinique Microbes4U® , qui est la première étude pilote randomisée en double aveugle. Ils ont réussi, à l'aide d'une bactérie commensale inactivée *Akkermansia muciniphila*, à améliorer la santé de patients en surpoids, obèses ou atteints de syndrome métabolique, en diminuant les risques en matière de prédiabète et cardiovasculaires (régulation du cholestérol et de la glycémie). (176)

Ce « probiotique 2.0 », rentre dans la sous-catégorie des postbiotiques, car il répond aux critères d'être un composé inactivé, mais qui conserve une activité biologique sur le microbiote. Selon les promoteurs, ce postbiotique à l'avantage de diminuer les malaises digestifs et de diminuer le risque des maladies infectieuses de type gastroentérites. Ce complément alimentaire a été approuvé par l'EFSA en septembre 2021 et voit son lancement sur le marché très prochainement, dans les mois de 2022 qui viennent.

Ces stratégies thérapeutiques amorcent un tournant dans la conception de la prise en charge multidisciplinaire des TCA, avec une approche métabolique et biologique, qui était jusque-là inexistante. En plus des approches psychiatriques, nutritionnelles et médicamenteuses déjà mises en place, ces nouvelles perspectives s'inscrivent dans une possible complémentarité de ces prises en charge. Rappelons que les TCA sont des troubles aux facteurs étiologiques divers et dont la compréhension dans le domaine scientifique est encore limitée. Par conséquent, toute perspective innovante validée scientifiquement dans un domaine de prise en charge qui n'avait encore pas été exploré, est une piste non négligeable pour renforcer la synergie d'action des traitements associés, pour pouvoir offrir des perspectives de guérison encourageantes pour le patient concerné. Cela permet de donner un nouveau souffle à l'entourage, qui ne se voit pas abandonné par la recherche médicale dans ce domaine complexe, qui est encore au stade préliminaire.

3. EN OFFICINE

De nos jours, les probiotiques en pharmacie sont de plus en plus présents et la demande de la part des consommateurs est grandissante. C'est donc au pharmacien d'avoir un esprit critique sur les probiotiques qu'il intègre à son officine, en usant de ses connaissances et de ses compétences. Les probiotiques vendus diffèrent par leur statut législatif des médicaments et sont donc disponibles en accès libre. Le pharmacien a par conséquent tout son rôle à jouer dans l'aiguillage des patients sur le choix du probiotique approprié. Actuellement, aucune spécialité commercialisée validée n'a d'indication pour le traitement des TCA, mais certaines spécialités développées à partir du microbiote revendiquent des effets sur la régulation de la prise alimentaire. Par conséquent, il est important pour le professionnel de santé d'avoir toutes les connaissances requises sur les TCA et probiotiques, pour permettre de guider au mieux les patients dans l'évolution de leur prise en charge.

3-1 Le pharmacien et les TCA

Le pharmacien est le professionnel de sante de proximité le plus accessible. Aujourd'hui, il est parfois difficile d'avoir une consultation chez le médecin et les rendez-vous peuvent être trop éloignés les uns des autres pour permettre au patient d'avoir un suivi rapproché et optimisé. Il y a donc une hausse de demandes cliniques au comptoir, ainsi que beaucoup de réorientations vers des professionnels de santé pour permettre au patient d'obtenir le suivi approprié.

Les TCA en officine sont un sujet encore tabou et mal renseigné du fait de la complexité de ces troubles. Ce sont pourtant des pathologies qui touchent de plus en plus de monde et dont il faut s'alerter. Le dépistage précoce de ces troubles peut permettre d'être une porte d'entrée et d'accélérer le processus de guérison.

3-1-1 Nouvelles missions du pharmacien

Depuis la loi Hôpital, patients, santé, territoire (HPST) du 21 juillet 2009, le métier du pharmacien d'officine a évolué vers une ouverture à plus de droits dans l'exercice de la profession, comme la création de nouvelles missions de service public avec la prévention et le dépistage, des conseils personnalisés à chaque délivrance, de l'éducation thérapeutique, ainsi que l'accompagnement des patients. Par cette loi, le pharmacien peut aussi assurer la fonction de pharmacien référent pour un établissement médico-social et peut aussi être désigné comme correspondant au sein de l'équipe de soins pour le patient. (177)

Par conséquent, le pharmacien, professionnel du médicament, devient professionnel de santé au sens large, avec la réalisation de nouvelles missions comme la participation (en officine ou en ambulatoire), à l'éducation thérapeutique des patients, en explicitant l'intérêt des médicaments pris, leurs effets indésirables et les dosages. Il devra vérifier la nature des produits demandés en automédication et informer les patients sur les limites de leurs usages et leurs risques. De plus, le pharmacien devra utiliser ses compétences pour la prévention de maladies, leurs dépistages, le suivi et l'accompagnement des patients atteints. Il conviendra d'aménager au sein de l'officine un espace de confidentialité pour les rendez-vous, afin d'accroître la discrétion et d'instaurer un climat de confiance entre le pharmacien et le patient. Avec l'accord du médecin, il pourra renouveler périodiquement les traitements chroniques, ajuster leurs dosages et analyser les bilans biologiques.

Toutes ces missions montrent l'intérêt du pharmacien dans la prise en charge multidisciplinaire des patients souffrant de TCA. Acteur en amont de la chaîne de santé, il peut prévenir et dépister des comportements à risques dans les TCA comme l'utilisation d'automédication avec des laxatifs ou autres produits, attitude récurrente chez beaucoup de personnes atteintes de ces troubles. Quand le pharmacien arrive à créer une relation de confiance avec le patient, il pourra engager précocement une intervention moins formelle que lors d'une consultation médicale, permettant d'éviter un premier biais d'effet « blouse-blanche » chez le médecin, qui peut fermer un potentiel dialogue. Le rôle premier du pharmacien pendant la prise en charge thérapeutique est l'accompagnement du patient et de son entourage.

Pour que cette prise en charge soit connue du grand public, il faut que les pouvoirs publics informent de l'aide que peuvent dispenser les pharmaciens dans les TCA, jusqu'alors très peu connue.

Type	Contexte	Contenu	Éléments requis
Analyse niveau 1: Revue de prescription	Patient connu, sans point d'intérêt clinique nouveau	Choix et disponibilité des produits de santé, posologies, contre-indications et interactions principales.	Ensemble des prescriptions, renseignements de base sur le patient
Analyse niveau 2: Revue des thérapeutiques	Patient connu, situation en évolution	Choix et disponibilité des produits de santé, posologies, contre-indications et interactions principales. Adaptations posologiques, liens avec résultats biologiques, événements traceurs.	Ensemble des prescriptions, renseignements patient: données biologiques.
Analyse niveau 3: Suivi pharmaceutique	Nouvelle admission d'un patient, évolution en cours et issues non établies	Choix et disponibilité des produits de santé, posologies, contre-indications et interactions principales. Adaptations posologiques, liens avec résultats biologiques, événements traceurs. Respect des objectifs thérapeutiques, monitorage thérapeutique, observance. Liens avec conciliation, conseil et éducation thérapeutique.	Ensemble des prescriptions, renseignements et dossier patient, données biologiques, historique médicamenteux, objectifs thérapeutiques.

Figure 29 Les différents niveaux d'analyses pharmaceutiques

3-1-2 Études et formations

Le cursus pharmaceutique intègre des cours sur la biologie, la physiologie et l'alimentation, pour permettre au futur pharmacien d'avoir des connaissances sur les pathologies qui peuvent en découler, notamment métaboliques, comme le diabète, ou l'hypertension. Cependant les TCA restent encore peu vulgarisés, l'information est peu présente, alors que le nombre de cas augmente au comptoir.

Pour permettre une bonne prise en charge des TCA, il est primordial que le pharmacien puisse avoir des connaissances sur le sujet. Des formations sont proposées pour les pharmaciens diplômés, désireux d'acquérir les compétences permettant la prévention et le diagnostic des TCA, ainsi que la mise en place d'un parcours de soins multidisciplinaire, coordonné et adapté. On retrouve un diplôme universitaire sur les TCA chez l'enfant et l'adolescent à l'Université de Rouen, un diplôme inter-universités sur les troubles des conduites alimentaires à la faculté de médecine de Limoges et Angers, ainsi qu'un diplôme universitaire sur la psychologie et pédagogie du comportement alimentaire centré sur l'éducation du patient pour un développement durable, qui va aborder des approches innovantes issues de thérapies comportementales et cognitives avec la thérapie de l'acceptation et de l'engagement (ACT), l'approche neurocognitive et comportementale (ANC) et la pleine conscience (Mindful Eating) à l'université de Bourgogne.

D'autres diplômes permettent un approfondissement dans le domaine de la nutrition et de la micro nutrition, permettant aux professionnels de santé dont le pharmacien, de pouvoir évaluer l'état nutritionnel d'une personne, d'estimer sa dépense énergétique, de conseiller des soins nutritionnels adaptés dans un but de prévention, à l'intention des différents publics selon leurs besoins : femmes enceintes, personnes âgées, enfants et sportifs.

Ces formations permettent une meilleure efficacité des pharmaciens dans leurs mesures d'intervention, en reconnaissant mieux les différentes formes cliniques et en étant attentifs aux signes évocateurs. Ils pourront mettre à profit leur rôle de conseil sur l'automédication et leurs techniques de communication, pour établir une relation de confiance avec le patient et pour favoriser l'échange.

La formation des professionnels de santé aux TCA est nécessaire pour permettre d'augmenter l'intérêt des pouvoirs publics à ces troubles et de les considérer comme de véritables problèmes de santé publique.

Ils sont encore aujourd'hui trop souvent méconnus et considérés à tort, comme relevant exclusivement du domaine de la psychiatrie.

Cependant, les avancées technologiques scientifiques ont permis l'élargissement des connaissances avec la découverte de nombreuses composantes étiologiques à ces troubles, notamment biologiques. Cela a permis d'augmenter l'implication des acteurs de santé dans l'intérêt et la prise en charge des TCA.

En 2010, la Haute Autorité de Santé publie une liste de recommandations sur la prise en charge de l'anorexie mentale, puis en 2019 sur la boulimie et l'hyperphagie, pour pouvoir permettre aux professionnels de santé un consensus dans la façon de prendre en charge ces TCA. Cependant, le nombre de professionnels de santé spécialisés dans ce domaine et le nombre de structures de soins adaptés est encore insuffisant pour assurer une prise en charge optimale.

L'investissement associatif de professionnels de santé intéressés par les TCA est un autre moyen récent de formation. Trois associations actuelles sont reconnues par les grandes instances pour leur sérieux, à savoir l'Association française pour le Développement des Approches Spécialisées des Troubles du Comportement Alimentaire (AFDAS-TCA), la Fédération Nationale d'Associations TCA (FNA-TCA), et l'association Autrement.

Ces associations se sont créées à l'initiative de professionnels de santé, comme l'association AFDAS-TCA, qui se compose de professionnels du champ psychiatrique et spécialisés dans les TCA, avec à la tête Jean-Luc Vénisse, psychiatre en chef du service d'addictologie du CHU de Nantes. Cette association, fondée en 2005, a pour mission de développer la formation des professionnels à une meilleure prise en charge de ces pathologies et de leur permettre d'informer et prévenir l'apparition de ces troubles par le dépistage précoce. L'onglet « Formations/colloques » du site permet de regrouper et proposer ces multiples formations d'actualités aux professionnels de santé désireux de s'investir dans ce domaine. (178)

L'association FNA-TCA, créée en 2007 et dirigée par la psychothérapeute Christine Chiquet, rassemble toutes les associations locales de TCA pour donner des objectifs similaires à l'association AFDAS-TCA, dont notamment la formation des acteurs de santé. (179)

L'association « Autrement », créée en 1999 et dirigée par le professeur Daniel Rigaud, psychiatre spécialisé dans la nutrition, a aussi comme objectif, en plus d'aider les malades et leurs familles et d'informer le grand public sur les TCA, de former les professionnels de santé. Cette association se voit codirigée par Hélène Pennachio, épouse du professeur Rigaud et ex-anorexique elle-même, ce qui augmente la proximité avec les malades. Cette association est davantage orientée vers les patients, mais elle propose aussi des formations, conférences et e-learning sur les TCA, destinés aux professionnels de santé. (180)

Ces associations font un grand travail de formation et prévention à destination des malades et de leurs familles et permettent aussi une meilleure coordination des professionnels sur le territoire français.

3-2 Le pharmacien et les probiotiques

Les probiotiques se retrouvent et sont délivrés dans les officines. Il est donc important pour le pharmacien d'avoir les connaissances nécessaires et adéquates sur les probiotiques qu'il met en vente, pour pouvoir orienter au mieux le patient vers la spécialité répondant au mieux à sa pathologie. Cependant, avec la polyvalence du métier et l'essor des probiotiques actuels, l'approfondissement de l'intérêt de chaque spécialité nouvellement mise sur le marché peut devenir une tâche complexe.

3-2-1 Connaissance du probiotique

Il est essentiel pour le pharmacien d'officine de connaître les spécialités de probiotiques qui sont présentes dans sa pharmacie en s'informant sur les souches de probiotiques utilisées, leurs mécanismes d'actions, les indications et les effets indésirables.

Pour approfondir les connaissances sur les probiotiques, il existe des Diplômes Universitaires (DU) organisés par des universités de pharmacie ou de médecine à destination des pharmaciens.

Il existe le DU sur les produits naturels à la faculté de Lille, le DU sur le microbiote et la santé à l'université de la Sorbonne à Paris ou encore le DU diététique, nutrition clinique et thérapeutique, à l'université de médecine à Paris. D'autres sont également présents et sont répartis un peu partout en France pour permettre un « maillage » de formations.

Des formations sont aussi déployées par les laboratoires et grossistes pharmaceutiques auprès des pharmaciens d'officine, comme la Cerp Rouen, qui propose une formation sur le conseil en micronutrition à l'officine, le laboratoire Pileje, Nutergia, et bien d'autres. Cependant, il convient de faire attention aux formations des laboratoires qui mettent en avant leurs souches par des études qui peuvent paraître floues quand on ne maîtrise pas totalement le sujet. Certains laboratoires forment les professionnels de santé depuis des années. Cette pratique est intéressante, mais elle peut entraîner un manque d'objectivité de la part du professionnel de santé, qui va mettre en place un réflexe de prescription ou de délivrance pour un seul laboratoire.

En plus d'avoir la connaissance du probiotique en lui-même, le pharmacien d'officine doit avoir un esprit critique pour bien savoir choisir les probiotiques présents dans la pharmacie, pour être en conformité avec la réglementation européenne sur les bienfaits que les probiotiques prônent. L'officine doit permettre au patient d'acquérir un probiotique sécuritaire, à la différence de certaines spécialités que l'on peut trouver sur internet avec des fausses allégations.

➔ Pour choisir et vendre un probiotique efficace, le pharmacien est en droit d'exiger du laboratoire, le détail des critères de qualité suivants, reconnus par l'ANSES : (181)

- La souche de la spécialité probiotique doit être certifiée « G.R.A.S » et déposée à la collection nationale de cultures de microorganismes à l'Institut Pasteur de Paris.
- La souche doit être bien documentée avec une indication validée par des études scientifiques, repérables par le fait que la souche soit brevetée. Les probiotiques les plus fiables sont ceux qui ont été testés en double aveugle pour diminuer des biais. Ces informations doivent se retrouver sur l'emballage.
- La souche doit répondre positive au test de survie dans l'estomac, bile et intestin artificiel.

- La souche doit avoir un pourcentage élevé d'adhésion sur les cellules CaCO2 (modèle de barrière épithéliale intestinale).
- La souche doit engendrer une modulation des réponses immunitaires (profil des cytokines produites par la souche).
- La souche doit répondre positive au test de stabilité dans le produit fini.
- L'étiquette du probiotique doit contenir toutes les informations sur la composition avec le genre, l'espèce et la souche de toutes les bactéries incluses.
- La galénique du probiotique doit être une gélule gastro-résistante pour permettre la survie des souches bactériennes au suc gastrique contenu dans l'estomac.
- La souche doit être présente en quantité suffisante pour assurer une efficacité sur toute la durée du produit. La quantité est définie par le fabricant qui réalise des modèles expérimentaux in vitro permettant le dénombrement des bactéries et l'intensité ainsi que la spécificité de l'effet observé . L'efficacité d'un probiotique est souche dépendante et dose dépendante. Pour cela, il faut s'intéresser aux études de viabilité fournies par le fabricant et regarder le nombre d'UFC (Unité Formant Colonie) par dose quotidienne. Par exemple, une souche peut-être efficace à 10 milliards d'UFC, alors qu'une autre le sera à 20 milliards. (182) Par conséquent, l'ANSES a défini la quantité minimale de bactéries vivantes pour garantir un effet bénéfique à :
 - $> 10^6$ UFC/ml dans l'intestin grêle
 - $< 10^8$ UFC/ml dans le colon

La connaissance du probiotique va être de plus en plus nécessaire avec les probiotiques du futur qui se développent, comprenant des souches bactériennes déjà présentes dans notre microbiote et répondant à un statut de médicament, pour une délivrance unique en pharmacie. Il sera intéressant de proposer aux professionnels de santé des formations à ce sujet dès l'université.

3-2-2 Conseils lors de la délivrance

Dans une pharmacie d'officine, il pourra y avoir deux modes de délivrance pour les probiotiques : par conseil du pharmacien ou par prescription médicale. La délivrance sur la base d'un conseil par un pharmacien est majoritaire.

Le pharmacien va conseiller un probiotique adapté pour la personne en fonction de son besoin, en expliquant à la personne la souche, la posologie ainsi que les potentiels effets indésirables, comme les crampes d'estomac, les douleurs intestinales et une constipation ou diarrhée.

→ A chaque délivrance, le pharmacien devra donner les conseils d'utilisation de la spécialité choisie, comme par exemple :

- Ingérer des prébiotiques pour favoriser le développement des probiotiques et augmenter l'efficacité de la spécialité par action synergique. Les prébiotiques seront apportés dans le cadre d'une alimentation équilibrée et variée. Les aliments comme l'ail, l'oignon, l'asperge et la banane, sont particulièrement concentrés en prébiotiques.
- Une cure de glutamine est très bénéfique pour l'intestin en concomitance d'une cure de probiotiques. En effet, la forme libre de la glutamine, la L-glutamine, permet de réduire la perméabilité intestinale en créant comme un « pansement » à la surface de l'intestin, permettant de diminuer le passage de molécules inflammatoires et toxines au travers de la muqueuse, et de permettre une meilleure adhésion des probiotiques à la muqueuse intestinale. En effet, les probiotiques ne pourront pas exercer leurs actions bénéfiques s'ils n'arrivent pas à rester dans l'intestin. Cet acide aminé se retrouve en quantité dans la viande, le poisson, les œufs, les produits laitiers et céréaliers, ainsi que les légumes secs. (183)(184)

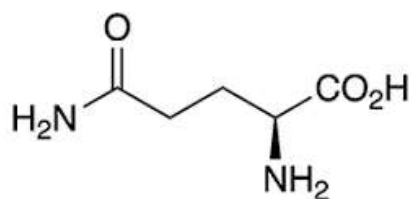


Figure 30 La glutamine sous sa forme active

- Une fois ouverts, il est préférable de conserver les probiotiques au réfrigérateur ou de les garder dans un endroit sec, à température ambiante. Il faut vérifier sur l'emballage les recommandations de conservation. Il ne faut pas laisser les probiotiques à côté d'une forte source de chaleur.
- Il faut respecter les temps de prise et la posologie. Certains probiotiques sont mieux assimilés à jeun et d'autres pendant le repas (bien lire la notice d'utilisation).
- Ne pas boire de boissons très chaudes pendant la prise des probiotiques, car les ferments lactiques sont détruits au-delà de 45°C.
- Les probiotiques se prennent sous forme de cures dont le temps de prise est défini par le fabricant selon le résultat de ses études.

3-3 Le pharmacien et le patient

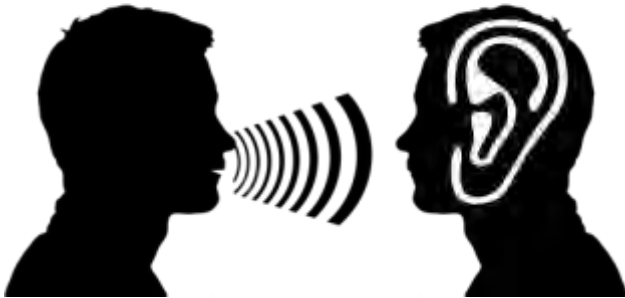
La prise en charge multidisciplinaire actuelle autour des TCA n'est pas encore optimale et nécessite une prise en charge plus précoce, pour augmenter les chances de guérison. C'est pourquoi, à l'heure actuelle où les nouvelles missions de l'officine se multiplient, le pharmacien trouve totalement sa place dans son rôle de prévention, de dépistage des personnes à risques, ainsi que d'écoute et de relai avec d'autres collègues travaillant dans les TCA (généraliste, psychologue, nutritionniste...)

De plus, le pharmacien est le premier acteur clé de santé disponible sans consultation. Il est donc en première ligne face aux demandes des patients.

3-3-1 L'alliance thérapeutique

L'alliance thérapeutique est une notion indispensable pour qu'il y ait un échange entre le pharmacien et le patient. En effet, les sujets souffrant de TCA vont avoir du mal à faire confiance et ne vont pas spontanément aller voir le pharmacien pour lui parler de leurs problèmes. C'est donc au pharmacien qu'il revient de porter une attention toute particulière à la personne et de s'adapter à elle. Il faudra qu'il lui rappelle qu'il est tenu au secret médical comme les médecins, et que par conséquent elle peut se confier sans être jugée.

3-3-1-1 L'écoute



L'écoute est une des capacités essentielles que le pharmacien doit avoir pour permettre l'optimisation du dialogue. La reformulation de ce que dit le patient lui permettra d'aller plus loin dans sa réflexion et dans son ressenti. Le patient doit s'entendre dire ce qu'il a dit pour se

rendre compte de ses propos et sa façon de voir les choses. Cependant le pharmacien devra savoir aussi gérer et cadrer le dialogue.

3-3-1-2 L'empathie

Pour permettre une bonne alliance thérapeutique, l'empathie est un pilier central, qui permettra aux patients de se sentir valorisés et d'être en confiance. Le dialogue pourra s'amorcer et le pharmacien pourra obtenir des informations qui lui permettront d'orienter le patient en fonction du stade de la maladie. Manifester de l'empathie montre que l'on



parvient à se représenter ce que le patient ressent et que l'on arrive à le comprendre sans le critiquer, ni l'approuver.

Cette empathie engage donc la propre humanité du pharmacien avec son histoire dans cette relation avec le patient. Il faut faire attention à ne pas banaliser le trouble (« c'est normal de souffrir de TCA à l'adolescence »), ou encore de le minimiser (« il faut manger davantage »).

3-3-1-3 Le respect et la valorisation

Lors de l'entretien confidentiel, il faut faire preuve de respect, en évitant les mots « accusateurs » en lien avec la nourriture et il convient d'utiliser des phrases encourageantes et positives (« Le gras c'est bien, il en faut pour bien se développer et ce n'est pas grave de



grossir d'un kilo dans la semaine »). Il faut donc faire preuve d'autorité bienveillante en étant ferme face à la maladie et en accusant la maladie et non le patient. Il est important aussi de valoriser les victoires du patient, d'ordre alimentaires ou non, et de voir avec lui les buts qu'il poursuit dans sa vie pour diminuer et le détourner de son obsession alimentaire centrale.

3-3-1-4 Le discours

Le discours doit également être adapté au malade, à la maladie et à son évolution (insister sur la dénutrition, par exemple, chez une personne atteinte d'anorexie, puis sur l'importance de la réinsertion sociale, professionnelle et affective). Enfin, il sera nécessaire de parler régulièrement de l'objectif de poids et de voir sa progression et aussi de parler des problèmes et complications, s'il n'y a pas d'avancement.

Le patient doit pouvoir parler librement de ses doutes, de sa souffrance et de sa peur. Si le patient fait des crises sans le dire ou triche sur son poids, il faut pouvoir en parler sans le culpabiliser ni le stigmatiser. Il faut aussi bannir les appellations comme « le boulimique »,



ou « l'anorexique », expressions qui peuvent être vécues par la personne comme un jugement négatif.

3-3-2 Le repérage

Les TCA vont pouvoir être repérés à l'officine par les demandes des patients. Il conviendra au pharmacien d'officine d'être attentif aux demandes de produits en lien avec l'alimentation et le poids.

3-3-2-1 Produits délivrés au comptoir

Dans les TCA, l'automédication est une règle habituelle. Les produits les plus vendus vont être les laxatifs et les diurétiques principalement sous forme de tisanes. Cependant, il est difficile pour un pharmacien d'apercevoir la surconsommation de ces produits car les personnes vont changer régulièrement de pharmacie car elles peuvent avoir honte de leur comportement et pour éviter les questions.

Par conséquent, une demande de produits amincissants chez une jeune personne va devoir éveiller l'attention du pharmacien. Dans l'anorexie, le patient éprouve un besoin vital de perdre du poids, malgré un poids en dessous de l'IMC normal.

Le grand nombre de produits amincissants vendus en pharmacie favorise l'idée qu'il faut maigrir pour être mieux dans son corps. Il est donc important d'être vigilant au rayon minceur et sur la publicité affichée dans l'officine qui vante les mérites des produits amincissants. Le rôle de prévention sur les effets indésirables est indispensable à chaque délivrance et est une des missions principales du pharmacien.

La vigilance du pharmacien doit être renforcée devant les demandes de compléments alimentaires comme les produits favorisant la satiété (konjac), les drainants, les brûleurs de graisse, les produits « ventre plat », les aliments hyper protéinés et les dermocosmétiques amincissants. Lors de la délivrance de ces produits, le pharmacien devra apporter ses conseils et ne devra pas être dans le jugement.

Cependant, il faudra engager un dialogue avec le patient pour lui expliquer que son IMC actuel ne montre pas de problème de poids et savoir pourquoi il se trouve trop gros. A ce moment-là, soit un dialogue s'installe entre le pharmacien et le patient, soit le patient nie et quitte la pharmacie. Dans tous les cas, l'important est de ne pas encourager les tentatives d'amincissement de ces personnes. (185)

C'est aussi au pharmacien de parler des idées fausses sur certains produits d'automédication pris par le patient comme « les laxatifs à base de plantes sont sans danger », « les laxatifs font maigrir », « les laxatifs diminuent les calories des aliments », etc. C'est donc un rôle important à jouer, car le pharmacien est le seul rempart avant la délivrance du produit.

Pour optimiser le repérage au comptoir des personnes présentant des TCA, il est nécessaire de les questionner sur leur motivation pour l'usage de tels produits, de leur indiquer les potentiels effets indésirables et contre-indications, de ne pas se focaliser sur l'apparence pour ne pas augmenter leur obsession, et enfin de leur parler. Si la présence d'un TCA est soupçonnée, il conviendra de leur indiquer les ressources disponibles et la documentation à ce sujet.

3-3-2-2 Le score de SCOFF

Il existe un questionnaire simple, à visée clinique, nommé SCOFF pour « *Sick, Control, One stone, Fat, Food* », qui permet de pouvoir détecter en amont un possible TCA. Ce test peut totalement être utilisé par le pharmacien dans son officine lors d'un entretien confidentiel avec le patient, pour permettre par la suite de l'orienter vers un médecin qui lui établira le diagnostic et la prise en charge adéquate.

Ce test a été créé et approuvé au Royaume-Uni, puis a été validé pour une version francophone en 2008. Il a montré sa capacité à détecter des cas de troubles alimentaires chez des femmes adultes en prévention primaire. Ce questionnaire simple comprend cinq questions et possède une spécificité évaluée à 84% et une sensibilité de 78%. (186)

1. Vous faites-vous vomir lorsque vous avez une sensation de trop plein ?
2. Êtes-vous inquiet(e) d'avoir perdu le contrôle des quantités que vous mangez ?
3. Avez-vous récemment perdu plus de 6 kg en moins de 3 mois ?
4. Vous trouvez-vous gros(se) alors même que les autres disent que vous êtes trop mince ?
5. Diriez-vous que la nourriture domine votre vie ?
Le dépistage est positif pour un seuil ≥ 2 réponses positives, et oriente fortement vers un TCA typique.

Figure 31 Test de SCOFF utilisé pour le dépistage de potentiels TCA

Il y a deux réponses possibles : oui ou non et chaque oui vaut un point. Quand le score est égal ou supérieur à 2, cela indique une possibilité de TCA. Si le SCOFF est positif, il conviendra au pharmacien d'adresser la personne chez un médecin, qui amorcera la prise en charge multidisciplinaire. Ce test permet au pharmacien un dépistage en amont qui souligne son implication dans la possible détection de ces troubles. Cependant, rien n'est joué. Encore faudra-t-il qu'il existe une offre de soins appropriée et accessible pour le patient, et que ce dernier accepte sa prise en charge dans des services appropriés. (186) (187)

3-3-2-3 Les signes d'alerte

Le pharmacien doit pouvoir être capable de repérer des signaux alarmants chez une personne au comptoir présentant de potentiels TCA, qui touchent souvent les jeunes fille et garçons qui : (188)

- Ne prennent plus les repas avec leurs parents
- Veulent devenir végétariens sans explications
- Sélectionnent leurs aliments
- Sont obsédés par le poids
- Travaillent trop et deviennent perfectionnistes
- Présentent une aménorrhée (fille)
- Présentent une consommation alimentaire excessive pour un poids normal
- Possèdent des conduites compensatoires : beaucoup de sport, achat de laxatifs etc.

Ce repérage peut s'effectuer lors de l'échange au comptoir ou par le biais d'un entretien individuel, si le patient est réceptif à la communication.

3-3-3 Conseils, aide et orientations

3-3-3-1 Conseils et Orientation

C'est le rôle du pharmacien d'officine de rappeler à chaque délivrance de compléments alimentaires au comptoir, l'importance et les bienfaits d'une alimentation équilibrée et variée.

Lorsque le pharmacien suspecte un TCA chez un patient, il devra lui conseiller de : (189)
(ANNEXE 2)

- Consulter un médecin généraliste pour mettre en place une prise en charge adaptée.
- Consulter un psychothérapeute pour mettre des mots sur les souffrances, en comprendre le sens, aider à vivre et à dépasser les angoisses, aider et modifier les comportements et se sentir mieux.
- Faire appel à une association d'entraide spécialisée dans les TCA.

Le pharmacien a aussi tout son rôle à jouer dans le traitement symptomatique et les règles d'hygiène de vie du patient. En effet, il va pouvoir aider à la prise en charge des manifestations somatiques qui sont présentes dans les TCA comme :

- La sécheresse des mains : il conseille une crème adaptée hydratante et recommande de diminuer l'intensité des lavages de mains.
- La perte des cheveux : il conseille des compléments alimentaires composés de cystine B6 et de silicium.
- Les lésions des extrémités : il conseille de désinfecter et d'appliquer une crème cicatrisante antibactérienne à base de zinc et de cuivre.
- Les problèmes gingivaux dentaires : il oriente vers un dentiste, qui pourra faire un bilan et qui pourra poser une résine pour permettre de protéger l'émail de l'acidité due aux vomissements. Le pharmacien préconise une brosse à dents souple et l'utilisation d'un dentifrice spécifique aux gencives fragiles.

- La constipation : il conseille des fibres naturelles présents dans les fruits, légumes verts, pain complet, fruits secs et une hydratation régulière. Il déconseille les laxatifs, qui ont un usage détourné chez ces patients.
- Les insomnies, irritabilités : il conseille des compléments alimentaires à base de tryptophane, qui est un précurseur de la sérotonine qui permettra de réguler la satiété et l'humeur.

L'ensemble des connaissances sur les signes cliniques des TCA permettent au pharmacien de pouvoir orienter le malade dans le choix de son automédication, vers une délivrance de produits plus adaptés.

3-3-3-2 Associations

Il y a plusieurs associations actives dans le domaine des TCA qui proposent du soutien aux malades et à leurs proches, avec la mise en place de groupes de parole et des lignes d'écoute téléphoniques.

La place des associations dans la prise en charge des TCA est importante et complémentaire aux structures de soins. Ces associations se sont créées à l'initiative d'anciens patients et parents et comprennent des professionnels de santé. Elles ont principalement pour objectif l'accompagnement des sujets et de leurs familles, mais aussi un rôle de formation dans la prise en charge.

Certaines associations vont plus être spécifiques aux professionnels de santé, patients ou aux familles désireuses de trouver une aide thérapeutique, comme la Fédération Française Anorexie Boulimie (FFAB), qui regroupe des spécialistes du dépistage, du diagnostic, de la prise en charge, du traitement et de la recherche sur les TCA. (190) Il y a un annuaire sur le site internet où sont regroupés l'ensemble des sites spécialisés ainsi que tous les réseaux de soins professionnels locaux et par régions. Cet annuaire est disponible sur le site **www.anorexiéboulimie-afdas.fr** (191)



D'autres associations, destinées aux patients et aux familles, sont regroupées au niveau national au sein de la FNA-TCA et d'autres existent au niveau régional, avec des associations locales de parents et patients. Ces associations ont un rôle de soutien, d'aide et de support pour l'information.

L'association FNA-TCA se donne pour objectif de fédérer les patients, familles et proches pour mettre en commun leurs savoirs, expériences et leurs ressources pour dialoguer d'égal à égal avec les pouvoirs publics et les professionnels de santé. (192)



L'association Autrement aide les personnes souffrant de TCA par différents outils thérapeutiques et permet de soutenir et renseigner leurs parents et leurs proches. Elle vise aussi à apporter des informations nutritionnelles objectives dans l'idée de prévenir un certain nombre de cas de TCA et des déséquilibres nutritionnels et psychologiques et enfin de former les professionnels de santé aux TCA. (193)



Tout récemment, suite à l'instruction DGOS du 3 septembre 2020, l'ARS Hauts de France a engagé une démarche de structuration de l'offre de soins avec l'appui de professionnels de la région investis dans la prise en charge des TCA, ce qui constitue un enjeu de santé publique en raison de la fréquence et de la survenue de complications somatique et psychiatriques.

Une procédure de labellisation des établissements prenant en charge les TCA est donc mise en œuvre sur la base d'un cadre d'organisation régional. (194)

L'objectif est de garantir une équité d'accès aux soins pour tous, avec une offre de soins co-construite par l'ensemble des acteurs du parcours de santé, proposant une évaluation pluri professionnelle initiale, et des soins de proximité individuels et collectifs, avec un suivi personnalisé et adapté. (194)

3-3-3-3 Ressources disponibles

Il est du rôle du pharmacien de pouvoir fournir des ressources au sein de l'officine, qui est un lieu de conseils.

Les ressources disponibles pour les patients : (195)

- Les associations de patients, où ces derniers peuvent partager leur expérience et se soutenir entre eux. D'anciens malades sont là pour montrer qu'une guérison est possible et encouragent les patients à une meilleure « acceptabilité » des soins en diminuant le déni. L'acceptation d'une prise en charge médicale est un des objectifs majeurs de ces associations.
- Les groupes d'entraide pour patients, où le but est de soutenir les malades dans leurs parcours de guérison et de leur permettre de communiquer entre eux et se soutenir. Ils ne sont soumis à aucun jugement et peuvent parler sans craintes.
- Les groupes de psychoéducation pour patients, où le but est de réunir des patients avec les mêmes difficultés, pour pouvoir s'appuyer sur une dynamique de groupe qui peut permettre une prise de conscience sur la réalité des troubles et de leurs conséquences.

Les ressources disponibles pour l'entourage : (195)

- Les associations de familles, où la famille et l'entourage de la personne pourront trouver de l'entraide et du soutien. Ils vont pouvoir se sentir compris et se « décharger » d'un poids en communiquant avec les autres familles. Ces groupes essayent de se multiplier pour être accessibles dans les grandes villes.
- Les groupes d'information, où ces groupes familiaux échangent des pratiques pour essayer d'amorcer des changements d'attitude et de comprendre des comportements.
- Les groupes de parole, où des soignants rencontrent les familles (sans la présence du malade), pour permettre de parler librement, apprendre, partager, lors de séances brèves, régulières et espacées dans le temps pour analyser d'éventuelles évolutions.

Il est intéressant pour le pharmacien de pouvoir donner de la documentation face à une personne en demande d'informations et de pouvoir la rediriger vers des centres ou associations adaptées, à proximité. Cette documentation peut s'adresser aux patients comme à la famille ou à l'entourage de personnes présentant des TCA.

Des numéros gratuits et anonymes sont aussi disponibles pour toutes personnes confrontées directement ou indirectement aux TCA : patients, entourage familial, proches, mais aussi les professionnels de santé.

ANOREXIE - BOULIMIE
Info Écoute
0 810 037 037*
Service anonyme. *Prix d'un appel local + 0,06 € la min.

Une ligne téléphonique
pour les patients, familles, proches et professionnels.

entre 16h00 et 18h00, des spécialistes
des troubles des conduites alimentaires
répondent à vos questions

Psychologues	Associations de familles et d'usagers
LUNDI	MARDI
Médecins	Ensemble des spécialistes en alternance
JEUDI	VENDREDI

Des sites internet voient aussi le jour pour permettre d'échanger au niveau global autour des TCA, et en faire un sujet moins tabou aux yeux de la population.

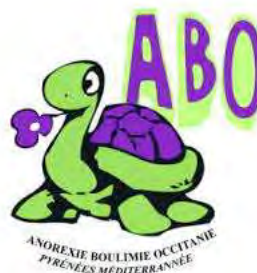
Des applications ont aussi émergé, comme l'application « *Feeleat* », qui a été créée par une ex-anorexique, en association avec des professionnels de santé. Elle a pour objectif de réconcilier la personne avec son alimentation, pour retrouver un rapport sain et naturel à la nourriture, du plaisir et du social au moment des repas. Cette application propose différentes fonctionnalités comme un carnet alimentaire et un journal de bord contextualisé, un journal d'émotions, une liste d'objectifs, un filtre d'activité pour identifier les contextes et aliments qui sont sources de difficultés ou qui favorisent le bien-être.

Des conseils et exercices sont proposés pour aider à atteindre les objectifs ainsi qu'un partage possible en temps réel avec les proches ou l'équipe thérapeutique. Des conférences en ligne et événements communautaires et thérapeutiques sont aussi disponibles et accessibles sur cette application. Le site est disponible sur ce lien :

<https://www.feeleat.fr/contact/> (196)

⇒ **Voici quelques adresses de centres de soins et associations pour les TCA sur Toulouse et ses alentours : (ANNEXES 2)**

- L'association patients-famille « Les Petits Pois » : *1 rue de l'Echarpe 31000 Toulouse 0678541775*
- L'association patients-famille « Anorexie Boulimie Occitanie » : *2 rue Malbec 31000 Toulouse 0644233214*
- La clinique de Montberon aux alentours de Toulouse : *6 avenue de Neuville 31140 Montberon*
- La clinique Castelveil : *chemin des Affieux 31180 Castelmaurou 0562229002*
- Le centre hospitalier Gérard Marchant avec le CATTP Récifs : *11 Boulevard Marengo 31500 Toulouse 0561434588*
- CHU Purpan : *330 avenue de Grande Bretagne 31059 Toulouse 0534558458*
- L'Unité de nutrition hôpital Rangueil unités de nutrition : *1 avenue Jean Poulhès 0561323089*
- Le Service Universitaire de psychiatrie de l'enfant et de l'adolescent (Supea) : *Place du Dr Baylac 31059 Toulouse 0534557637*



CONCLUSION

Encore peu connus il y a quelques décennies, les TCA sont devenus un problème de santé publique alarmant au vu de la gravité des troubles, des conséquences psychologiques et physiologiques parfois dramatiques qu'ils engendrent, ainsi que de l'incidence croissante en France ainsi que dans les pays développés. La crise sanitaire de la Covid-19 a également mis les TCA au-devant de la scène publique, avec une augmentation de cas et la libération de la prise de parole sur ces troubles par le biais des réseaux sociaux et des médias.

Ces pathologies possèdent des étiologies multifactorielles qui restent encore assez mal connues mais qui reflètent tous une souffrance liée à un mal-être, un manque d'estime de soi et de confiance, qui bien souvent s'intensifient à la puberté. Ces pathologies sont difficiles à prendre en charge et nécessitent des soins pluridisciplinaires : somatiques, nutritionnels, médicamenteux, psychologiques et sociaux afin de pouvoir accompagner au mieux les patients vers la guérison. Dans tous ces troubles, une prise en charge précoce augmente les chances de guérison. De plus, le traitement doit être personnalisé en prenant en compte le patient dans sa globalité (habitudes de vie, entourage familial, antécédents,...).

Depuis peu, la vision des scientifiques sur le corps et sur les maladies d'ordre « psychiatrique », a évolué. Il est désormais reconnu que le fonctionnement du corps est lié à celui de l'esprit. Chaque corps humain fonctionne grâce à des mécanismes complexes, par le biais de différentes connexions entre l'organisme, des messages chimiques et biologiques dont certains restent encore aujourd'hui méconnus.

La recherche sur ces mécanismes place le microbiote intestinal comme nouvel acteur de la physiologie et de la physiopathologie, très certainement impliqué dans de nombreuses pathologies.

Dans le cadre des TCA, l'analyse du microbiote a permis de mettre en avant une étiologie biologique, avec la prise en compte de l'hérédité, des mutations génétiques, des facteurs épigénétiques, de la dysbiose intestinale et de l'inflammation. Un dysfonctionnement du système de récompense, un défaut de détection bactérienne par le neurone Nod2 ou encore la synthèse de protéines microbiennes par des bactéries du microbiote, sont aussi impliqués dans ces troubles.

La protéine ClpB est un exemple de protéine bactérienne qui permet la régulation de la prise alimentaire par effet mimétique du neuropeptide anorexigène de l' α -MSH. Les études présentées dans cette thèse montrent que cette protéine offre un effet anorexigène à court terme sur la consommation d'aliments et apportent des explications intéressantes sur la régulation de l'appétit. La modification de ces protéines bactériennes permet de réguler la sensation de satiété et par conséquent, de pouvoir élaborer des souches microbiennes probiotiques pour devenir un nouvel atout dans la stratégie thérapeutique des TCA. Toutes ces nouvelles recherches autour des TCA et du microbiote complètent la compréhension de la neurobiologie de ces troubles, permettant une innovation thérapeutique et un intérêt grandissant pour les professionnels de santé et des industriels.

Dans les TCA, le pharmacien d'officine a tout son rôle à jouer par ses actions de prévention, de dépistage et d'orientation. C'est l'acteur clé de santé qui va permettre de pouvoir possiblement se rendre compte d'un TCA chez un patient et de pouvoir le rediriger vers une association, un professionnel de santé ou un centre de soins spécialisé adapté. Il en est de même pour les familles ou l'entourage du malade, qui peuvent venir pour trouver de l'aide, du soutien et des informations concernant la pathologie et la prise en charge adéquate. Le pharmacien, de par sa disponibilité, doit pouvoir s'intégrer dans la chaîne de prise en charge multidisciplinaire et doit savoir adopter la bonne attitude face à une personne présentant des TCA ; la qualité de l'écoute, l'empathie et le non-jugement seront des éléments déterminants. Pour favoriser un dialogue, souvent compliqué face au déni de la maladie par les patients, des entretiens particuliers peuvent être proposés pour discuter dans un espace confidentiel et pour créer une relation de confiance permettant une collaboration patient-pharmacien, c'est l'alliance thérapeutique.

Dans l'officine, le pharmacien délivre des probiotiques aux patients, dont certains souffrant de TCA. C'est à ce moment-là que son rôle de conseil est plus qu'attendu et qu'il devra faire preuve de pédagogie, en relayant des informations claires, précises et adaptées sur le probiotique qu'il délivre. Pour une personne présentant des TCA, le pharmacien devra réorienter la personne sur des compléments alimentaires contenant des souches possédant une action sur l'axe intestin-cerveau et le système immunitaire et non plus sur des compléments qui possèdent une action uniquement sur la digestion.

La potentielle arrivée future des « probiotiques 2.0 » ainsi que des médicaments microbiotiques, à base de souches ou d'écosystèmes bactériens, vont permettre d'augmenter encore plus l'implication du pharmacien d'officine dans la prise en charge pluridisciplinaire des TCA. Il pourra délivrer des traitements ciblés et personnalisés pour un TCA, et donner les conseils appropriés, en assurant un suivi continu tout au long de la cure. A l'heure actuelle, les professionnels de santé ne sont pas formés sur les probiotiques thérapeutiques microbiotiques, car ces produits n'ont pas le statut de médicament. Cependant, dans les années à venir et avec l'évolution scientifique et réglementaire, il sera nécessaire de leur donner les outils permettant le diagnostic, la prescription, la délivrance et le conseil sur ce type de produits.

Le domaine du microbiote est nouvellement exploré dans les TCA et porte beaucoup de promesses en matière de traitements innovants et de nutrition de précision pour aboutir à une médecine plus préventive, prédictive et spécialisée au cas par cas. Cependant, en tant que professionnel de santé, il faut savoir garder son esprit critique et démêler le vrai du faux. En effet, le microbiote peut être perçu comme un « effet de mode » par l'engouement médiatique optimiste des journalistes et des scientifiques sur la mise en évidence de problèmes de santé associés à des dysbioses. La diffusion d'offres commerciales à destination de la population, qui tiennent des fausses promesses, contribue également à nuire à la crédibilité du microbiote. C'est pour cela qu'il est important d'intégrer le microbiote dans un véritable arsenal thérapeutique, en évaluant les contextes où il peut jouer un rôle décisif et en prenant soin de ne pas s'égarer dans ce qui ne relève pas de la science.

Les recherches doivent continuer pour lever les leviers scientifiques restants et permettre d'exploiter en totalité le potentiel du microbiote. Pour ce faire, il a été élaboré le « Plan innovation santé 2030 » et la « stratégie d'accélération Alimentation durable et favorable pour la santé », qui permettent d'intégrer le microbiote dans un horizon glorieux dans la recherche et le développement permettant une meilleure compréhension et prise en charge des TCA.

Le futur concernant l'intégration de l'information devra faire appel aux outils de l'intelligence artificielle, pour prendre la précaution d'avoir des bases de données non biaisées et de respecter les réglementations européennes qui correspondent aux données génomiques.

REFERENCES

1. Keski-Rahkonen A, Mustelin L. Epidemiology of eating disorders in Europe: prevalence, incidence, comorbidity, course, consequences, and risk factors. *Curr Opin Psychiatry*. nov 2016;29(6):340-5.
2. Mengin A, Allé MC, Rolling J, Ligier F, Schroder C, Lalanne L, et al. Conséquences psychopathologiques du confinement. *L'Encephale*. juin 2020;46(3):S43-52.
3. Anorexie : définition de « anorexie » [Internet]. La langue française. [cité 8 déc 2021]. Disponible sur: <https://www.lalanguefrancaise.com/dictionnaire/definition/anorexie>
4. argu_anorexie_mentale.pdf [Internet]. [cité 7 déc 2021]. Disponible sur: https://www.has-sante.fr/upload/docs/application/pdf/2010-09/argu_anorexie_mentale.pdf
5. Prevalence of eating disorders over the 2000–2018 period: a systematic literature review Marie Galmiche,1,2,3 Pierre Déchelotte,2,3 Grégory Lambert,1 and Marie Pierre Tavoracci2,4 [Internet]. [cité 7 déc 2021].
6. RIGAUD D. L'anorexie mentale : un modèle de dénutrition par carence d'apport : Nutrition - Dénutrition - Renutrition. *Anorexie Ment Un Modè Dénutrition Par Carence Apport Nutr - Dénutrition - Renutrition*. 2000;151(7):549-55.
7. Anorexie mentale, boulimie, compulsions alimentaires et troubles du comportement alimentaire - Anorexie : les causes - Association Autrement [Internet]. [cité 7 déc 2021].
8. Faraj PA, Berbich PA, Lazrak PB, Chkili PT, Alaoui PMT, Belmahi PA. UNIVERSITE MOHAMMED V DE RABAT FACULTE DE MEDECINE ET DE PHARMACIE – RABAT. :205.
9. Strober M. Controlled Family Study of Anorexia Nervosa and Bulimia Nervosa: Evidence of Shared Liability and Transmission of Partial Syndromes. *Am J Psychiatry*. 1 mars 2000;157(3):393-401.
10. Bulik CM, Sullivan PF, Wade TD, Kendler KS. Twin studies of eating disorders: A review. *Int J Eat Disord*. 2000;27(1):1-20.
11. Méquinion M, Foldi CJ, Andrews ZB. The Ghrelin-AgRP Neuron Nexus in Anorexia Nervosa: Implications for Metabolic and Behavioral Adaptations. *Front Nutr*. 9 janv 2020;6:190.
12. Watson HJ, Yilmaz Z, Thornton LM, Hübel C, Coleman JR, Gaspar HA, et al. Genome-wide Association Study Identifies Eight Risk Loci and Implicates Metabo-Psychiatric Origins for Anorexia Nervosa. *Nat Genet*. août 2019;51(8):1207-14.
13. Ramoz N, Clarke J, Gorwood P. Génétique et épigénétique des troubles des conduites alimentaires. *Biol Aujourd'hui*. 2017;211(1):97-102.

14. Anorexie mentale : définition et causes [Internet]. [cité 7 déc 2021]. Disponible sur: <https://www.ameli.fr/assure/sante/themes/anorexie-mentale/definition-frequence-causes>
15. Cook-Darzens S, Doyen C, Mouren MC. Family therapy in the treatment of adolescent anorexia nervosa: Current research evidence and its therapeutic implications. *Eat Weight Disord EWD*. 1 janv 2009;13:157-70.
16. Anorexie mentale, boulimie, compulsions alimentaires et troubles du comportement alimentaire - Anorexie, boulimie et obésité : le rôle et la place des parents - Association Autrement [Internet]. [cité 7 déc 2021].
17. reco2clics_-_anorexie_-mentale.pdf [Internet]. [cité 6 juill 2022]. Disponible sur: https://www.has-sante.fr/upload/docs/application/pdf/2013-03/reco2clics_-_anorexie_-mentale.pdf
18. LOI n° 2016-41 du 26 janvier 2016 de modernisation de notre système de santé - Dossiers législatifs - Légifrance [Internet]. [cité 6 mai 2022].
19. Anorexie mentale · Inserm, La science pour la santé [Internet]. Inserm. [cité 7 déc 2021]. Disponible sur: <https://www.inserm.fr/dossier/anorexie-mentale/>
20. Masson E. P. Déchelotte, S. Grigioni, S. Fetissoff. Conséquences digestives de l'anorexie mentale. *Nutrition Clinique et Métabolisme*, 2007, Volume n° 21, 166-171. [Internet]. EM-Consulte. [cité 7 déc 2021].
21. Masson E. Bilan somatique et critères de gravité dans l'anorexie mentale [Internet]. EM-Consulte. [cité 7 déc 2021]. Disponible sur: <https://www.em-consulte.com/article/152234/bilan-somatique-et-criteres-de-gravite-dans-lanore>
22. 0409-Reanimation-Vol13-N6-7-p407_416.pdf [Internet]. [cité 7 déc 2021]. Disponible sur: https://www.srlf.org/wp-content/uploads/2015/11/0409-Reanimation-Vol13-N6-7-p407_416.pdf
23. Mouren et al - Trouble du comportement alimentaire de l'enfant, 2011 [Internet]. [cité 7 déc 2021]. Disponible sur: <http://livre21.com/LIVREF/F31/F031022.pdf>
24. Melchior JC, Hanachi M, Crenn P. Quand et comment conduire une nutrition entérale au cours de l'anorexie mentale ? *Nutr Clin Métabolisme*. 1 déc 2007;21(4):201-8.
25. Tric L, Agman G, Tran D, Godart N, Benmansour EL, Lamer C. Prise en charge de l'anorexie mentale en réanimation Management of anorexia nervosa in Intensive Care Unit. 2004;10.
26. Anorexie mentale : prise en charge [Internet]. Haute Autorité de Santé. [cité 8 déc 2021]. Disponible sur: https://www.has-sante.fr/jcms/c_985715/fr/anorexie-mentale-prise-en-charge
27. Rigaud D, Pennacchio H. Introduction à la prise en charge des troubles du comportement alimentaire. :32.

28. Family-Based Treatment (FBT) for Eating Disorders Overview [Internet]. Verywell Mind. [cité 8 déc 2021].
29. Prise en charge d'adolescents souffrant d'anorexie mentale: le rôle des parents, une approche basée sur l'évidence [Internet]. Revue Medicale Suisse. [cité 8 déc 2021].
30. Boulimique : définition de « boulimique » [Internet]. La langue française. [cité 8 déc 2021]. Disponible sur:
<https://www.lalanguefrancaise.com/dictionnaire/definition/boulimique>
31. Boulimie et hyperphagie boulimique : Repérage et éléments généraux de prise en charge [Internet]. Haute Autorité de Santé. [cité 8 déc 2021].
32. Berthoz S. Concept d'alimentation émotionnelle : mesure et données expérimentales. Eur Psychiatry. 1 nov 2015;30(8, Supplement):S29-30.
33. Boulimie et hyperphagie boulimique : Repérage et éléments généraux de prise en charge [Internet]. Haute Autorité de Santé. [cité 8 déc 2021].
34. Section D - Troubles des conduites alimentaires [Internet]. [cité 8 déc 2021]. Disponible sur: <https://www150.statcan.gc.ca/n1/pub/82-619-m/2012004/sections/sectiond-fra.htm#a2>
35. Garfinkel P, Goering P, Speeg C, Goldbloom D, Kennedy S, Kaplan A, et al. Bulimia Nervosa in a Canadian Community Sample: Prevalence and Comparison of Subgroups. Am J Psychiatry. 1 août 1995;152:1052-8.
36. Grigioni S, Garcia FD, Déchelotte P. Sémiologie et classification des troubles du comportement alimentaire: Eating disorders: Semiology and classification. Médecine Mal Métaboliques. 1 mars 2012;6(2):125-30.
37. Arcelus J, Mitchell AJ, Wales J, Nielsen S. Mortality rates in patients with anorexia nervosa and other eating disorders. A meta-analysis of 36 studies. Arch Gen Psychiatry. juill 2011;68(7):724-31.
38. Ramoz N, Clarke J, Gorwood P. Génétique et épigénétique des troubles des conduites alimentaires. Biol Aujourd'hui. 2017;211(1):97-102.
39. Kendler KS, MacLean C, Neale M, Kessler R, Heath A, Eaves L. The genetic epidemiology of bulimia nervosa. Am J Psychiatry. déc 1991;148(12):1627-37.
40. Kaye W, Gendall K, Strober M. Serotonin neuronal function and selective serotonin reuptake inhibitor treatment in anorexia and bulimia nervosa. Biol Psychiatry. 1 nov 1998;44(9):825-38.
41. Nef F. La boulimie: des théories aux thérapies. Editions Mardaga; 2006. 180 p.
42. 047-Consultations en nutrition. :6.

43. Favier PF. Les facteurs de risque de troubles du comportement alimentaire chez le sportif : synthèse de revue de littérature. :73.
44. Rodgers R, Chabrol H. Parental attitudes, body image disturbance and disordered eating amongst adolescents and young adults: a review. Eur Eat Disord Rev J Eat Disord Assoc. mars 2009;17(2):137-51.
45. Boulimie et hyperphagie boulimique : repérer les symptômes [Internet]. [cité 8 déc 2021]. Disponible sur: <https://www.ameli.fr/assure/sante/themes/boulimie-et-hyperphagie-boulimique/boulimie-hyperphagie-boulimique-symptomes>
46. Estelle L. Haute Autorité de santé. 2019;88.
47. DSM-5 - Manuel diagnostique et statistique des troubles mentaux [Internet]. [cité 8 déc 2021]. Disponible sur: <https://www.elsevier-masson.fr/dsm-5-manuel-diagnostique-et-statistique-des-troubles-mentaux-9782294739293.html>
48. CIM-10 Version:2008 [Internet]. [cité 8 déc 2021]. Disponible sur: <https://icd.who.int/browse10/2008/fr#F50.8>
49. Estelle L. Haute Autorité de santé. 2019;88.
50. Flament M, Rémy B, Jeammet P. La boulimie: comprendre et traiter. Elsevier Masson; 2002. 244 p.
51. Mitchell JE, Roerig J, Steffen K. Biological Therapies for Eating Disorders. Int J Eat Disord. juill 2013;46(5):470-7.
52. Les traitements de l'anorexie et de la boulimie [Internet]. VIDAL. [cité 9 déc 2021]. Disponible sur: <https://www.vidal.fr/maladies/psychisme/anorexie-boulimie/traitements.html>
53. Milano et al. - 2013 - The Pharmacological Options in the Treatment of Ea.pdf [Internet]. [cité 9 déc 2021]. Disponible sur: http://www.ch-dreux.fr/ch_dreux_internet_new/Ressources/FCK/Poster-Topiramate-Congres-Encephale-2014.pdf
54. Bondolfi G, Bizzini L. La formation en psychothérapie cognitivo-comportementale. PSYCHOTHERAPIES. 2006;(26(4)):211-20.
55. Hyperphagie : définition de « hyperphagie » [Internet]. La langue française. [cité 10 déc 2021]. Disponible sur: <https://www.lalanguefrancaise.com/dictionnaire/definition/hyperphagie>
56. GRIGIONI (S.), GRIGIONI (S.), GARCIA (F.D.), DECHELOTTE (P.). Sémiologie et classification des troubles du comportement alimentaire. Sémiologie Classif Troubl Comport Aliment. 2012;

57. Gendall KA, Joyce PR. Meal-induced changes in tryptophan:LNA ratio: Effects on craving and binge eating. *Eat Behav.* 1 sept 2000;1(1):53-62.
58. Anderes M, Ostermann PG. *Neurobiologie de l'hyperphagie.* 2018;14:7.
59. Mitchell KS, Neale MC, Bulik CM, Aggen SH, Kendler KS, Mazzeo SE. Binge eating disorder: a symptom-level investigation of genetic and environmental influences on liability. *Psychol Med.* nov 2010;40(11):1899-906.
60. Kendler KS, Hettema JM, Butera F, Gardner CO, Prescott CA. Life event dimensions of loss, humiliation, entrapment, and danger in the prediction of onsets of major depression and generalized anxiety. *Arch Gen Psychiatry.* août 2003;60(8):789-96.
61. An Exploratory Study to Subtype Obese Binge Eaters by Personality Traits - Abstract - Psychotherapy and Psychosomatics 2014, Vol. 83, No. 2 - Karger Publishers [Internet]. [cité 3 janv 2022]. Disponible sur: <https://www.karger.com/Article/Abstract/356810>
62. Troubles-conduites-alimentaires.pdf [Internet]. [cité 3 janv 2022]. Disponible sur: <https://educationspecialisee.ca/wp-content/uploads/2018/03/Troubles-conduites-alimentaires.pdf>
63. Pike KM. Bulimic Symptomatology in High School Girls: Toward a Model of Cumulative Risk. *Psychol Women Q.* 1 sept 1995;19(3):373-96.
64. Lilienfeld LRR, Ringham R, Kalarchian MA, Marcus MD. A family history study of binge-eating disorder. *Compr Psychiatry.* 1 mai 2008;49(3):247-54.
65. Stice E, Marti CN, Durant S. Risk factors for onset of eating disorders: Evidence of multiple risk pathways from an 8-year prospective study. *Behav Res Ther.* 1 oct 2011;49(10):622-7.
66. Salmona DM. LIEN ENTRE VIOLENCES, PSYCHOTRAUMATISMES ET TROUBLES DU COMPORTEMENT ALIMENTAIRE. :24.
67. Hyperphagie boulimique - Troubles psychiatriques [Internet]. Édition professionnelle du Manuel MSD. [cité 3 janv 2022].
68. Estelle L. Haute Autorité de santé. 2019;333.
69. DSM-5 - Manuel diagnostique et statistique des troubles mentaux [Internet]. [cité 3 janv 2022]. Disponible sur: <https://www.elsevier-masson.fr/dsm-5-manuel-diagnostique-et-statistique-des-troubles-mentaux-9782294739293.html>
70. CIM-10 Version:2008 [Internet]. [cité 3 janv 2022]. Disponible sur: <https://icd.who.int/browse10/2008/fr#F50.8>
71. Bulik CM, Reichborn-Kjennerud T. Medical morbidity in binge eating disorder. *Int J Eat Disord.* 2003;34(S1):S39-46.

72. GRIGIONI (S.), GRIGIONI (S.), GARCIA (F.D.), DECHELOTTE (P.). Sémiologie et classification des troubles du comportement alimentaire. Sémiologie Classif Troubl Comport Aliment. 2012;
73. Traitement de la boulimie et de l'hyperphagie boulimique [Internet]. [cité 5 janv 2022]. Disponible sur: <https://www.ameli.fr/assure/sante/themes/boulimie-et-hyperphagie-boulimique/boulimie-hyperphagie-boulimique-traitement>
74. Estelle L. Haute Autorité de santé. 2019;88.
75. Garcia HD, Garcia F, DÉChelotte P. Traitement pharmacologique des troubles du comportement alimentaire. Médecine Nutr. 2012;48(1):33-6.
76. Boswell RG, Sun W, Suzuki S, Kober H. Training in cognitive strategies reduces eating and improves food choice. Proc Natl Acad Sci. 27 nov 2018;115(48):E11238-47.
77. Ancelot JF. « Oui ; mieux que la raison, l'estomac nous dirige. ». :37.
78. Microbiote intestinal (flore intestinale) · Inserm, La science pour la santé [Internet]. Inserm. [cité 11 janv 2022]. Disponible sur: <https://www.inserm.fr/dossier/microbiote-intestinal-flore-intestinale/>
79. Cherbuy C, Thomas M, Langella P. Le microbiote intestinal: une composante santé qui évolue avec l'âge. In 2013.
80. Les microbiotes humains : des alliés pour notre santé [Internet]. Encyclopédie de l'environnement. 2017 [cité 13 janv 2022]. Disponible sur: <https://www.encyclopédie-environnement.org/sante/les-microbiotes-humains-des-allies-pour-notre-sante/>
81. Turnbaugh PJ, Ley RE, Mahowald MA, Magrini V, Mardis ER, Gordon JI. An obesity-associated gut microbiome with increased capacity for energy harvest. Nature. déc 2006;444(7122):1027-31.
82. Ley RE, Bäckhed F, Turnbaugh P, Lozupone CA, Knight RD, Gordon JI. Obesity alters gut microbial ecology. Proc Natl Acad Sci U S A. 2 août 2005;102(31):11070-5.
83. echos-44-07-2016.pdf [Internet]. [cité 13 janv 2022]. Disponible sur: <https://www.iedm.asso.fr/wp-content/uploads/2020/01/echos-44-07-2016.pdf>
84. 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.
85. Wu GD, Chen J, Hoffmann C, Bittinger K, Chen YY, Keilbaugh SA, et al. Linking Long-Term Dietary Patterns with Gut Microbial Enterotypes. Science. 7 oct 2011;334(6052):105-8.
86. Carding S, Verbeke K, Vipond DT, Corfe BM, Owen LJ. Dysbiosis of the gut microbiota in disease. Microb Ecol Health Dis. 2 févr 2015;26:10.3402/mehd.v26.26191.

87. 20160217_Guarner_dysbiosis-fr.pdf [Internet]. [cité 17 janv 2022]. Disponible sur: https://www.gutmicrobiotaforhealth.com/wp-content/uploads/2016/02/20160217_Guarner_dysbiosis-fr.pdf
88. Strobel S, Mowat AM. Immune responses to dietary antigens: oral tolerance. *Immunol Today*. avr 1998;19(4):173-81.
89. Sudo N, Chida Y, Aiba Y, Sonoda J, Oyama N, Yu XN, 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.
90. Angel F, Neunlist M. Neurones intrinsèques de l'intestin : de la structure à la fonction (partie 1). *Hépto-Gastro Oncol Dig*. 8 juin 1995;2(6):537-44.
91. Le Douarin NM, Dupin E, Ziller C. Genetic and epigenetic control in neural crest development. *Curr Opin Genet Dev*. oct 1994;4(5):685-95.
92. Martinucci I, Blandizzi C, de Bortoli N, Bellini M, Antonioli L, Tuccori M, et al. Genetics and pharmacogenetics of aminergic transmitter pathways in functional gastrointestinal disorders. *Pharmacogenomics*. 2015;16(5):523-39.
93. Berthoud HR, Neuhuber WL. Functional and chemical anatomy of the afferent vagal system. *Auton Neurosci*. 20 déc 2000;85(1):1-17.
94. Brown TAL, Washington MC, Metcalf SA, Sayegh AI. The feeding responses evoked by cholecystokinin are mediated by vagus and splanchnic nerves. *Peptides*. 1 août 2011;32(8):1581-6.
95. Darcel N. La viscérosensibilité chimique intestinale: Mécanismes et implications dans le contrôle de la prise alimentaire chez le rat. :251.
96. Lavalie M, Salesse R. Neurobiologie de la prise alimentaire. :19.
97. Berthoud HR. Multiple neural systems controlling food intake and body weight. *Neurosci Biobehav Rev*. juin 2002;26(4):393-428.
98. Berthoud HR. Metabolic and hedonic drives in the neural control of appetite: who is the boss? *Curr Opin Neurobiol*. déc 2011;21(6):888-96.
99. Role of Brain Insulin Receptor in Control of Body Weight and Reproduction [Internet]. [cité 27 janv 2022].
100. Gil-Campos M, Aguilera CM, Cañete R, Gil A. Ghrelin: a hormone regulating food intake and energy homeostasis. *Br J Nutr*. août 2006;96(2):201-26.
101. Dockray GJ. The expanding family of -RFamide peptides and their effects on feeding behaviour. *Exp Physiol*. 2004;89(3):229-35.

102. Hayes MR, De Jonghe BC, Kanoski SE. Role of the glucagon-like-peptide-1 receptor in the control of energy balance. *Physiol Behav.* 14 juill 2010;100(5):503-10.
103. Essah PA, Levy JR, Sistrun SN, Kelly SM, Nestler JE. Effect of Macronutrient Composition on Postprandial Peptide YY Levels. *J Clin Endocrinol Metab.* 1 oct 2007;92(10):4052-5.
104. Ramoz N, Clarke J, Gorwood P. Génétique et épigénétique des troubles des conduites alimentaires. *Biol Aujourd'hui.* 2017;211(1):97-102.
105. Mayhew AJ, Pigeys M, Couturier J, Meyre D. An Evolutionary Genetic Perspective of Eating Disorders. *Neuroendocrinology.* 2018;106(3):292-306.
106. Fournier T, Poulain JP. La génomique nutritionnelle : (re)penser les liens alimentation-santé à l'articulation des sciences sociales, biomédicales et de la vie. *Nat Sci Sociétés.* avr 2017;25(2):111-21.
107. Tout savoir sur les troubles de conduite alimentaire [Internet]. Fondation pour la Recherche Médicale. [cité 12 juill 2022].
108. Frieling H, Römer KD, Scholz S, Mittelbach F, Wilhelm J, De Zwaan M, et al. Epigenetic dysregulation of dopaminergic genes in eating disorders. *Int J Eat Disord.* 1 nov 2010;43(7):577-83.
109. Herman A, Bajaka A. The role of the intestinal microbiota in eating disorders – bulimia nervosa and binge eating disorder. *Psychiatry Res.* 1 juin 2021;300:113923.
110. Does a shared neurobiology for foods and drugs of abuse contribute to extremes of food ingestion in anorexia and bulimia nervosa? - PubMed [Internet]. [cité 14 juill 2022]. Disponible sur: <https://pubmed.ncbi.nlm.nih.gov/23380716/>
111. van Ree JM, Gerrits MA, Vanderschuren LJ. Opioids, reward and addiction: An encounter of biology, psychology, and medicine. *Pharmacol Rev.* juin 1999;51(2):341-96.
112. Kaye WH, Pickar D, Naber D, Ebert MH. Cerebrospinal fluid opioid activity in anorexia nervosa. *Am J Psychiatry.* mai 1982;139(5):643-5.
113. Gabanyi I, Lepousez G, Wheeler R, Vieites-Prado A, Nisant A, Wagner S, et al. Bacterial sensing via neuronal Nod2 regulates appetite and body temperature. *Science.* 15 avr 2022;376(6590):eabj3986.
114. 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.
115. Sokol H, Galperine T, Kapel N, Bourlioux P, Seksik P, Barbut F, et al. Fecal microbiota transplantation for treatment of relapsing *Clostridium difficile* infection: Guidelines for clinical practice. *Hepato-Gastro.* 1 avr 2015;22:278-90.

116. Fetissov SO, Hallman J, Orelund L, Klinteberg B af, Grenbäck E, Hulting AL, et al. Autoantibodies against α -MSH, ACTH, and LHRH in anorexia and bulimia nervosa patients. *Proc Natl Acad Sci*. 24 déc 2002;99(26):17155-60.
117. Tennoune N, Chan P, Breton J, Legrand R, Chabane YN, Akkermann K, et al. Bacterial ClpB heat-shock protein, an antigen-mimetic of the anorexigenic peptide α -MSH, at the origin of eating disorders. *Transl Psychiatry*. 7 oct 2014;4:e458.
118. In Vivo Bioluminescence Imaging for the Study of Intestinal Colonization by *Escherichia coli* in Mice | Applied and Environmental Microbiology [Internet].
119. *Escherichia coli* (Colibacille) [Internet]. [cité 3 févr 2022]. Disponible sur: <https://www.antibio-responsable.fr/bacteries/colibacille>
120. bacteria | Cell, Evolution, & Classification | Britannica [Internet]. [cité 31 janv 2022]. Disponible sur: <https://www.britannica.com/science/bacteria>
121. Blattner FR, Plunkett G, Bloch CA, Perna NT, Burland V, Riley M, et al. The complete genome sequence of *Escherichia coli* K-12. *Science*. 5 sept 1997;277(5331):1453-62.
122. *E. coli*, amie et ennemie - Produits SCF [Internet]. Société Chimique de France (SCF). [cité 3 févr 2022]. Disponible sur: <https://new.societechimiquedefrance.fr/produits/e-coli-amie-et-ennemie/>
123. Dominique M, Boulete I, Bole-Feysot C, Leon F, Do Rego JC, Fetissov SO, et al. Rôle de la protéine bactérienne ClpB et d'un de ses fragments peptidiques dans la régulation de la prise alimentaire. *Nutr Clin Métabolisme*. 1 mars 2019;33(1):23-4.
124. Breton J, Tennoune 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.
125. Masson E. O15: Les effets des protéines d'*E. coli* K12 sur la prise alimentaire et les voies cérébrales de la satiété dépendent de l'état nutritionnel bactérien [Internet]. EM-Consulte. [cité 1 févr 2022].
126. Masson E. O15: Les effets des protéines d'*E. coli* K12 sur la prise alimentaire et les voies cérébrales de la satiété dépendent de l'état nutritionnel bactérien [Internet]. EM-Consulte. [cité 14 juill 2022].
127. Ericson MD, Schnell SM, Freeman KT, Haskell-Luevano C. A fragment of the *Escherichia coli* ClpB heat-shock protein is a micromolar melanocortin 1 receptor agonist. *Bioorg Med Chem Lett*. 15 nov 2015;25(22):5306-8.
128. Morange M. Protéines chaperons. *médecine/sciences*. 2000;16(5):630.
129. Takagi K, Legrand R, Asakawa A, Amitani H, François M, Tennoune N, et al. Anti-ghrelin immunoglobulins modulate ghrelin stability and its orexigenic effect in obese mice and humans. *Nat Commun*. 2013;4:2685.

130. Gorwood P, Blanchet-Collet C, Chartrel N, Duclos J, Dechelotte P, Hanachi M, et al. New Insights in Anorexia Nervosa. *Front Neurosci*. 2016;10:256.
131. Dominique M, Legrand R, Galmiche M, Saïda A, Deroissart C, Guérin C, et al. Modifications des entérobactéries et de la protéine ClpB dans un modèle de restriction alimentaire chez la souris : implications possibles pour l'étiologie et la perpétuation de l'anorexie mentale. *Nutr Clin Métabolisme*. 1 avr 2020;34(1):27.
132. Masson E. Modifications des entérobactéries et de la protéine ClpB dans un modèle de restriction alimentaire chez la souris : implications possibles pour l'étiologie et la perpétuation de l'anorexie mentale [Internet]. EM-Consulte. [cité 16 juill 2022].
133. Nobis S. Étude du métabolisme protéique au niveau hypothalamique, colique et gastrique dans un modèle murin d'anorexie par une approche protéomique [Internet] [These de doctorat]. Normandie; 2017 [cité 16 juill 2022].
134. Tennoune N, Chan P, Breton J, Legrand R, Chabane YN, Akkermann K, et al. Bacterial ClpB heat-shock protein, an antigen-mimetic of the anorexigenic peptide α -MSH, at the origin of eating disorders. *Transl Psychiatry*. oct 2014;4(10):e458-e458.
135. Breton J. Étude du rôle des protéines issues du microbiote intestinal dans la régulation du comportement alimentaire physiologique et pathologique [Internet] [These de doctorat]. Rouen; 2016 [cité 19 juill 2022].
136. 2001_2_266.pdf [Internet]. [cité 19 juill 2022]. Disponible sur: https://www.ipubli.inserm.fr/bitstream/handle/10608/1908/2001_2_266.pdf?sequence=2
137. Stutzmann F. Le récepteur 4 aux mélanocortines, un paradigme de la génétique de l'obésité. :160.
138. Breton J, Déchelotte P, Fetissov SO. L'anorexie : un dysfonctionnement neuro-immunologique de la signalisation intestin-cerveau. *Corresp En Métabolismes Horm Diabètes Nutr*. 2016;4.
139. Delzenne NM, Neyrinck AM, Cani PD. Implication du microbiote intestinal dans l'obésité et les pathologies associées : quelles perspectives thérapeutiques et nutritionnelles ? *Obésité*. 1 déc 2012;7(4):234-9.
140. Cani PD, Amar J, Iglesias MA, Poggi M, Knauf C, Bastelica D, et al. Metabolic endotoxemia initiates obesity and insulin resistance. *Diabetes*. juill 2007;56(7):1761-72.
141. Breton J, Tennoune 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.
142. La transplantation de microbiote fécal et son encadrement dans les essais cliniques. 2015;15.

143. 019_024_Sokol.pdf [Internet]. [cité 20 juill 2022]. Disponible sur: https://www.fmcgastro.org/wp-content/uploads/2018/03/019_024_Sokol.pdf
144. 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.
145. Gorwood P, Kipman A, Foulon C. The human genetics of anorexia nervosa. *Eur J Pharmacol*. 7 nov 2003;480(1-3):163-70.
146. Masson E. Étude des neuropeptides plasmatiques et de leurs immunoglobulines respectives chez 120 patients atteints de troubles du comportement alimentaire [Internet]. EM-Consulte. [cité 2 mars 2022].
147. fs_boulimie_prise_en_charge_pluri_v2.pdf [Internet]. [cité 3 mars 2022]. Disponible sur: https://www.has-sante.fr/upload/docs/application/pdf/2019-09/fs_boulimie_prise_en_charge_pluri_v2.pdf
148. Probiotiques - Complément alimentaire [Internet]. VIDAL. [cité 18 mars 2022]. Disponible sur: <https://www.vidal.fr/parapharmacie/complements-alimentaires/probiotiques-bifidobacteries-saccharomycetes.html>
149. Joint FAO/WHO Expert Consultation on [Internet]. [cité 18 mars 2022].
150. probiotics-french-2011.pdf [Internet]. [cité 20 mars 2022]. Disponible sur: <https://www.worldgastroenterology.org/UserFiles/file/guidelines/probiotics-french-2011.pdf>
151. Food and Agriculture Organization of the United Nations et World Health Organization - 2006 - Probiotics in food health and nutritional propert.pdf [Internet]. [cité 28 mars 2022]. Disponible sur: <https://www.fao.org/3/a0512e/a0512e.pdf>
152. Food and Agriculture Organization of the United Nations, World Health Organization, éditeurs. Probiotics in food: health and nutritional properties and guidelines for evaluation. Rome: Food and Agriculture Organization of the United Nations : World Health Organization; 2006. 50 p. (FAO food and nutrition paper).
153. Gilliland SE, Staley TE, Bush LJ. Importance of bile tolerance of *Lactobacillus acidophilus* used as a dietary adjunct. *J Dairy Sci*. déc 1984;67(12):3045-51.
154. Marteau P, Shanahan F. Basic aspects and pharmacology of probiotics: an overview of pharmacokinetics, mechanisms of action and side-effects. *Best Pract Res Clin Gastroenterol*. oct 2003;17(5):725-40.
155. Marteau P, Gerhardt M, Myara A, Bouvier E, FC T, Rambaud J. Metabolism of Bile Salts by Alimentary Bacteria During Transit in the Human Small Intestine. *Microb Ecol Health Dis*. 11 juill 2009;8:151-7.

156. Masson E. Les probiotiques et leur place en médecine humaine [Internet]. EM-Consulte. [cité 28 mars 2022].
157. Doron S, Snyderman DR. Risk and Safety of Probiotics. Clin Infect Dis. 15 mai 2015;60(suppl_2):S129-34.
158. Allégations nutritionnelles et de santé | EFSA [Internet]. [cité 29 mars 2022]. Disponible sur: <https://www.efsa.europa.eu/fr/topics/topic/health-claims>
159. Infusions, thés, chocolats, céréales, miels : encore beaucoup d'allégations de santé non conformes sur les denrées alimentaires, surtout sur internet [Internet]. [cité 29 mars 2022].
160. ALLÉGATIONS NUTRITIONNELLES ET DE SANTÉ : POUR UNE APPLICATION EFFECTIVE DE LA RÉGLEMENTATION [Internet]. [cité 21 juill 2022]. Disponible sur: <http://www.senat.fr/rap/r20-346/r20-3466.html>
161. 100 nouveaux candidats pour la nouvelle génération de probiotiques [Internet]. [cité 20 juill 2022]. Disponible sur: <https://www.chr-hansen.com/fr/media/news/2017/07/100-new-candidates-for-next-generation-probiotics>
162. Sokol H, Galperine T, Kapel N, Bourlioux P, Seksik P, Barbut F, et al. Fecal microbiota transplantation for treatment of relapsing Clostridium difficile infection: Guidelines for clinical practice. Hepato-Gastro. 1 avr 2015;22:278-90.
163. Les compléments alimentaires sont-ils des médicaments ? [Internet]. VIDAL. [cité 14 sept 2022]. Disponible sur: <https://www.vidal.fr/parapharmacie/utilisation/bon-usage-complements-alimentaires/complements-alimentaires-pas-medicaments.html>
164. Proctor C, Thiennimitr P, Chattipakorn N, Chattipakorn SC. Diet, gut microbiota and cognition. Metab Brain Dis. 1 févr 2017;32(1):1-17.
165. Motta JP, Bermúdez-Humarán LG, Deraison C, Martin L, Rolland C, Rousset P, et al. Food-Grade Bacteria Expressing Elafin Protect Against Inflammation and Restore Colon Homeostasis. Sci Transl Med [Internet]. 31 oct 2012 [cité 30 mars 2022]; Disponible sur: <https://www.science.org/doi/abs/10.1126/scitranslmed.3004212>
166. Salminen S, Collado MC, Endo A, Hill C, Lebeer S, Quigley EMM, et al. The International Scientific Association of Probiotics and Prebiotics (ISAPP) consensus statement on the definition and scope of postbiotics. Nat Rev Gastroenterol Hepatol. sept 2021;18(9):649-67.
167. Masson E. Le rôle potentiel du microbiote intestinal dans les troubles psychiatriques majeurs : mécanismes, données fondamentales, comorbidités gastro-intestinales et options thérapeutiques [Internet].

168. Quraishi MN, Widlak M, Bhala N, Moore D, Price M, Sharma N, et al. Systematic review with meta-analysis: the efficacy of faecal microbiota transplantation for the treatment of recurrent and refractory *Clostridium difficile* infection. *Aliment Pharmacol Ther.* 2017;46(5):479-93.
169. Delacour Q. Les Notes scientifiques de l'Office – n° 33 – Le microbiote intestinal – Février 2022. 2022;10.
170. FitzGerald MJ, Spek EJ. Microbiome therapeutics and patent protection. *Nat Biotechnol.* juill 2020;38(7):806-10.
171. O'Toole PW, Marchesi JR, Hill C. Next-generation probiotics: the spectrum from probiotics to live biotherapeutics. *Nat Microbiol.* 25 avr 2017;2(5):1-6.
172. Legrand R, Lucas N, Dominique M, Azhar S, Deroissart C, Le Sollic MA, et al. Commensal *Hafnia alvei* strain reduces food intake and fat mass in obese mice—a new potential probiotic for appetite and body weight management. *Int J Obes.* mai 2020;44(5):1041-51.
173. Weight Management with *Hafnia alvei* HA4597® [Internet]. [cité 31 mars 2022]. Disponible sur: <https://www.targedys.com/weight-management>
174. He M, Shi B. Gut microbiota as a potential target of metabolic syndrome: the role of probiotics and prebiotics. *Cell Biosci.* 25 oct 2017;7:54.
175. Plovier H, Everard A, Druart C, Depommier C, Van Hul M, Geurts L, et al. A purified membrane protein from *Akkermansia muciniphila* or the pasteurized bacterium improves metabolism in obese and diabetic mice. *Nat Med.* janv 2017;23(1):107-13.
176. Depommier C, Everard A, Druart C, Plovier H, Van Hul M, Vieira-Silva S, et al. Supplementation with *Akkermansia muciniphila* in overweight and obese human volunteers: a proof-of-concept exploratory study. *Nat Med.* juill 2019;25(7):1096-103.
177. Arrêté du 4 mai 2012 portant approbation de la convention nationale organisant les rapports entre les pharmaciens titulaires d'officine et l'assurance maladie.
178. FFAB - Les TCA ? [Internet]. [cité 25 avr 2022]. Disponible sur: <https://www.ffab.fr/>
179. Bienvenue | Fédération Nationale des Associations liées aux Troubles des Conduites Alimentaires (FNA-TCA) [Internet]. Fédération Nationale des Associations liées aux Troubles des Conduites Alimentaires. [cité 25 avr 2022]. Disponible sur: <https://www.fna-tca.org/>
180. Anorexie mentale, boulimie, compulsions alimentaires et troubles du comportement alimentaire - Accueil - Association Autrement [Internet]. [cité 25 avr 2022]. Disponible sur: <https://www.anorexie-et-boulimie.fr/>
181. Colarelli M. Les probiotiques, du conseil officinal à la prise en charge micronutritionnelle [Internet] [other]. UHP - Université Henri Poincaré; 2010 [cité 21 juill 2022]. p. non renseigné. Disponible sur: <https://hal.univ-lorraine.fr/hal-01738857>

182. Boclé JC. Coordination scientifique /Scientific coordination. :128.
183. Darmaun D. Intestin et métabolisme de la glutamine. médecine/sciences. 1993;9(8-9):884.
184. Rapin JR, Wiernsperger N. Possible links between intestinal permeability and food processing: A potential therapeutic niche for glutamine. Clin Sao Paulo Braz. juin 2010;65(6):635-43.
185. Le conseil « minceur » en officine : :120.
186. Anorexie mentale : prise en charge [Internet]. Haute Autorité de Santé. [cité 27 avr 2022]. Disponible sur: https://www.has-sante.fr/jcms/c_985715/fr/anorexie-mentale-prise-en-charge
187. Garcia FD. Troubles du comportement alimentaire : mieux dépister pour traiter précocement. Corresp En Métabolismes Horm Diabètes Nutr. 2011;4.
188. trouble_psychologique_ANOREXIE_definition.pdf [Internet]. [cité 27 avr 2022]. Disponible sur: https://psychanalyse.com/pdf/trouble_psychologique_ANOREXIE_definition.pdf
189. Cook-Darzens S. Les familles face à l'anorexie. INPES Santé Homme. 1 janv 2008;394:35-6.
190. FFAB - Les TCA ? [Internet]. [cité 4 mai 2022]. Disponible sur: <https://www.ffab.fr/>
191. Annuaire national des structures d'accueil TCA de la FFAB [Internet]. FFAB. [cité 4 mai 2022]. Disponible sur: <https://www.ffab.fr/annuaire-2021>
192. Présentation | Fédération Nationale des Associations liées aux Troubles des Conduites Alimentaires (FNA-TCA) [Internet]. Fédération Nationale des Associations liées aux Troubles des Conduites Alimentaires. [cité 4 mai 2022].
193. Anorexie mentale, boulimie, compulsions alimentaires et troubles du comportement alimentaire - Accueil - Association Autrement [Internet]. [cité 4 mai 2022]. Disponible sur: <https://www.anorexie-et-boulimie.fr/>
194. download.pdf [Internet]. [cité 4 mai 2022]. Disponible sur: <https://www.hauts-de-france.ars.sante.fr/media/78046/download?inline>
195. Anorexie mentale : prise en charge [Internet]. Haute Autorité de Santé. [cité 28 avr 2022]. Disponible sur: https://www.has-sante.fr/jcms/c_985715/fr/anorexie-mentale-prise-en-charge
196. L'application [Internet]. feeleat. [cité 4 mai 2022]. Disponible sur: <https://www.feeleat.fr/lapplication/>

ANNEXES

ANNEXE 1 : SYNDROME DE RENUTRITION ORAL (SRI)

Source : NHC – Revue du Dr Patrick Bachmann – unité de diététique et nutrition à Lyon- octobre 2019

Définition

Le Syndrome de Renutrition Inappropriée est défini par l'ensemble des manifestations adverses cliniques et biologiques observées à la renutrition, par voie orale, entérale ou parentérale, de patients dénutris ou ayant subi un jeûne ou une restriction alimentaire prolongée.³



0,43 - 34 %

des différentes « populations » hospitalières sont atteintes de SRI. Prévalence très variable compte tenu de l'absence de critères de diagnostic précis.⁵

• Le diagnostic est souvent tardif car les patients à risque de SRI ne sont pas identifiés et/ou les signes clinico-biologiques sont souvent méconnus. Le SRI est susceptible d'engendrer des complications voire de conduire à des séquelles neurologiques définitives ou au décès.¹²

• 3 principaux critères du SRI :^{3,6}

**Œdème
Hypervolémie**

**Défaillance
d'organes**

**Troubles
électrolytiques**

- Mise en place de la stratégie de prévention reposant sur :
 - l'identification des patients à risque,
 - la renutrition progressive associée à la prévention des carences, à une surveillance étroite des troubles biologiques et à leur correction précoce,²
- Coordination avec le réseau de soins à domicile
→ seule garante de la poursuite des traitements nutritionnels initiés à l'hôpital.⁷

Identifier les facteurs de risque de SRI définis par le NICE⁸

Toutes les pathologies sont concernées, d'où l'importance de l'évaluation nutritionnelle itérative.

Soit 1 critère majeur

IMC < 16 kg/m²

Perte de poids involontaire > 15 %
au cours des 3 à 6 derniers mois

Forte réduction ou absence de l'apport
nutritionnel depuis plus de 10 jours

Faible concentration sérique de
magnésium, phosphate ou potassium
avant le début de la renutrition



Soit au moins 2 critères mineurs

IMC < 18,5 kg/m²










Perte de poids involontaire > 10 %
au cours des 3 à 6 derniers mois

Forte réduction ou absence de l'apport
nutritionnel depuis plus de 5 jours

Alcoolisme chronique ou utilisation des
médicaments suivants : insuline, agents
chimiothérapeutiques, antiacides ou
diurétiques



Manifestations cliniques associées aux déficits hydro-électrolytiques observées lors du SRI ^{1,2}

Système	Symptômes	Système	Symptômes
 Cardiaque	Diminution du débit cardiaque P Défaillance cardiaque P Augmentation de la sensibilité à la digoxine K Hypotension artérielle K Troubles du rythme P K Torsades de pointe Mg K	 Neurologique	État confusionnel P Mg Tétanie P Mg Épilepsie P Coma P Ataxie Mg Vertiges Mg Convulsions Mg
 Digestif	Anorexie K Mg Diarrhée K Mg Constipation K Mg Nausées K Douleurs abdominales Mg	 Hématologique	Anémie hémolytique P Thrombocytopénie P Pancytopénie P Dysfonction des leucocytes P
 Neuromusculaire	Aréflexie ostéotendineuse P Myalgie P Rhabdomyolyse P Fatigabilité et au stade ultime paralysie K Crampes Mg K Faiblesse et fatigabilité musculaires Mg K Paresthésie Mg	 Métabolique	Hypokaliémie Mg Hypocalcémie Mg Hypovitaminose D Mg
 Respiratoire	Hypocontractilité diaphragmatique P Insuffisance respiratoire aiguë P K Mg K Hypoventilation K Mg Œdème aigu du poumon K	 Hépatique	Insuffisance hépatocellulaire P
		 Rénal	Nécrose tubulaire aiguë P Acidose métabolique P Insuffisance rénale K Œdèmes K

Protocole de prévention et de prise en

- Mise en place de la renutrition de manière progressive et adaptée en fonction du risque de SRI ^{8,9}



ANNEXE 2 : STRUCTURES UTILES DANS LA PRISE EN CHARGE DES TCA



STRUCTURES UTILES DANS LA PRISE EN CHARGE DES TCA

- 1 Association patients-famille "Les Petits Poids": 1 rue de l'Echarpe 31000 TOULOUSE - 06.78.54.17.75
- 2 Association patients-famille "Anorexie Boulimie Occitanie": 2 rue Malbec 31000 TOULOUSE - 06.44.23.32.14
- 3 Clinique de Montberon : 6 avenue de Neuville 31140 MONTBERON - 05.62.22.00.77
- 4 Clinique Castelvieu : Chemin des Affieux 31180 CASTELMAUROU - 05.62.22.90.02
- 5 Centre Hospitalier Gérard Marchant avec le CATT
Récifs : 11 Boulevard Marengo 31500 TOULOUSE
05.61.43.45.88
- 6 CHU Purpan : 330 avenue de Grande Bretagne
31059 TOULOUSE - 05.34.55.84.58
- 7 CHU Rangueil - Unité de nutrition : 1 avenue du Pr
Jean Poulhès 31400 TOULOUSE - 05.61.32.30.89
- 8 Service Universitaire de Psychiatrie de l'enfant
et de l'adolescent (SUPEA) : Place du Dr
Baylac 31059 TOULOUSE - 05.34.55.76.37

SOURCE : THÈSE POUR LE
DIPLOME D'ÉTAT DE
DOCTEUR EN PHARMACIE
SARAH THOMAS

ANNEXE 3 : EXTRAIT DU RAPPORT DU SENAT SUR LE MICROBIOTE

Source : Compte rendu n°131– Office parlementaire d'évaluation des choix scientifiques et technologiques- Jeudi 3 février 2022 – Examen de la note scientifique sur le microbiote intestinal

Examen de la note scientifique sur le microbiote intestinal (Philippe Bolo, député, rapporteur)

M. Cédric Villani, député, président de l'Office. – Je souhaite la bienvenue à tous les parlementaires assidus qui se retrouvent ce matin pour une nouvelle réunion de l'Office parlementaire d'évaluation des choix scientifiques et technologiques (OPECST) et je donne immédiatement la parole à notre collègue Philippe Bolo, dont on connaît l'implication dans les travaux de l'Office et qui va nous présenter une note scientifique sur un thème tout à fait inscrit dans l'actualité : le microbiote intestinal.

M. Philippe Bolo, député, rapporteur. – Nous sommes effectivement réunis ce matin pour examiner une note scientifique sur le microbiote intestinal. Il s'agit, comme vous l'avez rappelé, Monsieur le président, d'un sujet qui apparaît de plus en plus dans l'actualité scientifique et dans les médias. Il entrait donc dans la vocation de l'Office de se pencher dessus afin de distinguer certitudes et incertitudes.

Je commencerai logiquement mon exposé par une présentation de ce qu'est le microbiote, avant de vous expliquer les liens découverts entre le microbiote et la santé et de partager avec vous quelques interrogations sur son traitement législatif et réglementaire. J'essaierai en conclusion de répondre à la question de savoir s'il s'agit d'un simple effet de mode ou d'une tendance structurelle.

Vous le savez, nous sommes les hôtes de micro-organismes qui colonisent différents compartiments de notre corps, dont les parties en contact avec le milieu extérieur, telles que la peau et diverses muqueuses, notamment respiratoires.

L'intestin est la partie du corps humain qui héberge le plus de micro-organismes, avec un écosystème riche et diversifié, composé notamment de nombreuses bactéries, dont on parle fréquemment car elles sont peut-être les mieux connues et les plus utilisées. On estime à 1,5 kg la masse des micro-organismes présents dans l'intestin d'un individu et à quelque 100 milliards le nombre de micro-organismes dans un gramme de matière fécale.

Il est important de s'intéresser à ces micro-organismes sur un plan génétique, car ceci va permettre de comprendre la synthèse de certaines protéines et d'éclairer l'une des formes d'interaction entre ces micro-organismes et le corps humain. Il apparaît ainsi que 600 000 gènes composent le génome « moyen » du microbiote, soit 25 fois plus que dans notre propre génome.

Le microbiote n'est pas composé uniquement de bactéries, mais compte aussi des archées, des virus, des champignons, qui tous cohabitent à l'intérieur de notre corps.

La colonisation du corps par ces micro-organismes s'effectue au moment de la naissance, puis cette communauté évolue tout au long de la vie de l'individu sous l'influence de différents facteurs, parmi lesquels les maladies, les interactions sociales, l'alimentation, l'activité physique et le milieu de vie. Chacun de ces paramètres externes peut avoir des effets, positifs ou négatifs, sur ces communautés de bactéries, en apportant des populations nouvelles ou en en faisant disparaître.

L'observation des interactions entre les bactéries que nous hébergeons et notre milieu de vie, au travers par exemple d'une mise en contact avec certains produits chimiques, des maladies qui peuvent nous infecter ou encore de notre alimentation, montre que l'environnement influence la communauté des micro-organismes et peut par conséquent avoir un impact sur notre santé. Ces interactions ont conduit au concept de « *One health* », dont vous avez tous entendu parler et qui mériterait d'être un jour étudié par l'Office.

Comme toute autre, cette communauté des micro-organismes, composée notamment de bactéries, est le théâtre de concurrences – certaines bactéries essayant de prendre l'ascendant sur d'autres –, de synergies, d'antagonismes. Ainsi, certaines populations croissent, tandis que d'autres diminuent, en fonction de facteurs qui les favorisent ou les défavorisent.

Nous entretenons ainsi avec les populations de micro-organismes que nous hébergeons dans notre intestin une symbiose, qui peut être en équilibre (« eubiose ») ou en déséquilibre (« dysbiose »). Je vais surtout m'intéresser ici à la dysbiose, dans la mesure où elle est révélatrice d'un certain nombre d'impacts sur la santé.

La communauté micro-organique présente la particularité de produire des métabolites. Elle est en effet constituée d'organismes vivants dont les gènes vont être transcrits pour donner naissance à des protéines. De plus, lorsqu'elles meurent, les bactéries donnent naissance à des coproduits. Il existe ainsi une chimie organique liée à l'écosystème du microbiote, qui va pénétrer dans notre système sanguin, donc influencer notre santé.

L'équilibre symbiotique joue sur la perméabilité de la barrière intestinale, sur le système immunitaire et le métabolisme, notamment *via* les métabolites en circulation dans le sang. Les auditions que j'ai conduites ont mis en lumière le fait que 30 % des éléments détectés lors d'une prise de sang sont des molécules qui, à un moment donné, ont été synthétisées ou transformées par les bactéries symbiotiques, ce qui montre clairement l'incidence que ceci peut avoir sur notre santé.

Une dysbiose se traduit par une baisse de la diversité des organismes hébergés, notamment des bactéries ayant un rôle anti-inflammatoire. La science a mis en évidence un certain nombre de conséquences de ces dysbioses, que vous trouverez précisément expliquées dans la note. On y trouve des maladies cardiométaboliques comme le diabète et l'obésité, ainsi que des maladies cardiovasculaires et des pathologies intestinales. Un professeur du CNRS, spécialiste de la relation entre intestin et cerveau, nous a montré que le système sanguin et les métabolites qui y circulent sont un vecteur important de la régulation de l'intestin sur le cerveau.

J'en arrive aux aspects réglementaires et aux approches thérapeutiques. Confrontée aux divers éléments que je viens de décrire, la communauté scientifique et médicale a considéré qu'elle était en présence de voies nouvelles pour une médecine différente. Un certain nombre de traitements inspirés de ces découvertes commencent à apparaître. Or il semble que le cadre législatif et réglementaire soit insuffisamment précis pour bien encadrer leur usage et sécuriser la santé des patients susceptibles d'en bénéficier.

De nouveaux paradigmes, de nouvelles pistes de recherche s'ouvrent et posent la question de la position de l'Agence nationale de sécurité du médicament et des produits de santé (ANSM) sur ces sujets. Permettez-moi de prendre deux exemples révélateurs.

Le premier concerne la transplantation de matière fécale (TMF), technique utilisée avec succès pour traiter une infection récidivante et mortelle, dite « *Clostridioides difficile* ». Ce sont des bactéries présentes dans notre microbiote qui, chez certains patients, à la suite notamment de dérèglements ou de traitements antibiotiques, dominant et provoquent des désordres intestinaux pouvant aller jusqu'à la mort. La TMF consiste à prélever des éléments de microbiote chez un individu donneur et à les transplanter chez le patient. Cette opération contribue à rééquilibrer la communauté bactérienne du patient en y réintroduisant des « bonnes » bactéries, avec un résultat que d'autres solutions thérapeutiques ne permettraient pas d'obtenir. Cette piste est donc très prometteuse. L'ANSM indique aujourd'hui que ce médicament (je reviendrai ultérieurement sur ce terme) peut être utilisé, mais uniquement à titre expérimental, dans le cadre d'essais cliniques et d'autorisations d'accès compassionnel. Vient par ailleurs s'ajouter l'existence de *start-up* qui développent cette technique. Vous imaginez l'impasse dans laquelle on va se trouver rapidement. Les auditions ont clairement montré qu'il existait une réelle difficulté avec, d'un côté, la recherche publique, les cliniciens et les médecins envisageant les choses d'une certaine façon, avec un volume et un domaine d'interaction, de l'autre les *start-up* qui pensent pouvoir agir plus largement et venir en appui des quelques expérimentations en cours. L'ANSM travaille sur le sujet et établit un cadre de bonnes pratiques. Mais il reste encore quelques étapes à franchir. L'article 35 de la loi de bioéthique récemment adoptée prévoit quelques avancées, mais il reste beaucoup de travail à accomplir.

Le deuxième exemple concerne les probiotiques. Ce sont des micro-organismes proposés à l'ingestion car jugés bénéfiques pour la santé. La définition en est toutefois extrêmement floue, les quantités ne sont pas précisées, pas plus que les types de produits dans lesquels on pourrait les trouver, le bénéfice attendu ou les potentiels bénéficiaires. Dans ce domaine aussi, on observe que des entreprises se développent, dans une logique de bien-être plus que dans une perspective médicale.

Quels sont les enjeux pour notre pays ? La France avait jusqu'à présent un rôle de *leader*, mais celui-ci est aujourd'hui clairement remis en cause.

La France dispose pourtant de nombreux atouts. Elle est tout d'abord la patrie de Pasteur, qui fut l'un des premiers scientifiques à étudier de façon précise ces micro-organismes. Elle a également la chance de bénéficier de la présence d'un organisme de recherche agronomique, l'INRAE, qui a occupé un rôle de premier plan dans les recherches sur les micro-organismes. L'héritage gastronomique français a par ailleurs contribué à structurer une sorte de conscience et de culture autour de ce sujet.

Tous ces éléments ont constitué un terreau favorable à la création de *start-up* et à la réorientation d'entreprises existantes vers ce secteur, pour produire des probiotiques ou des bactériophages, développer la TMF, travailler sur les métabolites des bactéries pour en extraire des molécules chimiques, proposer des analyses de microbiote, etc.

Il convient toutefois de ne pas considérer cette position comme acquise à jamais. Les entretiens et les auditions que j'ai conduits ont en effet révélé que le manque de moyens pouvait rendre difficile le recrutement de ressources humaines, notamment de bio-informaticiens, et la nécessité de se doter d'animaleries stériles, éléments indispensables à la chaîne de compréhension du microbiote. Les procédures d'essais cliniques sont par ailleurs très longues, ce qui peut démotiver certains acteurs économiques. La France est ainsi concurrencée aujourd'hui par des pays comme les États-Unis ou la Corée du sud.

Notre pays dispose malgré tout de quelques belles perspectives, avec notamment les dispositifs fiscaux incitant à la recherche, le crédit d'impôt recherche et le plan Innovation Santé 2030.

L'intérêt actuel pour le microbiote est-il un effet de mode ou au contraire une tendance structurelle majeure ? Le microbiote apparaît en effet comme une source potentielle de traitements médicaux nouveaux, il fait le lien entre nutrition et santé, et constitue un élément d'une médecine plus préventive et prédictive.

Deux approches du phénomène s'opposent toutefois aujourd'hui. D'aucuns, s'appuyant sur les aspects relatifs à la santé, aux dysbioses, aux phénomènes d'antibiorésistance susceptibles d'être éclairés par l'étude du microbiote, à l'existence de nouvelles technologies facilitant la caractérisation du microbiote (biologie moléculaire, métagénomique, intelligence artificielle), considèrent que l'émergence du microbiote est un élément structurel de la médecine. L'augmentation du nombre de publications consacrées à ce sujet, tout comme la hausse des investissements publics et privés dans le domaine, militent également en ce sens.

D'autres, en revanche, y voient un effet de mode et estiment qu'il ne faut pas considérer le microbiote comme une explication à tout. Certaines publications affirment par exemple que chaque maladie humaine pourrait trouver une explication dans le microbiote. Or les médecins auditionnés ont expliqué que ce n'était vraisemblablement pas le cas. Il convient également de se méfier de la communication excessive de certains médias et d'une offre commerciale proposant des analyses de microbiote, dont les médecins ont clairement dit qu'en plus d'être très coûteuses, elles ne servaient à rien dans la mesure où, chaque entreprise développant ses propres protocoles, les résultats sont inexploitablement sur un plan médical.

Nous sommes aujourd'hui confrontés à une situation où se dessinent des pistes très prometteuses qui ouvrent la perspective de nouvelles voies thérapeutiques. Cependant, il faudra très vite parvenir à distinguer celles qui seront des réalités des autres. De nombreuses connaissances restent encore à acquérir.

ANNEXE 4 : TEST ALIMENTATION EDI-2 (Eating disorder Inventory)

Source: Garner, D.M (1991). EDI 2. Professional Manuel. Psychology Assesment Resources. P.O. Box 998 Odessa Florida USA.

Les questions portent sur vos attitudes, vos sentiments et votre comportement. Certaines ont trait à la nourriture et à votre comportement alimentaire, et d'autres concernent les sentiments que vous éprouvez à votre sujet. Pour chaque question, décidez si l'affirmation est vraie pour vous...

Toujours, en général, souvent, quelquefois, rarement ou jamais.

et mettez une croix dans la case correspondante. Répondez à toutes les questions en vous assurant que vous avez placé la croix à la bonne place.

1. Je mange des sucreries et des hydrates de carbone sans crainte.

☐ toujours ☐ en général ☐ souvent ☐ quelquefois ☐ rarement ☐ jamais

2. Je trouve mon ventre trop gros.

☐ toujours ☐ en général ☐ souvent ☐ quelquefois ☐ rarement ☐ jamais

3. J'aimerais pouvoir recouvrer la sécurité de mon enfance.

☐ toujours ☐ en général ☐ souvent ☐ quelquefois ☐ rarement ☐ jamais

4. Je mange quand je suis ému(e) / bouleversé(e) / contrarié(e).

☐ toujours ☐ en général ☐ souvent ☐ quelquefois ☐ rarement ☐ jamais

5. Je me gave de nourriture.

☐ toujours ☐ en général ☐ souvent ☐ quelquefois ☐ rarement ☐ jamais

6. J'aimerais pouvoir être plus jeune.

☐ toujours ☐ en général ☐ souvent ☐ quelquefois ☐ rarement ☐ jamais

7. Je pense à faire un régime alimentaire.

☐ toujours ☐ en général ☐ souvent ☐ quelquefois ☐ rarement ☐ jamais

8. J'ai peur quand mes sentiments sont trop intenses.

☐ toujours ☐ en général ☐ souvent ☐ quelquefois ☐ rarement ☐ jamais

9. Je trouve mes cuisses trop grosses.

☐ toujours ☐ en général ☐ souvent ☐ quelquefois ☐ rarement ☐ jamais

10. Je me sens incapable.

☐ toujours ☐ en général ☐ souvent ☐ quelquefois ☐ rarement ☐ jamais

11. Je me sens extrêmement coupable quand j'ai trop mangé.

☐ toujours ☐ en général ☐ souvent ☐ quelquefois ☐ rarement ☐ jamais

12. Je trouve que mon ventre est juste à la bonne taille.

☐ toujours ☐ en général ☐ souvent ☐ quelquefois ☐ rarement ☐ jamais

13. Seules les performances exceptionnelles sont reconnues dans ma famille.

☐ toujours ☐ en général ☐ souvent ☐ quelquefois ☐ rarement ☐ jamais

14. La période la plus heureuse de la vie, c'est quand on est enfant.

☐ toujours ☐ en général ☐ souvent ☐ quelquefois ☐ rarement ☐ jamais

15. Je montre ouvertement mes sentiments.

☐ toujours ☐ en général ☐ souvent ☐ quelquefois ☐ rarement ☐ jamais

16. Je très peur de prendre du poids.

☐ toujours ☐ en général ☐ souvent ☐ quelquefois ☐ rarement ☐ jamais

17. Je fais confiance aux autres.

☐ toujours ☐ en général ☐ souvent ☐ quelquefois ☐ rarement ☐ jamais

18. Je me sens seul(e) au monde.

☐ toujours ☐ en général ☐ souvent ☐ quelquefois ☐ rarement ☐ jamais

19. Je suis satisfait(e) de la forme de mon corps (de ma silhouette).

☐ toujours ☐ en général ☐ souvent ☐ quelquefois ☐ rarement ☐ jamais

20. Globalement, j'ai le sentiment de maîtriser les choses, dans ma vie.

☐ toujours ☐ en général ☐ souvent ☐ quelquefois ☐ rarement ☐ jamais

21. J'ai de la difficulté à reconnaître mes émotions.

☐ toujours ☐ en général ☐ souvent ☐ quelquefois ☐ rarement ☐ jamais

22. Je préfère être un adulte, plutôt qu'enfant.

☐ toujours ☐ en général ☐ souvent ☐ quelquefois ☐ rarement ☐ jamais

23. Je peux facilement communiquer avec autrui.

☐ toujours ☐ en général ☐ souvent ☐ quelquefois ☐ rarement ☐ jamais

24. J'aimerais être quelqu'un d'autre.

☐ toujours ☐ en général ☐ souvent ☐ quelquefois ☐ rarement ☐ jamais

25. J'exagère l'importance de mon poids.

☐ toujours ☐ en général ☐ souvent ☐ quelquefois ☐ rarement ☐ jamais

26. Je peux clairement identifier les émotions que je ressens.

☐ toujours ☐ en général ☐ souvent ☐ quelquefois ☐ rarement ☐ jamais

27. Je me sens inadéquat(e).

☐ toujours ☐ en général ☐ souvent ☐ quelquefois ☐ rarement ☐ jamais

28. J'ai eu des crises de frénésie alimentaire, avec l'impression que je ne pourrais plus jamais m'arrêter.

☐ toujours ☐ en général ☐ souvent ☐ quelquefois ☐ rarement ☐ jamais

29. Enfant, je faisais de grands efforts pour ne pas décevoir mes parents et enseignants.

☐ toujours ☐ en général ☐ souvent ☐ quelquefois ☐ rarement ☐ jamais

30. J'établis des relations assez proches.

☐ toujours ☐ en général ☐ souvent ☐ quelquefois ☐ rarement ☐ jamais

31. J'aime bien la forme de mes fesses.

☐ toujours ☐ en général ☐ souvent ☐ quelquefois ☐ rarement ☐ jamais

32. Je suis préoccupé(e) par le désir d'être plus mince.

☐ toujours ☐ en général ☐ souvent ☐ quelquefois ☐ rarement ☐ jamais

33. Je ne sais pas ce qui se passe en moi.

☐ toujours ☐ en général ☐ souvent ☐ quelquefois ☐ rarement ☐ jamais

34. J'ai de la peine à exprimer mes émotions à autrui.

☐ toujours ☐ en général ☐ souvent ☐ quelquefois ☐ rarement ☐ jamais

35. Les exigences de l'âge adulte sont trop élevés.

☐ toujours ☐ en général ☐ souvent ☐ quelquefois ☐ rarement ☐ jamais

36. Je déteste ne pas être parmi les meilleur(e)s dans tout ce que j'entreprends.

☐ toujours ☐ en général ☐ souvent ☐ quelquefois ☐ rarement ☐ jamais

37. Je me sens sûr(e) de moi.

☐ toujours ☐ en général ☐ souvent ☐ quelquefois ☐ rarement ☐ jamais

38. Je pense à faire des crises de frénésie alimentaire.

☐ toujours ☐ en général ☐ souvent ☐ quelquefois ☐ rarement ☐ jamais

39. Je suis heureux(se) de ne plus être un enfant.

☐ toujours ☐ en général ☐ souvent ☐ quelquefois ☐ rarement ☐ jamais

40. Je ne peux pas savoir clairement si j'ai faim ou non.

☐ toujours ☐ en général ☐ souvent ☐ quelquefois ☐ rarement ☐ jamais

41. J'ai une mauvaise opinion de moi-même.

☐ toujours ☐ en général ☐ souvent ☐ quelquefois ☐ rarement ☐ jamais

42. J'ai le sentiment de pouvoir réaliser mes ambitions.

☐ toujours ☐ en général ☐ souvent ☐ quelquefois ☐ rarement ☐ jamais

43. Mes parents ont attendu de moi que je réalise d'excellentes performances.

☐ toujours ☐ en général ☐ souvent ☐ quelquefois ☐ rarement ☐ jamais

44. J'ai peur de perdre le contrôle de mes sentiments.

☐ toujours ☐ en général ☐ souvent ☐ quelquefois ☐ rarement ☐ jamais

45. Je trouve mes hanches trop larges.

☐ toujours ☐ en général ☐ souvent ☐ quelquefois ☐ rarement ☐ jamais

46. Je mange modérément en présence des autres et me gave après leur départ.

☐ toujours ☐ en général ☐ souvent ☐ quelquefois ☐ rarement ☐ jamais

47. Je me sens bouffi(e) et/ou ballonné(e) après un repas normal.

☐ toujours ☐ en général ☐ souvent ☐ quelquefois ☐ rarement ☐ jamais

48. J'ai l'impression que c'est pendant l'enfance que les gens sont le plus heureux.

☐ toujours ☐ en général ☐ souvent ☐ quelquefois ☐ rarement ☐ jamais

49. Si je prends 500 grammes, j'ai peur de continuer à prendre du poids.

☐ toujours ☐ en général ☐ souvent ☐ quelquefois ☐ rarement ☐ jamais

50. Je me sens quelqu'un de valable.

☐ toujours ☐ en général ☐ souvent ☐ quelquefois ☐ rarement ☐ jamais

51. Quand je suis ému(e), je ne sais plus si je suis triste effrayé(e) ou en colère.

☐ toujours ☐ en général ☐ souvent ☐ quelquefois ☐ rarement ☐ jamais

52. Je trouve que je dois faire les choses à la perfection ou pas du tout.

☐ toujours ☐ en général ☐ souvent ☐ quelquefois ☐ rarement ☐ jamais

53. J'ai l'idée d'essayer de vomir pour perdre du poids.

☐ toujours ☐ en général ☐ souvent ☐ quelquefois ☐ rarement ☐ jamais

54. J'ai besoin de maintenir les autres à une certaine distance (et me sens mal à l'aise si quelqu'un essaye de trop se rapprocher de moi).

☐ toujours ☐ en général ☐ souvent ☐ quelquefois ☐ rarement ☐ jamais

55. Je trouve mes cuisses juste à la bonne taille.

☐ toujours ☐ en général ☐ souvent ☐ quelquefois ☐ rarement ☐ jamais

56. Je me sens vide intérieurement (émotionnellement).

☐ toujours ☐ en général ☐ souvent ☐ quelquefois ☐ rarement ☐ jamais

57. Je peux évoquer mes pensées ou mes sentiments personnels.

☐ toujours ☐ en général ☐ souvent ☐ quelquefois ☐ rarement ☐ jamais

58. On vit ses meilleures années quand on devient adulte.

☐ toujours ☐ en général ☐ souvent ☐ quelquefois ☐ rarement ☐ jamais

59. Je trouve mes fesses trop grosses.

☐ toujours ☐ en général ☐ souvent ☐ quelquefois ☐ rarement ☐ jamais

60. J'ai des sentiments que je ne peux pas identifier tout à fait.

☐ toujours ☐ en général ☐ souvent ☐ quelquefois ☐ rarement ☐ jamais

61. Je mange ou bois en cachette.

☐ toujours ☐ en général ☐ souvent ☐ quelquefois ☐ rarement ☐ jamais

62. Je trouve mes hanches juste à la bonne taille.

☐ toujours ☐ en général ☐ souvent ☐ quelquefois ☐ rarement ☐ jamais

63. Mes objectifs sont extrêmement élevés.

☐ toujours ☐ en général ☐ souvent ☐ quelquefois ☐ rarement ☐ jamais

64. Quand je suis ému(e), j'ai peur de me mettre à manger.

☐ toujours ☐ en général ☐ souvent ☐ quelquefois ☐ rarement ☐ jamais

65. Les gens que j'aime vraiment finissent pas me décevoir.

☐ toujours ☐ en général ☐ souvent ☐ quelquefois ☐ rarement ☐ jamais

66. J'ai honte de mes faiblesses humaines.

☐ toujours ☐ en général ☐ souvent ☐ quelquefois ☐ rarement ☐ jamais

67. Les autres diraient que je suis émotionnellement instable.

☐ toujours ☐ en général ☐ souvent ☐ quelquefois ☐ rarement ☐ jamais

68. J'aimerais contrôler totalement les besoins de mon corps.

☐ toujours ☐ en général ☐ souvent ☐ quelquefois ☐ rarement ☐ jamais

69. Je me sens détendu(e) dans la plupart des situations de groupe.

☐ toujours ☐ en général ☐ souvent ☐ quelquefois ☐ rarement ☐ jamais

70. Je dis des choses impulsivement, et le regrette ensuite.

☐ toujours ☐ en général ☐ souvent ☐ quelquefois ☐ rarement ☐ jamais

71. Je me donne beaucoup de mal pour éprouver du plaisir.

☐ toujours ☐ en général ☐ souvent ☐ quelquefois ☐ rarement ☐ jamais

72. Je dois faire attention à ma tendance à abuser de substances telles que des médicaments ou d'autres.

☐ toujours ☐ en général ☐ souvent ☐ quelquefois ☐ rarement ☐ jamais

73. Je suis sociable avec la plupart des gens.

☐ toujours ☐ en général ☐ souvent ☐ quelquefois ☐ rarement ☐ jamais

74. Je me sens piégé(e) dans les relations.

☐ toujours ☐ en général ☐ souvent ☐ quelquefois ☐ rarement ☐ jamais

75. Les privations que je m'impose me renforcent spirituellement.

☐ toujours ☐ en général ☐ souvent ☐ quelquefois ☐ rarement ☐ jamais

76. Les gens comprennent mes vrais problèmes.

☐ toujours ☐ en général ☐ souvent ☐ quelquefois ☐ rarement ☐ jamais

77. Je ne parviens pas à me débarrasser de pensées étranges.

☐ toujours ☐ en général ☐ souvent ☐ quelquefois ☐ rarement ☐ jamais

78. Manger pour le plaisir est un signe de faiblesse morale.

☐ toujours ☐ en général ☐ souvent ☐ quelquefois ☐ rarement ☐ jamais

79. J'ai tendance à faire des éclats de colère ou de rage.

☐ toujours ☐ en général ☐ souvent ☐ quelquefois ☐ rarement ☐ jamais

80. J'ai l'impression que les gens m'accordent l'estime que je mérite.

☐ toujours ☐ en général ☐ souvent ☐ quelquefois ☐ rarement ☐ jamais

81. Je dois faire attention à ma tendance à abuser de l'alcool.

☐ toujours ☐ en général ☐ souvent ☐ quelquefois ☐ rarement ☐ jamais

82. Je crois que se détendre n'est qu'une perte de temps.

☐ toujours ☐ en général ☐ souvent ☐ quelquefois ☐ rarement ☐ jamais

83. On dit que je m'énervais facilement.

☐ toujours ☐ en général ☐ souvent ☐ quelquefois ☐ rarement ☐ jamais

84. J'ai l'impression d'être perdant(e) partout.

☐ toujours ☐ en général ☐ souvent ☐ quelquefois ☐ rarement ☐ jamais

85. J'éprouve d'importantes sautes d'humeur.

☐ toujours ☐ en général ☐ souvent ☐ quelquefois ☐ rarement ☐ jamais

86. Je suis gêné(e) par mes besoins corporels.

☐ toujours ☐ en général ☐ souvent ☐ quelquefois ☐ rarement ☐ jamais

87. Je préférerais rester seul(e) qu'être en compagnie.

☐ toujours ☐ en général ☐ souvent ☐ quelquefois ☐ rarement ☐ jamais

88. La souffrance rend meilleur(e).

☐ toujours ☐ en général ☐ souvent ☐ quelquefois ☐ rarement ☐ jamais

89. Je sais qu'on m'aime.

☐ toujours ☐ en général ☐ souvent ☐ quelquefois ☐ rarement ☐ jamais

90. Je me sens poussé(e) à faire du mal aux autres ou à moi-même.

☐ toujours ☐ en général ☐ souvent ☐ quelquefois ☐ rarement ☐ jamais

91. J'ai l'impression de vraiment savoir qui je suis.

☐ toujours ☐ en général ☐ souvent ☐ quelquefois ☐ rarement ☐ jamais

Guide de cotation :

91 propositions pour lesquelles le sujet doit répondre en cochant l'un des six degrés suivants : "toujours", "en général", "souvent", "quelquefois", "rarement", "jamais".

Deux sortes d'items existent. Les items directs où « toujours » = 3, « en général » = 2, « souvent » = 1 et « quelquefois, rarement, jamais » = 0. Les items indirects suivis d'un astérisque où « jamais » = 3, « rarement » = 2, « quelquefois » = 1 et « souvent, en général, toujours » = 0.

8 facteurs :

- Recherche de la minceur : 1*, 7, 11, 16, 25, 32, 49
- boulimie : 4, 5, 28, 38, 46, 53, 61
- insatisfaction par rapport à son corps : 2, 9, 12*, 19*, 31*, 45, 55*, 59, 62*
- inefficacité : 10, 18, 20*, 24, 27, 37*, 41, 42*, 50*, 56
- perfectionnisme : 13, 29, 36, 43, 52, 63
- méfiance interpersonnelles : 15*, 17*, 23*, 30*, 34, 54, 57*
- conscience intéroceptive : 8, 21, 26*, 33, 40, 44, 47, 51, 60, 64
- peur de la maturité : 3, 6, 14, 22*, 35, 39*, 48, 58*
- ascétisme : 66, 68, 71*, 75, 78, 82, 86, 88
- contrôle des impulsions : 65, 67, 70, 72, 74, 77, 79, 81, 83, 89, 90
- insécurité sociale : 69*, 73*, 76*, 80*, 84, 87, 89*, 91*

La validation française est en cours (retrouve les 8 premiers facteurs mais pas de données sur les 3 derniers en français).

DIPLÔME D'ÉTAT DE DOCTEUR EN PHARMACIE**Nom :** THOMAS Sarah**Titre de la thèse :**

Impact du microbiote dans les troubles du comportement alimentaire et utilisation des probiotiques dans la prise en charge générale

Impact of the microbiota in eating disorders and use of probiotics in general management

Discipline administrative : Pharmacie**Directeur de thèse :** Docteur Sainte Marie**Intitulé et adresse de l'UFR :** Université Paul Sabatier Toulouse 3 – Faculté des Sciences Pharmaceutiques – 35, chemin des Maraîchers 31062 Toulouse Cedex

Résumé en Français :

Les troubles du comportement alimentaire (TCA), incluant l'anorexie mentale, la boulimie et l'hyperphagie sont des problèmes majeurs de santé publique dont la physiopathologie est multifactorielle. Ces troubles ont longtemps été sous diagnostiqués de par la difficulté d'identification des comportements et des manifestations cliniques qui peuvent être très variées. Ils sont référencés comme pathologies psychiatriques dans le DMS-V et la CIM-10. La prise en charge précoce et pluridisciplinaire est nécessaire pour arriver à la guérison. Cependant, les rechutes sont nombreuses et le suivi au long terme peut s'avérer complexe. Les recherches de plus en plus denses sur le microbiote ont permis d'établir un lien entre la régulation du comportement alimentaire et l'axe microbiote-intestin-cerveau. Cette thèse a pour but de montrer qu'il existe des étiologies biologiques et des dysbioses intestinales dans les TCA qui contribuent à des modifications des signaux de faim ou de satiété. Cette compréhension permet d'ouvrir la porte à de nouvelles possibilités de prises en charge complémentaires à celles déjà établies. Parmi l'ensemble des modifications du microbiote, la modulation de protéines bactériennes du microbiote s'avère être une voie prometteuse pour réguler les mécanismes physiologiques de l'appétit. La protéine ClpB issue de la bactérie *E.coli* est un exemple de protéine bactérienne impliquée dans les TCA qui possède une séquence mimétique avec le neuropeptide anorexigène alpha-MSH. Une modification de celle-ci permet d'augmenter la sensation de satiété dans la boulimie et l'hyperphagie, et de la diminuer dans l'anorexie. La prise de probiotiques contenant la protéine modifiée chez un sujet atteint de TCA est une perspective thérapeutique pour aider à réguler la composante biologique de la pathologie, dont le but est d'arriver à la conception de probiotiques de nouvelle génération reconnus comme médicaments. Cette nouvelle voie de prise en charge inclue le pharmacien officinal dans le parcours de soin avec sa connaissance et son habilité à la délivrance des médicaments et des probiotiques, et met en évidence son rôle clé dans la prévention, le dépistage et l'orientation des patients atteints de TCA.

Mots clés : TCA, anorexie, boulimie, hyperphagie, microbiote, clpB, prise en charge, probiotiques, officine

Summary in English:

Eating disorders (ED), including anorexia nervosa, bulimia and binge eating are major public health problems, whose pathophysiology is multifactorial. These disorders have long been underdiagnosed due to the difficulty of identifying behaviors and clinical manifestations that can be widely varied. They are referenced as psychiatric pathologies in the DMS-V and the ICD-10. Early and multidisciplinary care is necessary to achieve healing. However, relapses are numerous and long-term follow-up can be complex. Increasingly dense research on the microbiota has made it possible to establish a link between the regulation of eating behavior and the microbiota-gut-brain-axis. This thesis aims at showing that there are biological etiologies and intestinal dysbioses in ED that contribute to changes in hunger or satiety signals. This understanding opens the doors to new possibilities of care, complementary to those already established. Among all the modifications of the microbiota, the modulation of bacterial proteins proves to be a promising way to regulate the physiological mechanisms of appetite. The clpB protein from the bacterium *E.coli* is an example of a bacterial protein involved in ED which has a mimetic sequence with the anorectic neuropeptide alpha-MSH. A modification of this makes it possible to increase the feeling of satiety in bulimia and hyperphagia, and to decrease it in anorexia. Taking probiotics containing the modified protein in a subject with ED is a therapeutic perspective to help regulate the biological component of the pathology, whose ultimate goal is to arrive at new generation probiotics recognized as medication. This new way of treatment includes the pharmacist in the course of patient care with his knowledge and his ability to deliver drugs and probiotics and it also supports his importance in the prevention, screening and referral of ED patients.

Keywords: Eating disorders, anorexia, bulimia, hyperphagia, microbiota, clpB, care, probiotics, pharmacy