



JMH 26 janvier 2019

**Bien dans son ventre,
dans son assiette,
dans sa tête,
dans son microbiote.**

Pr Pierre Déchelotte

Département de Nutrition - CHU de Rouen

INSERM 1073 – IRIB Normandie



DÉCLARATION D'INTÉRÊTS

➤ **Activités de conseil, fonctions de gouvernance, rédaction de rapports**

Oui *Société(s) : Nestlé, TargEDys SA*

➤ **Essais cliniques, autres travaux, communications de promotion**

Oui *Société(s) : Nutriset, TargEDys SA, Fresenius Kabi*

➤ **Intérêts financiers (actions, obligations)**

Oui *Société(s) : TargEDys SA*

➤ **Liens avec des personnes ayant des intérêts financiers ou impliquées dans la gouvernance**

Non

➤ **Réception de dons sur une association dont je suis responsable**

Non

➤ **Perception de fonds d'une association dont je suis responsable et qui a reçu un don**

Non

➤ **Détention d'un brevet, rédaction d'un ouvrage utilisé par l'industrie**

Oui *Société(s) : TargEDys SA*

Bien dans son ventre, dans son assiette, dans sa tête



Vraiment bien ? ...



Vraiment bien ? ...



déni



stigmatisation

Vraiment bien ? ...

anorexie



isolement

*Mal dans leur ventre, dans leur assiette,
dans leur tête...*



TFD

Gastro



TCA

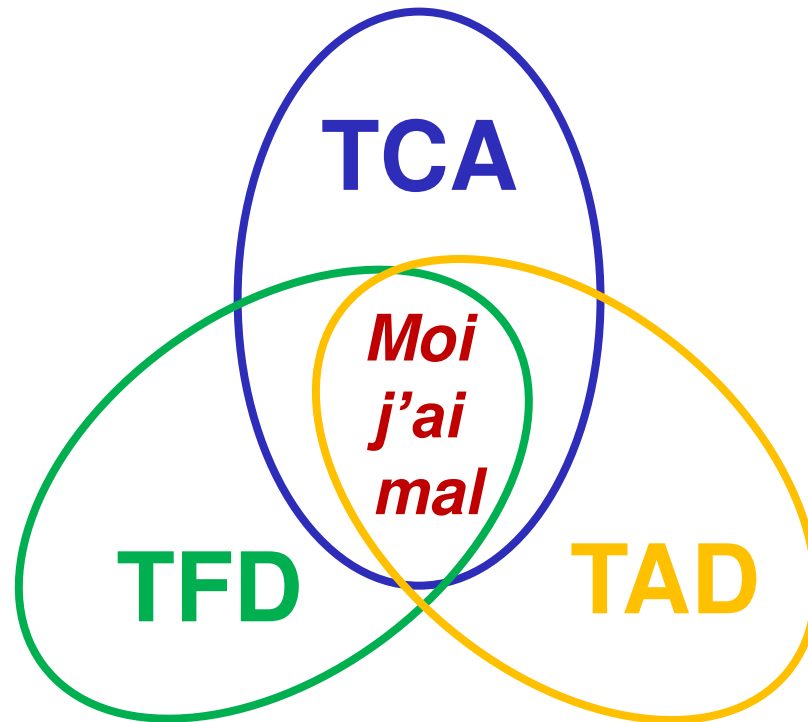
**Nutritionniste
Diététicien
Psychiatre
Chirurgien (!)**



TAD

**MG
psychiatre**

Mal dans son ventre, dans son assiette,
dans sa tête



Mal avec leurs docteurs...



TFD

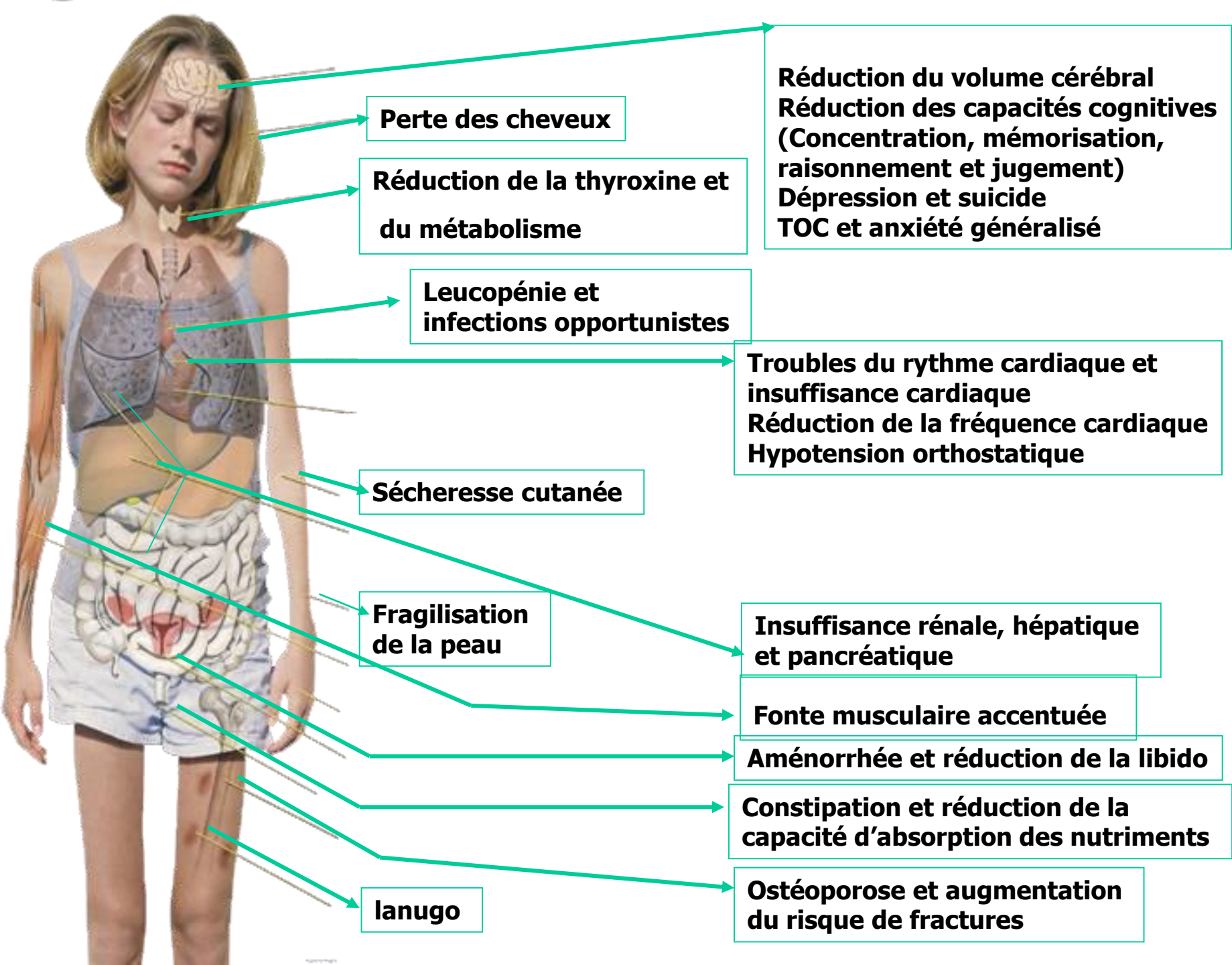
gastro

TCA

**Nutritionniste
Diététicien
Psychiatre
Chirurgien (!)**

TAD

**MG
psychiatre**



Perte des cheveux

Réduction de la thyroxine et du métabolisme

Leucopénie et infections opportunistes

**Réduction du volume cérébral
Réduction des capacités cognitives (Concentration, mémorisation, raisonnement et jugement)
Dépression et suicide
TOC et anxiété généralisé**

**Troubles du rythme cardiaque et insuffisance cardiaque
Réduction de la fréquence cardiaque
Hypotension orthostatique**

Sécheresse cutanée

Fragilisation de la peau

Insuffisance rénale, hépatique et pancréatique

Fonte musculaire accentuée

Aménorrhée et réduction de la libido

Constipation et réduction de la capacité d'absorption des nutriments

lanugo

Ostéoporose et augmentation du risque de fractures

TCA : quelques pensées automatiques...

TCA = anorexie mentale (boulimie)
physiopathologie obscure,
adolescentes
déli + refus de soins
dans la tête → psychiatrie
séparation, contrainte
impuissance des soignants
maladie chronique, résignation
catastrophe médico-sociale
familles en cause ?
... gênantes, rejetées

Les TCA en 2019:

autres TCA >> anorexie mentale
physiopathologie intégrée

TCA cachés (digestifs) >> TCA évidents,
atypiques >> typiques

adultes >>> ados

demandeurs de soins >> offre insuffisante

PEC multidisciplinaire, ambulatoire > Hosp

Addiction, empathie, TCC

→ guérison, rémission, réinsertion rapide

accompagnement des proches

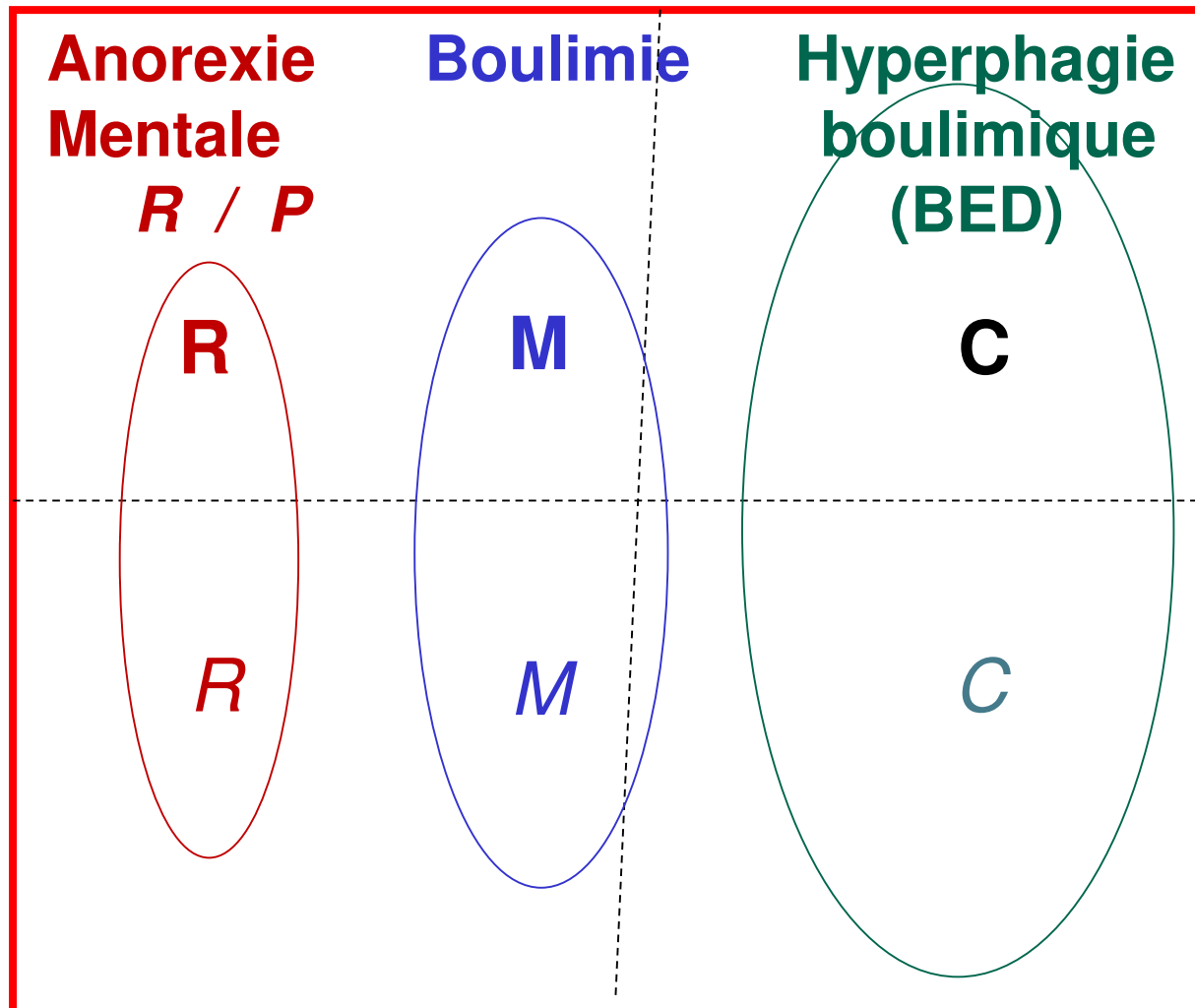
dépistage précoce / parcours de soins

équipes spécialisées

Quelques points:

- **Classification et épidémiologie actuelle**
- Physiologie du Comportement Alimentaire
- Physiopathologie : facteurs de risque, stress, addiction, dérégulation neuropeptidergique
- Implication de l'axe microbiote-intestin-cerveau
- Perspective intégrative et implications thérapeutiques

Le DSM-5 : trois TCA “typiques” + un ensemble résiduel de TCA “atypiques”

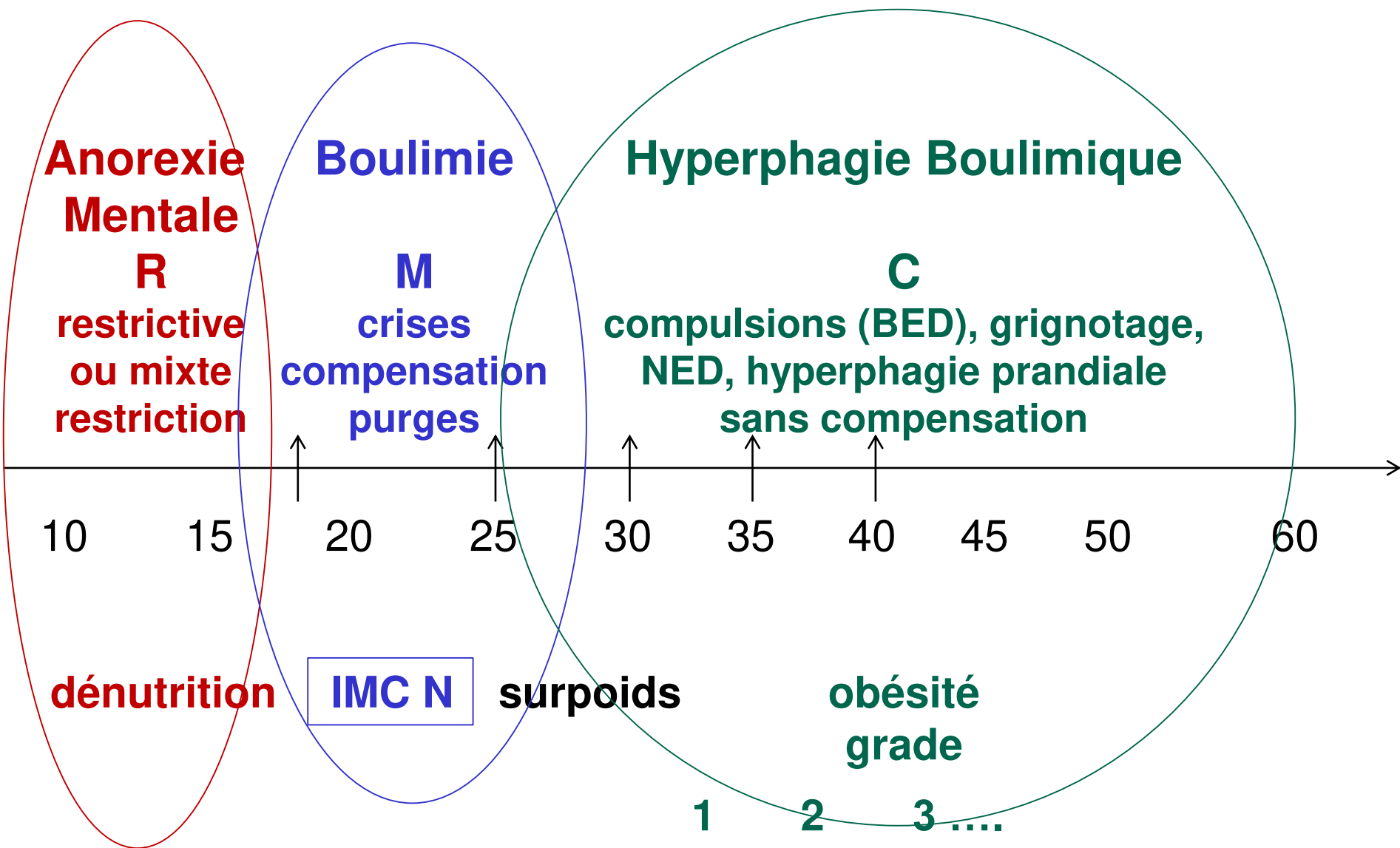


3 TCA typiques

TCA atypiques
(subsyndromiques,
autres)

Catégories larges : R, M, C

Correspondance comportement - IMC



Critères DSM V - Anorexie Mentale

1. **Dénutrition : IMC < 85% normale**
2. **Peur** intense de prendre du poids ou de devenir gros (> 75% du temps)
3. Le **poids** ou la **forme** du corps sont un élément important de l'estime de soi

(l'aménorrhée n'est plus un critère requis)

- **sous-types:** restrictive pure / mixte, avec comportements compensatoires
- **anorexie « atypique »** : perte de < 10% du poids
- autres : comportement restrictif,

Les critères DSM V de la boulimie

1. Au moins **4 crises par mois x 3 mois**
2. Au moins 4 comportements compensatoires par mois x 3 mois
3. Le poids et la forme corporelle sont un élément majeur de l'estime de soi

Boulimie subsyndromique (atypique)

- Au moins 2 crises / comportements compensatoires par mois x 3 mois
- Le poids et la forme corporelle sont un élément important de l'estime de soi

Troubles compulsifs

- **Hyperphagie boulimique typique** (Binge Eating Disorder): crises boulimiques hors repas mais sans comportements compensatoires
→ surpoids, obésité d'aggravation rapide
- **Night Eating Disorder**: hyperphagie massive nocturne
- **Hyperphagie boulimique atypique (compulsions alimentaires, grignotage)**: sévérité variable -> surpoids ou obésité, alternance avec périodes restrictives
→ troubles compulsifs > 50% des obésités sévères de l'adulte jeune

Quand est-on touché par les TCA ?

The epidemiology of eating disorders in six European countries: Results of the ESEMeD-WMH project
Preti J Psych Res 2009

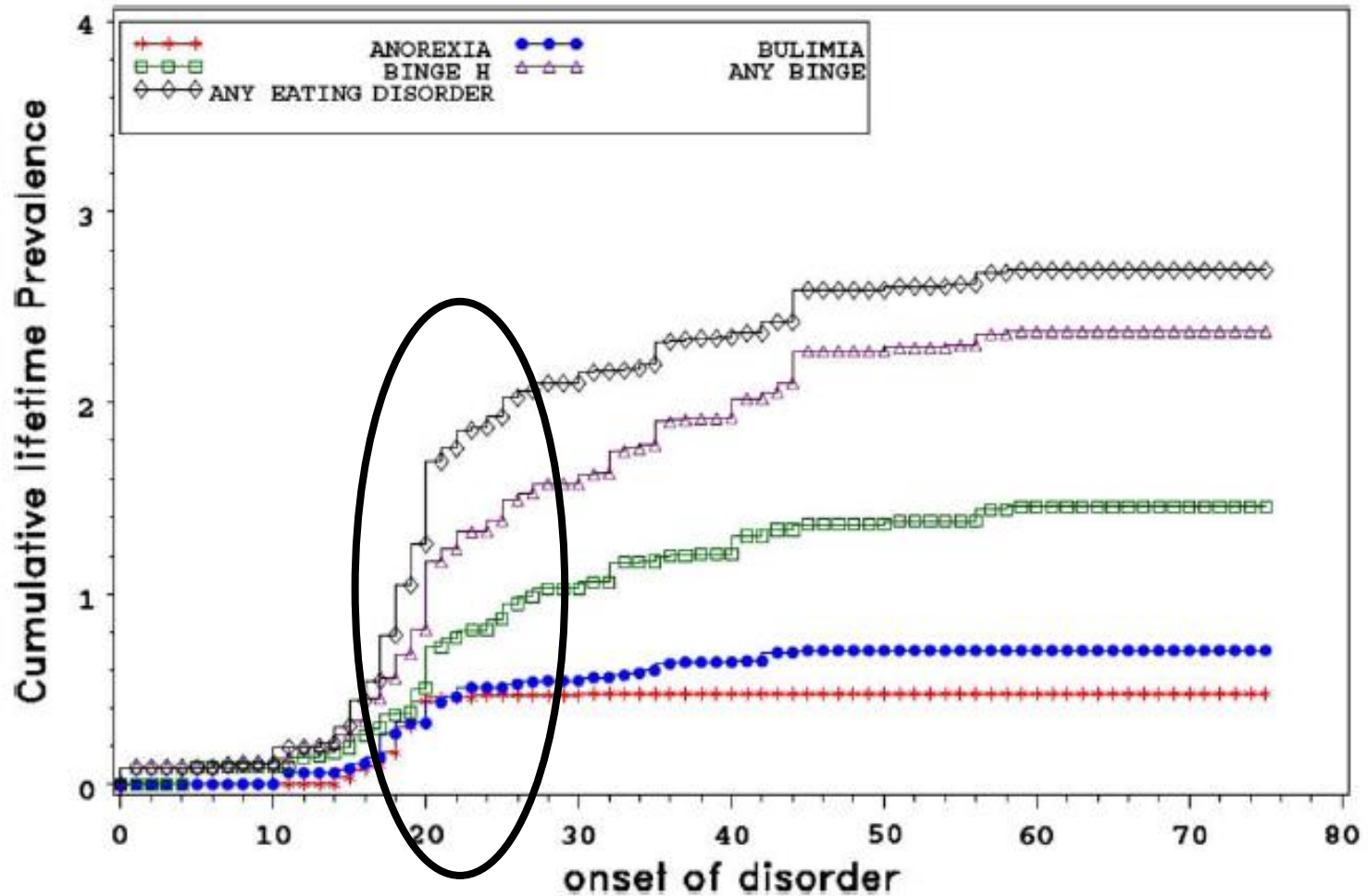


Fig. 1. Cumulative lifetime prevalence of anorexia nervosa, bulimia nervosa, binge eating disorder, and any binge eating.

Dépister les TCA avec le SCOFF-F:

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

→ **2 réponses positives = très probable TCA typique**

Garcia et al, World J Biol Psych, 2010, Clin Nutr 2011
HAS, 2011

Prévalence des TCA en France ?

- TCA (tous types):

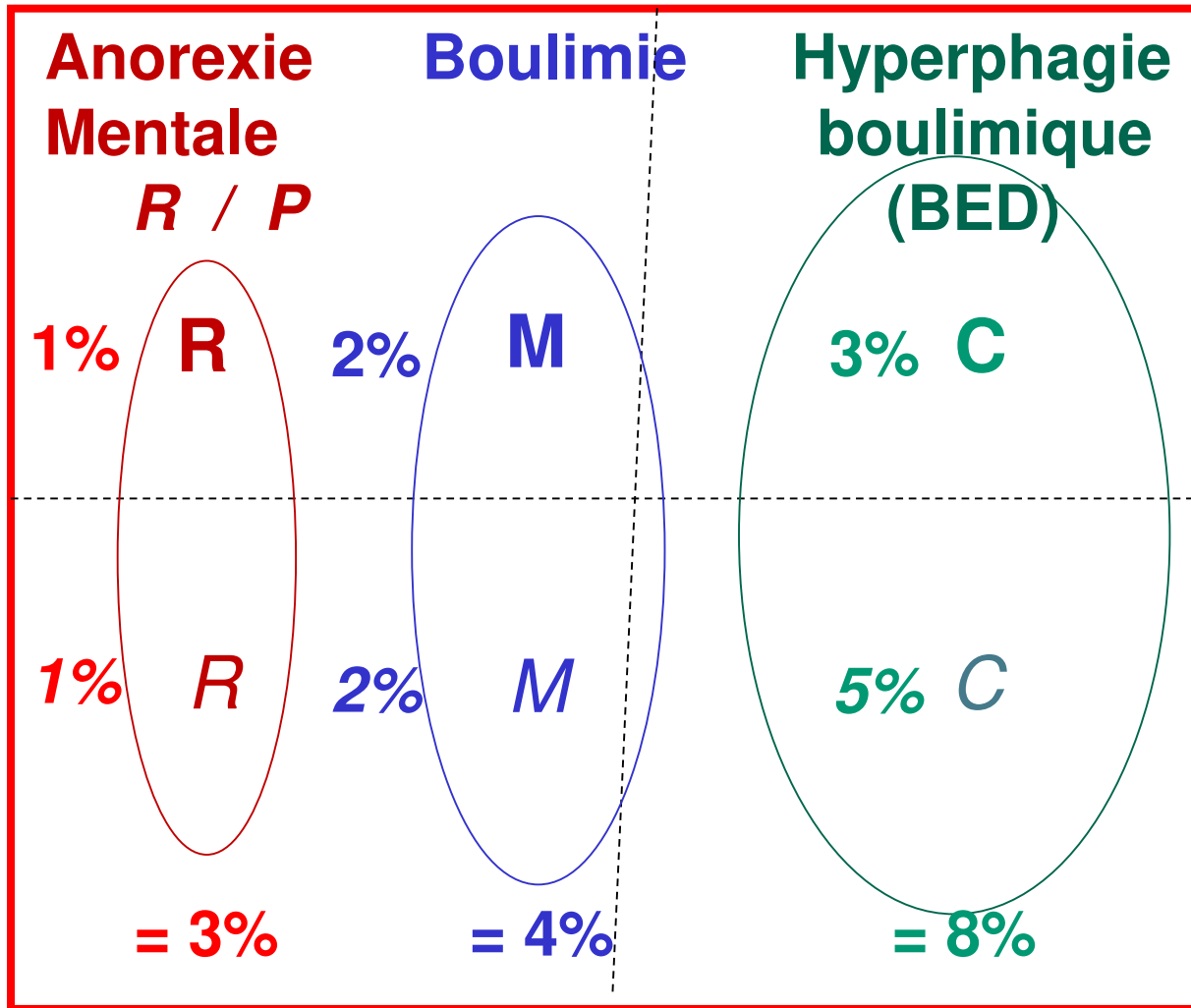
- Rouen (2007-2009-2015): **21% des étudiantes** dont 9.3% de TCA typiques = 2% AM + 7.3% B et 12% d'autres TCA; 13% des étudiants

Garcia 2010, Tavolacci 2015 et 2018

- Normanut-2/3 (2009, 2016): **13%** au cabinet du généraliste (16% / 10% - femmes/hommes);
- **1 TCA sur 4** seulement est connu du MG avant le SCOFF

Gouley 2010, Aubry 2016

Prévalence des TCA en France chez les 18-25 ans estimée à partir des données normandes



TCA typiques

+

TCA atypiques
(subsyndromiques,
autres)

= total 15%

(P Déchelotte estimation 2016, données non publiées)

Prévalence des TCA en France ?

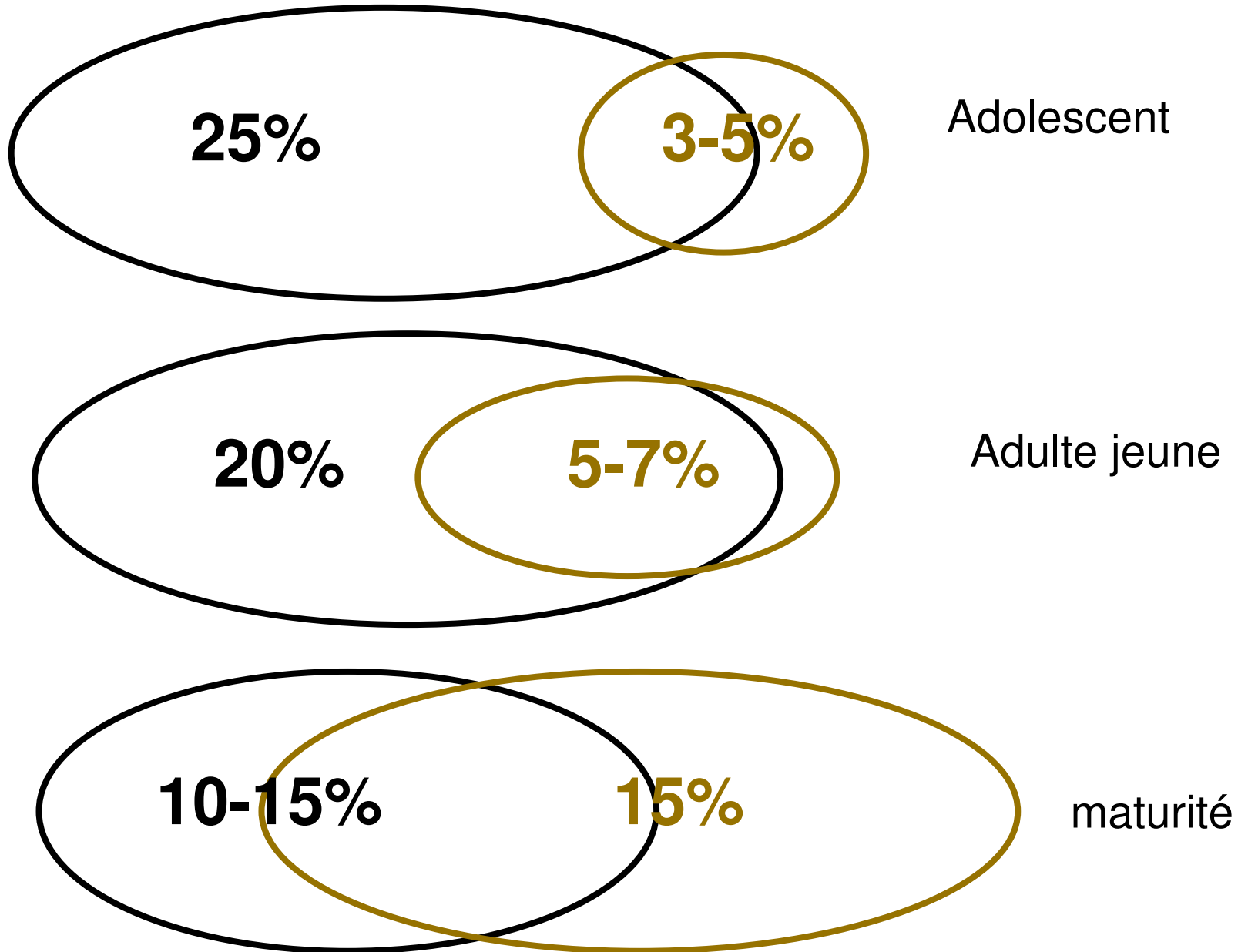
- TCA (tous types):
 - Population générale ?
 - Nutrinet Santé : n=49 603, SCOFF en 2014
 - **14% des nutrinateles**: 16 % des femmes et 8% des hommes
 - compulsifs : 52,6 %
 - boulimiques : 26,2 %
 - restrictifs : 7,2 %
 - autres : 14%

2018 Andreeva J Epi Comm H

→ Estimation population adulte: 13% en France

TCA

obésité



Facteurs de risque communs TCA/obésité

- Terrain familial : dépression, addictions, obésité, TCA,
- Périodes de vulnérabilité:
 - adolescence, adulte jeune, grossesse et post-partum

- **Facteurs déclenchants : Stress !**
 - stress psychologique, affectif
 - scolaire, universitaire, professionnel...
 - régimes restrictifs inefficaces / surpoids
 - maladies, accidents, deuil
 - séparations, conflits familiaux
 - violences (psychologiques, physiques, sexuelles)

Prevalence and association of perceived stress, substance use and behavioral addictions: a cross-sectional study among university students in France, 2009–2011

Marie Pierre Tavoracci^{1,2*}, Joel Ladner^{2,3}, Sebastien Grigioni^{2,4}, Laure Richard⁴, Herve Villet⁵ and Pierre Dechelotte^{2,4}

Les étudiants les plus stressés ont un risque de TCA x 5 !

Table 4 Risk factors associated with perceived stress by quartile (logistic regression) (N = 1876)

	Q1 [0-09]	Q2 [10-15] AOR (95% CI)	p	Q3 [16-20] AOR (95% CI)	p	Q4 [>20] AOR (95% CI)	p
Male	1.00	0.58 [0.41-0.81]	0.0014	0.40 [0.28-0.57]	<10 ⁻³	0.18 [0.11-0.26]	<10 ⁻³
Curriculum							
Practice of sport	1.00	0.70 [0.51-0.97]	0.03	0.71 [0.51-1.00]	0.05	0.57 [0.39-0.80]	0.001
Regular smoker (≥1 cigarette per day)	1.00	0.98 [0.67-1.43]	0.92	1.62 [1.11-2.36]	0.01	1.57 [1.04-2.37]	0.03
Regular alcohol user	1.00	0.87 [0.57-1.31]	0.49	0.64 [0.42-1.00]	0.05	0.63 [0.39-1.02]	0.06
Binge drinking	1.00	1.24 [0.76-2.05]	0.39	1.01 [0.60-1.71]	0.97	1.12 [0.62-2.03]	0.69
Alcohol abuse problems (Positive ADOSPA test)	1.00	1.32 [0.91-1.91]	0.14	1.65 [1.12-2.42]	0.01	2.22 [1.46-3.35]	0.0002
Drunkenness >10 per year	1.00	1.05 [0.65-1.68]	0.85	0.93 [0.57-1.54]	0.79	0.77 [0.43-1.36]	0.37
Eating disorders (positive Scoff)	1.00	1.61 [0.99-2.61]	0.05	2.72 [1.42-3.64]	0.0007	5.45 [3.42-8.69]	<10 ⁻³
Risk of cyber addiction (Orman test)	1.00	1.58 [1.09-2.30]	0.01	2.02 [1.39-2.95]	0.0003	2.85 [1.90-4.28]	<10 ⁻³

Formes de passage et évolution pondérale

- ▣ début restrictif (jeune adolescente) ou compulsif (adolescent, jeune adulte)
- ▣ TCA compulsifs les plus fréquents: souvent subsyndromiques et négligés: grignotage, hyperphagie prandiale modérée, évolution progressive vers surpoids, obésité
- ▣ Possibilité de transition Restrictif → Mixte → Compulsif
- ▣ traits communs: perte de contrôle, image corporelle, troubles anxio-dépressifs, troubles digestifs

Prévalence actuelle des TCA au niveau mondial?

Quelle évolution en 15 ans ?

Galmiche M et al, *Am J Clin Nutr*, in press

**Revue systématique de 121 études
(DSM, catégories larges, SCOFF)**

Evolution de la classification DSM des TCA

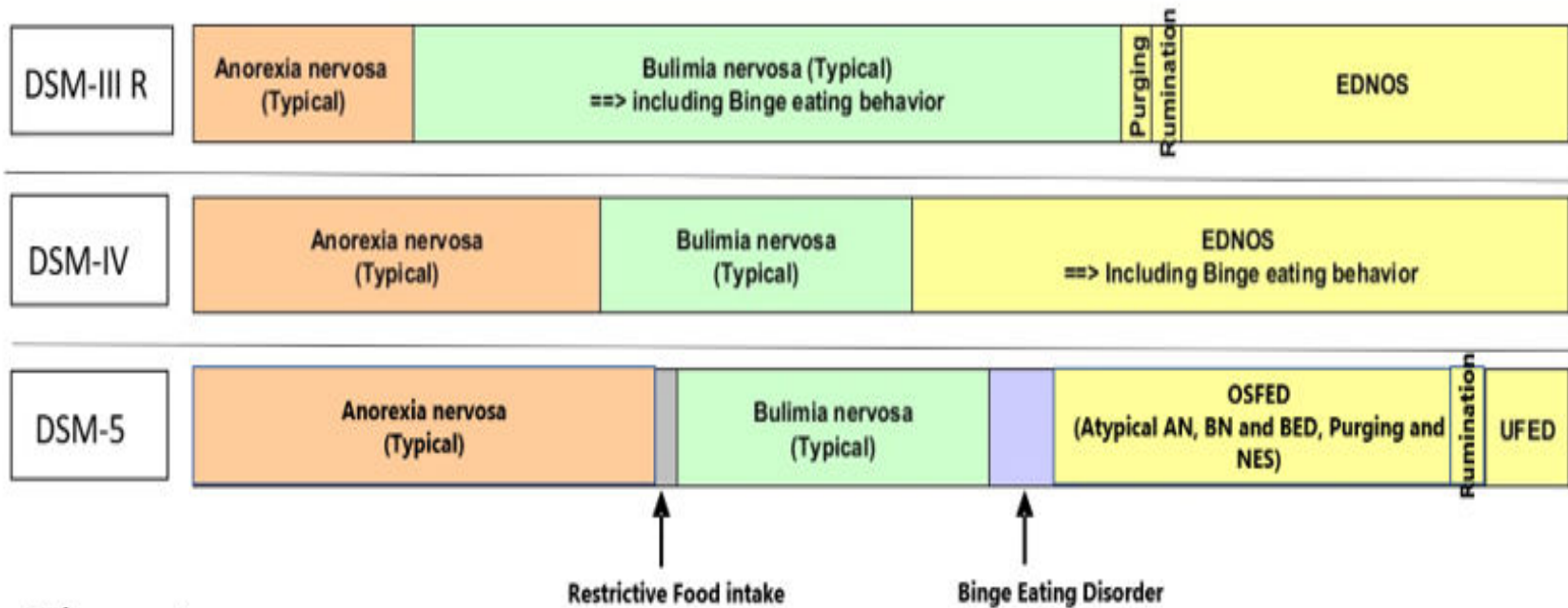
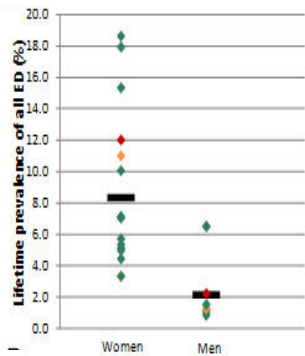


Figure 1

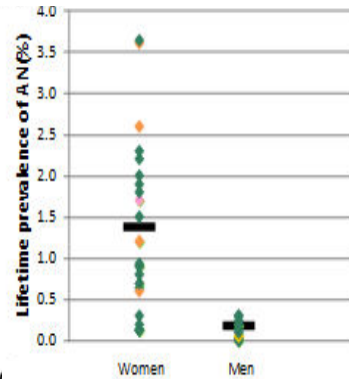
Revue systématique de 121 études
(DSM, catégories larges, SCOFF)

Prévalence vie entière (DSM)

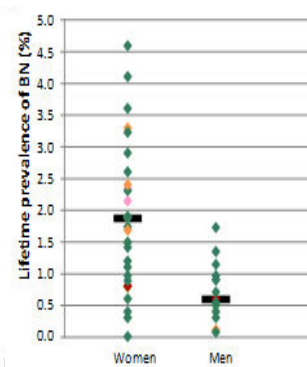
All ED



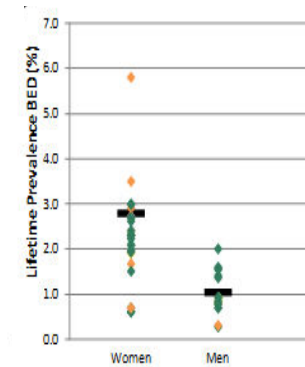
AN



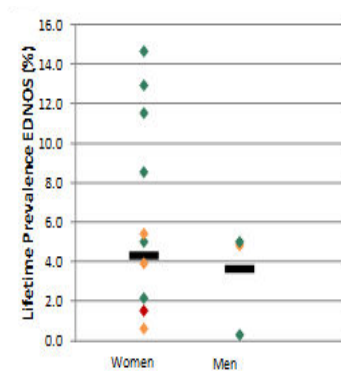
BN



BED

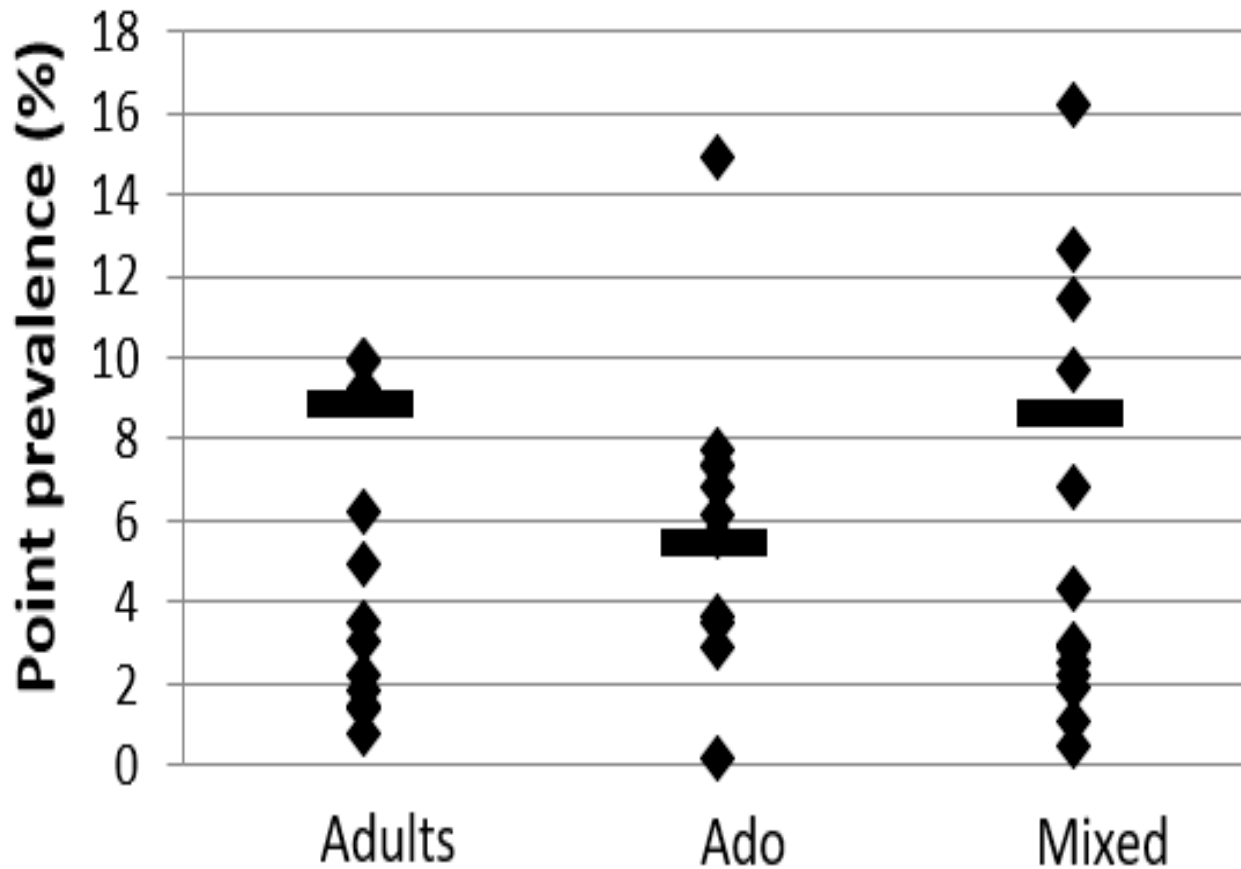


EDNOS



- ◆ DSM-III
- ◆ DSM-IV
- ◆ DSM-5
- ◆ Other

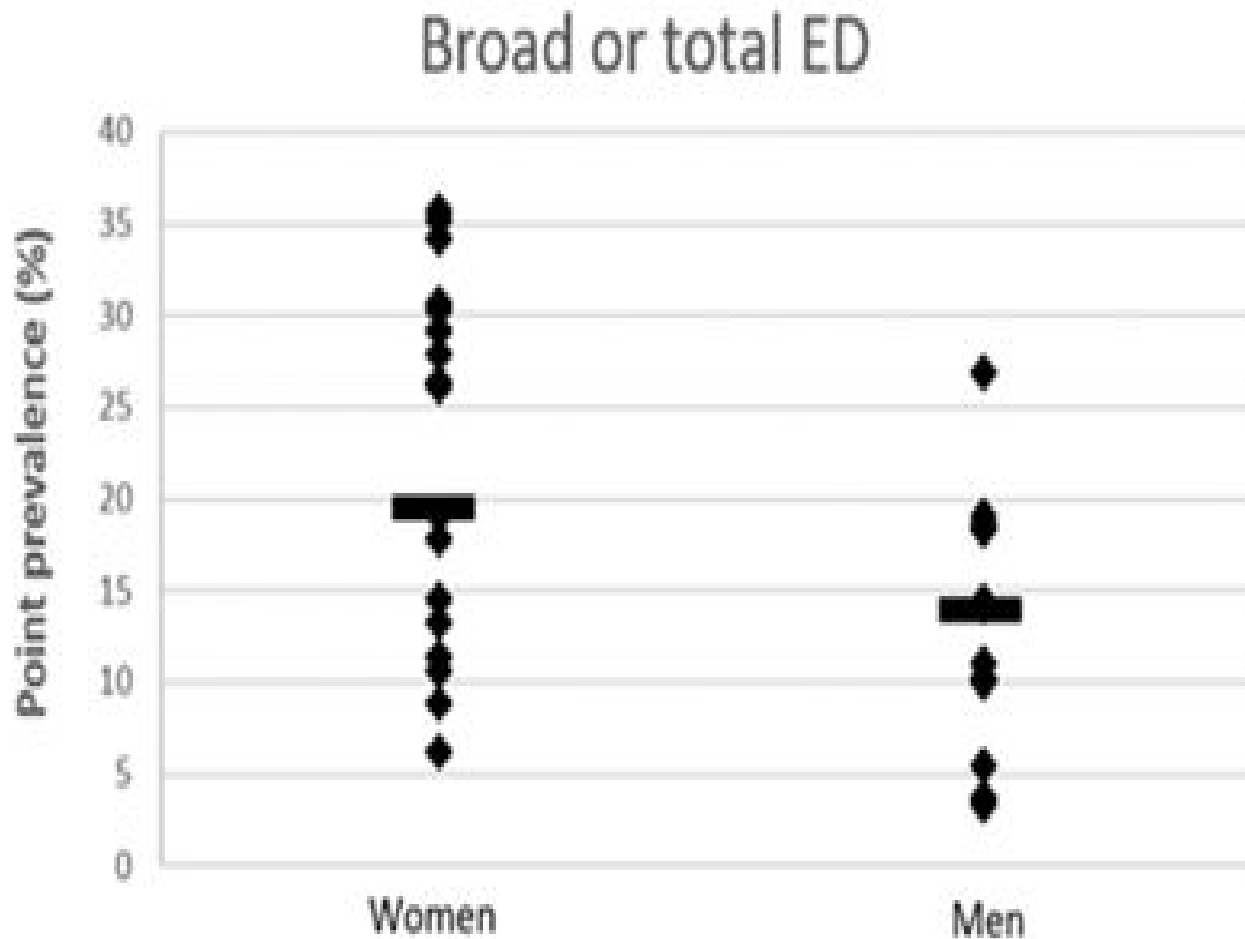
All ED by age



Galmiche JFN 2018, P235

Galmiche et al, *Am J Clin Nutr*, in press

Prévalence des TCA selon le sexe

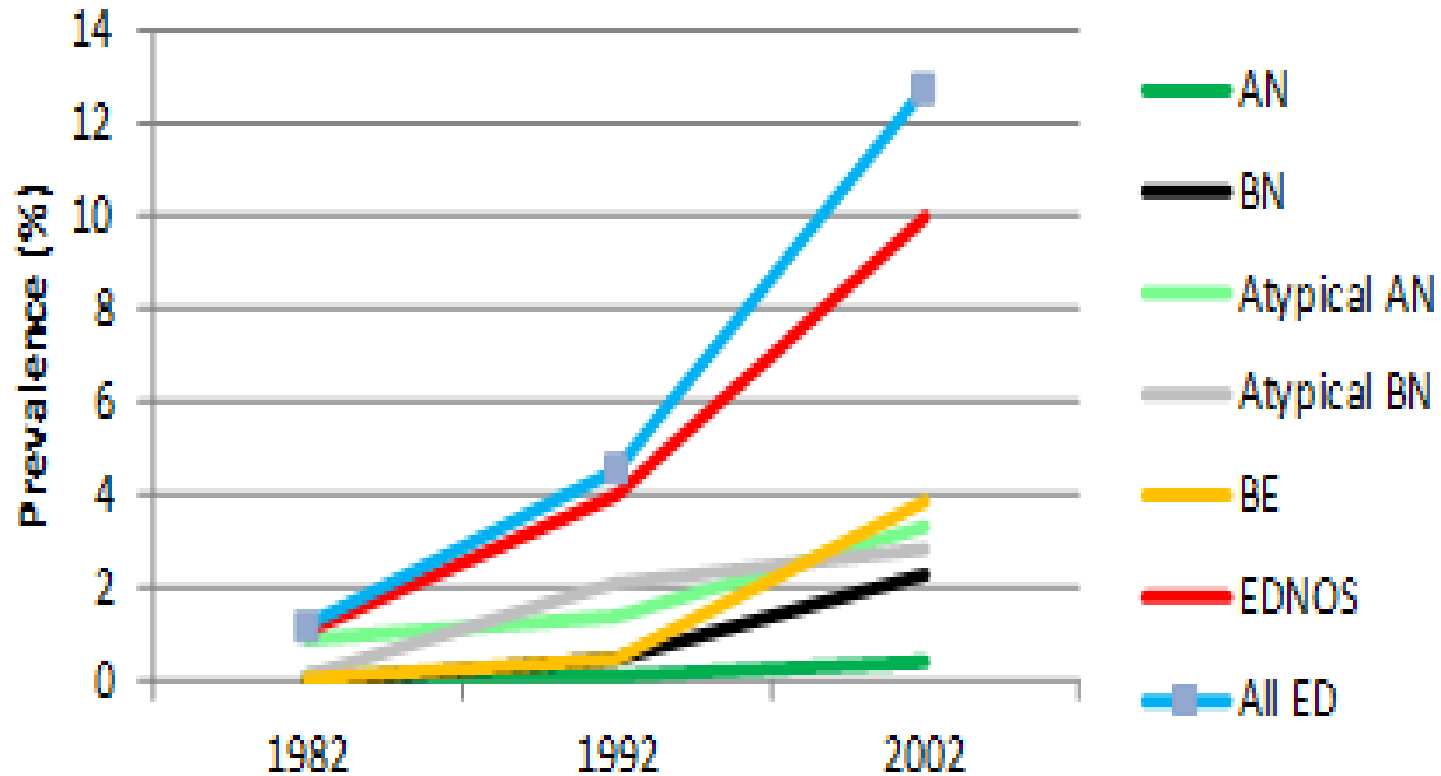


Galmiche JFN 2018, P235

Galmiche et al, *Am J Clin Nutr*, in press

(typiques + atypiques)

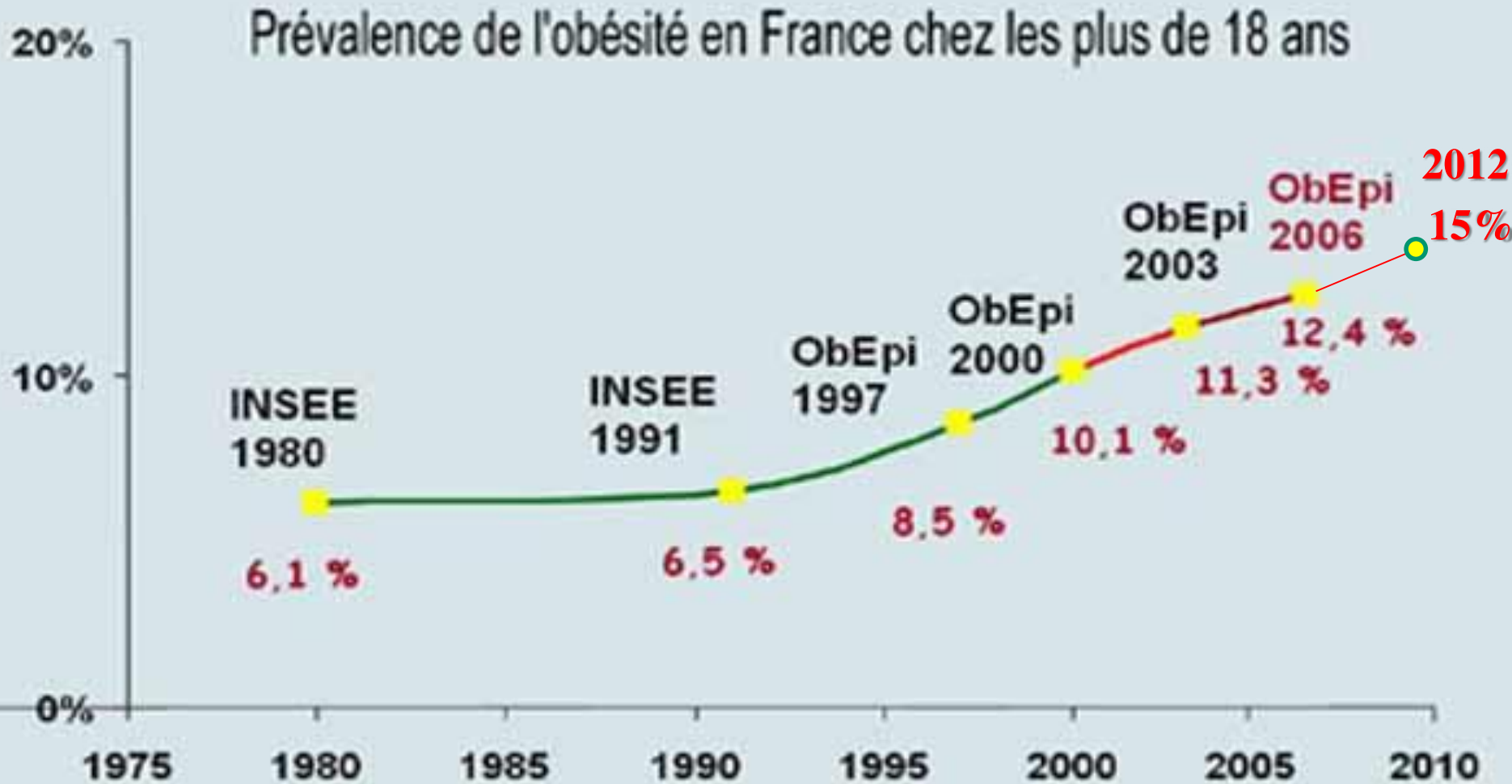
Evolution of prevalence of ED



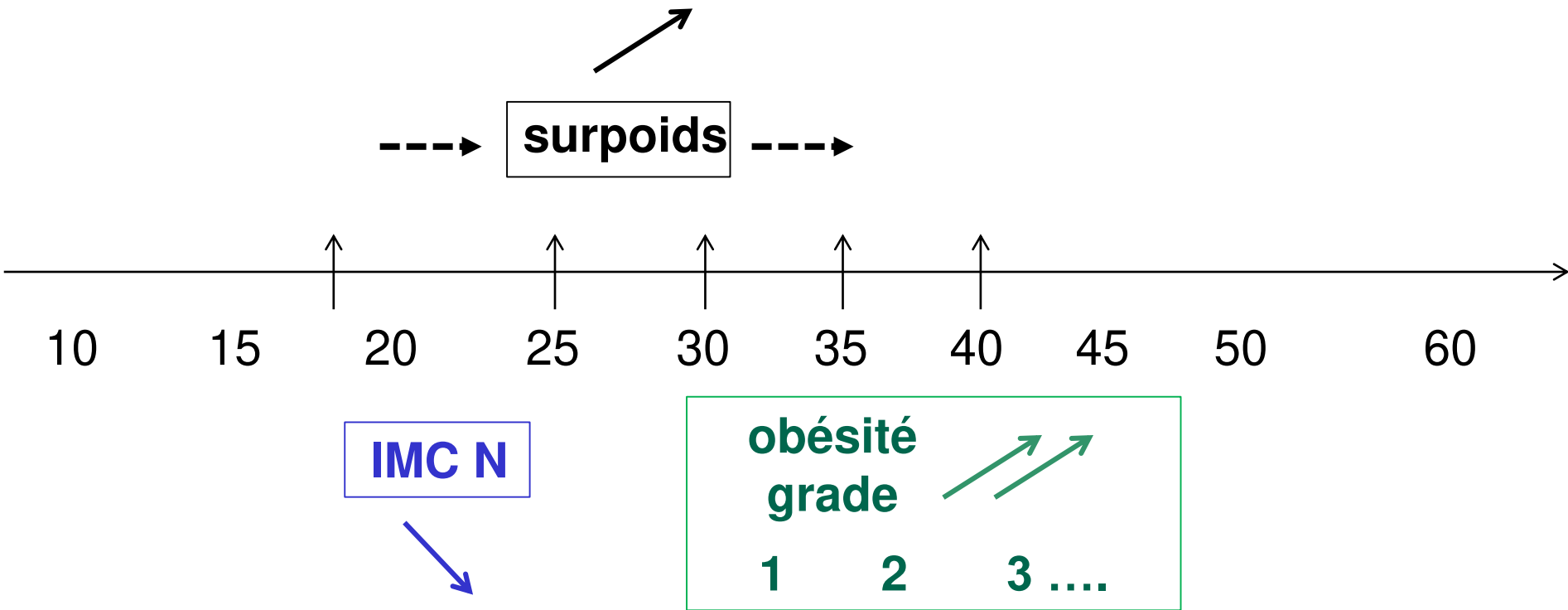
Galmiche JFN 2018, P235

Galmiche et al, *Am J Clin Nutr*, in press

Prévalence de l'obésité en population générale : enquêtes OBEPI



Evolution de la corpulence depuis 1997



Epidémiologie des TCA : en résumé

- fréquents (13%)
- souvent sous-diagnostiqués
- formes frustes ou atypiques >> franches et typiques
- **TCA compulsifs** >> mixtes + restrictifs
- TCA compulsifs → surpoids → obésité

vigilance, dépistage

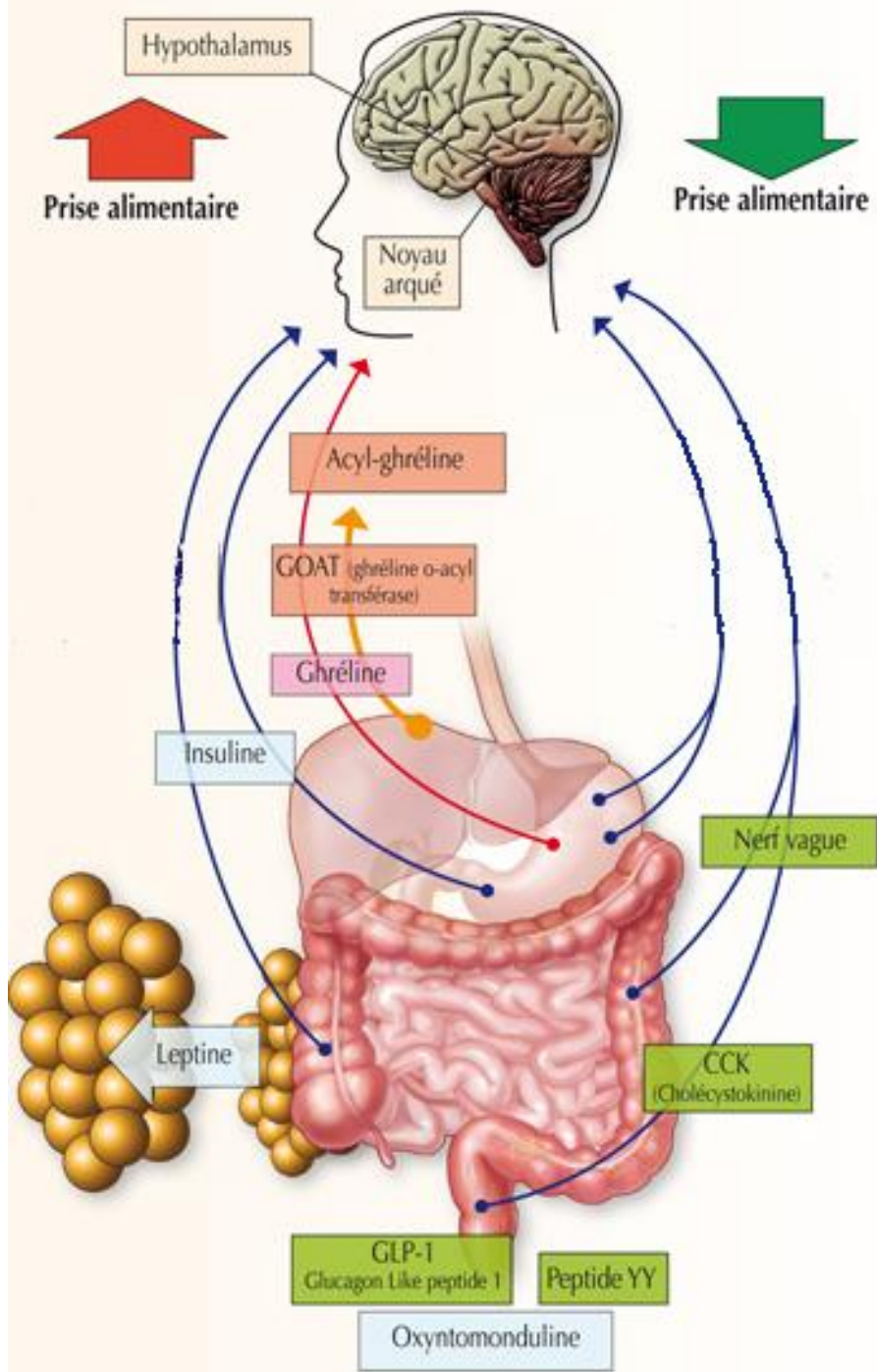
prévenir : éducation alimentaire, stress

intervention précoce

prise en charge intégrée et multidisciplinaire

Quelques points :

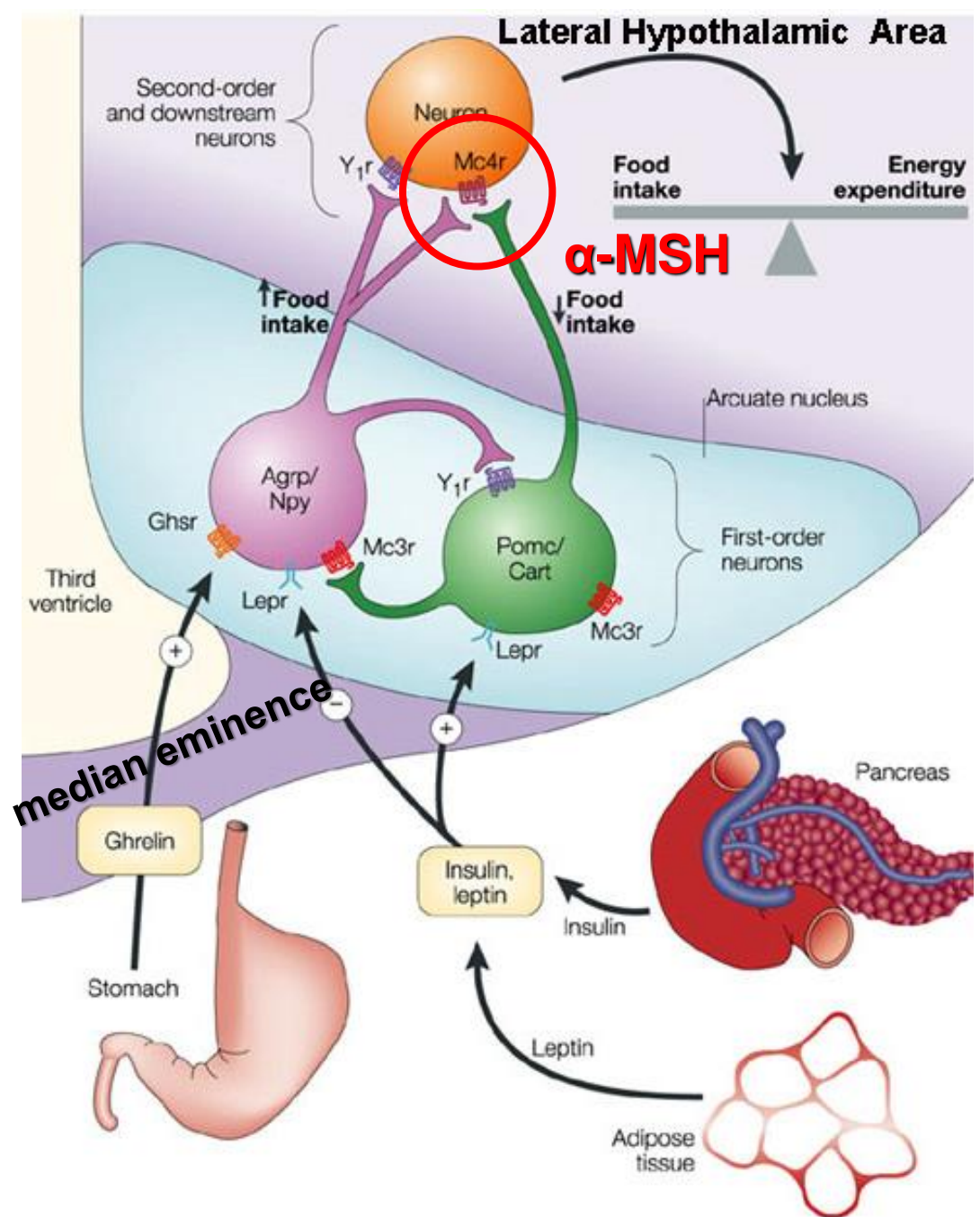
- Classification et épidémiologie actuelle
- **Physiologie du Comportement Alimentaire**
- Physiopathologie : facteurs de risque, stress, addiction, dérégulation neuropeptidergique
- Implication de l'axe microbiote-intestin-cerveau
- Perspective intégrative et implications thérapeutiques



Luquet S, 2008

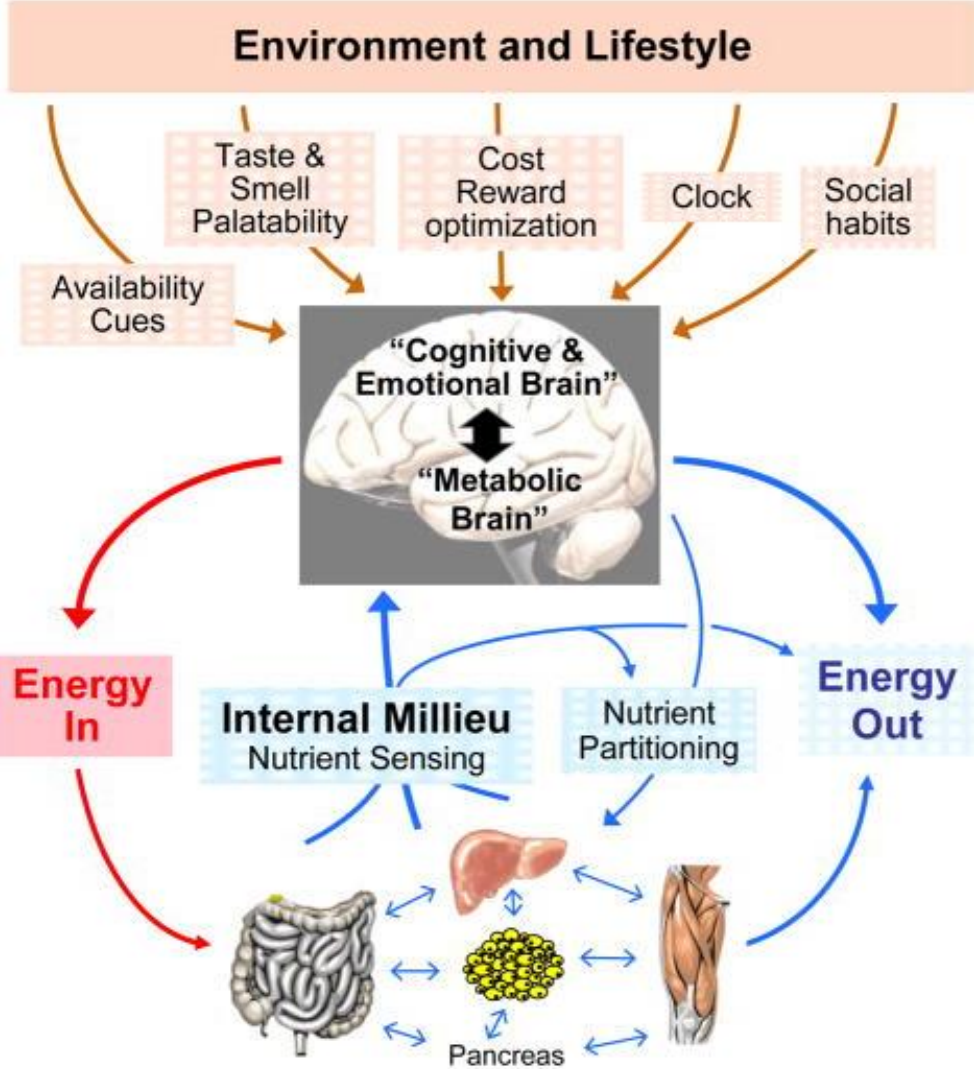
Régulation
physiologique
de la
prise alimentaire :

un dialogue
neurohormonal
entre le cerveau
et le tube digestif



Régulation intégrée de la prise alimentaire

Régulation hédonique



Plaisir
Alimentaire

sensorialité
Goût
Odeur
Vue

*Fonction
physiologique
primordiale
pour la survie*

*besoins en
énergie de
l'organisme*

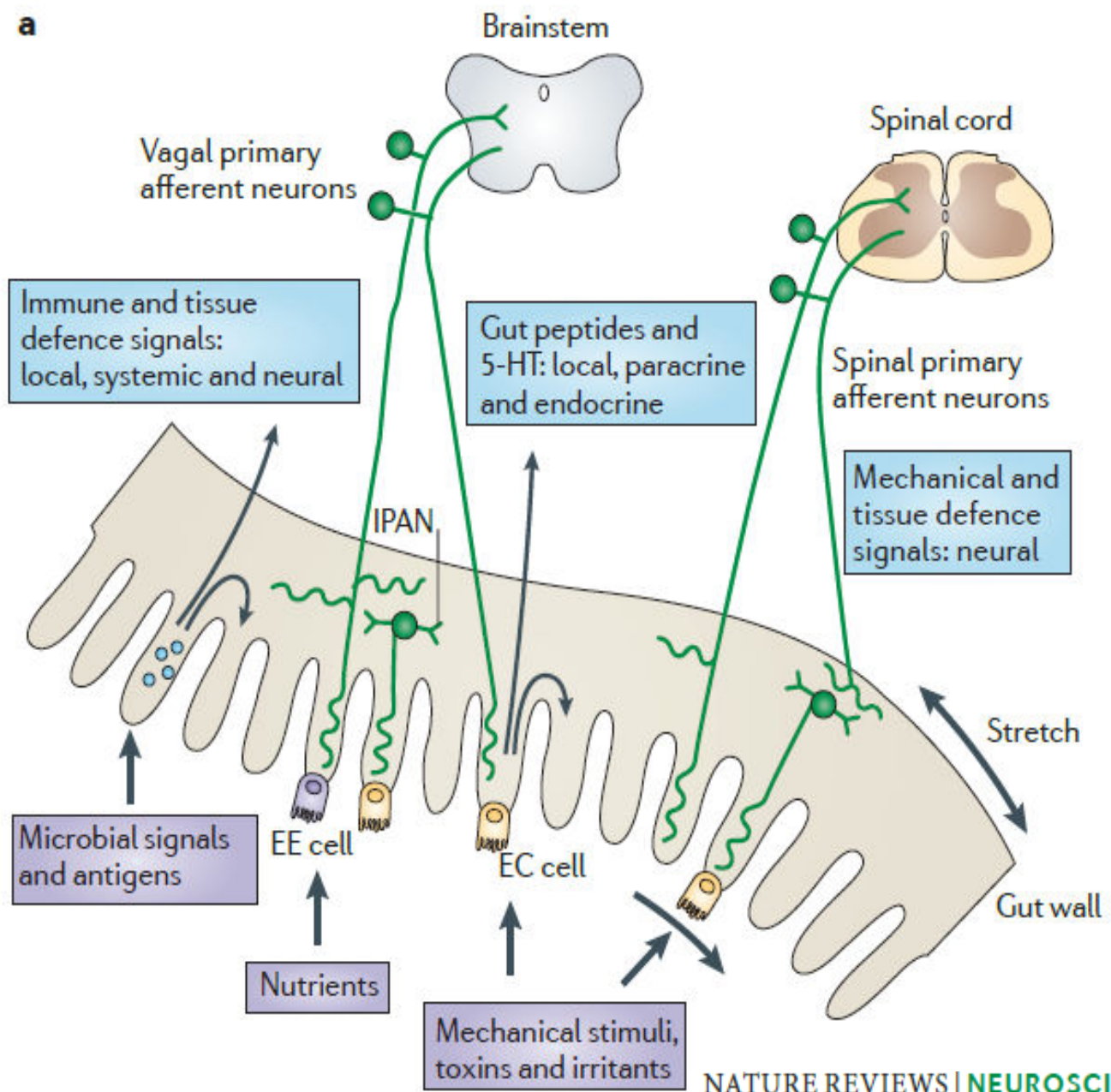
Régulation homéostatique

(d'après Berthoux 2011)

Gut to brain communication

Emeran A. Mayer

cerveau
 ↑
 tronc cérébral
 moelle épinière
 ↑
 neurotransmetteurs
 peptides, amines
 cytokines, LPS
 ↑
 cellules immunes
 épithéliales,
 endocrines
 ↑
 nutriments,
 métabolites,



Quelques points :

- Classification et épidémiologie actuelle
- Physiologie du Comportement Alimentaire
- **Physiopathologie : facteurs de risque, stress, addiction, dérégulation neuropeptidergique**
- Implication de l'axe microbiote-intestin-cerveau
- Perspective intégrative et implications thérapeutiques

Facteurs de risque de TCA/obésité

- Antécédents familiaux : dépression, addictions, TCA,
- Périodes de vulnérabilité particulière:
 - adolescence, adulte jeune, grossesse et post-partum
- Facteurs génétiques ? (formes familiales AM restrictive)
- **Facteurs déclenchants : Stress !**
 - - violences (psychologiques, physiques, sexuelles)
 - - maladies, accidents, deuil
 - - stress affectif,
 - - scolaire, universitaire, professionnel...
 - - régimes restrictifs
 - - séparations parentales, conflits familiaux

Prevalence and association of perceived stress, substance use and behavioral addictions: a cross-sectional study among university students in France, 2009–2011

Marie Pierre Tavoracci^{1,2*}, Joel Ladner^{2,3}, Sebastien Grigioni^{2,4}, Laure Richard⁴, Herve Villet⁵ and Pierre Dechelotte^{2,4}

Les étudiants les plus stressés ont un risque de TCA x 5 !

Table 4 Risk factors associated with perceived stress by quartile (logistic regression) (N = 1876)

	Q1 [0-09]	Q2 [10-15] AOR (95% CI)	p	Q3 [16-20] AOR (95% CI)	p	Q4 [>20] AOR (95% CI)	p
Male	1.00	0.58 [0.41-0.81]	0.0014	0.40 [0.28-0.57]	<10 ⁻³	0.18 [0.11-0.26]	<10 ⁻³
Curriculum							
Practice of sport	1.00	0.70 [0.51-0.97]	0.03	0.71 [0.51-1.00]	0.05	0.57 [0.39-0.80]	0.001
Regular smoker (≥1 cigarette per day)	1.00	0.98 [0.67-1.43]	0.92	1.62 [1.11-2.36]	0.01	1.57 [1.04-2.37]	0.03
Regular alcohol user	1.00	0.87 [0.57-1.31]	0.49	0.64 [0.42-1.00]	0.05	0.63 [0.39-1.02]	0.06
Binge drinking	1.00	1.24 [0.76-2.05]	0.39	1.01 [0.60-1.71]	0.97	1.12 [0.62-2.03]	0.69
Alcohol abuse problems (Positive ADOSPA test)	1.00	1.32 [0.91-1.91]	0.14	1.65 [1.12-2.42]	0.01	2.22 [1.46-3.35]	0.0002
Drunkenness >10 per year	1.00	1.05 [0.65-1.68]	0.85	0.93 [0.57-1.54]	0.79	0.77 [0.43-1.36]	0.37
Eating disorders (positive Scoff)	1.00	1.61 [0.99-2.61]	0.05	2.72 [1.42-3.64]	0.0007	5.45 [3.42-8.69]	<10 ⁻³
Risk of cyber addiction (Orman test)	1.00	1.58 [1.09-2.30]	0.01	2.02 [1.39-2.95]	0.0003	2.85 [1.90-4.28]	<10 ⁻³

Stress as a Common Risk Factor for Obesity and Addiction

Rajita Sinha and Ania M. Jastreboff

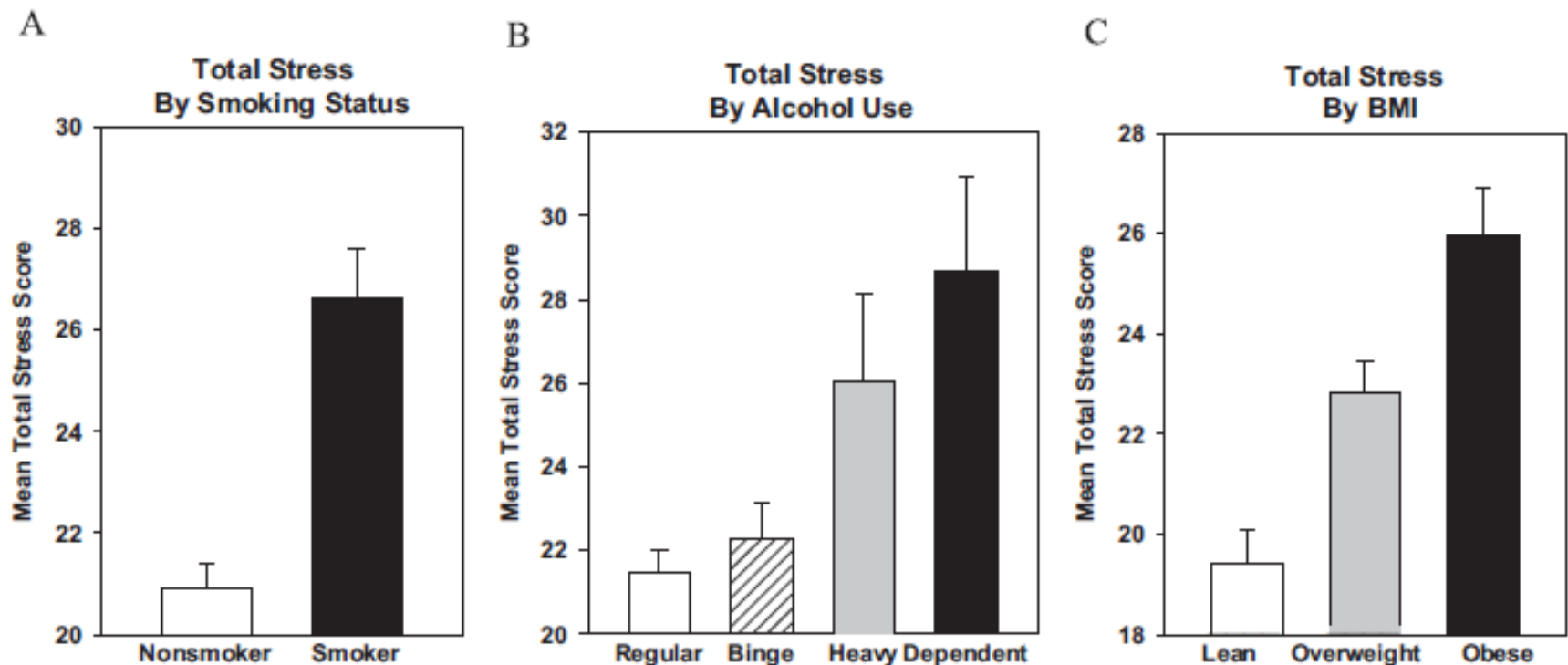
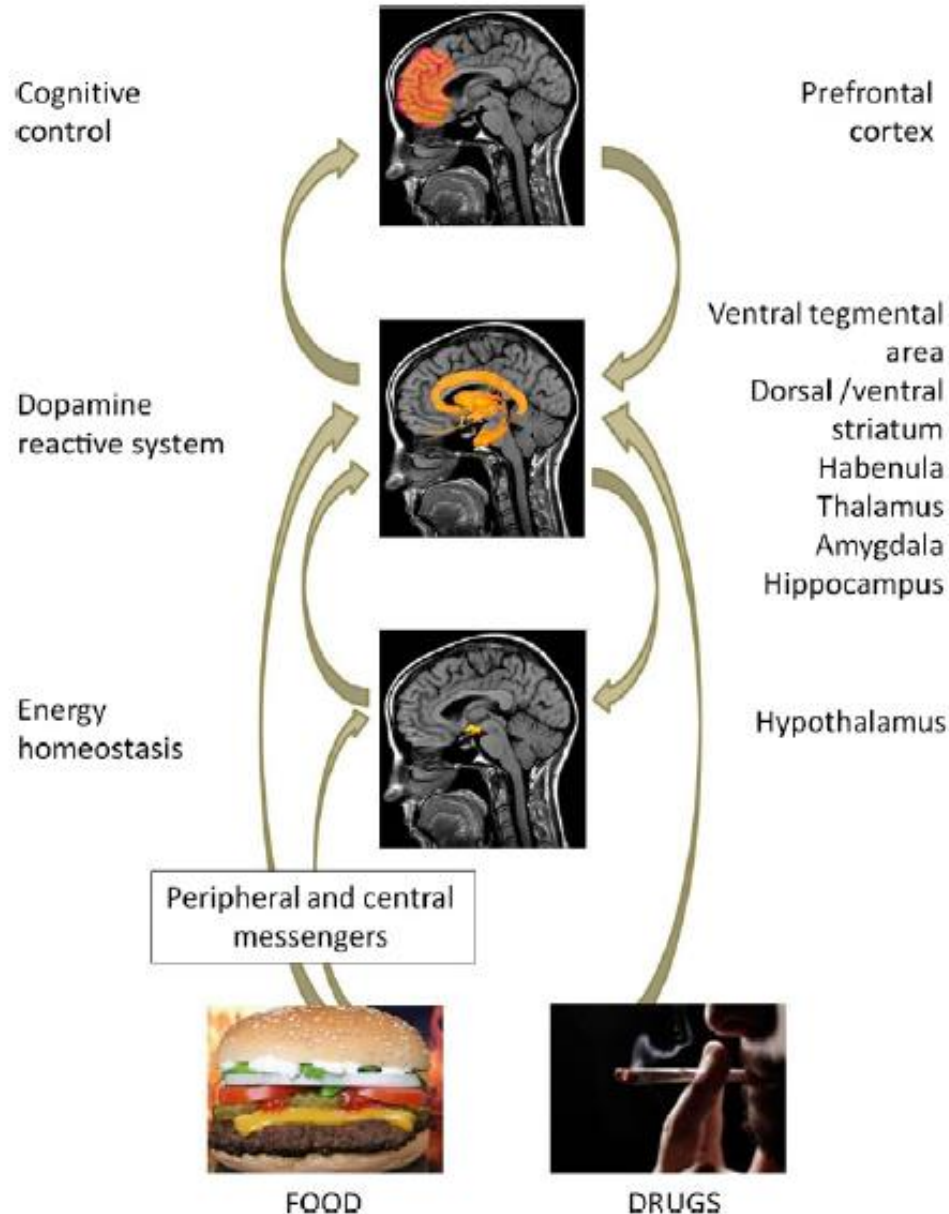
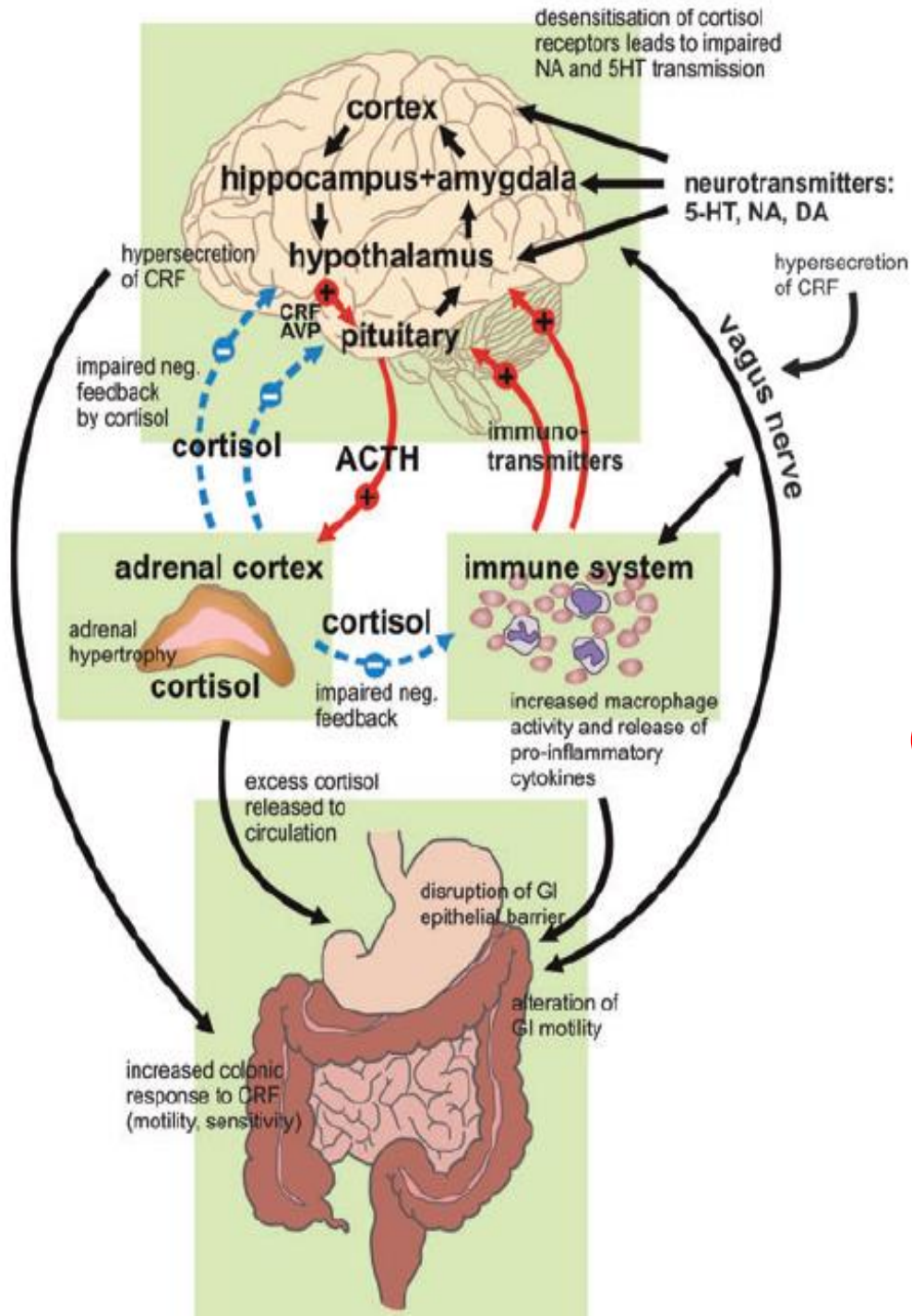


Figure 1. Total stress scores for cumulative adverse life events and chronic stress associated with (A) current smoking status [$\chi^2 = 31.66, p < .0001$; odds ratio (OR): 1.196 (95% confidence interval [CI]: 1.124–1.273)]; (B) current alcohol use as categorized by National Institute on Alcohol Abuse and Alcoholism criteria for regular, binge, and heavy levels of consumption and DSM-IV-R diagnosis for alcohol dependence [$\chi^2 = 15.37, p < .0001$; OR: 1.113 (95% CI: 1.055–1.173)]; and (C) current body mass index (BMI) groups for lean ($n = 206$), overweight ($n = 199$), and obese ($n = 183$) [$\chi^2 = 25.47, p < .0001$, OR: 1.146 (95% CI: 1.087–1.208)] assessed in a community sample of 588 participants.

Obesity and addiction: neurobiological overlaps

N. D. Volkow¹, G.-J. Wang², D. Tomasi² and R. D. Baler¹





Stress chronique,
dépression, obésité :
implication de l'axe
intestin-cerveau



Quels autres éléments
du puzzle ?

Dinan & Cryan
Neurogastro 2013

Quelques points :

- Classification et épidémiologie actuelle
- Physiologie du Comportement Alimentaire
- Physiopathologie : facteurs de risque, stress, addiction, dérégulation neuropeptidergique
- **Implication de l'axe microbiote-intestin-cerveau**
- Perspective intégrative et implications thérapeutiques

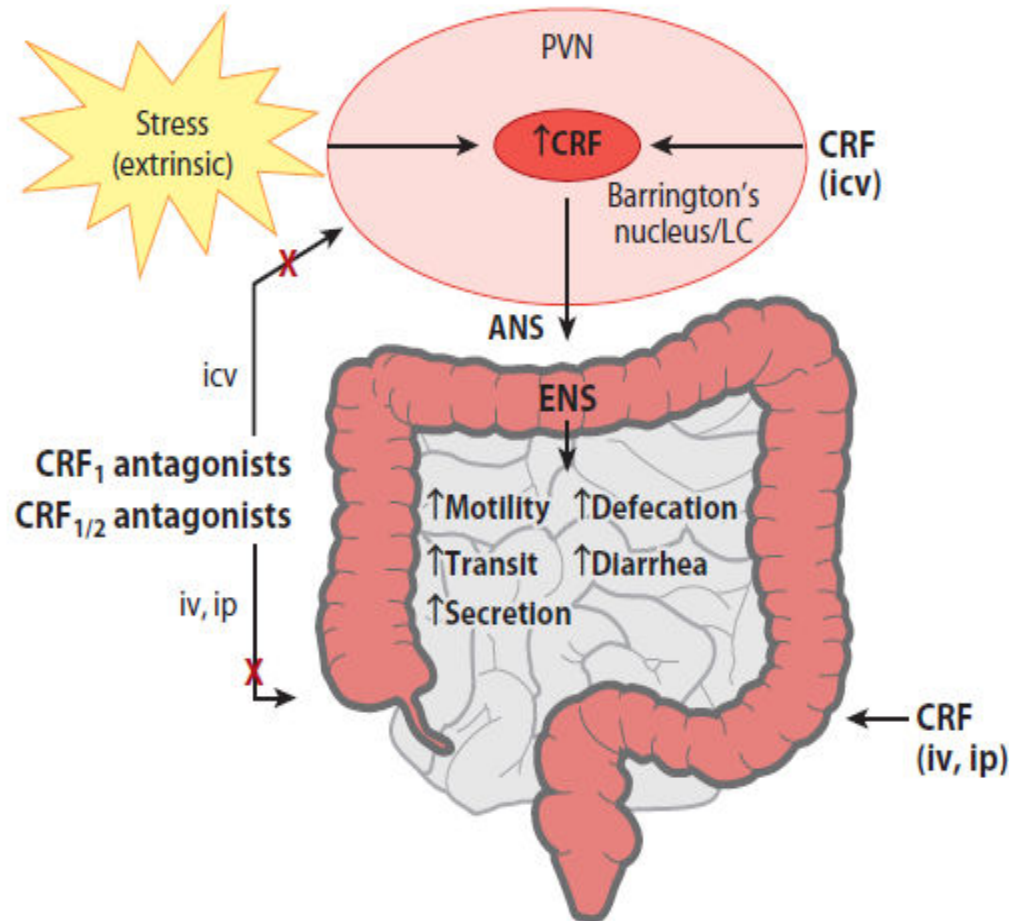
Effects of central and peripheral
CRF on the colon

Figure 2

Summary of corticotropin-releasing factor (CRF) actions on colonic function. Central and peripheral CRF stimulates various colonic functions, which recapitulate the effects of stress and are blocked by nonselective and CRF₁-selective CRF receptor antagonists. Abbreviations: ANS, autonomic nervous system; ENS, enteric nervous system; icv, intracerebroventricularly injected; ip, intraperitoneally injected; iv, intravenously injected; LC, locus coeruleus; PVN, paraventricular nucleus of the hypothalamus.

Corticotropin-releasing hormone (CRH) regulates macromolecular permeability via mast cells in normal human colonic biopsies *in vitro*

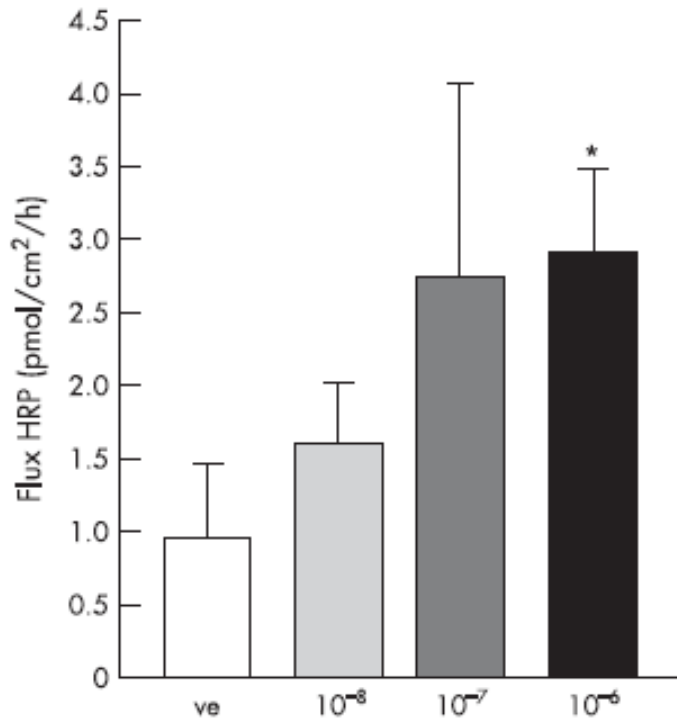


Figure 1 CRH exposure caused a dose-dependent increase in HRP permeation. There was a significant difference between CRH 10^{-6} mol/l (2.9 ± 0.5 pmol/cm²/h) compared to vehicle (ve) (1.0 ± 0.5); *ANOVA <0.05 , $p = 0.0068$, Fischer PLSD. HRP uptake after exposure to CRH 10^{-8} mol/l (1.6 ± 0.4) or CRH 10^{-7} mol/l (2.7 ± 1.4) did not differ significantly from vehicle. Data are presented as mean \pm SEM; $n = 6$ volunteers.

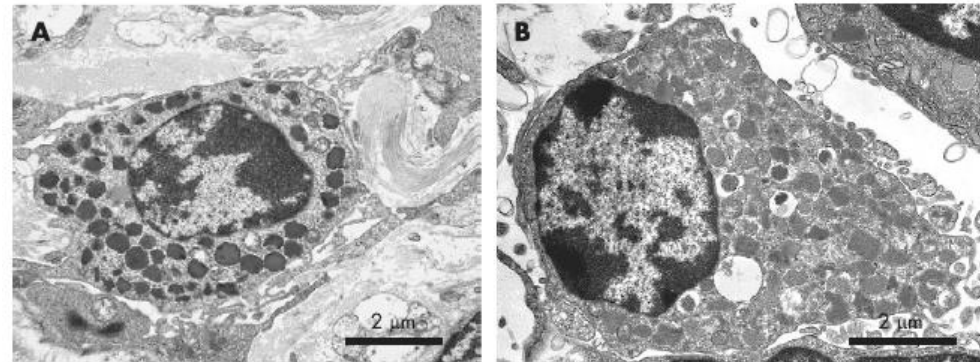
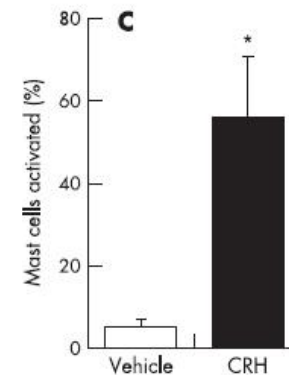
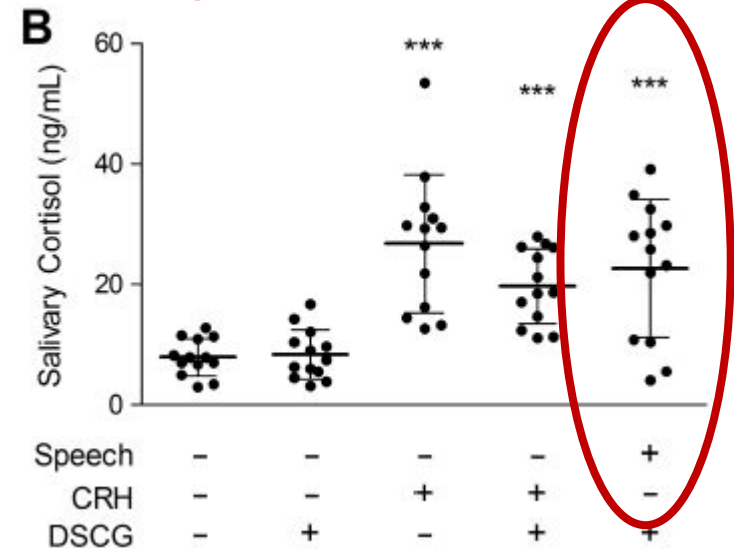
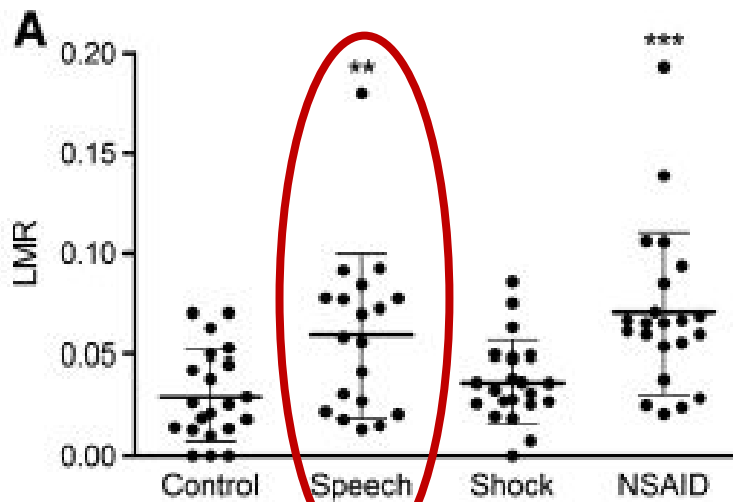
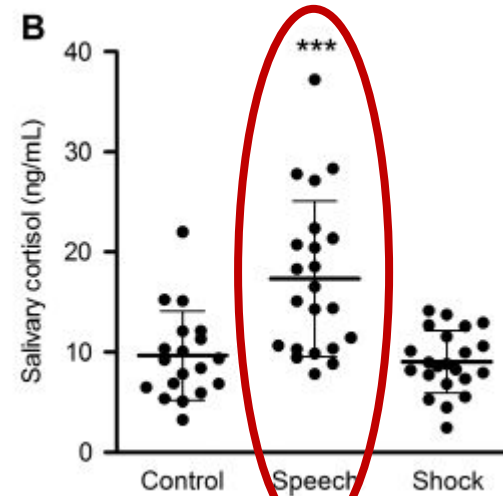
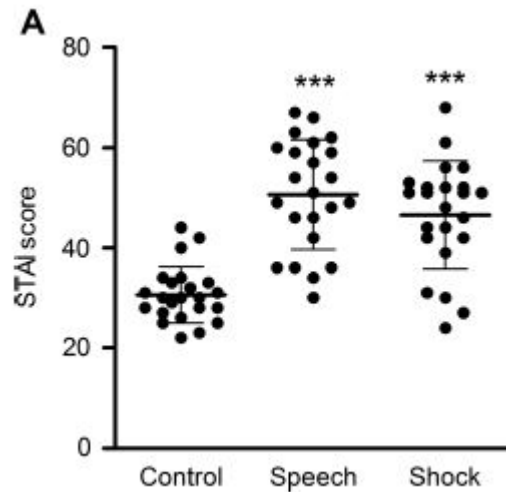


Figure 4 CRH exposure induced mast cell activation in human colon. Representative photomicrographs of sub-epithelial mast cells.



Psychological stress and corticotropin-releasing hormone increase intestinal permeability in humans by a mast cell-dependent mechanism

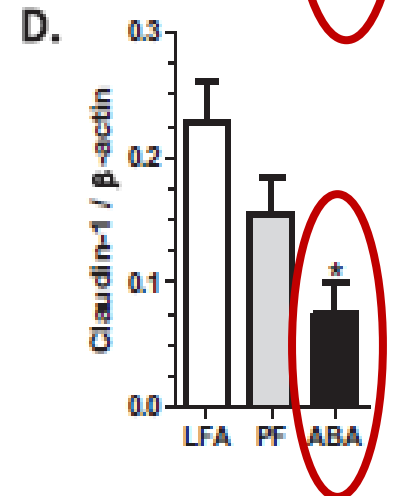
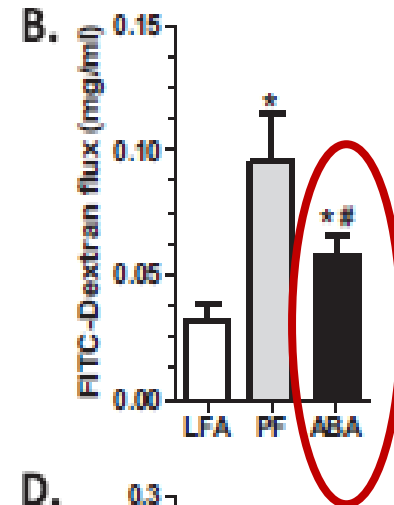
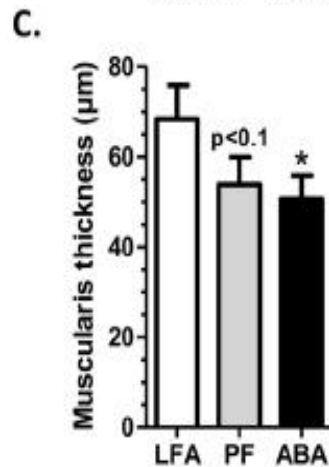
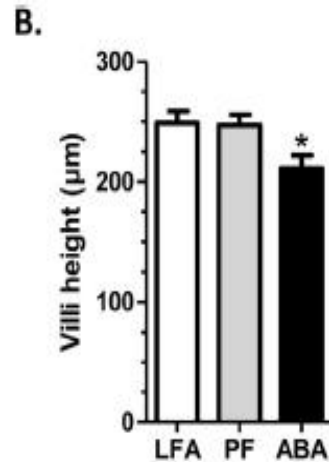
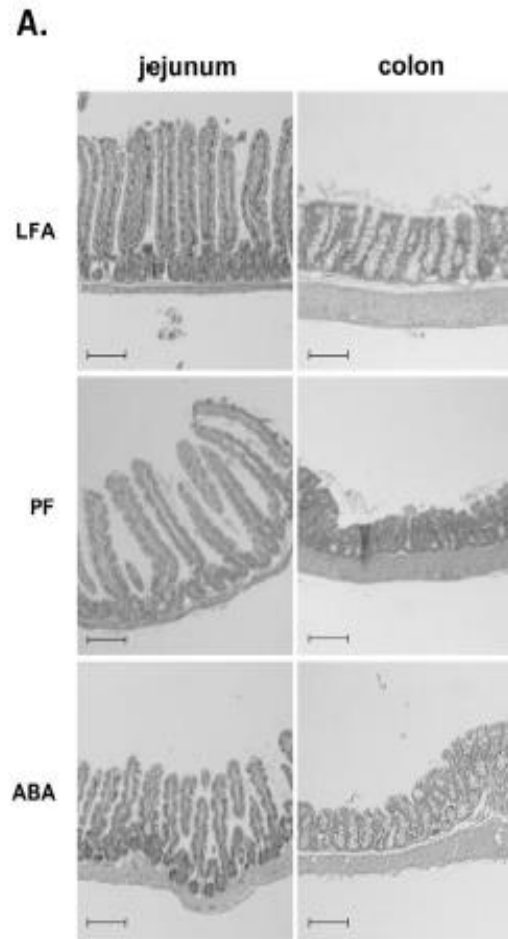
Vanuytsel Gut 2014



Alteration of intestinal barrier function during activity-based anorexia in mice

Clinical Nutrition 33 (2014) 1046–1053

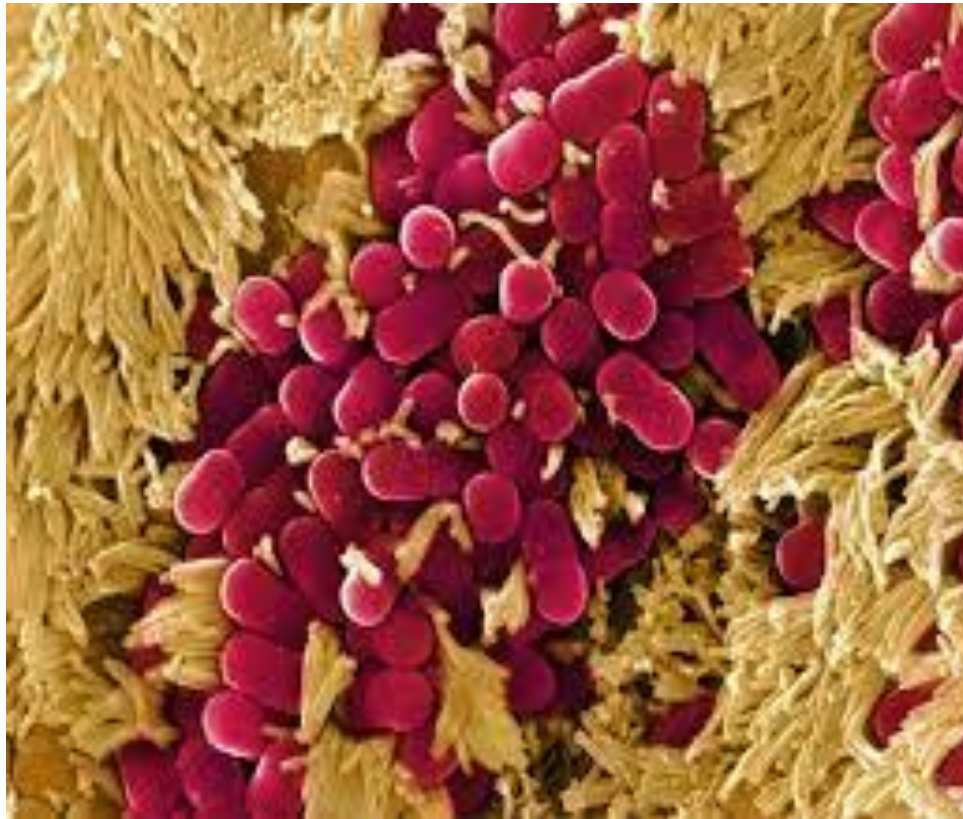
Pierre Jésus^{a,b,c}, Wassila Ouelaa^{a,b}, Marie François^{a,b}, Lina Riachy^{a,b}, Charlène Guérin^{a,b}, Moutaz Aziz^d, Jean-Claude Do Rego^{b,e,f}, Pierre Déchelotte^{a,b,c}, Sergueï O. Fetissov^{a,b}, Moïse Coëffier^{a,b,c,*}



Impaired gut barrier integrity

enhanced colonic permeability

De l'axe intestin-cerveau à l'axe microbiote-intestin-cerveau...



Obesity alters gut microbial ecology

Ruth E. Ley[†], Fredrik Bäckhed[†], Peter Turnbaugh[†], Catherine A. Lozupone[‡], Robin D. Knight[§], and Jeffrey I. Gordon^{†¶}

Human gut microbes associated with obesity

Ruth E. Ley, Peter J. Turnbaugh, Samuel Kleir
Jeffrey I. Gordon

NATURE | Vol 444 | 21/28 December 2006

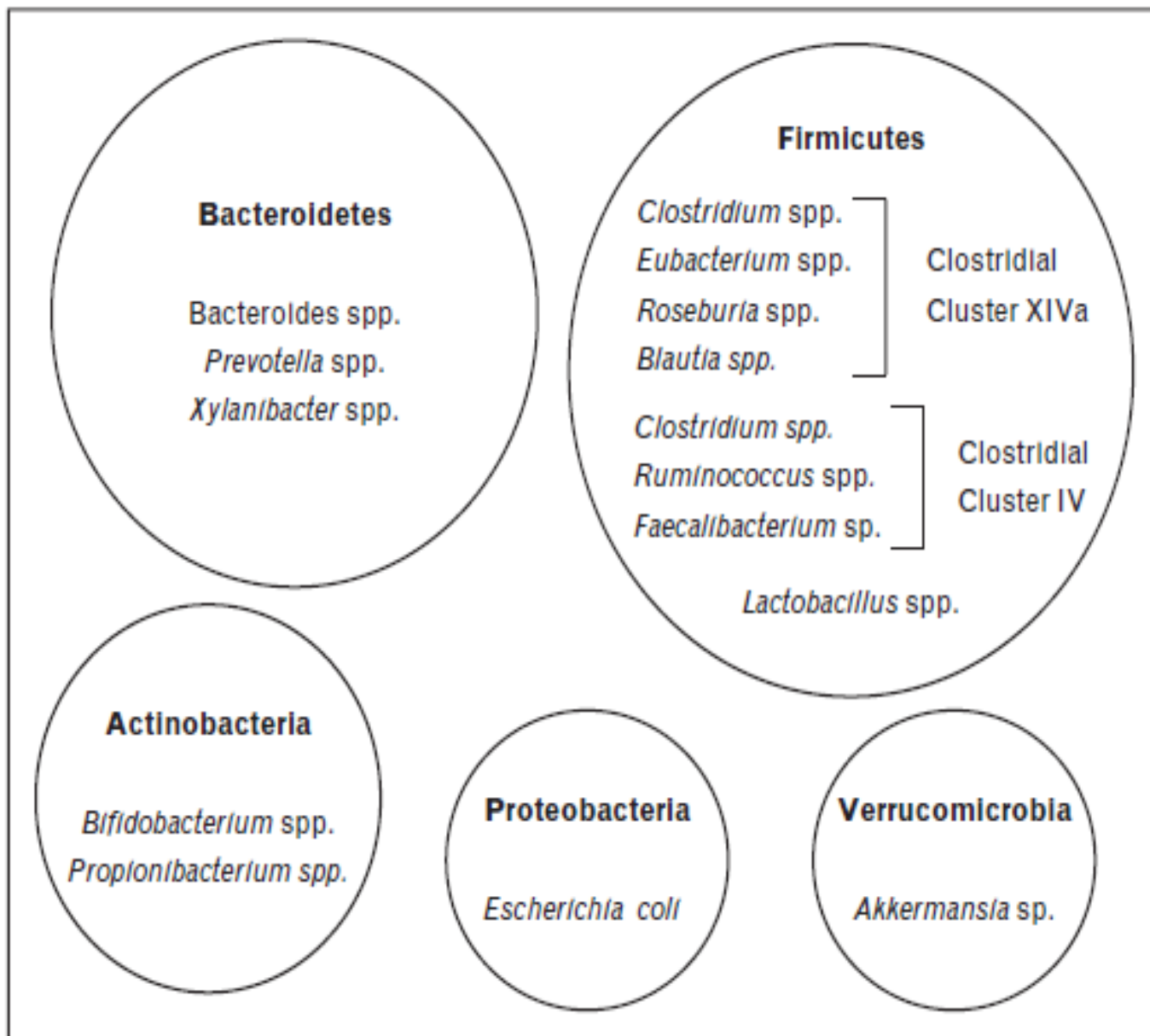
Vol 444 | 21/28 December 2006 | doi:10.1038/nature05414

An obesity-associated gut microbiome with increased capacity for energy harvest

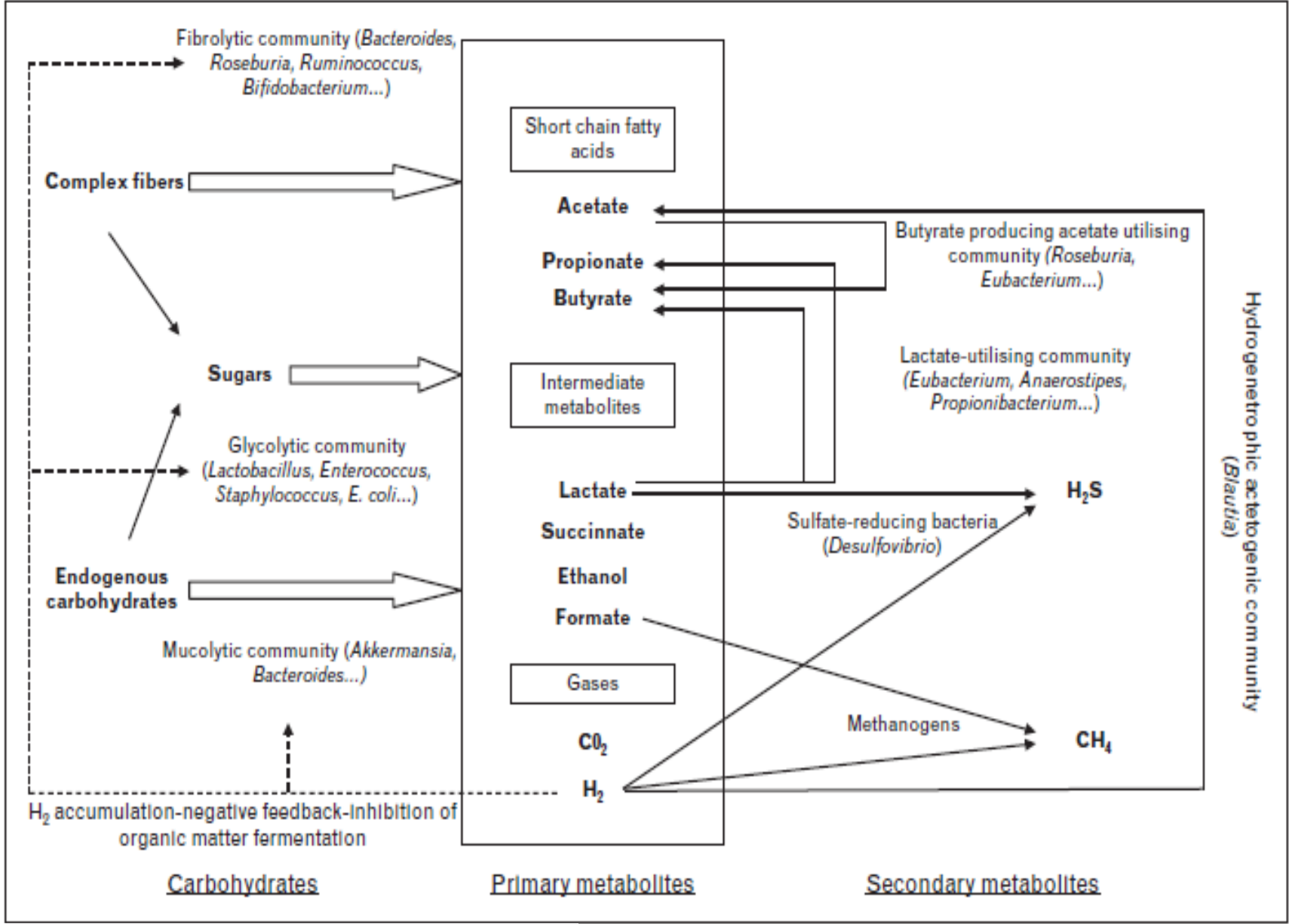
Peter J. Turnbaugh¹, Ruth E. Ley¹, Michael A. Mahowald¹, Vincent Magrini², Elaine R. Mardis^{1,2} & Jeffrey I. Gordon¹

**Métagénomique, culturomique,
protéomique, métabolomique,
Germ-Free, transplantation, pro-pré-synbiotiques...**

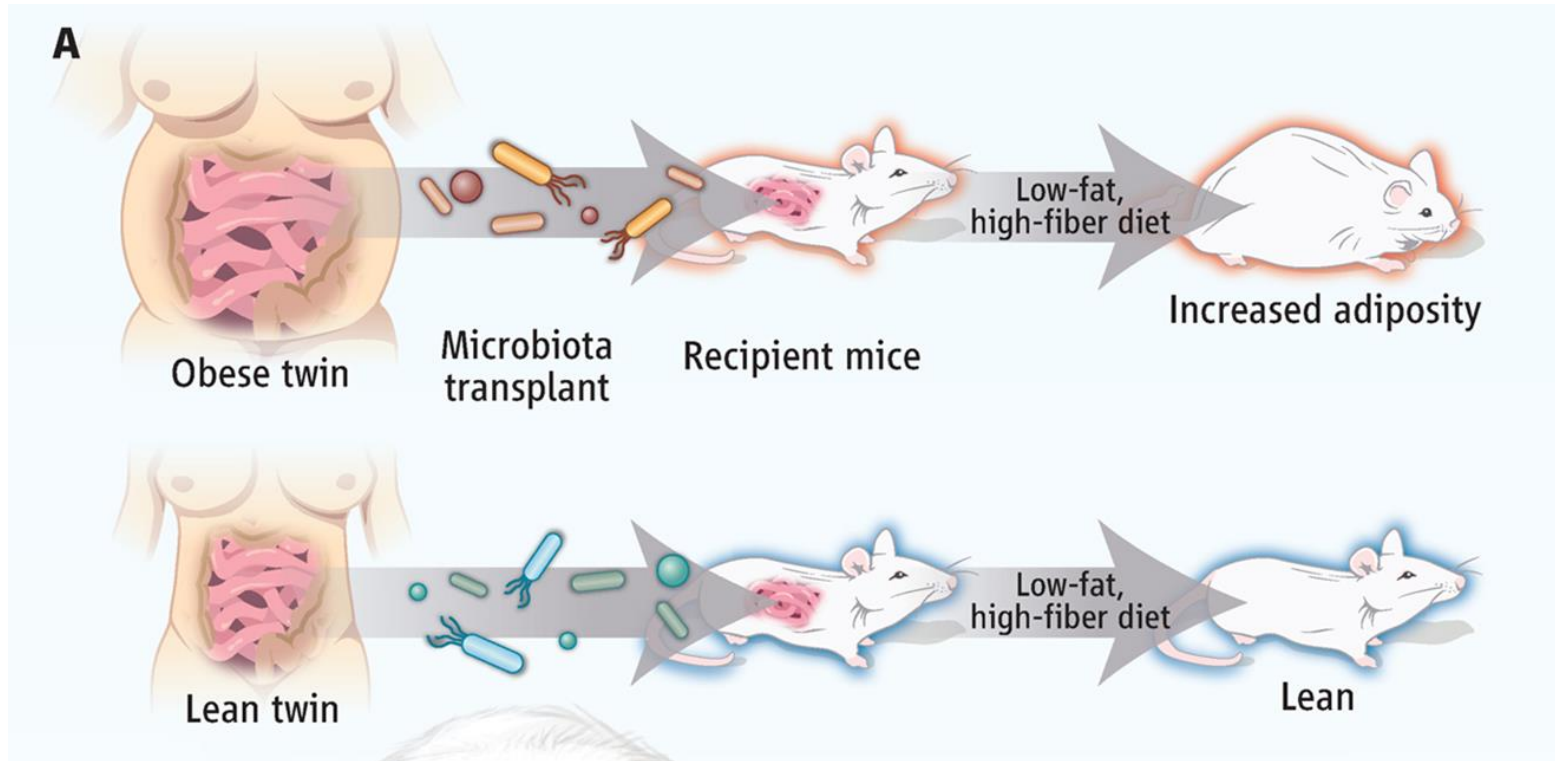
Predominant species of the human colonic microbiota.



Fermentation of carbohydrates by functional group of microbes of the human colonic microbiota.



Le transfert de microbiote transmet le phénotype...



*Walker & Parkhill
Science 6 September 2013:
Vol. 341 no. 6150 pp. 1069-1070*

Microbiote intestinale et corpulence

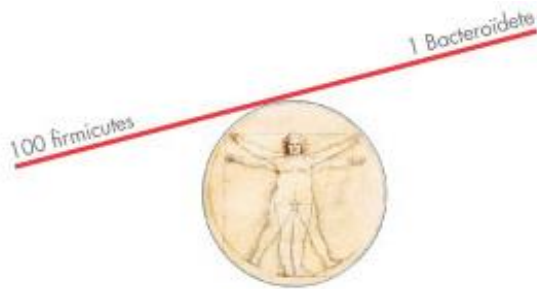
Les firmicutes :

Gram-positives (lactobacilles)



Lactobacillus Acidophilus and L. Casei (yellow)

obese



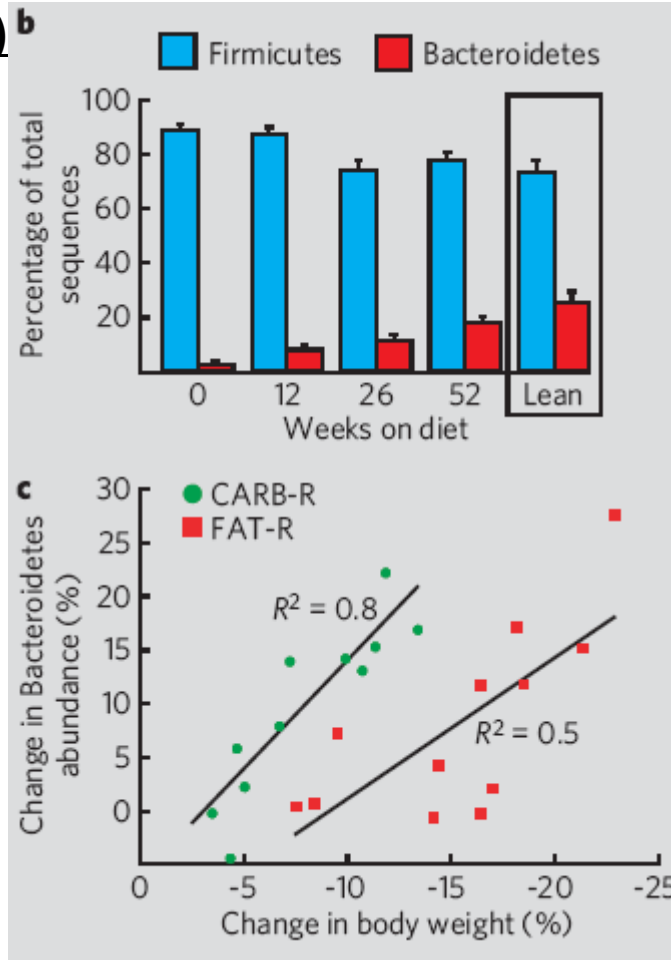
Les bacteroidetes:

Gram-négatives (E.coli)

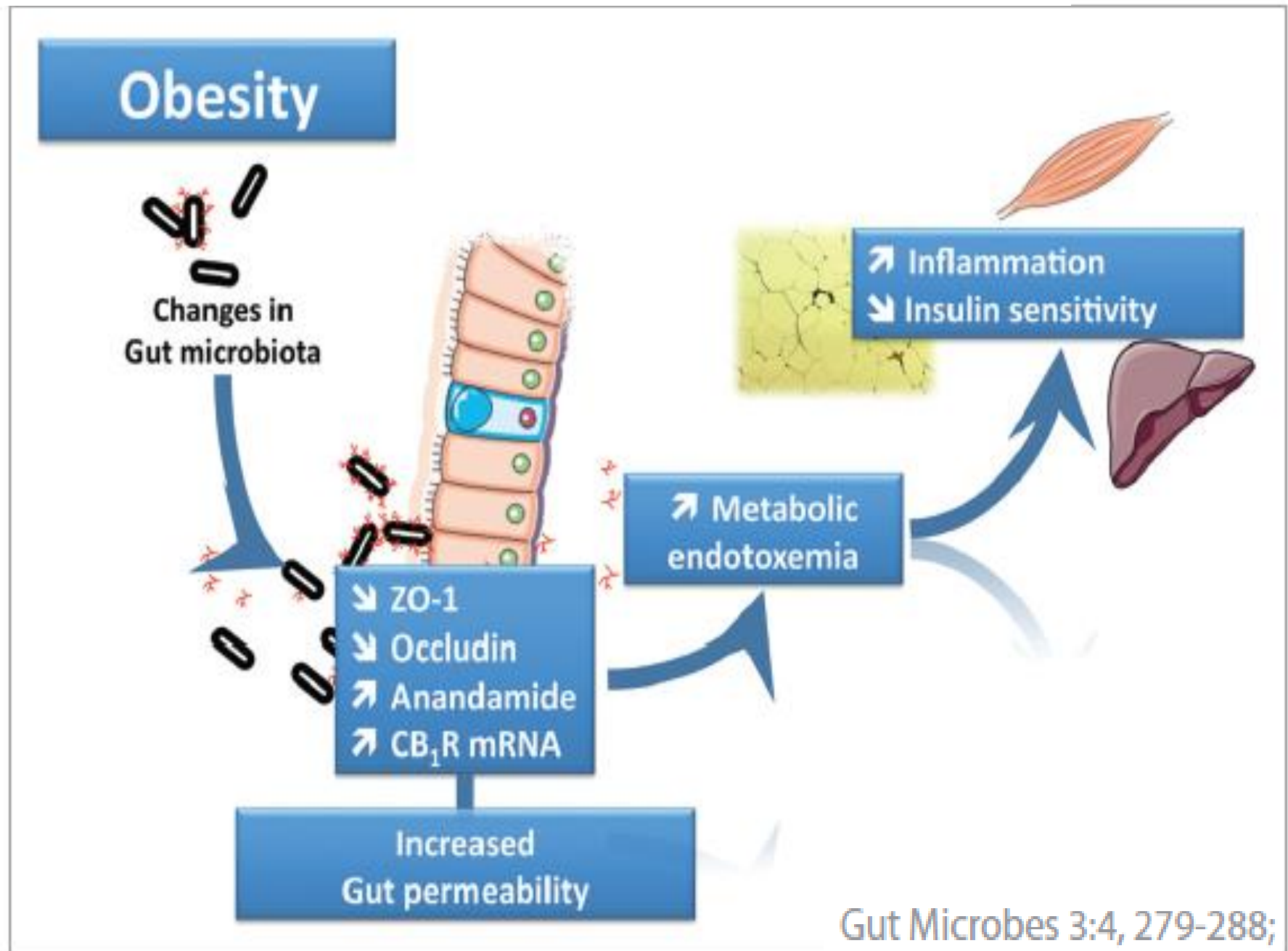


E.coli K12

maigre



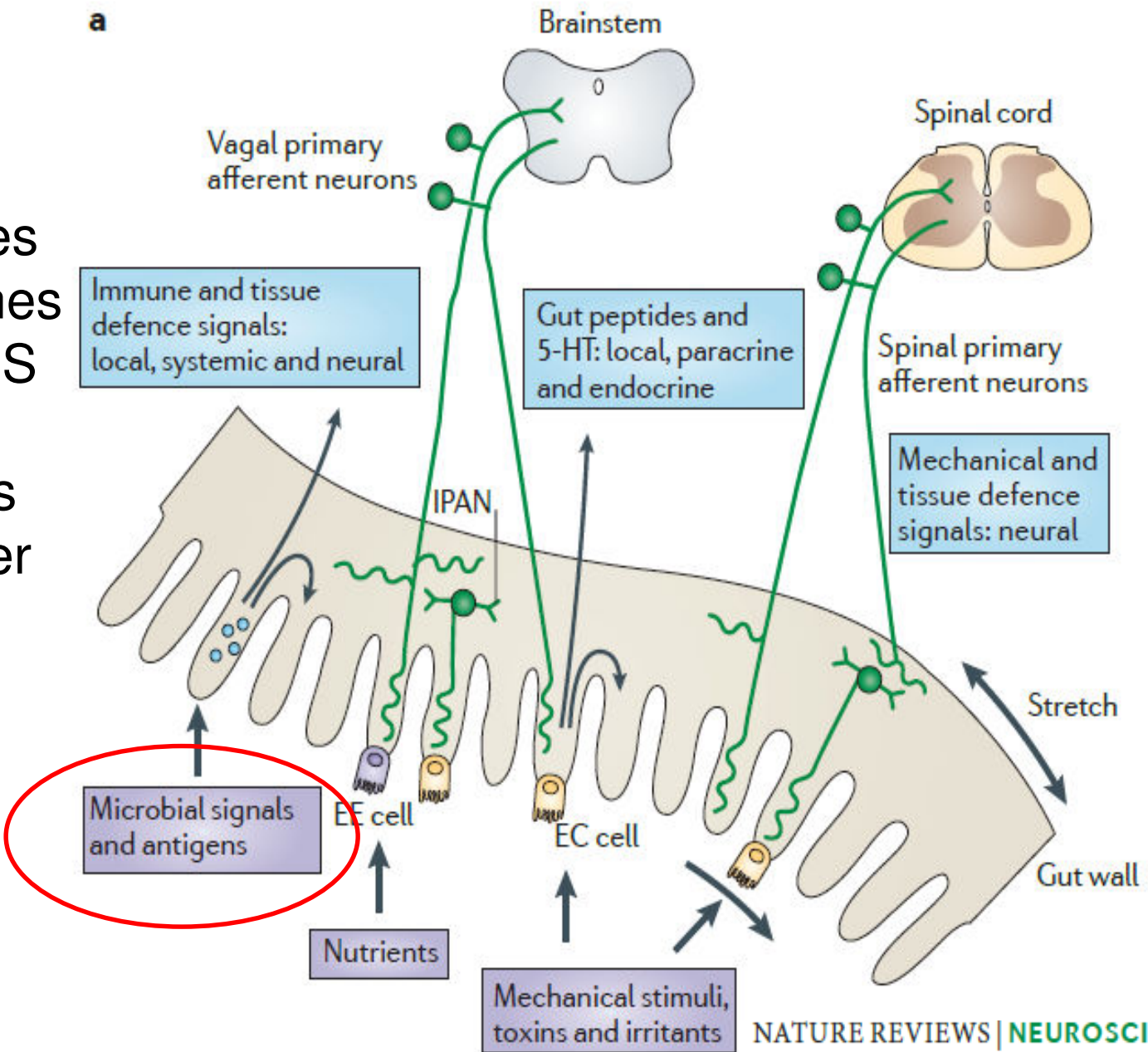
Ley RE, Turnbaugh PJ, Klein S, Gordon JI. 2006. Microbial ecology: Human gut microbes associated with obesity. Nature 444(7122):1022-1023.



Gut to brain communication

Emeran A. Mayer

brain
↑
brain stem
spinal cord
↑
afferent nerves
peptides, amines
cytokines, LPS
↑
immune cells
epithelial layer
mucus
↑
nutrients,
microbiota,
toxins



De la cohabitation de nos 3 cerveaux...



... à la cacophonie... qui met la pagaille?

Gut Dysbiosis in Patients with Anorexia Nervosa

Nervosa

PLOS ONE | DOI:10.1371/journal.pone.0145274 December 18, 2015

Chihiro Morita¹, Hirokazu Tsuji², Tomokazu Hata¹, Motoharu Gondo¹, Shu Takakura¹, Keisuke Kawai¹, Kazufumi Yoshihara¹, Kiyohito Ogata², Koji Nomoto², Kouji Miyazaki², Nobuyuki Sudo^{1*}

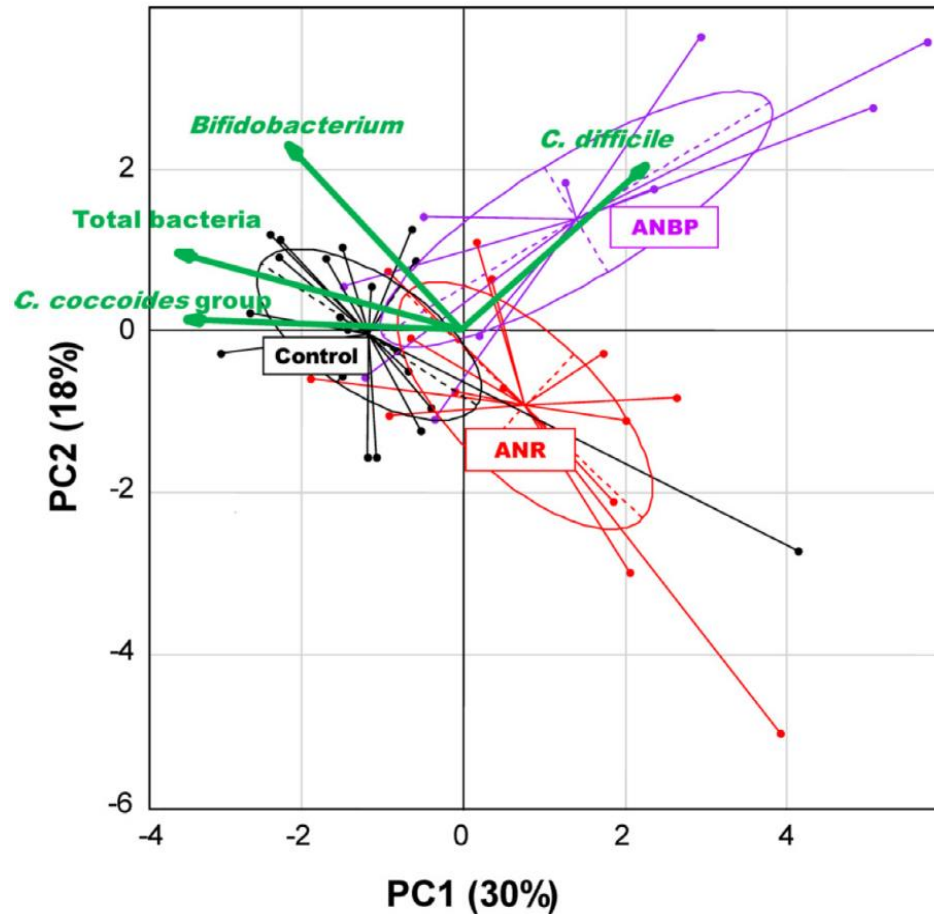


Fig 1. Principal component analysis (PCA) of bacterial counts in healthy female controls, 14 restrictive anorexia nervosa (ANR) patients, and 10 binge-eating anorexia nervosa (ANBP) patients. Black, red, and purple plots show data for the healthy female controls, ANR patients, and ANBP patients, respectively. The colored ellipse represents 50% of the samples. Arrows indicate the characteristic vectors of the upper 4 factor loadings. The numbers in parentheses represent the proportion of variance.

The Intestinal Microbiota in Acute Anorexia Nervosa and During Renourishment: Relationship to Depression, Anxiety, and Eating Disorder Psychopathology

Susan C. Kleiman, BSFS, Hunna J. Watson, PhD, Emily C. Bulik-Sullivan, Eun Young Huh, MS, Lisa M. Tarantino, PhD, Cynthia M. Bulik, PhD, and Ian M. Carroll, PhD

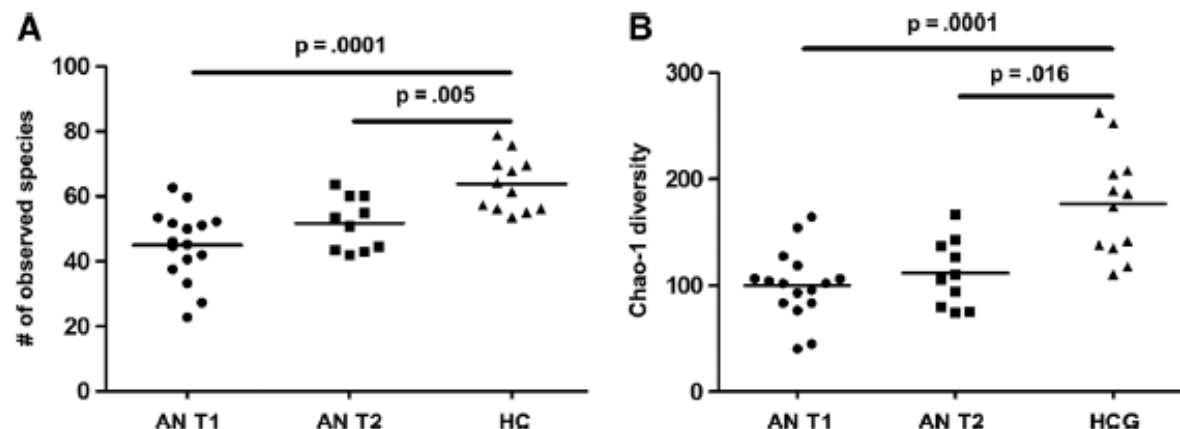
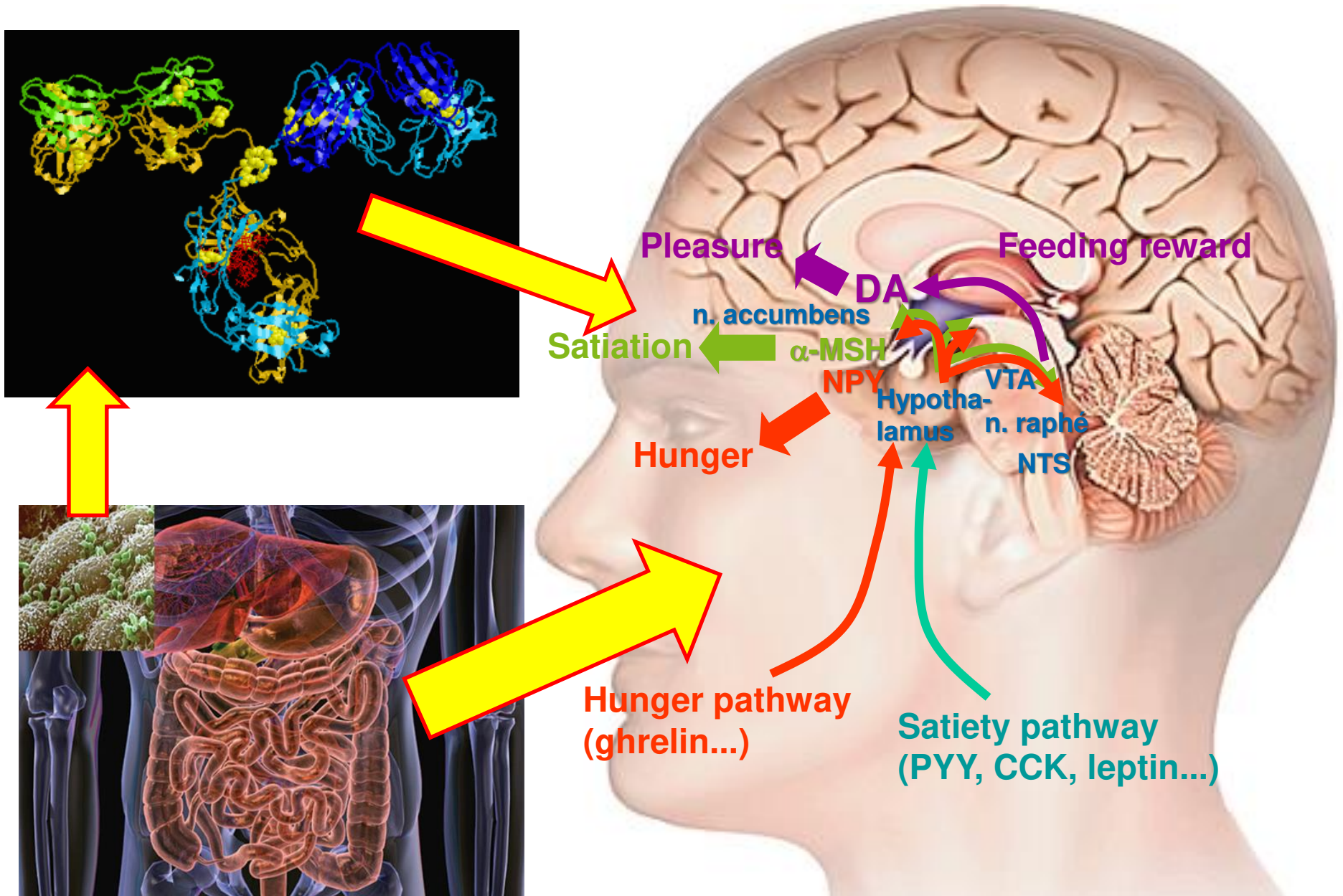


FIGURE 3. Alpha diversity in samples from patients with AN at hospital admission (T1; $n = 16$) and discharge (T2; $n = 10$) and an HCG ($n = 12$). Bacterial composition was characterized by 454 pyrosequencing of the 16S rRNA gene, and sequencing results were processed by the QIIME pipeline. Richness was characterized by the number of observed bacterial species in each sample (A) and Chao-1 estimator of diversity (B). Differences in alpha (within-sample) diversity were compared in AN T1 versus AN T2 versus HCG with two-tailed Wilcoxon-Mann-Whitney tests. At both time points (T1 and T2), the alpha diversity remained significantly lower in patients with AN versus HCG, measured as either the number of observed species or Chao-1 estimator. AN = anorexia nervosa; HCG = healthy comparison group; QIIME = Quantitative Insights Into Microbial Ecology; HC = healthy controls.

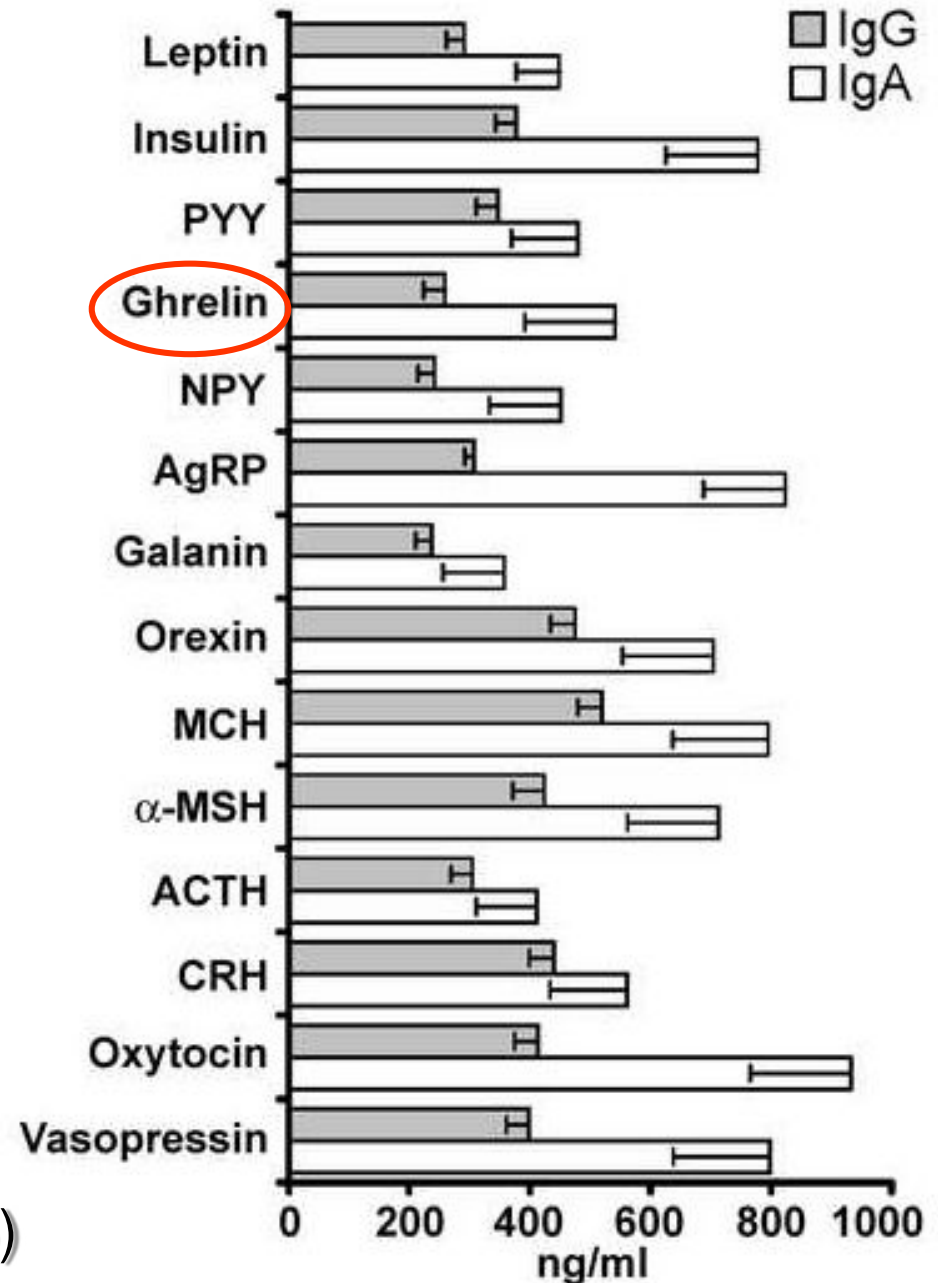
Gut brain axis dysfunction: role of neuropeptide antibodies

(S Fetissov PNAS 2002, 2005)



Serum levels of autoAbs against appetite-regulating peptides in healthy women

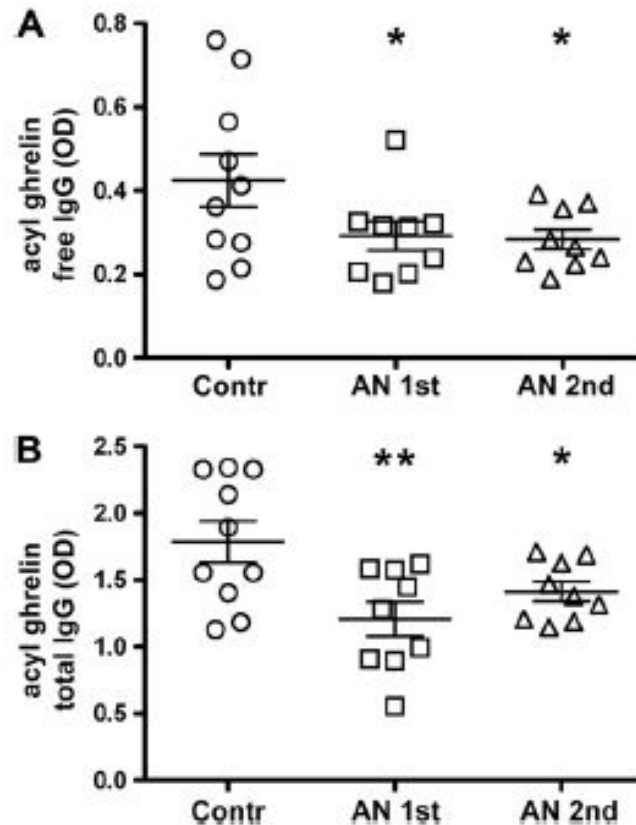
- Physiological role
- Intestinal origin



(Fetissov et al. Nutrition, 2008)

Ghrelin reactive autoantibodies in restrictive anorexia nervosa

Mutsumi Terashi M.Sc.^{a,b}, Akihiro Asakawa M.D., Ph.D.^b, Toshiro Harada M.D., Ph.D.^b,
Miharu Ushikai M.Sc.^b, Quentin Coquerel M.Sc.^a, Maria Hamze Sinno Ph.D.^a,
Pierre Déchelotte M.D., Ph.D.^a, Akio Inui M.D., Ph.D.^b, Sergueï O. Fetissov M.D., Ph.D.^{a,*}



→ Contribution à la ghréline-résistance au cours de l'AN

ARTICLE

Received 8 Aug 2013 | Accepted 30 Sep 2013 | Published 25 Oct 2013

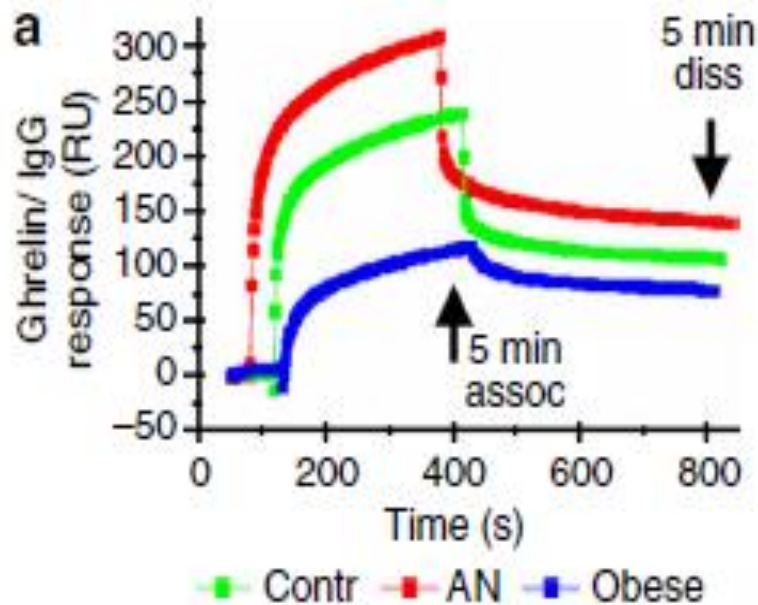
DOI: [10.1038/ncomms3685](https://doi.org/10.1038/ncomms3685)

OPEN

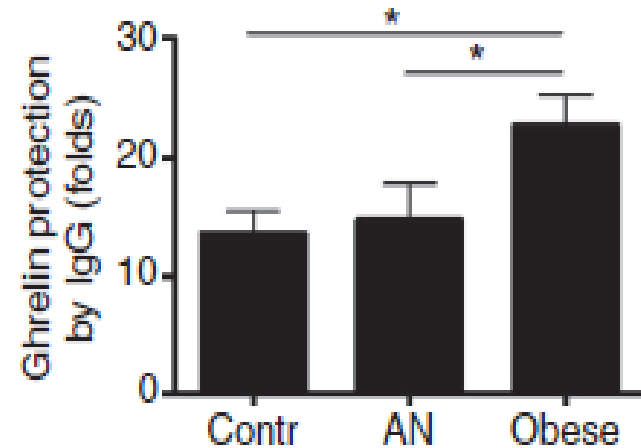
Anti-ghrelin immunoglobulins modulate ghrelin stability and its orexigenic effect in obese mice and humans

Kuniko Takagi^{1,2,3,*}, Romain Legrand^{1,2,*}, Akihiro Asakawa³, Haruka Amitani³, Marie François^{1,2}, Naouel Tennoune^{1,2}, Moïse Coëffier^{1,2,4}, Sophie Claeysens^{1,2,4}, Jean-Claude do Rego^{2,5}, Pierre Déchelotte^{1,2,4}, Akio Inui³ & Sergueï O. Fetisov^{1,2}

Ghrelin antibodies from obese patients reduce ghrelin degradation



b



Takagi et al, Nat Comm 2013

Gut to brain communication

Emeran A. Mayer

brain
↑
brain stem
spinal cord
↑
afferent nerves
peptides, amines
cytokines, LPS
↑
immune cells
epithelial layer
mucus
↑
nutrients,
microbiota
signals

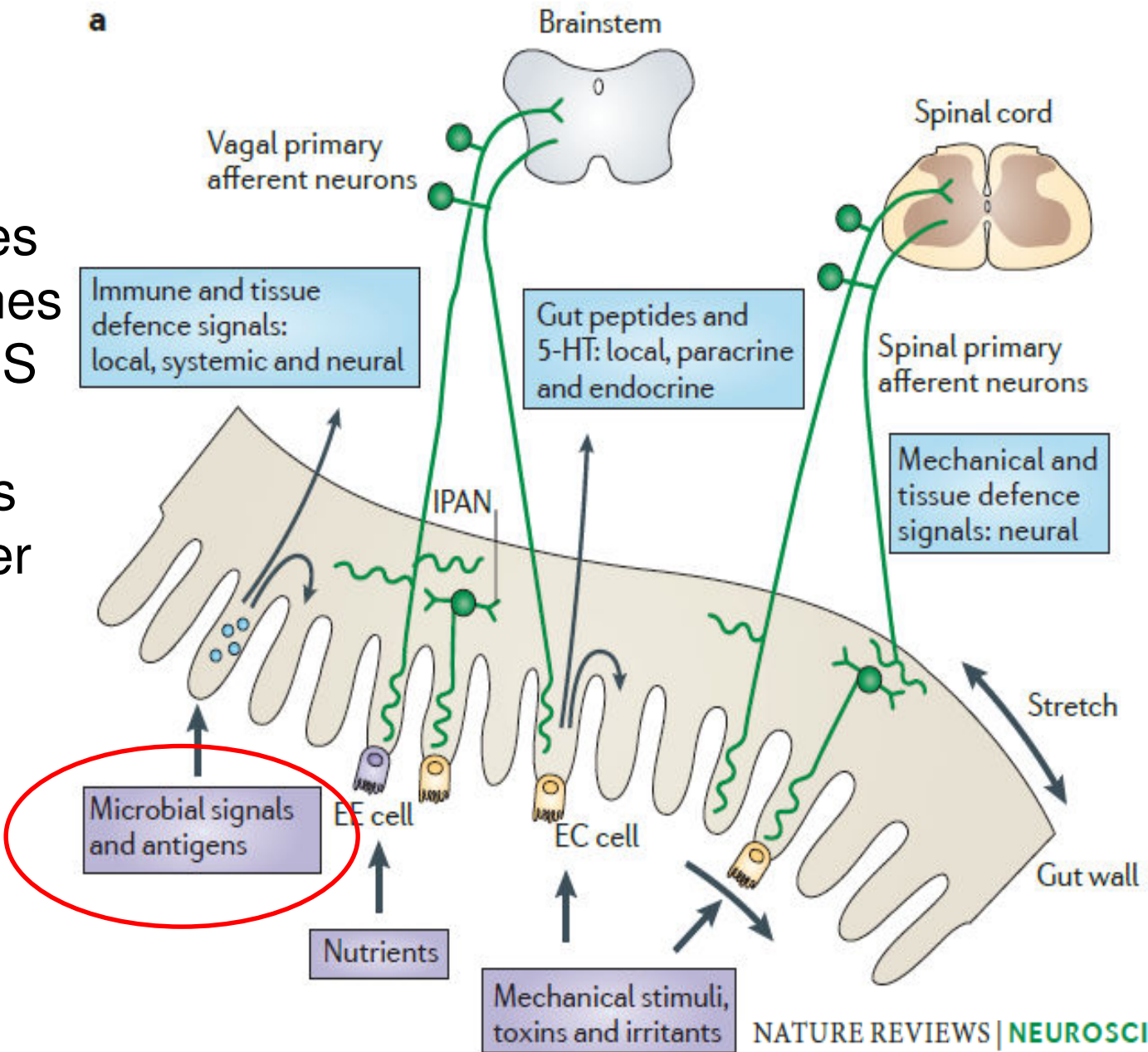


Table 1 Molecular mimicry of appetite-regulating peptide hormones and microbial proteins

α -MSH	<i>Bifidobacterium longum</i> (5 a. a.), <i>Bacteroides</i> (5 a. a.), <i>Bacillus cereus</i> (6 a. a.), <i>Escherichia coli</i> enteropathogenic and commensal strains (5 a. a.), Enterobacteria phage (5 a. a.), <i>Yarrowia lipolytica</i> (5 a. a.), <i>Candida albicans</i> (5 a. a.), <i>Cryptococcus neoformans</i> (5 a. a.), <i>Aspergillus fumigatus</i> (5 a. a.).
Ghrelin (24–51)	<i>Enterococcus faecalis</i> (7 a. a.), <i>Clostridium perfringens</i> (6 a. a.), <i>Lactobacillus casei</i> bacteriophage (5 a. a.), Mycobacteriophage (6 a. a.), <i>Saccharomyces cerevisiae</i> (5 a. a.), <i>Yarrowia lipolytica</i> (6 a. a.), <i>Candida albicans</i> (6 a. a.), <i>Cryptococcus neoformans</i> (7 a. a.).
Leptin (22–56)	<i>Lactococcus lactis</i> (7 a. a.), <i>Helicobacter pylori</i> (5 a. a.), <i>Campylobacter</i> (5 a. a.), <i>Lactobacillus</i> bacteriophage (5 a. a.), <i>Candida albicans</i> (7 a. a.), <i>Yarrowia lipolytica</i> (5 a. a.), <i>Aspergillus fumigatus</i> (6 a. a.).

OPEN

Citation: *Transl Psychiatry* (2014) **4**, e458; doi:10.1038/tp.2014.98
© 2014 Macmillan Publishers Limited All rights reserved 2158-3188/14



www.nature.com/tp

ORIGINAL ARTICLE

Bacterial ClpB heat-shock protein, an antigen-mimetic of the anorexigenic peptide α -MSH, at the origin of eating disorders

N Tennoune^{1,2}, P Chan^{2,3}, J Breton^{1,2}, R Legrand^{1,2}, YN Chabane^{2,4}, K Akkermann⁵, A Järv⁶, W Ouelaa^{1,2}, K Takagi^{1,2}, I Ghouzali^{1,2}, M Francois^{1,2}, N Lucas^{1,2}, C Bole-Feysot^{1,2}, M Pestel-Caron^{2,7,8}, J-C do Rego^{2,9}, D Vaudry^{2,3}, J Harro⁵, E Dé^{2,4}, P Déchelotte^{1,2,8} and SO Fetissov^{1,2}

Proteomics + immunoblotting of *E. Coli* proteins : identification of ClpB as α -MSH mimetic

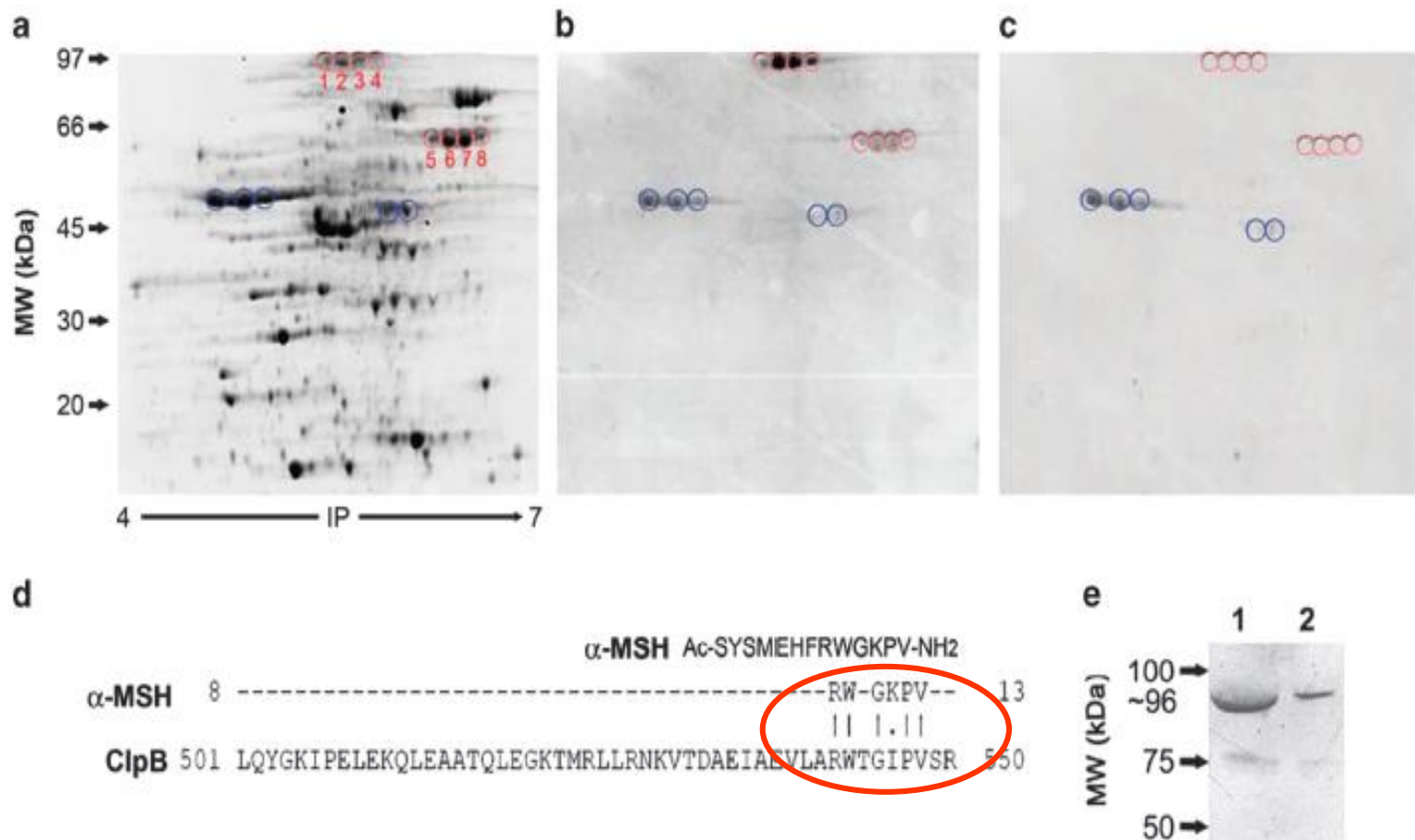


Figure 1. Proteomic identification of molecular mimicry between *E. coli* K12 proteins and α -MSH. (a) 2D GE of *E. coli* cytoplasmic proteins. (b, c) Immunoblots of *E. coli* proteins detected with rabbit anti- α -MSH IgG, preadsorbed (c) or not (b) with α -MSH. Circles in red surround the spots specifically recognized by α -MSH IgG which were used for protein identification. Circles in blue indicate nonspecific spots. Proteins identified in the spots 1–4 are isoforms of ClpB. (d) α -MSH and ClpB amino-acid sequence alignments using the Stretcher program. (e) Western blot of the recombinant ClpB, revealed with anti- α -MSH IgG. Lanes 1 and 2, 20 and 10 μ g of ClpB, respectively. IP, isoelectric point.

Gut Commensal *E. coli* Proteins Activate Host Satiety Pathways following Nutrient-Induced Bacterial Growth

Jonathan Breton,^{1,5} Naouel Tennoune,^{1,5} Nicolas Lucas,^{1,5} Marie Francois,^{1,5} Romain Legrand,^{1,5} Justine Jacquemot,^{1,5} Alexis Goichon,^{1,5} Charlène Guérin,^{1,5} Johann Peltier,^{2,5} Martine Pestel-Caron,^{2,5,6} Philippe Chan,^{3,5} David Vaudry,^{3,5} Jean-Claude do Rego,^{4,5} Fabienne Liénard,⁷ Luc Pénicaud,⁷ Xavier Fioramonti,⁷ Ivor S. Ebenezer,⁸ Tomas Hökfelt,⁹ Pierre Déchelotte,^{1,5,6} and Sergueï O. Fetissov^{1,5,*}

¹Inserm UMR1073, Nutrition, Gut and Brain Laboratory, Rouen 76183, France

²Microbiology Laboratory GRAM, EA2656, Rouen 76183, France

³PISSARO Proteomic Platform, Mont-Saint-Aignan 76821, France

⁴Animal Behavior Platform (SCAC), Rouen 76183, France

⁵Institute for Research and Innovation in Biomedicine (IRIB), Rouen University, Normandy University, Rouen 76000, France

⁶Rouen University Hospital, CHU Charles Nicolle, Rouen 76183, France

⁷Centre for Taste and Feeding Behaviour, UMR 6265-CNRS, 1324-INRA, Bourgogne Franche Comté University, Dijon F 21000, France

⁸Neuropharmacology Research Group, School of Pharmacy and Biomedical Sciences University of Portsmouth, Portsmouth PO 1 2DT, UK

⁹Department of Neuroscience, Karolinska Institutet, Stockholm 17176, Sweden

*Correspondence: serguei.fetissov@univ-rouen.fr

Nutrients provision modulates bacterial proteome with increased ClpB

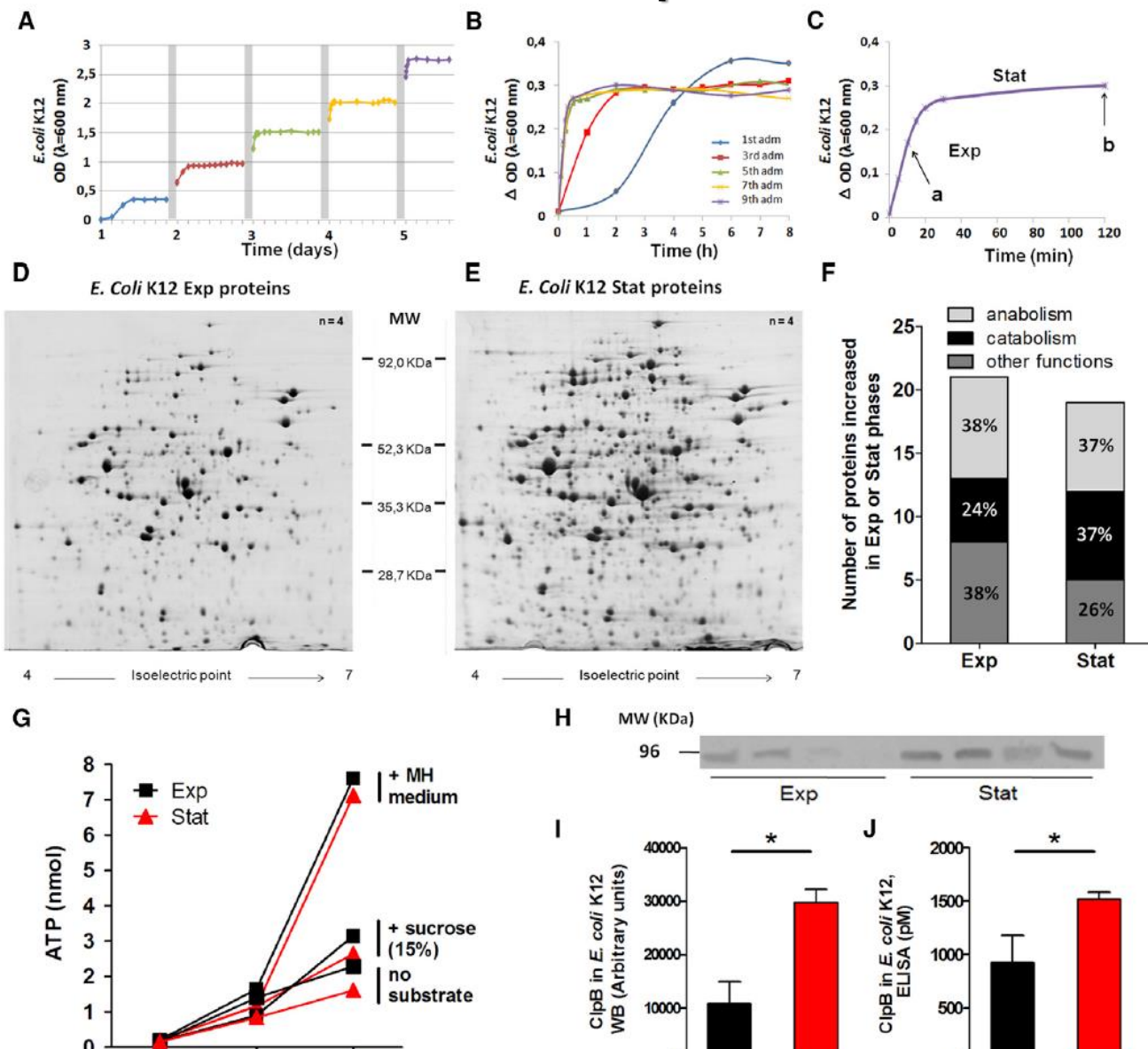


Figure 1. Effects of Repeated Nutrient Supply on *E. coli* Growth In Vitro and Proteomic Analysis

(A and B) Dynamics of *E. coli* K12 bacterial growth during nine regular provisions of MH medium.

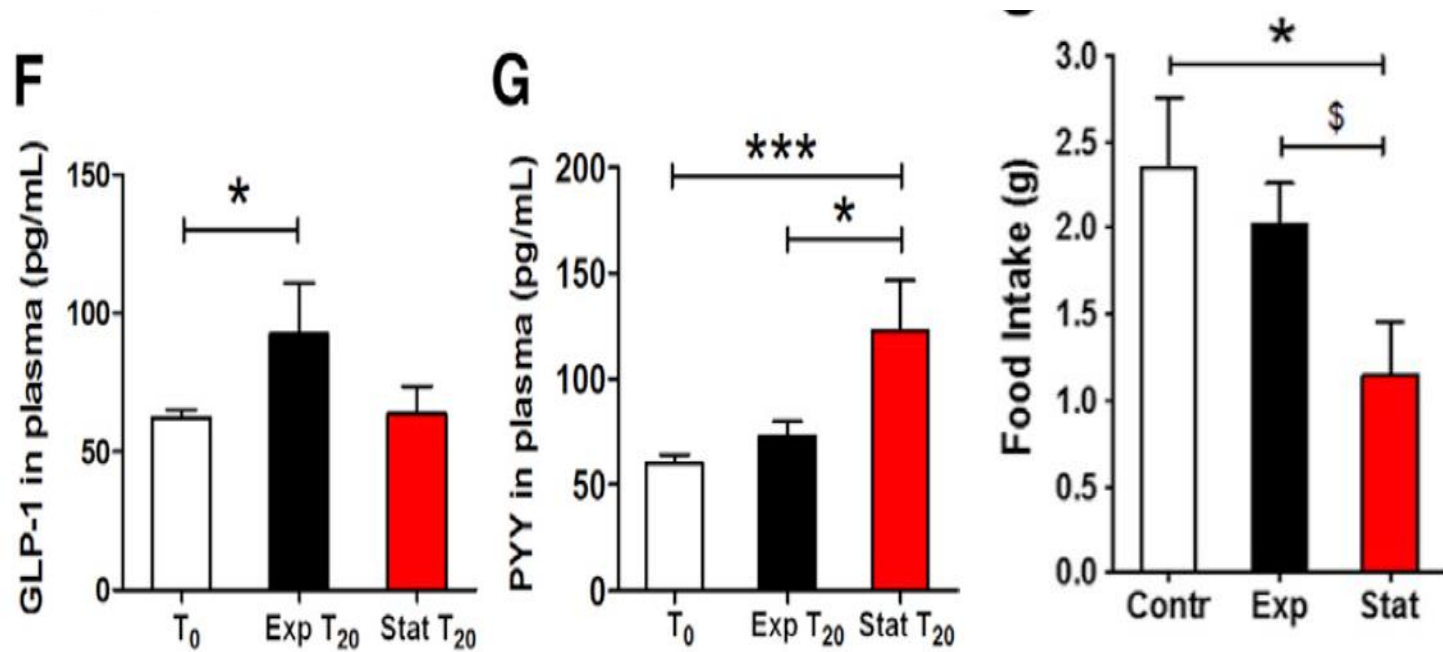
(C-E) Proteins were extracted during the last growth cycle as indicated by arrows during the Exp phase (Exp, a) and the Stat phase (Stat, b). Representative images of Coomassie brilliant blue-stained 2D gels of cytoplasmic proteins extracted from *E. coli* K12 in Exp (D) and in Stat (E) phases; MW, molecular weight.

(F) Number of *E. coli* proteins increased in each growth phase in relation to their catabolic or an

(G) Effects of bacterial proteins on ATP production in vitro from different food substrates.

(H-J) ClpB protein levels \pm SEM in two growth phases was analyzed by western blot (H and I) a

Proteins from fed bacteria stimulate incretins and reduce food intake



Proteins from fed bacteria activate SNC areas involved in satiety

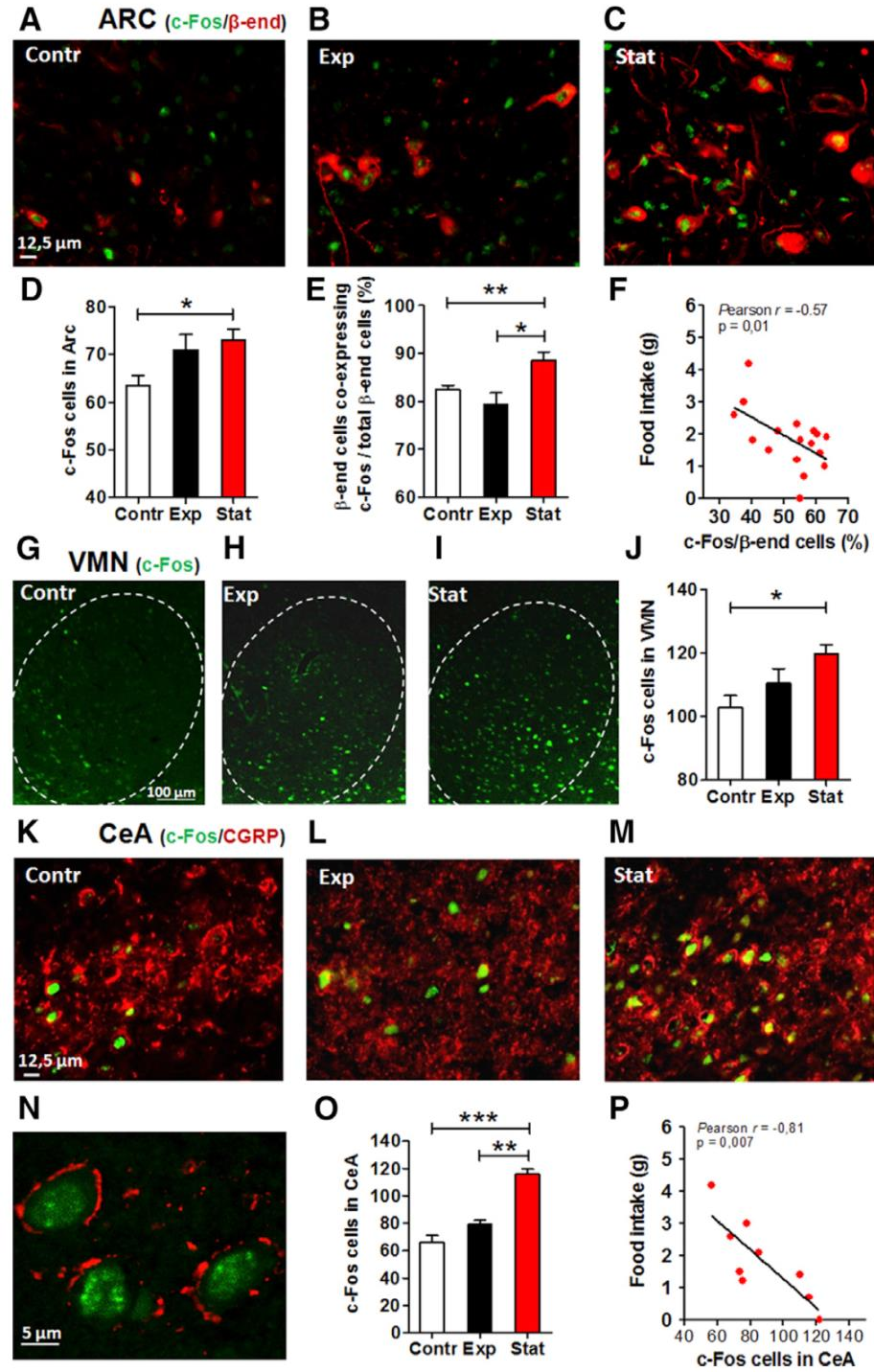
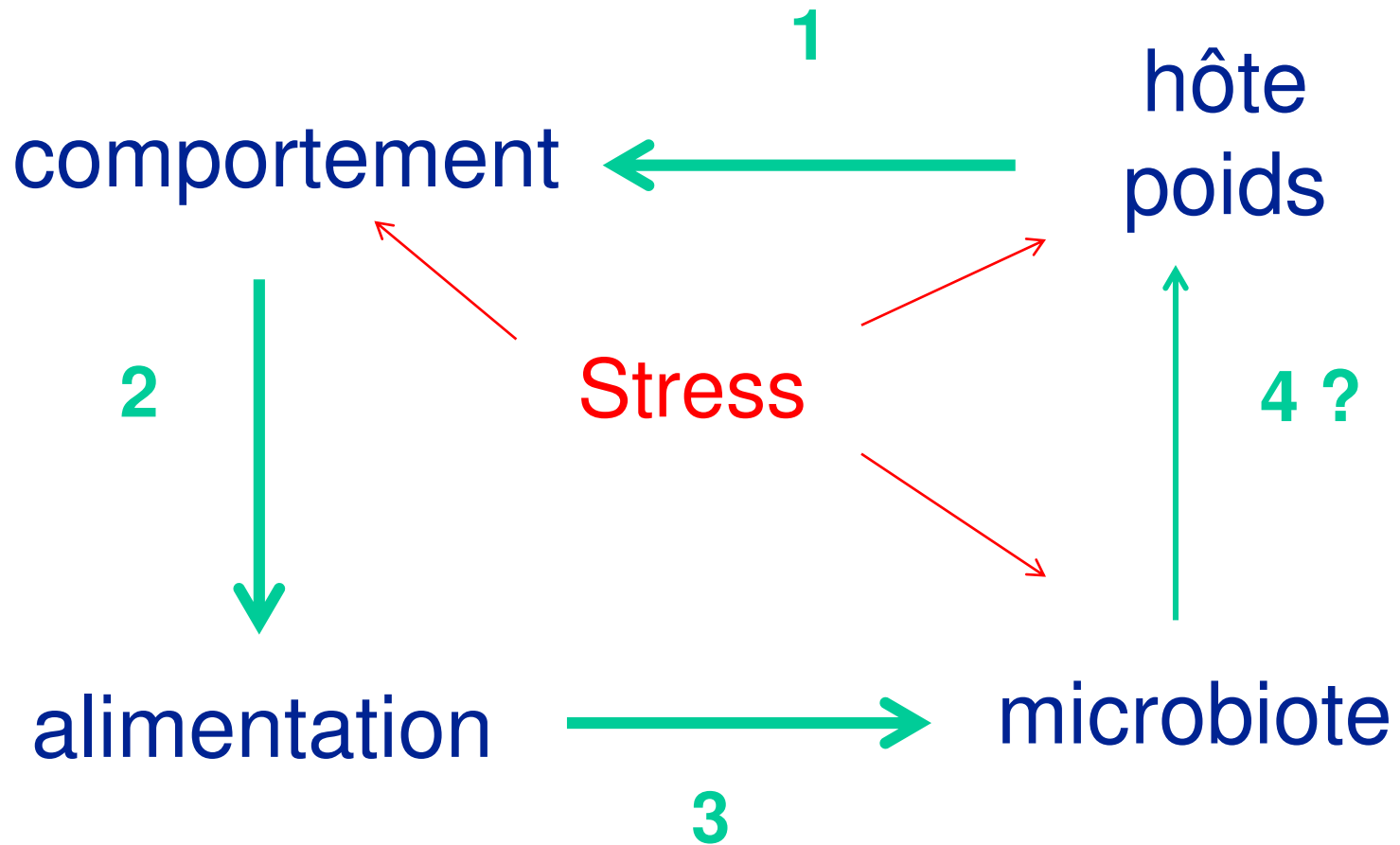


Figure 4. Effects of *E. coli* Proteins on c-Fos Expression in the Brain

Immunohistochemical detection of c-Fos (green) in the ARC (A–C), VMN (G–I), and CeA (K–N) 2 hr after i.p. injections of Exp. and Stat. *E. coli* proteins in rats. Double staining with β -endorphin (β -end, red) in the ARC (A–C) and with CGRP in the CeA (red, K–N) including a confocal image (N). c-Fos-positive cell number in the ARC (D), VMN (J), and CeA (O). Percentage of β -end activated cells in the ARC (E) and their correlation with food intake (F). Correlation between number of c-Fos cells in the CeA and food intake (P). (D and J) ANOVA $p < 0.05$, Tukey's post-test, * $p < 0.05$. (E) ANOVA, $p = 0.006$, Tukey's post-tests * $p < 0.05$ and ** $p < 0.01$. (O) ANOVA, $p = 0.0003$, Tukey's post-tests, ** $p < 0.01$ and *** $p < 0.001$. All data are shown as mean \pm SEM.

Microbiote et comportement alimentaire: qui change en premier ?



obésité, TCA : maladies psychiatriques, métaboliques, digestives, comportementales ou microbiologiques ?...
→ → → maladies globales !

Quelques points :

- Classification et épidémiologie actuelle
- Physiologie du Comportement Alimentaire
- Physiopathologie : facteurs de risque, stress, addiction, dérégulation neuropeptidergique
- Implication de l'axe microbiote-intestin-cerveau
- **Perspective intégrative et implications thérapeutiques**

New Insights in Anorexia Nervosa

Philip Gorwood^{1,2,3}, Corinne Blanchet-Collet⁴, Nicolas Chartrel^{5,6,7}, Jeanne Duclos^{8,9,10}, Pierre Dechelotte^{11,12}, Mouna Hanachi^{13,14}, Serguei Fetissov¹¹, Nathalie Godart^{8,9}, Jean-Claude Melchior^{13,14}, Nicolas Ramoz^{2,3}, Carole Rovere-Jovene¹⁵, Virginie Tolle^{2,3}, Odile Viltart¹⁶, and Jacques Epelbaum^{2,3} on behalf of the GIR-AFDAS-TCA Group*

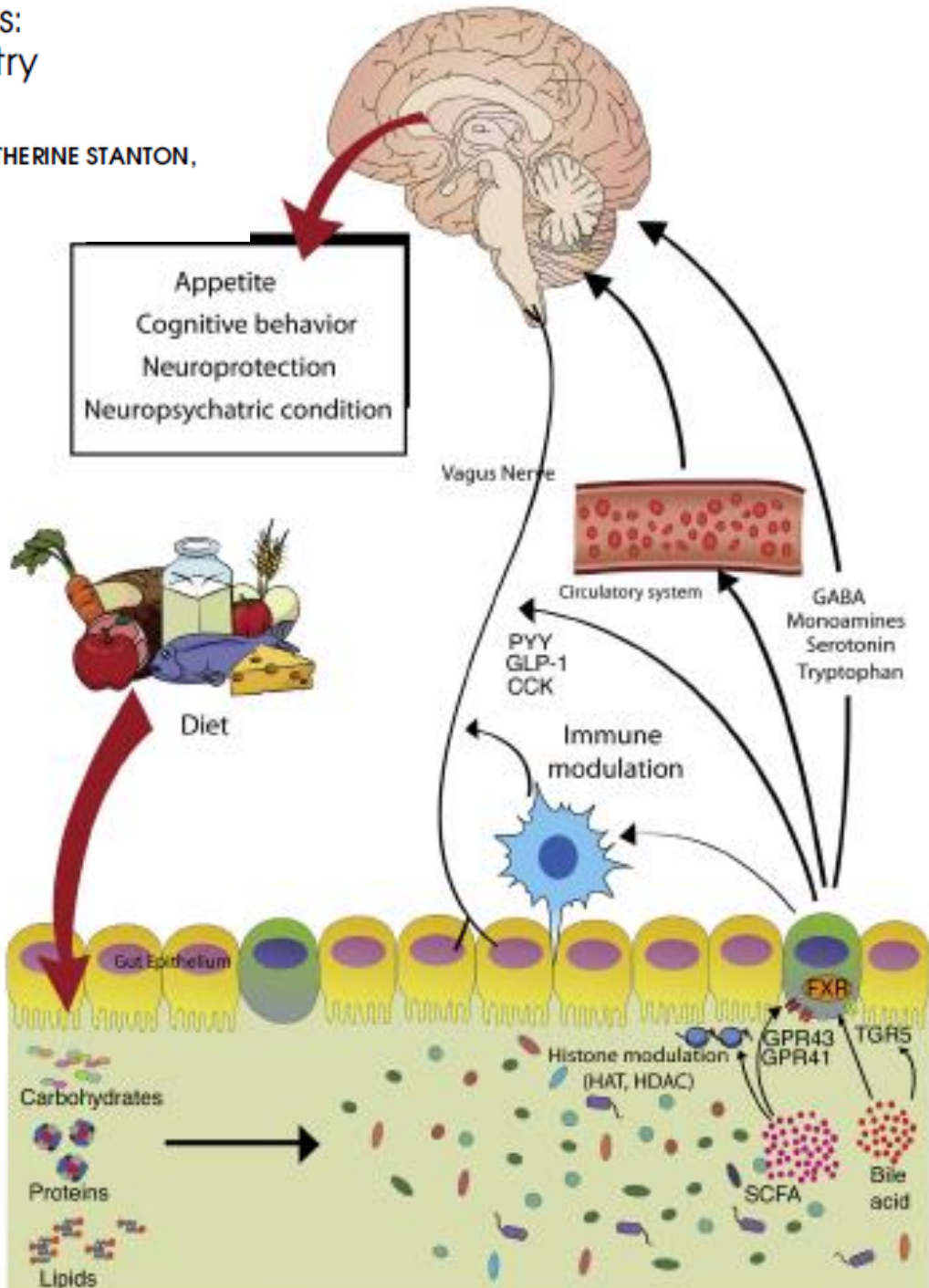
Front Neurosc 2016

Feeding the microbiota-gut-brain axis: diet, microbiome, and neuropsychiatry

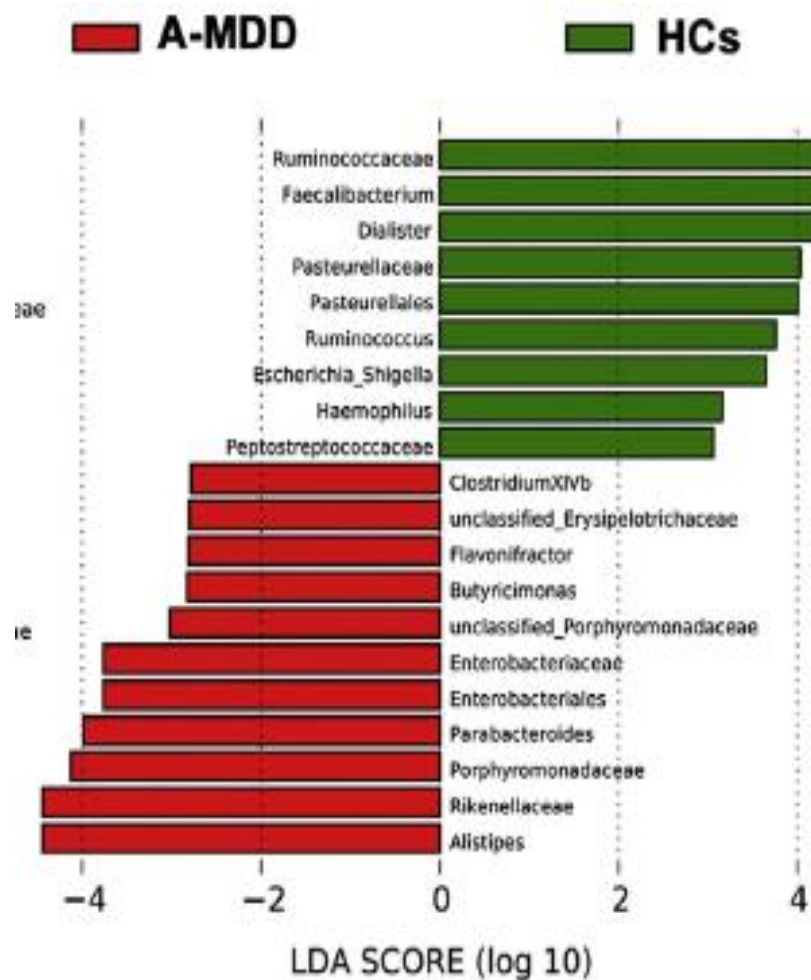
KIRAN V. SANDHU, EOIN SHERWIN, HARRIËT SCHELLEKENS, CATHERINE STANTON, TIMOTHY G. DINAN, and JOHN F. CRYAN

CORK, IRELAND

Translational Research
January 2017

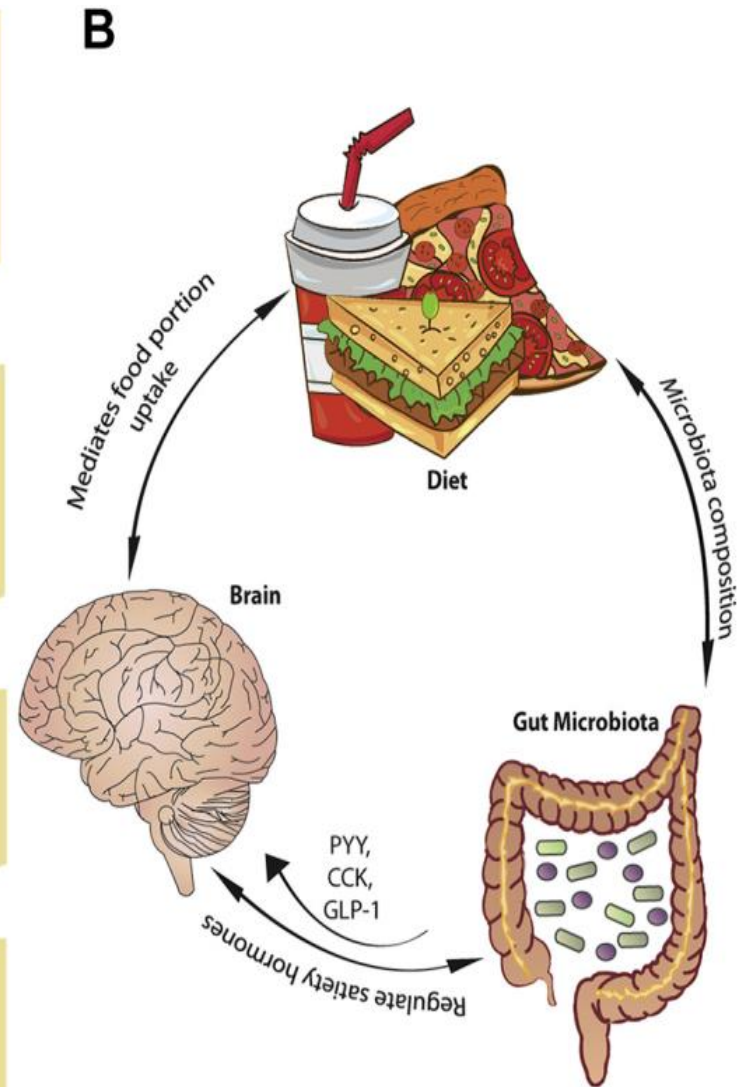
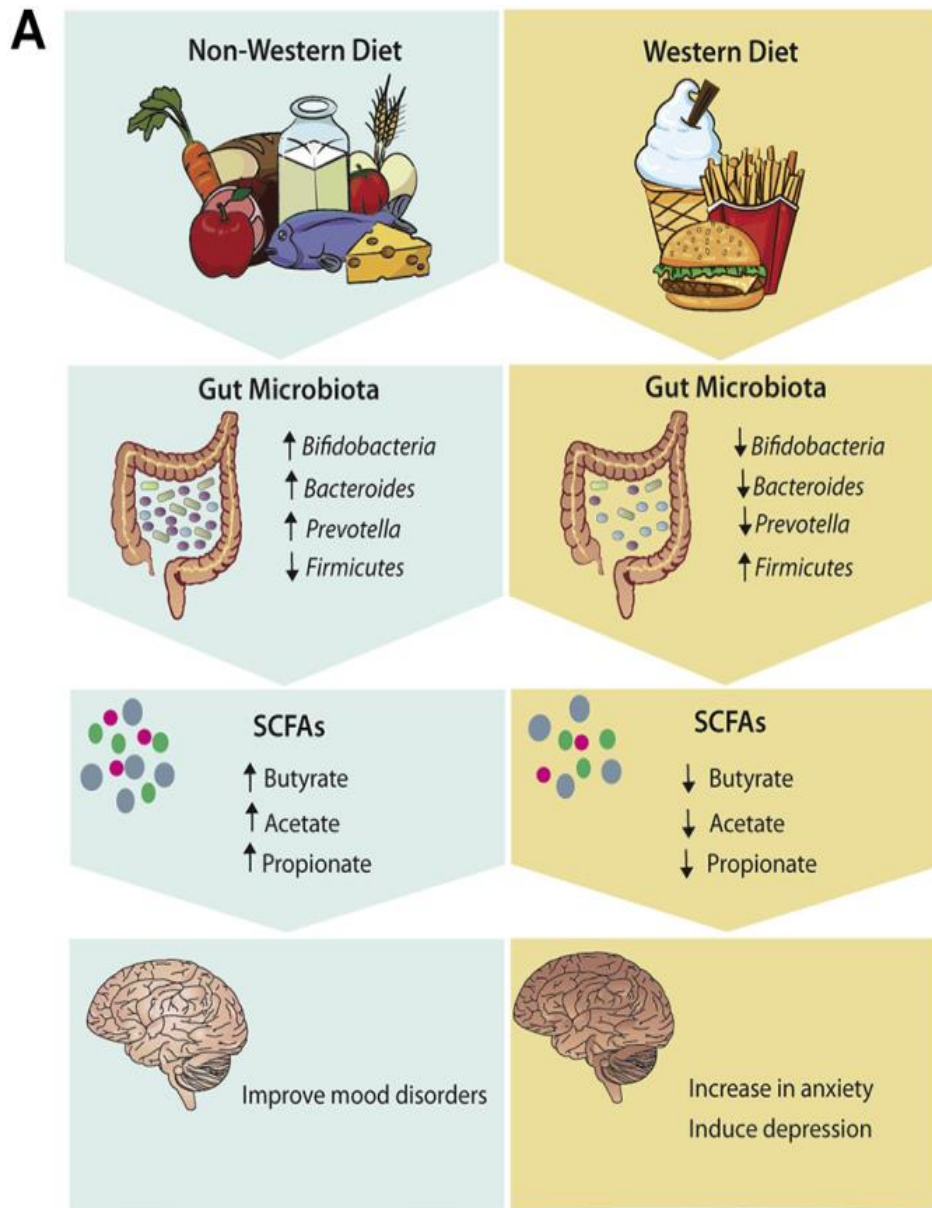


Altered fecal microbiota composition in patients with major depressive disorder



Most notably, the MDD groups had increased levels of Enterobacteriaceae and *Alistipes* but reduced levels of *Faecalibacterium*. A negative correlation was observed between *Faecalibacterium* and the severity of depressive symptoms. These findings enable a better understanding of changes in the fecal microbiota

Feeding the microbiota-gut-brain axis: diet, microbiome, and neuropsychiatry



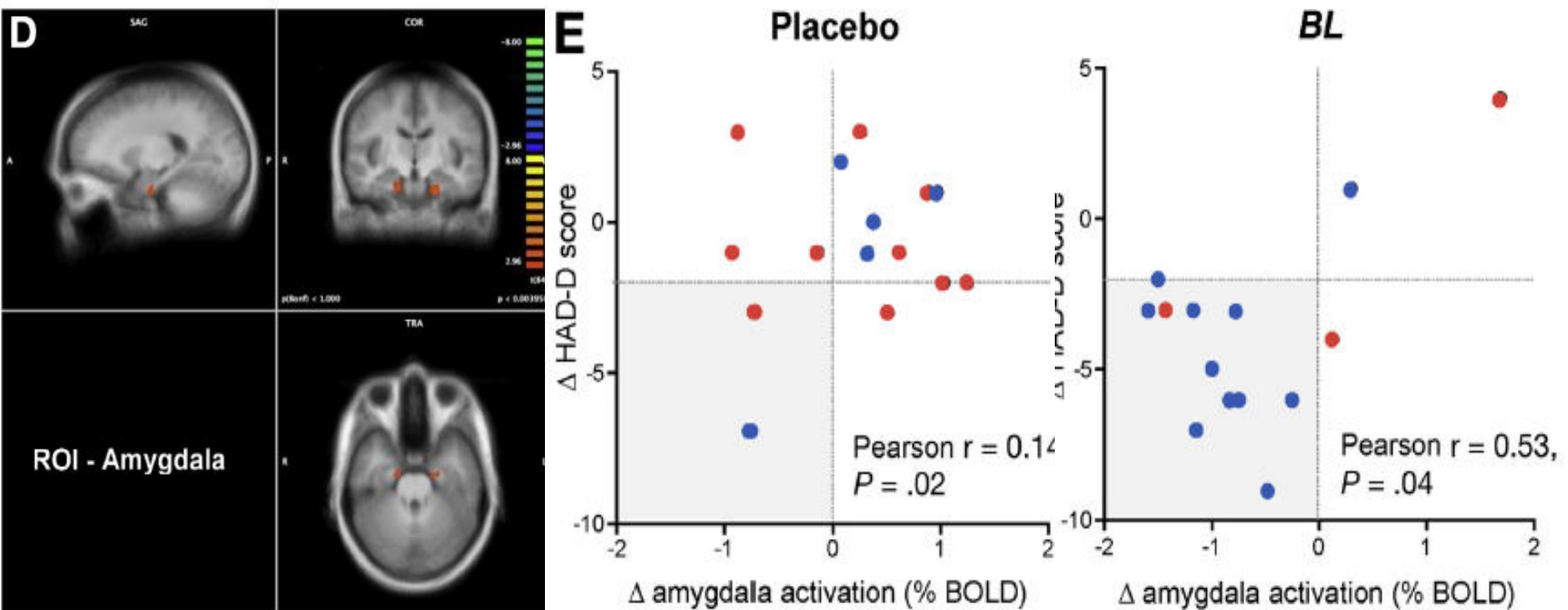
Probiotic supplementation can positively affect anxiety and depressive symptoms: a systematic review of randomized controlled trials

Meysam Pirbaglou^a, Joel Katz^{a,b}, Russell J. de Souza^c, Jennifer C. Stearns^d, Mehras Motamed^a, Paul Ritvo^{a,b,e,*}

- 10 études contrôlées
- Souches variées, unique ou combinées
- Contextes cliniques et critères de jugement variés,
- Globalement : intervention utile
- Nécessité d'études complémentaires

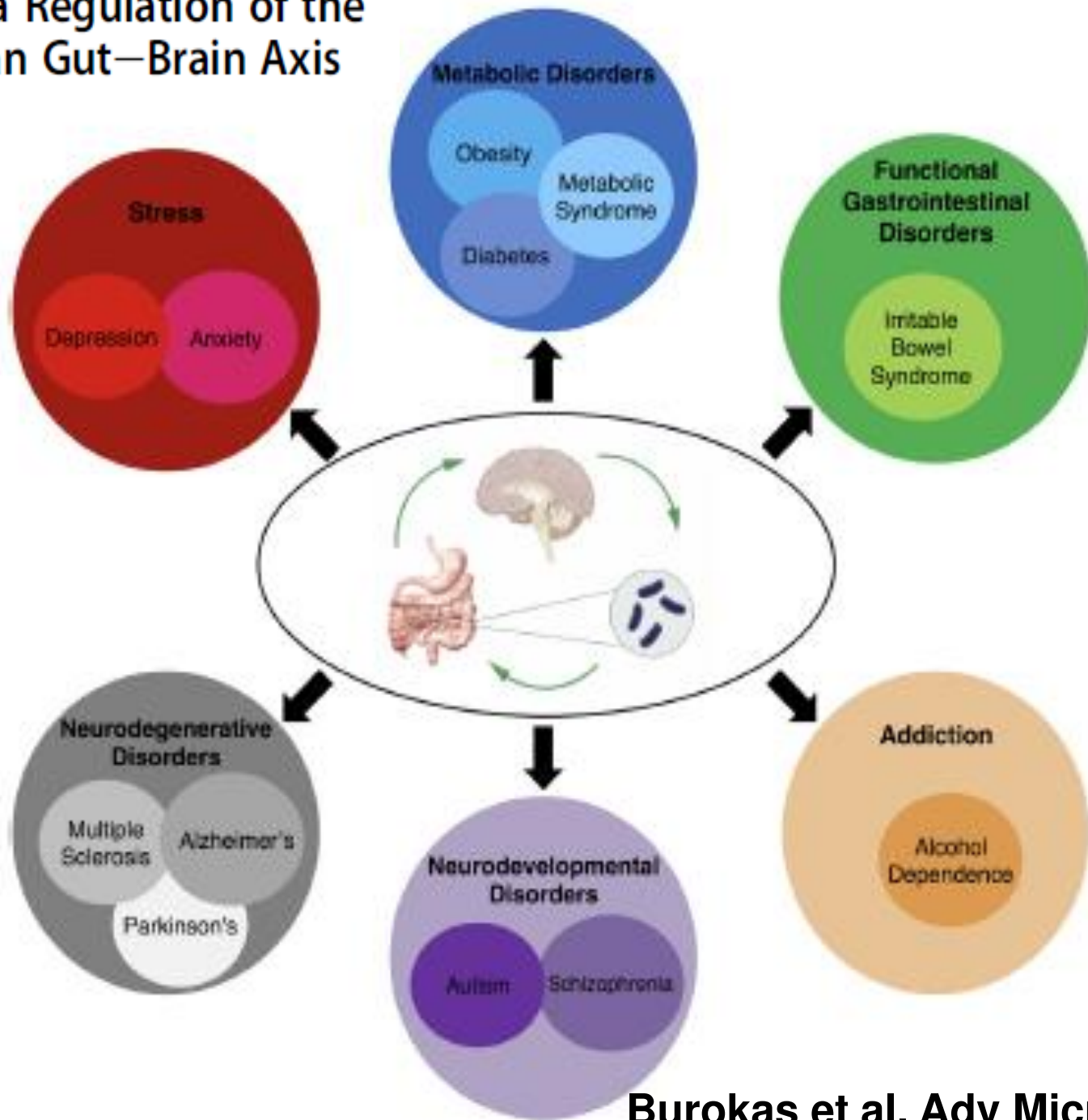
Probiotic *Bifidobacterium longum* NCC3001 Reduces Depression Scores and Alters Brain Activity: A Pilot Study in Patients With Irritable Bowel Syndrome

> 6 semaines : 64% d'amélioration de la dépression dans groupe BL vs 32% pour le placebo (p=0.04, ITT)



● Adequate relief of IBS symptoms ● No adequate relief of IBS symptoms

Microbiota Regulation of the Mammalian Gut–Brain Axis



Commensal bacteria make GPCR ligands that mimic human signalling molecules

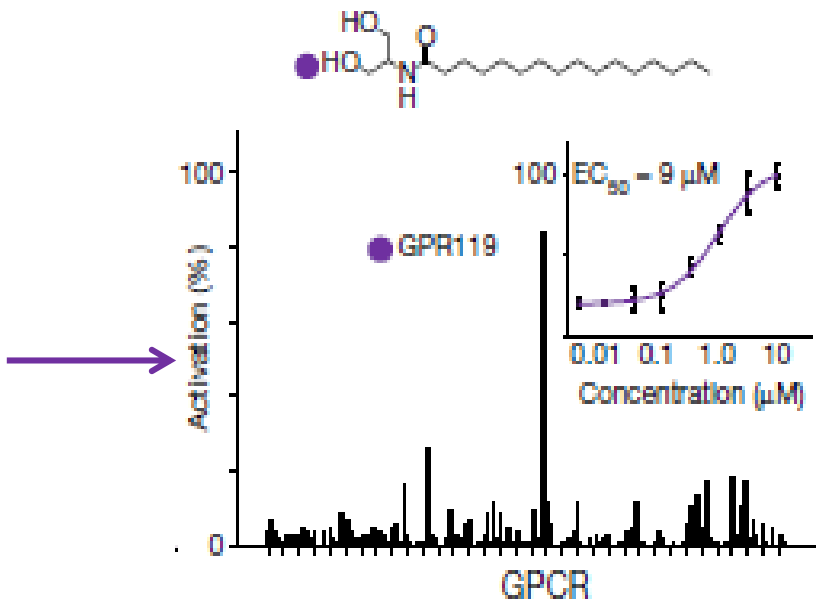
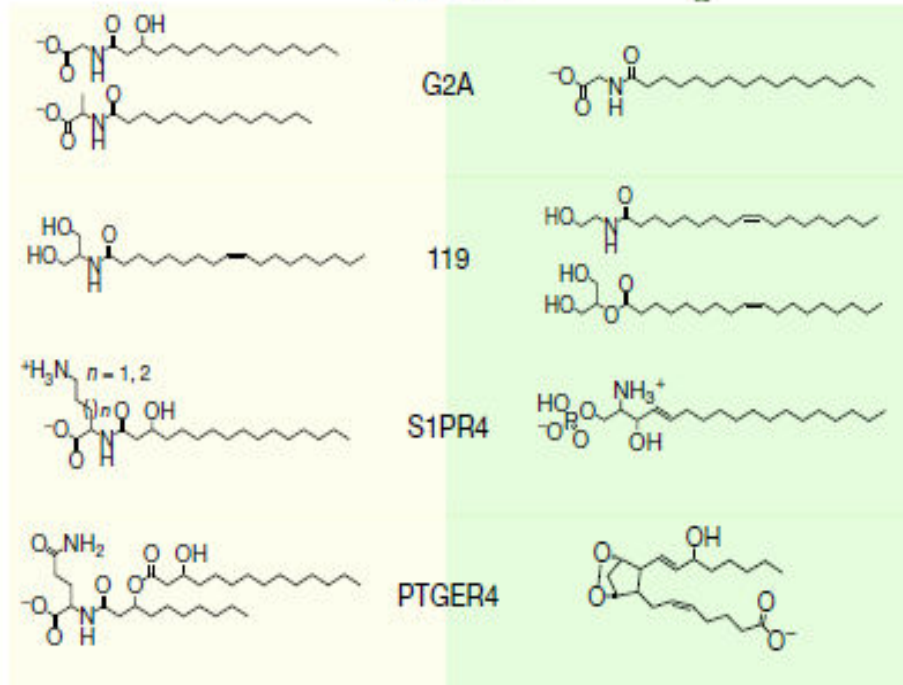
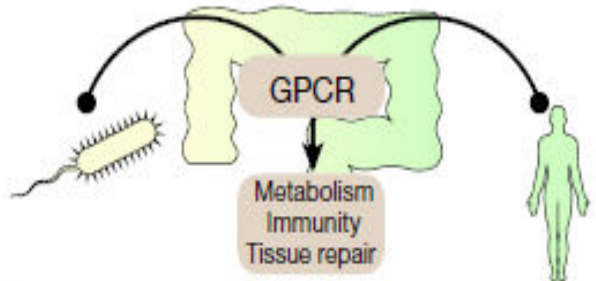


Figure 4 | Structural mimicry of GPCR ligands. Comparison of microbiota-encoded and human GPCR ligands suggests structural and functional complementarity.

Cohen et al, Nature 2017

Les TCA en 2019

- **Un groupe de maladies** aux visages cliniques multiples, souvent « atypiques » mais bien réelles
- touchant 20-30% des adolescents, près de 15% des adultes
- invalidantes pour les patients et leur entourage, déroutantes, addictives
- Multifactorielles, avec un déterminisme neurobiologique de plus en plus établi,
- Nécessitant un dépistage précoce et une prise en charge active et multidisciplinaires
- Parfois encore graves, plus rarement mortelles
- Prévenir, dépister, organiser les soins

Prévention : « Ta santé en un clic »

- Lancé en 2009 : P Déchelotte, J Ladner, MP Tivolacci
- Projet multidisciplinaire : professionnels de santé, de l'éducation, d'associations et d'institutions régionales
- Objectifs :
 - Modifications des comportements des étudiants sur conduites à risque (tabac, binge drinking, cannabis), stress, nutrition, activité physique, cyberaddiction : forums santé, site internet
 - Amélioration des connaissances → recherche
 - Collaborations nationales et internationales

joel.ladner@chu-rouen.fr
www.tasanteenunclic.org



Dépistage précoce : SCOFF et Expali

Le réflexe SCOFF-F : en MG, santé primaire, médecine du travail, consultations spécialisées (gastro, gyneco), dentiste, pharmacien...

Sick, Control, One Stone, Fat, Food

vomir / perte contrôle / perte poids / sentir gros / nourriture domine

Deux réponses positives = TCA probable (AM, BN) – ne permet pas de diagnostic

Expali™ : algorithme d'orientation diagnostique (**Tavolacci, BMC Psy in press**)

réponses OUI/NON du SCOFF-F + niveaux d'IMC

→ orientation diagnostique (catégories larges)

TCA restrictif (AM et formes atypiques)

TCA mixte (BN et formes atypiques)

TCA compulsif (BED)

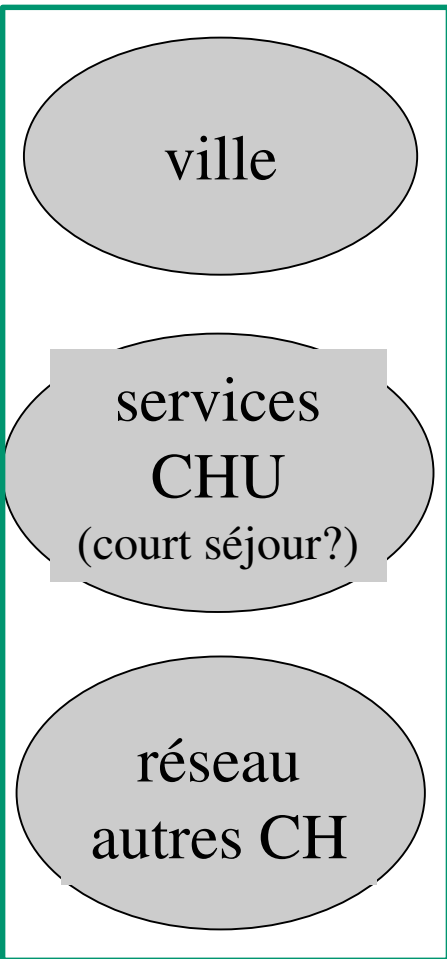
autres TCA

→ **Applications en MG et santé universitaire : (thèses Rapp, Spillebout)**

Organisation des soins

- **Equipes multidisciplinaires**
 - Médecins nutritionnistes-endocrinologues, psychiatres, réanimateurs, gastroentérologues
 - Diététiciennes, ergothérapeute, APA
 - Psychologues
 - Infirmiers, Assistante Sociale
 - Coopération avec les MG et les soins primaires (dépistage, relai de PEC)
- **PEC multimodales:**
 - Ambulatoire +++ : CS, Hôpital de jour
 - Hospitalière : unités spécialisées, organisation par niveaux de sévérité (somatique, psychiatrique) en court séjour puis SSR selon gravité

Département de Nutrition : organisation fonctionnelle

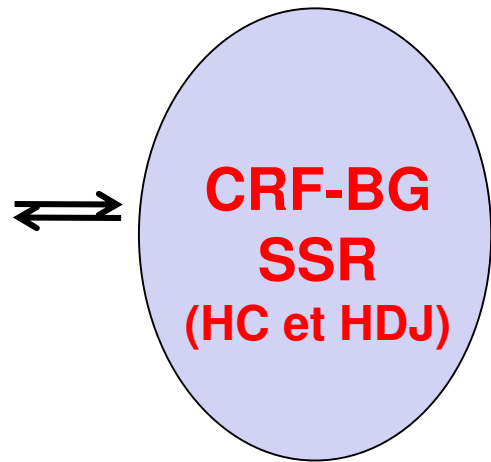


Centre Nutrition BG
Obésité – Hyperphagie
CS, HDJ bilans, TAP-O
CSO (0,5 ETP)

Centre Nutrition HCN
(Erik Satie + Allergo)
Anorexie-Boulimie
Dénutrition
CS, HDJ bilans, TAP-ABD
+ **Unité Transversale,**
NEAD, CLAN

Formation
recherche
UFR/INSERM

CHU – St Julien
CS



Département de Nutrition – CHU - CRF

Anorexie-Boulimie-Dénutrition → Centre de Nutrition CN
(Erik Satie) Dévé 1^{er} étage : **02 32 88 59 70** (id Allergo)

Obésité, hyperphagie → Centre de Nutrition BG
Argillère 1^{er} étage: **02 32 88 90 81** (id EDMM)

Rive gauche : Polyclinique St Julien 02 32 88 65 60

Croix-Rouge BG SSR Hospitalisation: 02 35 59 40 46

Croix-Rouge BG SSR HDJ : 02 35 59 40 88

Croix-Rouge BG SSR gestion admissions : **02 35 59 40 09**

(chemin de la Bretêque, bus 11)

Avis nutrition (Lundi-Vendredi) : **06 28 78 11 48**



Merci au Département de Nutrition et à l'UMR 1073

Nutrition et dysfonction de l'axe intestin-cerveau



Inserm

Institut national
de la santé et de la recherche médicale



**NUTRICIA
RESEARCH
FOUNDATION**



ESPEN



FFAS
FONDS FRANÇAIS POUR L'ALIMENTATION & LA SANTÉ





SFNCM

**Société
Francophone
Nutrition Clinique
et Métabolisme**

Nourrir l'Homme malade

Ouvrages et outils



Disponibles sur www.sfncm.org

Adhérez à la SFNCM



vous obtiendrez :

- un **abonnement** à la revue NCM (Nutrition Clinique et Métabolisme)
- l'accès à des **outils éducationnels**, des **référentiels**, des **cas cliniques...**
- des **tarifs préférentiels** d'inscription à tous les événements organisés par la SFNCM
- l'accès aux **présentations des conférences** des JDP, des JFN et des Journées régionales des CLANs
- l'accès aux **webinaires**

vous accéderez en ligne à :

- l'actualité de la SFNCM
- des outils d'aide à la prescription et aux bonnes pratiques
- des référentiels
- la réglementation
- des Évaluations des Pratiques Professionnelles (EPP)
- des cas cliniques interactifs
- les compte-rendus des conférences

**EN 2019, PROFITEZ
D'UN TARIF JUNIOR
HYPER ATTRACTIF À 40 € !**

NOUVEAU

Adhésion en ligne sur www.sfncm.org

Choisissez votre Tarif d'adhésion 2019 (prix TTC):

Junior (tous métiers <32 ans) :

SFNCM (avec NCM version électronique)...	40 €
SFNCM + ESPEN (avec NCM et Clinical Nutrition on-line)	80 €

Diététicien, Infirmier, Étudiant (>32 ans), Sénior (>65 ans) :

SFNCM (incluant abonnement NCM papier et électronique)	60 €
SFNCM + ESPEN (avec NCM et Clinical Nutrition)	150 €

Normal:

SFNCM (avec NCM)	120 €
SFNCM + ESPEN (avec NCM et Clinical Nutrition)	210 €

Congrès de la SFNCM



NANCY
6-8 juin
2019



RENNES
27-29 nov.
2019



nutrition parentérale - nutrition entérale - domicile - prévention - énergie dépistage - hôpital - CLAN - métabolisme - dénutrition - protéines - gastrostomie

Site et réseaux sociaux



RETROUVEZ SUR LE SITE INTERNET :

- l'actualité de la SFNCM
- des outils et des référentiels
- la réglementation
- des évaluations des pratiques professionnelles (EPP)
- des cas cliniques interactifs
- les compte-rendus des conférences



LinkedIn
SFNCM



Twitter
@NUT_CLINIQUE

NOUVEAU

Dès janvier 2019, la SFNCM
lance une série de webinaires !

Programme et renseignements sur www.sfncm.org