

LE MICROBIOTE INTESTINAL, UN FACTEUR EXPLICATIF DE L'ANOREXIE MENTALE ?

GUT MICROBIOTA, AN EXPLANATORY FACTOR OF ANOREXIA NERVOSA?

Mouna HANACHI¹, Tristan GABRIEL-SEGARD², Nicolas LAPAQUE³

Manuscrit initial reçu le 26 février 2025, accepté le 26 mars 2025, révision éditoriale le 10 août 2025
Communication présentée le 12 septembre 2024 lors de la séance thématique de l'Académie vétérinaire de France
« Communication entre le microbiote intestinal et le cerveau »

Mots-clés : microbiote intestinal, anorexie mentale, transplantation de microbiote fécal

Keywords: gut microbiota, anorexia nervosa, fecal microbiota transplantation

Les troubles des conduites alimentaires (TCA) représentent un ensemble de pathologies à cheval entre le champ de la psychiatrie et de la médecine somatique. L'anorexie mentale (AM) constitue, avec la boulimie nerveuse et l'hyperphagie boulimique, l'une des trois principales pathologies du spectre des TCA. Sa prévalence est d'environ 1,4 % chez les femmes et 0,3 % chez les hommes. Les premiers symptômes apparaissent dans la plupart des cas au début de l'adolescence ou de l'âge adulte (Lindvall Dahlgren *et al.* 2017). L'AM est une pathologie potentiellement chronique, dont la mortalité est élevée (entre 6 et 16 fois supérieure à la mortalité de la population en bonne santé du même âge) (Fichter *et al.* 2016). Les deux premières causes de mortalité sont les complications médicales liées à la dégradation de l'état nutritionnel et le suicide (Guinhut *et al.* 2022). L'AM se caractérise par une incapacité cognitive et comportementale à maintenir un poids corporel à une valeur minimale compatible avec une vie normale, une peur intense de prendre du poids ou de devenir gros (dysmorphophobie), non soulagée par la perte de poids, une restriction alimentaire et une altération significative de la perception de la forme du corps. Il existe deux grands sous-types d'AM : l'AM restrictive pure et la forme avec conduites purgatives associées, à type de vomissement ou de prise de médicaments à visée laxative (*Diagnostic and Statistical Manual of Mental Disorders [DSM-5]* 2013). Afin de perdre du poids, les patients peuvent avoir recours à d'autres stratégies. En effet, 30 à 80 % des personnes souffrant d'AM présentent une activité physique problématique définie par un niveau, une intensité et une fréquence anormalement élevés d'activité physique au regard de l'état de dénutrition. À cette symptomatologie complexe peuvent également s'ajouter des symptômes d'anxiété et de dépression qui peuvent aggraver le pronostic et compliquer la prise en charge (Delaquis *et al.* 2024). Enfin, il est important de souligner qu'il existe au début de la maladie une lutte active contre la sensation de faim, qui s'émousse plus tardivement quand la dénutrition devient sévère et chronique.

La physiopathologie des TCA en général, plus spécifiquement de l'AM, est multifactorielle et encore peu connue ; elle résulte d'une interaction entre le patient, ses spécificités propres et son contexte environnemental. Plusieurs pistes sont étudiées : la théorie génétique avec la notion de vulnérabilité familiale, le désordre endocrinien

1- MD, PhD, HDR, Clinicien Chercheur ; Membre de l'équipe FlnE, Institut MICALIS, INRAE, Jouy-en-Josas, France ; Chef du service hospitalo-universitaire de Nutrition Clinique de l'hôpital Paul Brousse à Villejuif, GHU Paris-Saclay, APHP, Villejuif, France. Courriel : mouna.hanachi@aphp.fr
2- MD, PhD, Chercheur post-doctorant ; Membre de l'équipe FlnE, Institut MICALIS, INRAE, Jouy-en-Josas, France. Courriel : tristan.gabriel@hotmail.com
3- PhD HDR, Directeur de recherche ; Responsable de l'équipe FlnE, Institut MICALIS, INRAE, Jouy-en-Josas, France. Courriel : nicolas.lapaque@inrae.fr



des hormones régulatrices de la faim et de la satiété, ou encore la théorie addictive des circuits de la récompense (Gorwood *et al.* 2016). Parmi les pistes innovantes en cours d'investigation, la rupture de la symbiose entre le patient et son microbiote intestinal (MI), dénommée dysbiose, associée au dérèglement de l'axe intestin-cerveau, est une voie de recherche prometteuse tant sur le plan étiopathologique que diagnostique et thérapeutique (Figure 1).

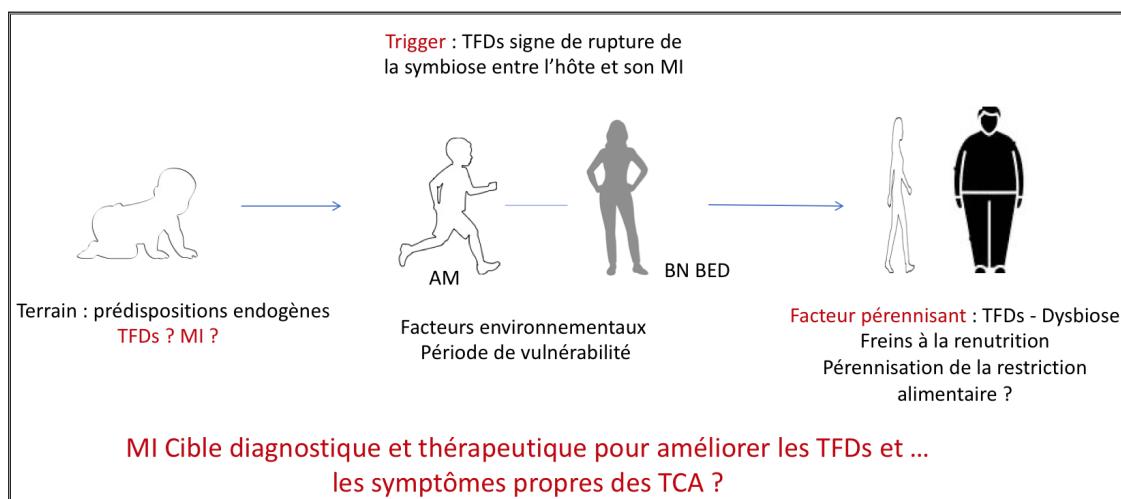


Figure 1. Le microbiote intestinal, facteur explicatif et cible thérapeutique supplémentaire des TCA ?

L'intérêt porté par les cliniciens-chercheurs au MI des patients atteints d'AM remonte déjà à plusieurs décennies. Le développement des méthodes d'analyse moléculaire du MI, notamment le séquençage du gène codant pour l'ARN ribosomique 16S (ARNr 16S), qui permet d'identifier la composition taxonomique du MI, et le séquençage haut-débit, qui permet d'identifier l'ensemble des gènes du MI, a permis à plusieurs équipes de mettre en évidence une altération globale du MI chez les personnes souffrant d'AM. Notre équipe, avec d'autres, a mis en évidence la présence d'une dysbiose du MI chez des patients adultes atteints de formes sévères d'AM et en situation de dénutrition sévère, comparativement à des adultes en bonne santé. Cette dysbiose était caractérisée par une baisse significative des bactéries du genre *Roseburia*, important producteur d'acides gras à chaîne courte (acides acétique, propionique et butyrique) (Mondot *et al.* 2022). Ces molécules ont à la fois des effets intestinaux (trophisme des colonocytes, motilité intestinale) et centraux (neuroprotection, régulation génétique). Leur diminution pourrait donc fournir une explication pertinente à plusieurs symptômes de l'anorexie mentale, dont les troubles fonctionnels intestinaux (Hanachi *et al.* 2019).

Afin de répondre à la question de la causalité, notre équipe a développé un modèle murin de transplantation fécale à partir d'échantillons de selles de patientes atteintes de formes sévères de troubles alimentaires et présentant une dénutrition extrême (**critères HAS [Haute Autorité de Santé] 2019 ; critères GLIM [Global Clinical Leadership Initiative on Malnutrition] ; Cederholm *et al.* 2019**). Un pool de quatre échantillons de selles provenant de quatre patientes hospitalisées dans un service de réanimation clinique et un *pool* de quatre échantillons de selles provenant de quatre témoins sains ont été constitués. Chaque *pool* a été inoculé, à l'aide d'une sonde oro-gastrique, dans le tube digestif de 12 souris femelles de la lignée BALB/c, initialement axéniques. Les souris ont été hébergées en cages individuelles et nourries *ad libitum* avec un aliment standard pour rongeurs. Les groupes « souris patientes » et « souris témoins » ont été maintenus dans deux isolateurs distincts, afin d'éviter des contaminations croisées entre les MI transplantés. La consommation alimentaire et le poids corporel ont été mesurés pour chaque souris deux fois par semaine. Trois semaines après la transplantation fécale (temps nécessaire à l'implantation du MI dans le tube digestif), les souris ont été soumises à des tests comportementaux évaluant leur activité physique et leurs comportements de type anxieux et dépressif. Le MI des donneuses humaines s'est implanté efficacement dans le tube digestif des souris receveuses et le MI des « souris patientes » différait de celui des souris témoins. De façon intéressante, le même gain de poids a été observé chez les souris « patientes » et témoins, mais les « souris patientes » ont consommé moins d'aliment et présentaient une adiposité (% de masse grasse/% de masse maigre) supérieure à celle des souris témoins. Concernant le comportement, les « souris patientes » présentaient une hyperactivité physique et un comportement de type anxieux supérieur à celui des souris témoins (Gabriel-Segard *et al.* 2025). Ces résultats vont dans le même sens que ceux de l'équipe de Hata, qui a observé une diminution du gain de poids corporel, de la consommation alimentaire et de l'efficacité alimentaire (gain de poids corporel/quantité d'aliment consommée) chez des souris initialement axéniques, colonisées avec le microbiote fécal de donneuses souffrant d'AM ou de sujets témoins (Hata *et al.* 2019). Dans leurs travaux, les comportements compulsifs et de type anxieux étaient augmentés chez les « souris patientes ». Une autre étude, plus récente, de transplantation de MI à partir de patientes souffrant d'AM vers des souris axéniques soumises à une restriction alimentaire et énergétique (afin de se rapprocher des apports des patients avec AM), a aussi mis en évidence une réduction du gain de poids chez les « souris patientes », par rapport aux souris ayant reçu le microbiote de sujets témoins (Fan *et al.* 2023). Cette réduction du gain de poids était associée à une altération de l'expression de gènes de l'hypothalamus et du tissu adipeux impliqués dans le métabolisme énergétique et le comportement alimentaire (Fan *et al.* 2023).



Globalement, ces résultats indiquent que la dysbiose spécifique à l'AM peut contribuer à une faible prise de poids, à une restriction alimentaire et à certains symptômes mentaux (anxiété, dépression) décrits chez les patients atteints d'AM.

Des modifications du MI, en termes de diversité, de composition taxonomique et d'activités métaboliques, sont associées à l'AM et à ses complications, à la fois cliniques et psychiques. Conséquence de la restriction énergétique ou facteur causal propre de la survenue et de la pérennisation de la maladie, cette dysbiose pourrait constituer un axe thérapeutique majeur dans une pathologie où le taux de rechute après mise en place d'une réhabilitation nutritionnelle et restauration pondérale reste élevé. Afin d'avancer dans la compréhension des bases métaboliques de l'AM, il sera nécessaire d'harmoniser les méthodes d'étude du MI, afin de parvenir à des résultats plus robustes et exploitables en termes thérapeutiques. De grandes études cliniques contrôlées randomisées contre placebo sont en cours et permettront, dans un futur proche, de mesurer les bénéfices potentiels de la modulation microbienne intestinale par diverses voies sur le pronostic de l'anorexie mentale.

REMERCIEMENTS

Les auteurs remercient la Fondation de France qui a financé l'étude animale via un appel à projets.

CONFLITS D'INTÉRÊTS

Les auteurs déclarent qu'ils n'ont aucun conflit d'intérêts.

COMITÉS D'ÉTHIQUE

Protocole INT-METAVOSA (Comité de Protection des Personnes) APHP211375.

Protocole d'expérimentation animale autorisé par le Ministère français de l'Éducation nationale, de l'Enseignement supérieur et de la Recherche (n° d'autorisation APAFIS#22735-201910161203326 v3)

RÉFÉRENCES

- Cederholm T, Jensen GL, Correia MITD, Gonzalez MC, Fukushima R, Higashiguchi T et al. GLIM criteria for the diagnosis of malnutrition - A consensus report from the global clinical nutrition community. *Clin Nutr.* 2019; 38: 1-9.
- Delaquis CP, Godart N, Barry C, Ringuenet D, Maria AS, Nicolas I, Berthoz S. Perfectionism, self-esteem, and affective symptoms in anorexia nervosa subtypes: a network analysis of French inpatients. *J Clin Psychol.* 2024; 80(8): 1852-1875.
- Diagnostic and statistical manual of mental disorders: DSM-5. Arlington, VA: American Psychiatric Association; 2013.
- Fan Y, Støving RK, Berreira Ibraim S, Hyötyläinen T, Thirion F, Arora T et al. The gut microbiota plays a role in the pathogenesis of anorexia nervosa in both humans and mice. *Nat Microbiol.* 2023; 8: 787-802.
- Fichter MM, Quadflieg N. Mortality in eating disorders - results of a large prospective clinical longitudinal study. *Int J Eat Disord.* 2016; 49(4): 391-401.
- Gabriel-Segard T, Heberden C, Mondot S, Duquesnoy M, Dicembre M, Naudon L et al. Anorexia nervosa symptoms are induced after specific gut microbiota dysbiosis transfer in germ-free mice. *Gut Microbes.* 2025; 17(1): 2563701.
- 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.
- Guinhut M, Godart N, Benadjaoud M-A, Melchior J-C, Hanachi M. Five-year mortality of severely malnourished

patients with chronic anorexia nervosa admitted to a medical unit. *Acta Psychiatr Scand.* 2021; 143: 130-140.

- Hanachi M, Manichanh C, Schoenenberger A, Pascal V, Levenez F, Cournède N et al. Altered host-gut microbes symbiosis in severely malnourished anorexia nervosa (AN) patients undergoing enteral nutrition: An explicative factor of functional intestinal disorders? *Clin Nutr.* 2019; 38: 2304-2310.
- Hata T, Miyata N, Takakura S, Yoshihara K, Asano Y, Kimura-Todani T et al. The Gut Microbiome Derived From Anorexia Nervosa Patients Impairs Weight Gain and Behavioral Performance in Female Mice. *Endocrinology.* 2019; 160: 2441-2452.
- Haute Autorité de Santé, Société Française de Nutrition. Diagnostic de la dénutrition chez l'enfant, l'adulte, et la personne de 70 ans et plus. 2021. Disponible en ligne: https://www.has-sante.fr/upload/docs/application/pdf/2021-11/reco368_fiche_outil_denumerition_pa_cd_20211110_v1.pdf.
- Lindvall Dahlgren C, Wisting L, Rø Ø. Feeding and eating disorders in the DSM-5 era: a systematic review of prevalence rates in non-clinical male and female samples. *J Eat Disord.* 2017; 5: 56.
- Mondot S, Lachkar L, Doré J, Blottiére HM, Hanachi M. Roseburia, a decreased bacterial taxon in the gut microbiota of patients suffering from anorexia nervosa. *Eur J Clin Nutr.* 2022; 76: 1486-1489.

