« COMPLICATIONS SOMATIQUES AU COURS DE DÉNUTRITIONS SÉVÈRES CHEZ LES PATIENTS ATTEINTS D' ANOREXIE MENTALE : FOCUS SUR LES ATTEINTES CARDIAQUES, HÉPATIQUES ET ASSOCIATIONS AVEC LE MICROBIOTE INTESTINAL » PAR MOUNA HANACHI

Discipline : Sciences de la vie et de la santé, Laboratoire : HANDICAP NEUROMUSCULAIRE : PHYSIOPATHOLOGIE, BIOTECHNOLOGIES ET PHARMACOLOGIES APPLIQUÉES

Résumé :
L'anorexie mentale (AM) est une pathologie psychiatrique aux conséquences somatiques multiples et potentiellement graves. Les organes les plus fréquemment atteints au cours des dénutritions sévères dans cette pathologie sont le cœur, le foie et le tube digestif. L' objectif du présent travail de thèse était d'étudier les conséquences de la dénutrition sur l' atteinte hépatique, de la dénutrition et du phénotype de l'AM (forme purgative vs forme restrictive pure) sur l'atteinte cardiaque et enfin, de rechercher un lien possible entre les troubles fonctionnels digestifs et des modifications potentielles du microbiote intestinal (MI). Nous avons pour cela mené trois études portant sur 3 groupes de patients adultes atteints d'AM hospitalisés pour prise en charge d'une dénutrition sévère dans une unité de soins spécialisée. L'atteinte hépatique a été étudiée de façon rétrospective sur un groupe de 126 patients, 43% présentaient une hypertransaminasémie, l'IMC bas avec un seuil à 12,25 a été identifié comme facteur de risque (x 4) indépendant. Ces résultats ont été confirmés sur une cohorte prospective de 124 patients. D'autres facteurs de risque

semblent liés à l'hypertrasaminasémie : l'âge jeune, le type restrictif de la maladie et le sexe masculin. L'atteinte cardiaque a été recherchée par échocardiographie trans-thoracique couplée au Doppler tissulaire, sur une cohorte de 124 patients comparée à un groupe de 28 témoins. Tous les patients avaient, des paramètres fonctionnels tissulaires distoliques et ou systoliques inférieurs à ceux des témoins. Onze pour cent des patients avaient une insuffisance cardiaque gauche patente définie par une fraction d'éjection du ventricule gauche < 50% (FEVG), celle-ci était associée au type purgatif de la maladie et à la cytolyse hépatique. L'évolution de l'atteinte fonctionnelle cardiaque patente ainsi que les paramètres de structure était favorable chez les patients réévalués après un mois de renutrition (n=37), l'atteinte infra-clinique a cependant persisté. Une dysbiose du microbiote intestinal a été mise en évidence par une étude menée chez 33 patients et 22 volontaires sains. Certains groupes bactériens potentiellement pathogènes étaient plus abondants chez les patients alors que d'autres groupes bactériens impliqués dans l' équilibre immunitaire de la paroi intestinale étaient plus abondants chez les témoins. Confirmant l'hypothèse de départ, la sévérité des troubles fonctionnels digestifs était fortement corrélée à la dysbiose microbienne intestinale. Ce travail a permis de caractériser les atteintes des trois organes et d'identifier certains facteurs de risque. Un modèle d'association entre les trois atteintes et la dysbiose du microbiote intestinal est proposé.

Abstract :

Anorexia nervosa (AN) is a psychiatric disorder with potentially serious somatic consequences. The most frequently impacted organs during severe undernutrition in patients with AN are Heart, Liver and Gut. We aimed in this work to study the impact of undernutrition on Liver injury, of undernutrition and AN phenotype (restrictive vs purging type) on Cardiac injury and finally study the association between functional digestives disorders and potential changes of the intestinal microbiota. For this purpose we conducted three studies on 3 groups of AN adult patients hospitalized for severe undernutrition in a specialised care unit. Liver injuries has been studied retrospectively in a group of 126 patients, 43% had hypertransaminasemia. Low BMI which 12.25 cut-off was an independent risk factor. These results were confirmed on a prospective cohort of 124 patients. Other risk factors appeared to be associated to hypertrasaminasemia: young age, the restrictive type of disease and male Gender. The Cardiac involvement has been studied by echocardiography on a cohort of 124 patients and compared to 28 controls. In comparison with controls, all patients had significatively lower diastolic and or systolic fonctionnal infraclinical parameeters. Eleven per cent had overt left sided heart failure defined by left Ventricular ejection fraction < 50% (LVEF). The evolution of the overt cardiac involvement was favourable for all patients after one month of renutrition while the infra-clinical injury persisted (n=37).A dysbiosis of intestinal microbiota has

been highlighted in a prospective comparative study with 33 patients and 22 healthy volunteers. Some potentially pathogenic bacterial groups were more abundant in patients whereas, other bacterial groups involved in immune balance of the intestinal wall were more abundant in controls. The severity of functional gastrointestinal disorders was strongly correlated with gut microbial dysbiosis. This research allowed to characterize the three organ injuries and also identify associated risk factors. An association model between somatic alterations during severe undernutrition and gut dysbiosis in Anorexia Nervosa is proposed.

INFORMATIONS COMPLÉMENTAIRES

Fransisca JOLY, Professeur des Universités - Praticien Hospitalier, Université de Paris VII – Rapporteur
Philip GORWOOD, Professeur des Universités - Praticien Hospitalier, Université de Paris VI – Rapporteur
Pascal CRENN, Praticien Hospitalier, Hôpital Raymond Poincaré – Directeur de thèse
Marcel BONAY, Professeur des Universités - Praticien Hospitalier, Université de Versailles Saint-Quentin en Yvelines, Chercheur INSERM – Examinateur
Jean-Claude MELCHIOR, Professeur des Universités - Praticien Hospitalier, Université de Versailles Saint-Quentin en Yvelines – Examinateur
Nathalie GODART, Praticien Hospitalier, Institut Mutualiste Montsouris, Chercheur INSERM– Examinateur