Epidémiologie des troubles du comportement alimentaire et analyses biocliniques des patients de la cohorte EDILS.

Marie Galmiche

▶ **To cite this version:**

Marie Galmiche. Epidémiologie des troubles du comportement alimentaire et analyses biocliniques des patients de la cohorte EDILS.. Médecine humaine et pathologie. Normandie Université, 2019. Français. NNT : 2019NORMR066 . tel-02413206

HAL Id: tel-02413206
https://theses.hal.science/tel-02413206

Submitted on 16 Dec 2019

HAL is a multi-disciplinary open access archive for the deposit and dissemination of scientific research documents, whether they are published or not. The documents may come from teaching and research institutions in France or abroad, or from public or private research centers.

L'archive ouverte pluridisciplinaire **HAL**, est destinée au dépôt et à la diffusion de documents scientifiques de niveau recherche, publiés ou non, émanant des établissements d'enseignement et de recherche français ou étrangers, des laboratoires publics ou privés.

Normandie Université

THÈSE

Pour obtenir le diplôme de doctorat

Spécialité Science de la vie et de la santé
Préparée au sein de l'Université de Rouen Normandie

Collaboration CIFRE TargEDys - UMR 1073

« Epidémiologie des troubles du comportement alimentaire et analyses biocliniques des patients de la cohorte EDILS

Présentée et soutenue par
Marie Galmiche

Thèse soutenue publiquement le 13 Novembre 2019 devant le jury composé de		
Mme Karine Clément	PU-PH en Nutrition	Examinatrice
Mme Chantal Julia	MCU-PH en Nutrition, AP-HP Paris	Rapporteure
M. Patrice Darmon	PU-PH en Nutrition, AP-HM Marseille	Rapporteur
M. Pierre Déchelotte	PU-PH au CHU de Rouen	Directeur de thèse
M. Grégory Lambert	Directeur général TargEDys SA	Co-directeur de thèse
M. Joël Ladner	MCU-PH, HDR, Epidémiologie et Santé Publique - CHU de Rouen	Examinateur

Thèse dirigée par Pierre Déchelotte et Grégory Lambert, Collaboration CIFRE TargEDys - INSERM UMR 1073

UNIVERSITÉ DE ROUEN NORMANDIE — TargEDys TARGETING EATING DYSFUNCTIONS — Inserm institut national de la santé et de la recherche médic — CHU Hôpitaux de Rouen — EdNBISE

« Science sans conscience n'est que ruine de l'âme. »

François Rabelais (Pantagruel)

Résumé

Les troubles du comportement alimentaire (TCA) touchent une part importante de la population et constitue un réel problème de santé publique, il est indispensable d'approfondir nos connaissances sur la physiopathologie des TCA afin d'identifier des perspectives thérapeutiques.

L'écriture d'une revue systématique a permis d'évaluer la prévalence des TCA selon le sexe, l'origine géographique ou l'âge de la population étudiée et confirme son augmentation au cours des 15 dernières années. L'analyse des données épidémiologiques des patients avec un TCA de la cohorte Eating Disorder and Longitudinal Survey (EDILS) a souligné le stress et le régime alimentaire comme facteurs de survenue et des similarités entre les comorbidités des 3 catégories larges de TCA (Restrictive, boulimique et compulsive). Ces comorbidités étaient fortement associées entre elles et, selon un cercle vicieux pourrait contribuer au maintien de la physiopathologie des TCA.

La littérature suggère l'implication d'une dérégulation peptidergique de la prise alimentaire au cours des TCA qui pourrait inclure un mécanisme immunitaire. Les analyses des échantillons plasmatiques de la cohorte ont permis de mieux définir les profils biologiques de peptides et immunoglobulines associés aux 3 catégories larges de TCA et d'évaluer leur utilité pour le phénotypage des patients. La collecte de selles dans la cohorte offre également la possibilité de préciser les profils de microbiote au cours des différents types de TCA.

Cette thèse a donc permis de mieux définir les caractéristiques cliniques des TCA et les perturbations de l'axe microbiote-intestin-cerveau associées, en particulier les dérèglements biologiques.

Mots clés : Troubles du comportement alimentaire, Anorexie mentale, boulimie nerveuse, prévalence, peptides, immunoglobulines, plasma, épidémiologie, facteurs de survenue, comorbidités

Abstract

Epidemiology of eating disorders and bioclinical analysis of patients from EDILS cohort

Eating disorders (ED) affect a large population and are a serious public health issue. It is thus essential to deepen our knowledge of ED pathophysiology in order to open new therapeutic perspectives.

The prevalence of ED according to sex, geographical origin or age of the study population and its increase over the last 15 years has been highlighted in a systematic review. The analysis of patients with ED from the Eating Disorder and Longitudinal Survey (EDILS) cohort underlined stress and / or diet as triggering factors and noted similarities between the comorbidities of the 3 broad categories of ED (Restrictive , bulimic and compulsive). These comorbidities were strongly associated with each other, and contributed in a vicious circle to the perpetuation of ED.

The literature suggests during ED a dysregulation of neuropeptide signaling of food intake that may include some immunological mechanisms. Analyzes of plasma samples from the EDILS cohort allowed a better definition of the peptides and immunoglobulins profiles associated with the 3 broad categories of ED and to evaluate their utility for phenotyping patients. The collection of feces in the cohort offers the possibility of refining the specificity of the microbiota according to different type of ED.

This thesis allows to better define the clinical characteristics of 3 broad categories of ED and disturbances of the microbiota-intestine-brain axis, particularly the associated biological dysregulations of neuropeptide signaling.

Key words : Eating disorders, Anorexia nervosa, bulimia nervosa, prevalence, peptides, immunoglobulins, plasma, epidemiology, triggering factors, comorbidities

Remerciements

Je tiens à exprimer toute ma gratitude au **Professeur Pierre Déchelotte** de m'avoir offert l'opportunité de réaliser cette thèse. Je le remercie chaleureusement de m'avoir guidée tout au long de ce travail, transmis toutes les connaissances essentielles à son bon déroulement et pour son précieux optimisme : « il n'y pas de problème… que des solutions ».

Je remercie particulièrement **Grégory Lambert**, directeur général de la start-up Targedys, sans qui cette thèse n'aurait pu exister. Merci de m'avoir apporté des connaissances supplémentaires dans le domaine de la pharmaceutique et les moyens nécessaires pour réaliser tous les projets de cette thèse.

Je souhaite également remercier vivement le **Professeur Patrice Darmon**, le **Professeur Karine Clément**, le **Docteur Chantal Julia** et le **Docteur Joël Ladner** qui m'ont fait l'honneur d'accepter de faire partie de mon jury de thèse et d'examiner ce travail.

****

Je remercie également le **Professeur Serge Hercberg et toute son équipe** de m'avoir associée à leur travail sur la cohorte Nutrinet-Santé.

Je souhaite remercier le **Docteur Marie-Pierre Tavolacci** de m'avoir intégrée dans l'aventure EDILS et pour son aide à l'élaboration de mes articles.

Je tiens également à remercier très vivement le **Docteur Jonathan Breton** qui, gentiment, a consacré beaucoup de temps et d'énergie pour assurer le bon déroulement de cette thèse. Merci d'avoir su rendre la mission « pilonnage » de selles plus « agréable » ♫ ♫

Un grand merci au **Docteur David Ribet** d'avoir pris le temps de me transmettre ses connaissances sur certaines techniques de laboratoire et particulièrement la q-PCR.

Je remercie Le **Docteur Nicolas Lucas** pour tous ces longs débats scientifiques ou parfois même sociétaux et aussi pour le temps précieux consacré à ma thèse.

Je remercie le **Docteur Romain Legrand** d'avoir largement contribué au bon déroulement des analyses biologiques de cette thèse.

Merci également au **Docteur Moïse Coeffier**, toujours prêt à me donner des conseils, particulièrement en statistiques.

****

Un grand merci à **tous les médecins du service Nutrition** avec qui j'ai eu un immense plaisir de travailler et qui ont toujours eu la gentillesse de contribuer au bon fonctionnement de la cohorte EDILS.

Je tiens à remercier chaleureusement **Magalie Varron, Isabelle Flechelle** qui m'ont directement intégrée dans le service Nutrition et qui ont su m'offrir de grands moments de rire toujours les bienvenus lors d'une thèse !

Merci au **Docteur Liliana Belmonte et Adèle Lamarre** pour leur travail et leur grande implication dans la cohorte EDILS.

Merci à **toute l'équipe du CIC** pour leur aide dans la cohorte EDILS et leur accueil toujours bienveillant.

Je remercie chaleureusement **tous les patients** pour leur attention, le temps consacré à l'étude EDILS et pour leur gentillesse.

****

Je tiens également à remercier très chaleureusement :

Manon Dominique, au grand cœur et à la persévérance indéniable. J'ai commencé cette thèse avec toi et nous la finirons ensemble. Je te remercie vraiment pour ta présence et ton soutien pendant ces 3 longues années riches en péripéties.

Asma Amamou, je suis persuadée que tu sais parfaitement tout le bien que je pense de toi.. Un grand merci pour tout et particulièrement pour ta bonne humeur et ton rire communicatif ! #CoeurCoeurLoveLove

Camille Deroissard, Marie-Anne Le Solliec et Saida Azhar d'avoir réalisé à la perfection des manips de cette thèse et surtout pour les bons moments, au labo ou pas, passés ensemble.

Pauline Tirelle et **Alice Beau**, mes deux petites Marie-Antoinette, toujours là pour me faire rire et passer d'excellents moments.

Sylvie Martins et **Sabine Douville**, qui créent une réelle unité dans le laboratoire notamment grâce à l'organisation d'événements chaleureux tout au long de l'année.

Le **Docteur Rachel Marion-Letellier** pour ses éclats de rire inoubliables et sa jovialité communicative.

Charlène Guerin et **Christine Bole-Fessot** qui se rendent toujours disponibles et prêtes à donner des conseils bienveillants. Et surtout ne pas oublier sa blouse :D !

Toute l'équipe Targedys, pour toutes les réunions organisées et son soutien.

Le **Docteur Alexis Goichon** pour sa disponibilité.

Toutes les personnes que j'ai rencontrées et qui ont contribuées de près ou de loin à l'élaboration de cette thèse.

****

Je remercie **tous mes amis** pour toutes ces soirées passées ensemble et qui m'ont permis de décompresser et relativiser les éventuelles difficultés rencontrées.

Un grand merci à **toute ma famille** pour son soutien sans faille.

Aucun mot ne suffirait à remercier **l'amour de ma vie**! Merci d'être sans cesse présent et attentionné et merci pour ta sérénité à toute épreuve que j'admire et dont je bénéficie au quotidien!

Préambule

Ma thèse CIFRE s'est déroulée au sein de la start-up TargEDys SA, dirigée par le Docteur Grégory Lambert, et de l'UMR 1073 INSERM Université de Rouen Normandie, dirigée par le Professeur Pierre Déchelotte, sous leur codirection de thèse.

L'UMR 1073 oriente ses recherches sur la compréhension du rôle physiologique de l'axe microbiote-intestin-cerveau et de ses dérèglements au cours des troubles nutritionnels et digestifs. TargEDys SA se consacre au développement de solutions innovantes pour le contrôle du poids corporel par la modulation de l'appétit en intervenant sur le microbiote intestinal. Cette start-up est née de la valorisation des travaux issus de l'UMR 1073.

Les troubles du comportement alimentaire (TCA) apparaissent principalement chez l'adolescent et le jeune adulte et touchent majoritairement les femmes. La prévalence des TCA semble en constante augmentation ces 15 dernières années mais il s'avérait nécessaire de conforter cette conviction par une analyse approfondie de la littérature. Leur physiopathologie multifactorielle fait encore l'objet de nombreux travaux.

Un nombre croissant d'études met en évidence au cours des TCA un dérèglement des peptides associés à la régulation de la prise alimentaire et de leurs immunoglobulines correspondantes, perturbant l'homéostasie énergétique et pouvant contribuer aux dérèglements comportementaux. La cohorte prospective EDILS (Eating Disorders Inventory and longitudinal Survey), mise en place au CHU de Rouen et support principal de ma thèse, permet la collecte de données cliniques et biologiques (plasma et selles) de patients « naïfs » présentant un TCA confirmé selon les critères du DSM-5. Les analyses des échantillons plasmatiques de la cohorte permettront de mieux définir les profils biologiques associés aux TCA et d'évaluer leur utilité pour le phénotypage des patients.

Certaines données de la littérature impliquent le microbiote intestinal dans la perturbation de l'homéostasie énergétique et des comportements au cours des TCA.

La collecte de selles dans la cohorte EDILS offre la possibilité de préciser la spécificité du microbiote intestinal propre à chaque catégorie de TCA.

Mon travail a donc visé à mieux définir les caractéristiques cliniques des TCA (prévalence, facteurs de survenue, comorbidités) et à étudier les dérèglements peptidergiques, les modifications immunitaires et du microbiote associées aux différentes catégories larges de TCA.

Ce travail a donné lieu à 3 publications :

- Prevalence of eating disorders over the 2000-2018 period: a systematic literature review.
- Risk factors and associated behaviors in three broad categories of restrictive, bulimic and compulsive eating disorders from the EDILS study.
- Plasma peptides concentrations and peptide-reactive immunoglobulins in patients with eating disorders at inclusion in the French EDILS cohort.

Table des matières

Résumé 3
Abstract 4
Remerciements 5
Préambule 8
Liste des figures 13
Liste des tableaux 13
Glossaire 14
INTRODUCTION 16
I/ Les troubles du comportement alimentaire 17
1) Historique 17
2) Classifications des TCA 19
3) Caractéristiques des TCA 21
1. Définition selon la classification DSM-5 21
2. Epidémiologie 23
3. Age de survenue des TCA 23
4. Sexe ratio 24
II/ La régulation du comportement alimentaire 26
1) Centres de régulation de la prise alimentaire : le système nerveux central (SNC) 26
1. Structure primaire de l'hypothalamus : Noyau Arqué 28
2. Structures secondaires de l'hypothalamus 31
3. Centres extra-hypothalamiques 34
2) Mise en place des mécanismes de régulation au cours d'un repas : 38
1. Phase céphalique 38
2. Phase gastrique-intestinale 42
3. Phase post-prandiale 45
4. Régulation à long terme 46
5. Dérégulation peptidergique dans les TCA 48
III/ Le microbiote intestinal 50
1) Définition 50

2) Origine du microbiote 50
3) Fonctions 51
4) Facteurs modulant le microbiote intestinal 52
1. Age 52
2. Sexe 52
3. Les régimes alimentaires 53
4. Antibiothérapie 53
5) Dysbiose au cours des TCA 54
IV/ Microbiote intestinal et immunité 56
1) Production de métabolites 57
2) Production de protéines bactériennes : la ClpB 58
1. Conséquences sur la prise alimentaire 58
2. Production d'anticorps 60
3) Production d'IgA 60
V/ La cohorte EDILS 62
1) Design de l'étude 62
2) Questionnaires standardisés 64
OBJECTIFS 65
RESULTATS 68
Article 1 – Objectif 1 69
Article 2 – Objectif 2 83
Article 3 – Objectif 3 112
Résultats complémentaires – Objectif 4 146
DISCUSSION 160
CONCLUSION 178
REFERENCES BIBLIOGRAPHIQUES 182
ANNEXES 210
ANNEXES 1-5 : Outils mis en place pour la cohorte EDILS : 211
Annexe 1 : Faciliter le suivi du diagnostic : Outils mis à disposition du médecin pour chaque dossier des patients inclus dans EDILS. 211
Annexe 2 : Faciliter les inclusions dans l'étude 212
2a. Mise en place d'un rappel 212
Annexe 3 : Améliorer la compliance du patient à l'étude 213
3a. Calendrier prévisionnel fourni aux patients inclus 213

3b. Récapitulatif des tests standardisés du premier questionnaire 214
3c. Newsletters 215
3d. Contact téléphonique 216
Annexe 4 : Standardisation du recueil de selles 217
4a. Mise en place d'une notice de recueil de selles 217
4b. Ajout d'une étiquette sur flacon de recueil de selles 218
Annexe 5 : Flowchart représentant 1 an d'inclusion dans la service Nutrition/ étude EDILS 219
ANNEXE 6: Autres articles associés 220
6a: Correlation between BMI and TLR4 and Ob-R expression on monocytes in patients with eating disorders. 220
6b. . Sociodemographic correlates of eating disorder subtypes among men and women in France, with a focus on the role of age 221
6c. Changes in microbiota and bacterial protein Caseinolytic peptidase B during food restriction in mice: relevance for the onset and perpetuation of anorexia nervosa 222
ANNEXE 7 : Données supplémentaires associées à l'article1- objectif 1 223

Liste des figures

Figure 1 : Evolution de la distribution des principales formes de TCA au cours de l'évolution de la classification DSM……p18

Figure 2 : Questionnaire SCOFF……..……p20

Figure 3 : Connections des deux populations neuronales de l'Arc……..…..p27

Figure 4 : Régulation de la prise alimentaire au niveau central (1/3)……..…p29

Figure 5 : Régulation de la prise alimentaire au niveau central (2/3)……..p33

Figure 6 : Régulation de la prise alimentaire au niveau central (3/3)……..p35

Figure 7 : Modifications des concentrations en glucose et insuline lors de la phase céphalique……p39

Figure 8 : Cinétiques de sécrétion des principales hormones gastro-intestinales anorexigènes suite à la prise d'un repas chez l'Homme……...p41

Figure 9 : Mécanismes de régulation de la prise alimentaire au cours des phases céphalique, gastrique – intestinale et post-prandiale……p43

Figure 10 : Concentrations plasmatiques moyennes de ghréline (A), d'insuline (B) et de leptine (C) pendant une période de 24 heures après consommation d'un petit-déjeuner (B), déjeuner (L) et dîner (D) ……p47

Figure 11 : Voies des métabolites microbiens intestinaux dans la régulation de l'appétit et le contrôle du métabolisme……p56

Figure 12 : Schéma de transcytose d'IGA à travers les cellules épithéliales intestinales……..……..…..p59

Figure 13 : Schéma récapitulatif des facteurs déclenchants et maintien de la physiopathologie des TCA……p179

Liste des tableaux

Tableau 1: Tableau récapitulatif des variations des concentrations basales de différents peptides plasmatiques de la prise alimentaire entre des patients avec TCA (AN, BN et BED) et des volontaires sains……p49

Tableau 2 : Tableau récapitulatif du suivi des patients de la cohorte EDILS……p63

Glossaire

ABA = *activity-based anorexia*

ADN = acide désoxyribonucléique

AG = acyl ghréline

AGCC= acide gras à chaine courte

AgRP = *agouti-related protein*

AN = *anorexia nervosa*; anorexie mentale

AP = area postrema

ARC = noyaux arqué

ARFID = *Avoidant/Restrictive Food Intake Disorder*

ARN = acide ribonucléique

ATV = aire tegmentale ventrale

AUDIT = *Alcohol Use Disorders Identification Test*

BDNF = brain-derived neurotrophic factor

BED = *Binge Eating Disorder*- hyperphagie boulimique

BHE = barrière hémato-encéphalique

BN = *Bulimia nervosa*- boulimie nerveuse

BSQ = *Body Shape Questionnaire*

CART = *cocaine- and amphetamine-regulated transcript*

CCK = cholécystokinine

CIDI = *Composite International Diagnostic Interview*

CIM = classification internationale des maladies

ClpB = *caseinolytic protease B*

CRH = corticotropin releasing hormone- hormone corticotrope, corticolibérine

DAG= des-acyl ghréline

DMN = noyau dorsomédian

DSM = *diagnostic and statistical manual of mental disorders*

E. coli = *Escherichia coli*

EDI-2 = *eating disorder inventory-2*

EDILS = *Eating Disorders Inventory and longitudinal Survey*

EDNOS = *eating disorder not otherwise specified*

ELISA = *Enzyme Linked Immunosorbent Assay*

GABA = acide gamma-amino butyrique

GH = *Growth Hormone* - hormone de croissance

GHS-R = *Growth hormone secretagogue*- récepteur de la ghréline

GLP-1 = glucagon like peptide-1

GOAT = enzyme ghréline O-acyltransférase

HAD = *Hospital Anxiety and Depression scale*

Ig = Immunoglobulin

IMC = indice de masse corporelle

KO = *Knock-out;* invalidé

LFA = Limited Food Access

LHA = aire hypothalamique latérale

LPS = lipopolysaccharide

MCH = *melanin-concentring hormone*

MC-R = récepteur aux melanocortines

NAcc = noyau accumbens

NES = *Night Eating Syndrome*

NPY = neuropeptide Y

NTS = noyau du tractus solitaire

PBN = noyau parabrachial

POMC = pro- opiomelanocortine

PVN = noyau paraventriculaire

PYY = peptide tyrosine tyrosine

SCFA= short chain fatty acids

SCOFF = Sick, Control, One stone, Fat, Food

SF-36 = M*edical Outcomes Study 36-item Short-Form Health Survey*

SNC = système nerveux central

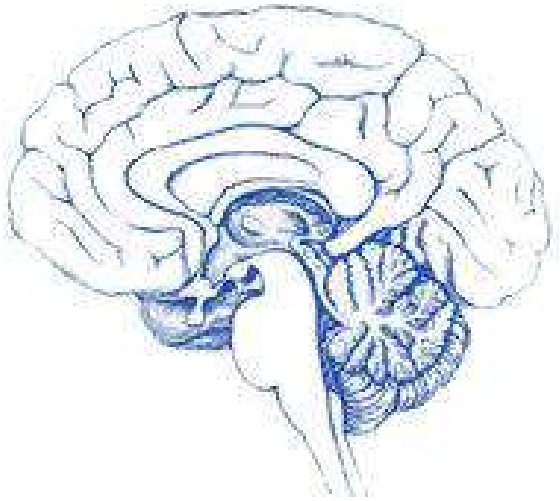
TCA = troubles du comportement alimentaire

TD = tractus digestif

UFED = *unspecified Feeding or eating disorder*

VMN = noyau ventromédian

α-MSH = *melanocyte-stimulating hormone*- hormone mélanotrope



INTRODUCTION

I/ Les troubles du comportement alimentaire

Les troubles du comportement alimentaire (TCA) sont des pathologies parfois graves touchant principalement l'adolescent et le jeune adulte, caractérisées par d'importantes perturbations du comportement alimentaire et de la corpulence (1). Ils sont largement médiatisés depuis le 21eme siècle mais certaines formes de TCA sont connues et décrites depuis bien longtemps.

1) Historique

Un bref survol des descriptions historiques des TCA permet de comprendre l'évolution du cadre diagnostique et de la conception physiopathologique des TCA. Dès l'antiquité, le développement d'un concept philosophico-religieux conduit à des comportements restrictifs comme le témoigne l'histoire de Saint Siméon le Stylite (2). La boulimie, mot grec signifiant "faim de boeuf", a été décrite par un médecin grec Galien qui l'associe à une pâleur des téguments, une froideur des extrémités, une sensation de réplétion gastrique. Après la chute de l'empire romain d'occident, quelques rares écrits parleront de "*boulimus*" se rapprochant alors plus de l'hyperphagie actuelle qu'à une véritable boulimie nerveuse (3).

Au Moyen-Age, les anorexies résultaient de motivations induites par le contexte culturel et religieux (Margaret de Hongrie, Sainte Catherine de Sienne). Rudolf Bell décrit dans son livre Holy Anorexia, 181 cas de jeûnes «sacrés» et souvent mortels entre 1200 et 1600 (4).
Les temps modernes signent le début de la médicalisation du terme Anorexie. En 1689, Richard Morton décrit l'anorexie comme une forme de dépérissement physique à l'origine nerveuse caractérisée par un manque d'appétit, un refus de s'alimenter, une aménorrhée, une hyperactivité et une cachexie (5).

Au XIXème siècle, Marce donne une définition princeps de l'anorexie devant la Société psychologique : « une forme de délire hypocondriaque consécutive aux dyspepsies et caractérisée par le refus d'aliments » (6).

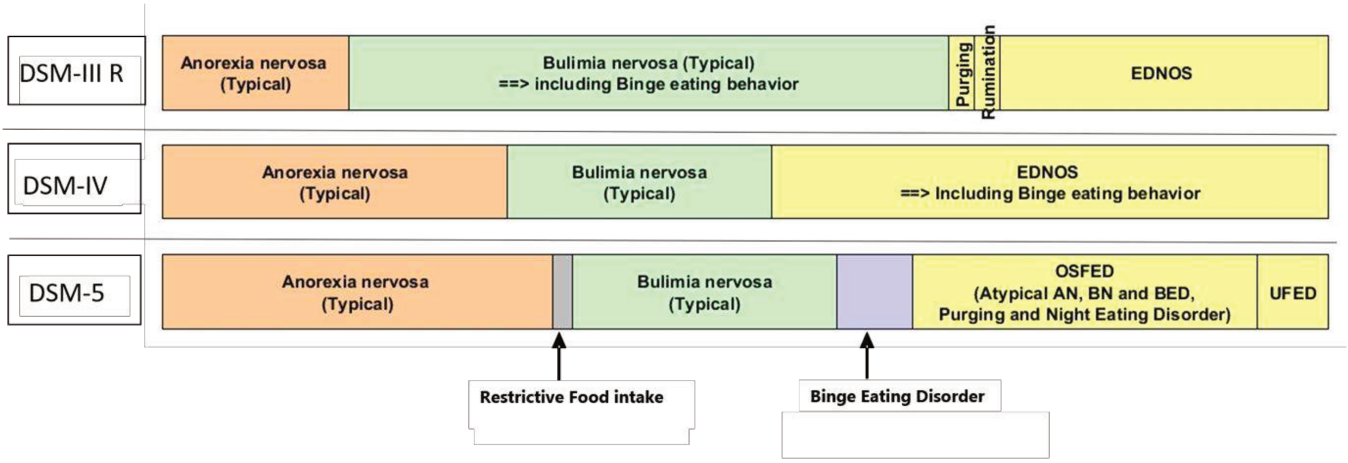


Figure 1 : Evolution de la distribution des principales formes de TCA au cours de l'évolution de la classification DSM.
La proportion visuelle n'est qu'indicative.

DSM : Manuel diagnostique et statistique des troubles mentaux ; EDNOS, eating disorders not otherwise specified ; NES, night eating syndrome ; OSFED, other specified feeding or eating disorders ; UFED, unspecified feeding or eating disorders.

Quant à la boulimie, Gull l'a décrite comme « des périodes d'appétit particulièrement vorace entre des périodes de renoncement à la nourriture » (7).

Au XXème, Gilles De La Tourette associe pour la première fois l'anorexie mentale à la notion de troubles de la perception du corps et de l'appétit et renforce ainsi la théorie de l'origine psychique de cette pathologie. Le symposium de Göttingen offrira la première conception psychopathologique de l'anorexie avec l'élaboration d'une définition. (8).

La description des TCA (anorexie et boulimie) a donc fortement évolué au cours du temps notamment avec le contexte social et elle est désormais très éloignée des conceptions initiales. L'élaboration au XXème siècle de définitions cliniques a permis une clarification et une standardisation des différentes formes de TCA permettant la création de nosographies.

2) Classifications des TCA

Les TCA ont été répertoriés pour la première fois dans la troisième édition du manuel diagnostique et statistique des troubles mentaux, le DSM-III (Diagnostic and Statistical Manual of Mental Disorders). Le DSM-III, publié en 1980 par l'Association américaine de psychiatrie a permis la classification de diverses pathologies psychiatriques dont les TCA. Il a été révisé en DSM-III-R en 1987, puis une nouvelle édition, le DSM-IV a été mise en place en 1994, elle-même révisée en DSM-IV-R en 2000. Les définitions des TCA ont ainsi évolué laissant apparaitre différentes catégories que nous reprendrons dans la première publication (Figure 1). La dernière version de cette classification, le DSM-5, a été publiée, en anglais en 2013 (9). Les critères de cette classification DSM-5 sont actuellement considérés comme le « gold standard » de la recherche clinique sur les TCA.

En 1993, la CIM-10 (Classification Internationale des Maladies), classification des TCA selon l'Organisation Mondiale de la Santé (OMS) est rentrée en application.

5 questions (Oui/Non) :

1- Vous êtes vous déjà fait vomir parce que vous ne vous sentiez pas bien « l'estomac plein » ?

2- Craignez-vous d'avoir perdu le contrôle des quantités que vous mangez ?

3- Avez-vous récemment perdu plus de 6 kilos en moins de trois mois ?

4- Pensez-vous que vous êtes trop gros(se) alors que les autres vous considèrent comme trop mince ?

5- Diriez-vous que la nourriture est quelque chose qui occupe une place dominante dans votre vie ?

Figure 2 : Questionnaire SCOFF

La CIM-10 inscrit les TCA au sein des syndromes comportementaux associés à des perturbations physiologiques et à des facteurs physiques (10). Cette classification est actualisée chaque année, une nouvelle version en cours de rédaction devrait être publiée en 2019.

Un questionnaire de dépistage, le « *Sick, Control, One, Fat, Food* » (SCOFF), a été créé en 1999 pour faciliter le repérage des TCA en santé primaire (Figure 2) ; il ne permet toutefois pas, à lui seul, de poser un diagnostic. Il a été conçu sur les critères diagnostiques du DSM-IV de l'anorexie mentale et de la boulimie mais est valide également pour l'hyperphagie boulimique. Les réponses à ce questionnaire, soumises à un algorithme et combinées à l'IMC du patient, permettent de classer les patients selon 3 catégories larges de TCA: restrictive, boulimique et compulsive (11,12).

3) Caractéristiques des TCA

1. Définition selon la classification DSM-5

La classification DSM-5, la plus récente et la fréquemment utilisée, permet une définition précise des TCA.

L'**anorexie mentale typique** (AN) est définie comme une diminution de l'apport énergétique en dessous des besoins (IMC <18,5), une peur intense de grossir et / ou un comportement interférant avec le gain de poids et des troubles de la perception du poids ou de l'image corporelle (dysmorphophobie). Deux sous-catégories existent, distinguant les patients avec des frénésies alimentaires et/ou des comportements de purge (Type mixte) des patients sans ces crises (Type restrictif). L'IMC du patient détermine le degré de sévérité de l'AN.

La **restriction alimentaire ARFID** (*Avoidant/Restrictive Food Intake Disorder*) est définie par une perte de poids significative mais contrairement à l'AN, les patients ne présentent pas de dysmorphophobie ou de comportements interférant dans la prise de poids.

La **boulimie typique (BN)** est définie par le sentiment de manque de contrôle de son alimentation, par des comportements compensatoires supérieurs à une fois par

semaine pendant trois mois, une tachyphagie et une estime de soi axée sur le poids. La fréquence des crises compensatoires définit la sévérité de la pathologie.

L'hyperphagie boulimique typique BED (*Binge Eating Disorder*), définie pour la première fois dans le DSM-5, se caractérise par des épisodes récurrents d'hyperphagie boulimique ou « binge eating » supérieurs à une fois par semaine pendant trois mois, sans comportement compensateur et associés au minimum à trois des symptômes suivants :

- Tachyphagie
- Sentiment de manque de contrôle sur l'alimentation pendant les épisodes de « binge eating »
- Ingestion de grandes quantités de nourriture sans avoir physiquement faim
- Manger seul par honte de la quantité d'aliments ingérés
- Consommation d'aliments jusqu'au mal-être/ Sentiment de gêne/ dégout

La sévérité de l'hyperphagie est définie par le nombre de crises de binge-eating.

Par ailleurs, les formes atypiques de ces TCA sont répertoriées dans le DSM-5 sous le nom **OSFED : *Other Specified Feeding or Eating Disorder***. Cette autre catégorie représente les TCA dont les symptômes cliniques ne correspondent pas à l'intégralité des critères diagnostiques de l'AN, BN, BED et ARFID ; elle regroupe également les comportements de purge, les PICA (ingestion de substances non comestibles) et les syndromes d'hyperphagies nocturnes (Night Eating Syndrome).

Enfin, tous les autres troubles alimentaires non inclus dans les catégories typiques et dans les OSFED sont regroupés dans une catégorie résiduelle du DSM-5 : **UFED (*Unspecified Feeding or Eating Disorder*)**.

Ces classifications sont de réelles avancées pour la standardisation des études sur les TCA et particulièrement pour l'analyse de leur prévalence. Néanmoins, la validité et l'exactitude des diagnostics établis par ces classifications peuvent être source de discussions car les critères diagnostiques sont généralement définis par un consensus d'experts et non sur des preuves empiriques (13). Ces modèles de classification favorisent donc une approche catégorique considérant les TCA comme des entités claires et distinctes, alors qu'une approche dimensionnelle serait probablement plus appropriée à la diversité des tableaux cliniques et au changement fréquent de formes de TCA des patients (14). Ainsi, l'équipe de Fairburn préconise une approche trans-

diagnostic considérant tous les TCA comme une seule catégorie dans laquelle les dimensions symptomatiques diffèrent (15,16).

Outre les critères diagnostiques du DSM-5, il est toujours souhaitable de recueillir des éléments complémentaires permettant d'affiner le phénotypage des patients ; les questionnaires utilisés dans cette perspective sont par exemple l'EDI-2 et l'EAT-26 (17,18).

2. Epidémiologie

La multitude de classifications et leur évolution au cours du temps ont rendu complexe la comparaison des études de prévalence des TCA. De plus, les outils d'évaluation des TCA (EDI-2, SCOFF, SCID, CIDI) et la population d'étude (âge, sexe, continent) ne sont pas standardisés au sein de ces études. Une étude européenne récente indique une prévalence de 0,48% pour AN, de 0,51% pour BN et de 1,12% pour BED (19). Ces valeurs sont confortées par une étude américaine dont les résultats sont respectivement de 0,6%, de 1% et de 1,2% (20). Il n'existait pas jusqu'à notre première étude de publication recensant de façon exhaustive les données de prévalence des TCA et leur évolution en fonction du temps.

Par ailleurs, les études épidémiologiques longitudinales de cohortes de patients souffrant de TCA sont encore limitées et principalement concentrées sur l'anorexie mentale, avec des modalités de prise en charge très variables. Il est donc difficile de préciser l'histoire naturelle des TCA.

3. Age de survenue des TCA

De nombreuses études ont montré que certaines périodes de la vie sont plus propices à l'apparition des TCA. Classiquement, l'anorexie et la boulimie apparaissent fréquemment lors de l'adolescence ou chez le jeune adulte ; les formes inaugurales après 40 ans sont exceptionnelles. Les troubles compulsifs peuvent survenir à tout âge mais plus particulièrement chez l'adulte jeune. En 2007, selon les critères diagnostiques du DSM-IV, Hudson a estimé l'âge d'apparition des troubles du

comportement alimentaire à : 18,9 ans pour l'AN, 19,7 ans pour la BN, 25,4 ans pour les BED et 22,4 ans pour l'ensemble des TCA (20). En 2013, Micali et al. ont mis en évidence un pic de diagnostic d'AN chez les 10-14 ans alors que les diagnostics de BN atteignent leur sommet entre 15 et 19 ans (21). L'étude de Preti dans six pays européens retrouve des données similaires (19).

Selon une étude récente qui considère comme précoce l'apparition d'une AN avant 22 ans, 75,3% des AN apparaissent alors précocement (moyenne= 16,2 ans ± 2,6) et seulement 24,7% apparaissent tardivement (moyenne= 23,6 ans ± 7,8). Parmi les patients BN, en considérant une apparition comme précoce avant 24 ans, 83,3% avaient une apparition précoce avec une moyenne d'âge de 16,7 ans (± 2,7) et 16,7% avec une apparition tardive avec une moyenne de 25,3 ans (± 7,9) (22). Une seule étude de 2016 a souligné l'apparition plus tardive des TCA chez les femmes que chez les hommes (14 *vs* 13 ans) (23).

4. Sexe ratio

La prévalence des TCA est plus élevée chez les femmes que chez les hommes (24–26). Toutefois, ce résultat doit être nuancé en fonction du type de TCA et de la période de l'étude, car on observe une évolution du sexe-ratio des différentes formes de TCA dans le temps. En effet, en 2007, l'équipe de Hudson a signalé un sexe-ratio (hommes/femmes) de 0,3, 0,3 et 0,6 respectivement pour AN, BN et BED (20); toujours aux États-Unis, en 2011, une proportion d'hommes plus élevée dans l'AN et la BN a été notée avec un sexe-ratio de 1 et 1,6 respectivement (27). Cette même étude relate cependant une diminution du sex-ratio des BED à 0,3 (27).

Cette proportion plus faible d'hommes souffrant de BED typique pourrait s'expliquer par la prédisposition plus importante des hommes à développer une hyperphagie atypique. Au contraire, les femmes développent plus souvent une hyperphagie typique probablement liée en partie à la plus grande gravité et fréquence des troubles de l'humeur et de l'anxiété (28,29). D'autre part, la pression sociale grandissante et l'explosion de la médiatisation de la minceur augmentent les préoccupations et insatisfactions corporelles des femmes (30) d'où une diminution de l'estime de soi (31,32), facteur de risque avéré de TCA (33). Cette pression sociale, exercée de plus

en plus sur les hommes avec un culte du corps musclé prôné dans les médias, expliquerait l'augmentation du sexe-ratio dans l'AN et BN (34,35).

Les TCA sont donc des pathologies existantes depuis l'antiquité mais dont les formes ont largement évolué avec le temps et avec l'acquisition de nouvelles connaissances. Les études suggèrent une prévalence importante dans la population générale avec une prédominance féminine. Toutefois, la masse de données disponibles et les différences de méthodologie au fil du temps justifiaient de réaliser une synthèse des études de prévalence, qui fait l'objet du premier article de cette thèse. Afin de mieux comprendre ces pathologies, il est essentiel de mieux appréhender les mécanismes de régulation du comportement alimentaire, qui seront rappelés dans la partie suivante.

II/ La régulation du comportement alimentaire

Différents mécanismes d'homéostasie énergétique permettent de favoriser une stabilité entre la quantité d'énergie stockée dans les organes (tissus adipeux, foie), la quantité de nutriments ingérés et les besoins énergétiques (36). Cet équilibre passe par l'implication du système nerveux central (SNC) qui permet l'intégration et le traitement de signaux de faim et satiété.

Le SNC est composé de différents centres dont la structure primaire de l'hypothalamus (Arc), les structures secondaires de l'hypothalamus (VMN, DMN, PVN et LHA) et des centres extra-hypothalamiques (NTS, ATV, NAcc), décrits plus bas. Ces centres sont le siège de récepteurs capables notamment de percevoir les états de déplétion et de réplétion énergétique de l'organisme. Le SNC a donc pour rôle de recevoir les informations des organes impliqués dans la modulation de la prise alimentaire (PA), de les intégrer et ainsi de moduler la PA.

1) Centres de régulation de la prise alimentaire : le système nerveux central (SNC)

Plusieurs structures du SNC interviennent dans la régulation du comportement alimentaire et en particulier l'hypothalamus.

L'hypothalamus est une structure de la partie ventrale du diencéphale, organisée en plusieurs noyaux agissant en synergie : le noyau arqué (ARC), le noyau paraventriculaire (PVN), noyau ventromédian/dorsomédian (VMN/DMN) et l'aire hypothalamique latérale (LHA). Dès les années 1940, des études sur des lésions de l'hypothalamus ont noté une modification de la prise alimentaire soulignant son rôle fonctionnel dans la régulation du comportement alimentaire (37,38). Cette modification du comportement dépend de la zone altérée ou détruite. Ainsi, chez les animaux la destruction des neurones du VMN induit une augmentation du poids corporel contrairement à l'ablation de LHA qui conduit à une diminution de la prise alimentaire (39,40).

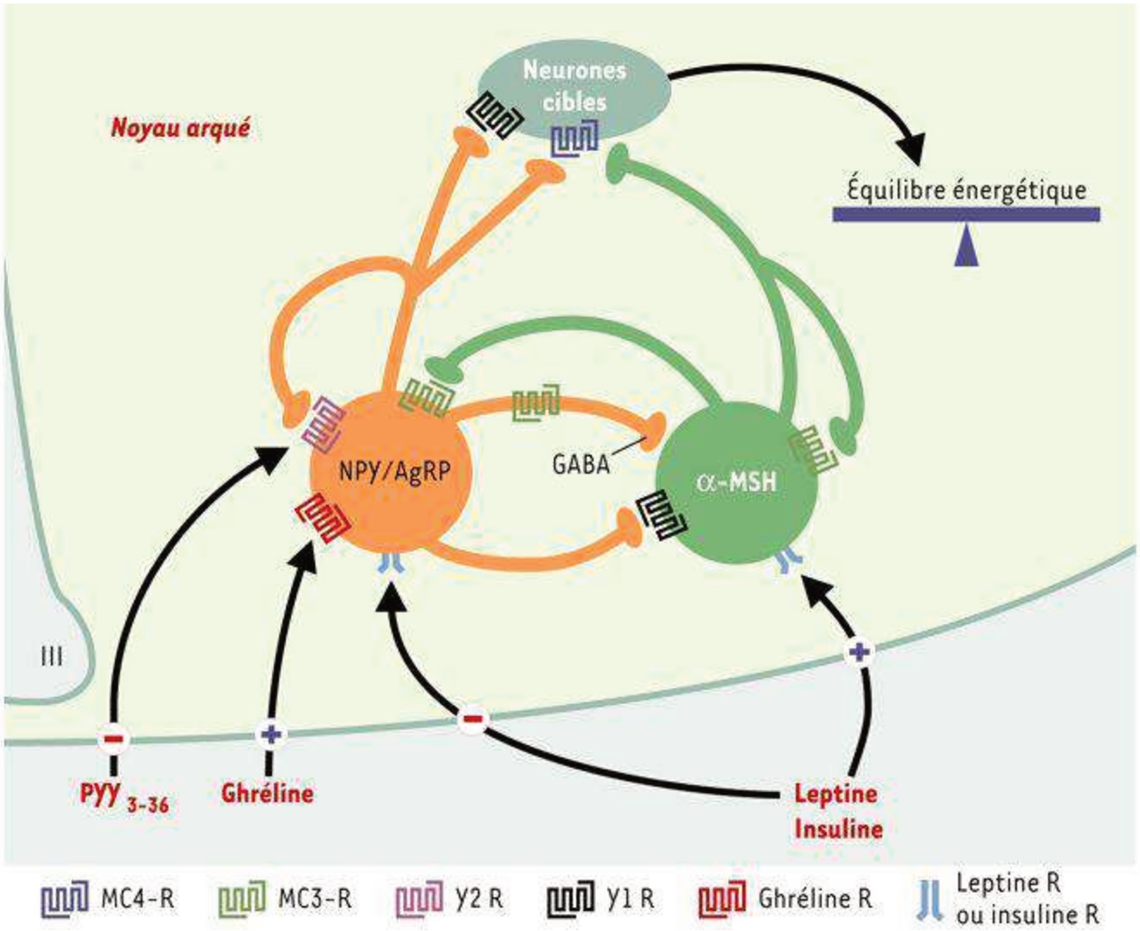


Figure 3 : Connections des deux populations neuronales de l'Arc

Extrait de : Le peptide YY3-36, une nouvelle arme thérapeutique contre l'obésité? [Jégou, 2013]

1. Structure primaire de l'hypothalamus : Noyau Arqué

Le **noyau arqué (Arc)** est le lieu essentiel de la régulation du comportement alimentaire du fait de sa localisation qui permet l'intégration primaire des signaux périphériques de faim et de satiété. En effet, l'Arc est situé entre le 3e ventricule et l'éminence médiane, zone du cerveau dépourvue de barrière hémato-encéphalique, la rendant perméable aux signaux périphériques (41,42). Par ailleurs, il est composé de deux populations neuronales bien distinctes (Figure 3) :

- **Les neurones à NPY/ AgRP** (neuropeptide Y/ Agouti-related peptide): activateurs de la prise alimentaire
- **Les neurones à POMC/CART** (Pro-opiomélanocortine/ cocain and amphetamine-related transcript) : inhibiteurs la prise alimentaire

Ces neurones, de par leur localisation et leurs multiples connexions avec les aires cérébrales extra-hypothalamiques (Amygdale, noyau accumbens…), permettent une interaction majeure entre le système neuro-peptidergique central et la régulation périphérique (43,44).

Le contrôle central de l'homéostasie énergétique dépend donc de la capacité de ces neurones à détecter et à réagir aux modifications des réserves périphériques d'énergie. Ces populations neuronales interagissent entre elles de façon **antagoniste** et transmettent leurs messages aux autres régions de l'hypothalamus (45).

1/ Les neurones POMC/CART

Les neurones POMC/CART, précurseurs de l'α-Melanocyte Stimulating Hormone (α-MSH), hormone anorexigène, permettent l'activation des récepteurs à la mélanocortine (MC-R). Ces récepteurs, de la famille des récepteurs à sept domaines transmembranaires couplés aux protéines G, sont principalement exprimés dans l'hypothalamus (MC3-R et MC4-R) mais également dans la peau (MC1-R), la glande surrénale (MC2- R) et de façon plus ubiquitaire (MC5-R) (46). Une déficience en POMC provoque le développement d'une obésité et de comportements d'hyperphagie chez les souris et une absence de CART induit l'augmentation du poids corporel sans

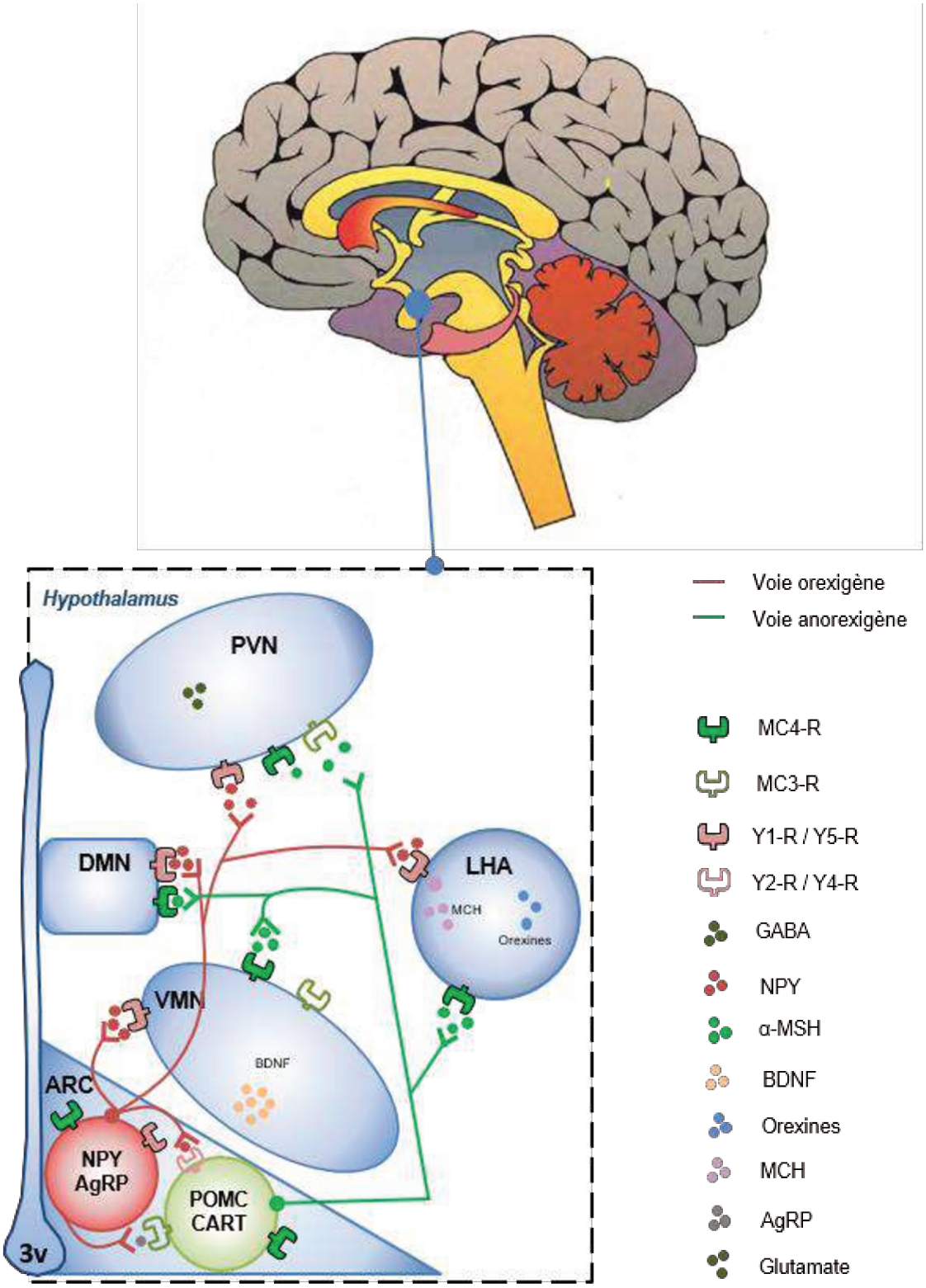


Figure 4 : Régulation de la prise alimentaire au niveau central

1/ **3** : Voies neuronales anorexigènes (vert) et orexigènes (rouge) du noyau arqué et ses multiples connections avec les structures secondaires de l'hypothalamus

ARC : noyau arqué ; VMN : noyau ventromédian ; DMN : noyau dorsomédian ; LHA : aire hypothalamique latérale ; PVN : noyau paraventriculaire ; BDNF : Brain-Derived Neurotrophic Factor ; MCH: Melanin concentrating hormone; AgRP: agouti-related protein

Adaptée de la thèse de Jonathan Breton

modification de la prise alimentaire soulignant ainsi l'implication anorexigène des neurones POMC/CART dans l'homéostasie énergétique (47,48).

Par ailleurs, l'inactivation du récepteur MC4 provoque l'apparition d'un phénotype obèse chez la souris associé à une hyperphagie, une hyper-insulinémie et une hyperglycémie (49,50). Les neurones POMC/CART, par le biais de la sécrétion d'α-MSH et par l'activation des récepteurs MC4, jouent un rôle clé dans la régulation du comportement alimentaire en induisant des comportements anorexigènes.

2/ Les neurones NPY/AgRP

Contrairement à la population neuronale POMC/CART, l'ablation des neurones NPY/AgRP entraine, chez la souris, un amaigrissement rapide traduisant le rôle orexigène de ces neurones (51). Par ailleurs, chez la souris, l'augmentation de la prise alimentaire induite par l'injection de NPY ou la surexpression de NPY (par l'injection d'un virus) dans l'hypothalamus dorso-médian confirme le rôle orexigène de ces neurones (52–54).

L'expression du récepteur Y par le NPY permet l'activation de ces neurones. Six récepteurs différents ont été identifiés, les isoformes Y1 et Y5 sont les plus impliqués dans l'effet orexigène, alors que d'autres récepteurs comme Y2 et Y4 participeraient à un rétrocontrôle négatif de la libération de NPY. La génération de souris déficientes aux récepteurs Y1 met en évidence une diminution de la prise alimentaire après une injection de NPY, confirmant le rôle prédominant de ces récepteurs dans la transduction des signaux des neurones NPY/AgRP (55). Les neurones NPY/AgRP ont également la capacité d'induire l'inhibition des neurones POMC/CART par la sécrétion de NPY et de l'acide gamma-amino butyrique (GABA) mais aussi par compétition de l'AgRP sur les MC4-R des neurones POMC/CART(56,57).

L'Arc est donc la structure primaire de l'intégration des signaux de faim et satiété ; il projette les informations sur le statut énergétique de l'organisme par le biais des structures secondaires de l'hypothalamus (Figure 4).

2. Structures secondaires de l'hypothalamus

1/ Noyau ventro-médian (VMN)/ dorso-médian (DMN)

Le VMN est considéré comme un centre de satiété, des lésions du VMN entraînant une hyperphagie et une obésité (39,58). L'expression des récepteurs MC3 et MC4 dans le VMN évoque des connexions avec l'Arc. En effet, une destruction des afférences entre Arc et VMN induit une diminution de α-MSH dans le VMN soulignant l'importance des connections entre Arc et structures secondaires (59). Réciproquement, les neurones du VMN innervent en partie les neurones à POMC de l'Arc mais de façon moindre lors d'un jeûne entrainant ainsi une diminution de la sécrétion d'α-MSH (60).

Le VMN se caractérise également par une forte expression du récepteur Y1 le rendant particulièrement sensible au NPY, suggérant une connexion avec les neurones NPY/AgRP (61,62). Par ailleurs, VMN est composé de neurones au facteur neurotrophique BDNF (63), qui seraient contrôlés par la signalisation des récepteurs MC4 (64).

De même, des lésions du DMN induisent une hyperphagie et obésité. Le DMN exprime les récepteurs MC3 et MC4 et reçoit des projections des neurones POMC/CART et NPY/AgRP provenant de l'Arc (65,66). Le DMN contient également des neurones à galanine (67).

La destruction de l'ARC entraine une diminution significative de NPY au niveau des VMN et DMN. Ainsi, VMN et DMN sont des structures secondaires de l'hypothalamus intégrant les signaux de l'Arc et les projetant vers le PVN et LHA (68).

2/ Noyau paraventriculaire (PVN)

Le noyau paraventriculaire (PVN) est un centre intégrateur secondaire situé de chaque côté du 3ème ventricule. Il reçoit les projections de l'ARC, du VMN, du DMN et de LHA mais également du noyau du tractus solitaire (NTS) informant du statut énergétique de l'organisme. Le PVN envoie des informations à l'hypophyse, au tronc cérébral et à la moelle épinière. Des lésions du PVN peuvent conduire à une suralimentation et à l'obésité (associées à une atténuation des effets satiétogènes de

la cholécystokinine, CCK) démontrant ainsi son implication dans la régulation du comportement alimentaire (69,70). Le PVN intervient également *via* ses populations neuronales sécrétant la corticolibérine (CRH), la vasopressine, l'hormone thyréotrope (TRH) et l'ocytocine. Ces neuropeptides sont libérés dans le sang au niveau de la neurohypophyse. Ils jouent un rôle important dans la régulation des taux de glucocorticoïdes et d'hormones thyroïdiennes, dans la contraction utérine, la lactation et la balance hydrique (71).

La présence importante des récepteurs MC3 et MC4 dans le PVN couplée aux nombreuses projections de l'Arc (65) permettent l'intégration des signaux des mélanocortines et ainsi la régulation de la prise alimentaire. Une réalimentation active chez des rats soumis à un jeûne prolongé conduit à une signalisation accrue des mélanocortines associée à l'activation des neurones du PVN et du DMN (72,73). Une destruction des afférences entre l'Arc et PVN conduit à une diminution significative de l'α-MSH dans PVN évoquant la présence de connexions entre Arc et PVN (59).

De plus, NPY, par le biais des récepteurs Y1 et Y5 du PVN, influence la prise alimentaire. En effet, chez le murin, l'ablation spécifique des récepteurs Y1 et Y5 du PVN conduit à une réduction significative de la prise alimentaire (74). Ainsi, le PVN par les récepteurs Y1/Y5 a un rôle primordial dans la transduction des signaux orexigènes au niveau de l'hypothalamus.

3/ Aire hypothalamique latérale (LHA)

Des lésions de LHA induisent un phénotype hypophagique chez les animaux, démontrant son rôle central dans la stimulation de la prise alimentaire (75,76). Le LHA contient deux populations neuronales : les neurones à orexines et à *melanin-concentring hormone* (MCH), qui modulent l'appétit et le sommeil. Des études sur des souris KO pour les orexines ont montré l'apparition de narcolepsie (77,78) et de phénotypes hypophages (79). Au contraire, l'injection intracérébroventriculaire de MCH augmente la prise alimentaire (80). La présence de récepteurs Y5 ainsi que de récepteurs MC4 dans LHA témoigne des projections de mélanocortines et de NPY provenant de l'Arc mais également du VMN et du DMN (81).

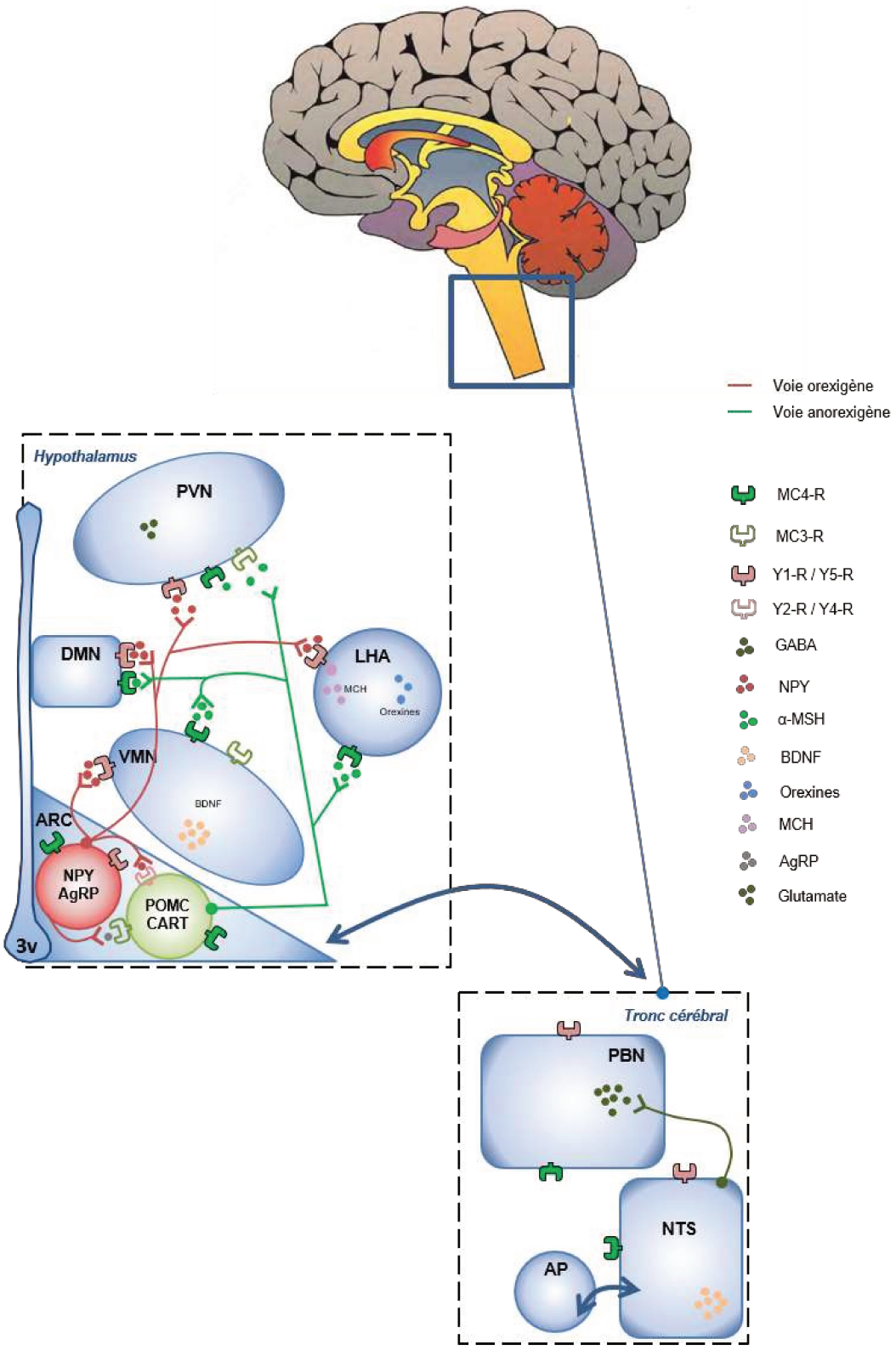


Figure 5 : Régulation de la prise alimentaire au niveau central

2/3 : Communication centrale entre l'hypothalamus et le tronc cérébral

ARC : noyau arqué ; VMN : noyau ventromédian ; DMN : noyau dorsomédian ; LHA : aire hypothalamique latérale ; PVN : noyau paraventriculaire ; NTS : noyau du tractus solitaire ; AP : Area postrema ; PBN : noyau parabrachial ; BDNF : Brain-Derived Neurotrophic Factor; MCH: Melanin concentrating hormone; AgRP: agouti-related protein

Adaptée de la thèse de Jonathan Breton

3. Centres extra-hypothalamiques

L'hypothalamus joue donc un rôle crucial dans le maintien de l'homéostasie énergétique mais d'autres centres extra-hypothalamiques (Figure 5 et Figure 6) interviennent dans la régulation du comportement alimentaire. Ces centres présentés sont le noyau du tractus solitaure (NTS), l'area postrema (AP), noyau parabrachial (PBN), l'aire tegmentale ventrale (ATV), le noyau accumbens (Nacc) et l'amygdale.

1/ Noyau du tractus solitaire (NTS)

Le noyau du tractus solitaire (NTS) fait partie du complexe vagal dorsal qui est un centre intégrateur majeur du système nerveux autonome (Figure 5), tout comme le noyau moteur dorsal du nerf vague (DMX) et l'area postrema (AP). Grâce notamment à la présence de récepteurs aux hormones périphériques (insuline, leptine…), le NTS permet principalement l'intégration nerveuse des projections des fibres viscérosensibles et gustatives par le nerf vague, informant le système central du statut énergétique de l'organisme (82,83). Le NTS constitue également le premier relai du système nerveux central en recevant les projections de l'hypothalamus (ARC, LHA, PVN). L'intégration de ces signaux est notamment possible grâce aux récepteurs des neurones POMC/CART présents dans le NTS, activés par la cholécystokinine (CCK). Cette activation est indispensable pour induire l'effet satiétogène de la CCK (84). La communication entre l'hypothalamus et le NTS est également suggérée par la présence de récepteurs à NPY (85,86).

2/ Area postrema et noyau parabrachial

L'area postrema (AP) fait également partie du complexe vagal dorsal et est chemosensible. L'AP possède des connexions neuronales et vasculaires avec le NTS mais aussi des interactions avec les hormones périphériques au travers des capillaires fenestrés (87). Par ailleurs, chez le rat une lésion de l'AP entraine une augmentation de la consommation d'aliments palatables, mais aucune différence dans la consommation d'aliments standards (88). Ces résultats, parmi d'autres, suggèrent que l'AP module la détection des signaux générés par la consommation de nourriture

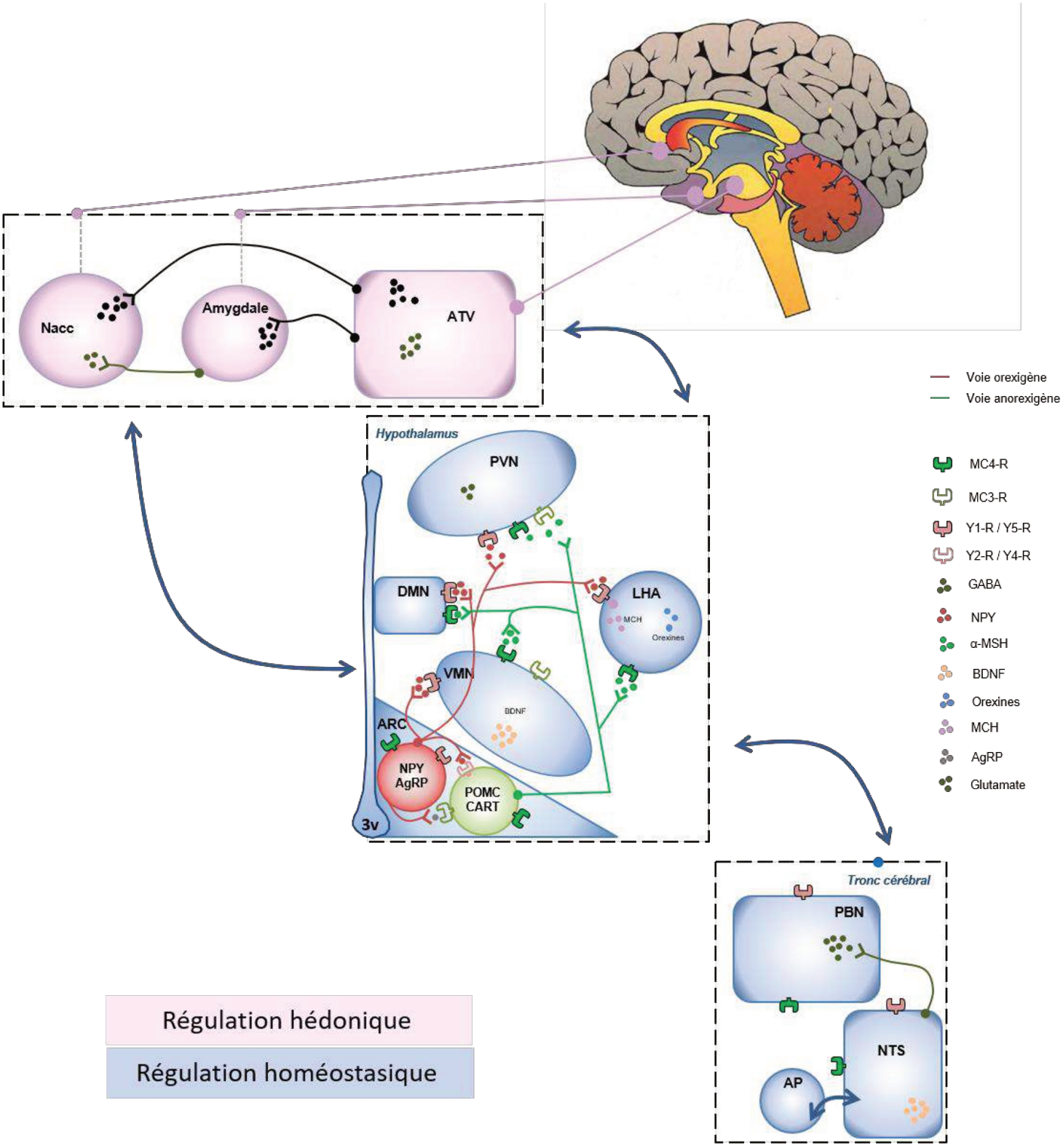


Figure 6: Régulation de la prise alimentaire au niveau central

3/3 : Communication centrale entre l'hypothalamus et le tronc cérébral et régulation hédonique de la prise alimentaire

ARC : noyau arqué ; VMN : noyau ventromédian ; DMN : noyau dorsomédian ; LHA : aire hypothalamique latérale ; PVN : noyau paraventriculaire ; NTS : noyau du tractus solitaire ; AP : Area postrema ; PBN : noyau parabrachial ; Nacc : Noyau accumbens ; ATV : Aire tegmentale Ventrale ; ; BDNF : Brain-Derived Neurotrophic Factor; MCH: Melanin concentrating hormone; AgRP: agouti-related protein

Adaptée de la thèse de Jonathan Breton

palatable et pourrait également intervenir dans la sensibilité aux signaux de satiété (86,89).

Les neurones du noyau parabrachial (PBN) reçoivent les projections des signaux satiété du complexe vagal dorsal et plus spécifiquement du NTS par le biais de fibres nerveuses glutamatergiques. De plus, PBN exprime les récepteurs MC4-R et Y1/Y5 traduisant sa connexion avec l'hypothalamus et plus spécifiquement avec l'Arc (90). Chez le rat rassasié et chez des rats en restriction alimentaire, l'administration d'AgRP dans le PBN augmente la prise alimentaire grâce notamment à la présence des récepteurs Y1 et Y2 (91).

Manger est avant tout un processus biophysiologique mais le plaisir et l'hédonisme occupent une place importante. Le tronc cérébral participe partiellement à la régulation hédonique de la prise alimentaire en jouant un rôle dans les préférences alimentaires. Néanmoins, la régulation hédonique de la prise alimentaire est principalement gérée par le noyau accumbens, l'amygdale et l'aire tegmentale ventrale.

3/ Régulation hédonique : aire tegmentale ventrale, noyau accumbens et amygdale

1. Aire tegmentale ventrale (ATV)

L'aire tegmentale ventrale (ATV) innerve diverses structures telles que le noyau accumbens, l'amygdale, l'hippocampe et le cortex préfrontal (92) et joue un rôle important dans la composante hédonique de la régulation du comportement alimentaire (45). ATV est composée en grande partie de neurones dopaminergiques qui, dans les conditions physiologique, sont régulés par l'équilibre entre les voies GABA et glutamatergique (93,94). L'odeur ou/et la vue agréables d'un aliment activent ATV contrairement aux aliments non palatables (57). Un déficit en dopamine induit donc une diminution de l'activation des circuits de récompense et engendre une alimentation pathologique (95).

2. Noyau accumbens

Le **noyau accumbens (NAcc)** est impliqué dans la régulation hédonique de la prise alimentaire et dans le contrôle de l'homéostasie énergétique (96). En effet, Le NAcc reçoit des afférences du NTS relayant des informations issues du tractus intestinal, ainsi que des informations liées au goût, à la texture et à la palatabilité de la nourriture (96,97). L'inhibition fonctionnelle des neurones du NAcc induit une hyperphagie importante chez des rats rassasiés associée à une stimulation des neurones de LHA. L'activité du Nacc et de la LHA seraient donc étroitement liées (98).

3. Amygdale

L'amygdale contient trois noyaux principaux qui permettent la réception des informations provenant de tous les stimuli sensoriels et transmet ces informations au NTS. Ainsi, l'amygdale est associée au circuit hédonique de la prise alimentaire en intervenant plus spécifiquement dans la régulation des réactions émotionnelles conditionnées (telles que la peur et l'anxiété). Chez l'homme, la stimulation électrique de l'amygdale provoque des douleurs viscérales, des sensations de peur, une agressivité accrue ainsi que des sentiments de culpabilité. Les afférences de l'amygdale proviennent de l'hypothalamus mais également des zones extra-thalamiques telles que le tronc cérébral ou l'hippocampe. Par ailleurs, les principales efférences de l'amygdale projettent *via* une transmission principalement GABAergic des informations vers le tronc cérébral et le thalamus. L'amygdale participe également activement au système dopaminergique mésolimbique (99).

Grâce à des réseaux neuronaux complexes, les différents centres hypothalamiques et extra-hypothalamiques possèdent un rôle dans la régulation homéostasique et hédonique de la prise alimentaire. Parmi ces noyaux, le noyau arqué joue un rôle primaire dans l'intégration des signaux périphériques et établit des connections avec la majorité des autres noyaux hypothalamiques. Après avoir étudié les centres d'intégration, il est important d'appréhender la mise en place des mécanismes de régulation de la prise alimentaire au cours d'un repas.

2) Mise en place des mécanismes de régulation au cours d'un repas :

Bien que la dépense énergétique soit continue, la prise alimentaire chez l'homme est intermittente, ce qui nécessite l'intégration de plusieurs signaux neurobiologiques régulant l'homéostasie énergétique et les différents mécanismes comportementaux. L'homéostasie énergétique suit le rythme circadien et les mécanismes comportementaux incluant notamment le plaisir et l'envie sont influencés par des facteurs sociaux et culturels (100). Toute prise alimentaire se décompose en trois phases : phase céphalique, phase gastrique-intestinale, phase post-prandiale (Figure 7) (101).

1. Phase céphalique

La phase céphalique, déclenchée à la pensée d'un repas, permet une régulation physiologique anticipée qui conditionne la consommation des aliments par l'organisme et l'augmentation de leur efficacité nutritionnelle (102,103). Des stimuli visuels et olfactifs induisent ainsi une augmentation de la salivation, la production de certaines hormones et une diminution de la glycémie (Figure 9).

Les stimuli sensoriels olfactifs et visuels sont intégrés par le SNC (cortex visuel/ bulbes olfactifs) et interviennent aussi au niveau de la cavité oropharyngée activant les sécrétions des glandes salivaires (104,105). Ces sécrétions peuvent alors lors d'un rétrocontrôle par les fibres nerveuses afférentes, activer des récepteurs céphaliques. La consommation d'un repas les yeux bandés entraine une diminution significative de la prise alimentaire (plus de 20%) en modulant la phase céphalique (106).

La ghréline est la seule hormone orexigène connue à ce jour et apparait comme un facteur clé dans la régulation de plusieurs fonctions essentielles telles que la prise alimentaire, le métabolisme ou la croissance. Elle est notamment produite en réponse aux stimuli sensoriels par stimulation vagale. Bien que cette hormone soit synthétisée dans de nombreux tissus périphériques tels que le pancréas, les poumons (107), elle est principalement produite dans l'estomac sous la forme de préproghréline inactive.

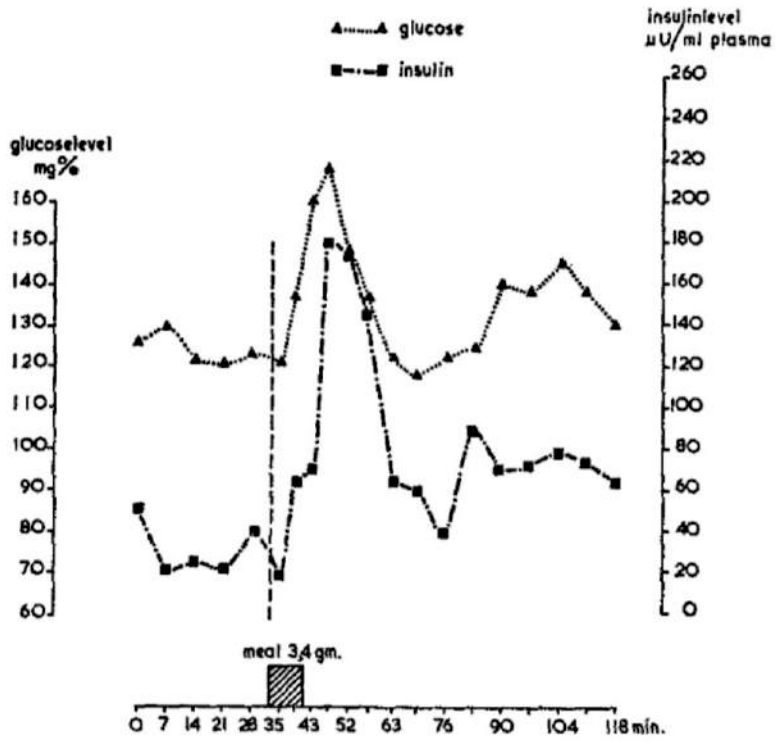


Figure 7 : Modifications des concentrations en glucose et insuline lors de la phase céphalique.

Extrait de : Plasma insulin content in relation to blood glucose level and meal pattern in the normal and hypothalamic hyperphagic rat [Steffens, 1970]

Deux hormones principales sont issues du clivage protéolytique de ce précurseur : l'acyl-ghréline (AG) et la des-acyl-ghréline (DAG). L'acylation de la DAG en AG nécessite l'enzyme ghréline O-acyltransférase (GOAT) (108,109). Bien que le rapport exact entre AG et DAG varie en fonction de l'état métabolique, la majorité de la ghréline circule sous la forme de DAG (110,111). En réponse aux stimuli, le taux plasmatique de ghréline augmente immédiatement avant chaque repas et retrouve son niveau basal 1h après la prise alimentaire suggérant son rôle important dans l'initiation des repas (112). **Au niveau périphérique**, l'AG et la DAG agissent directement sur les cellules des îlots pancréatiques pour réguler la sécrétion d'insuline (113,114). L'AG

possède également une activité au **niveau central** (110) et participe ainsi à la régulation de la prise alimentaire et du poids corporel (115–117). En effet, des récepteurs à la ghréline ont été mis en évidence dans l'ARC, le VMN, LHA et l'ATV (118,119). La DAG peut agir comme inhibiteur de l'AG en limitant l'augmentation de l'activité neuronale induite par l'AG dans le noyau arqué (120–122). Contrairement à l'AG, l'action centrale de la DAG reste mal définie. Néanmoins, des études ont souligné l'implication de la DAG dans la stimulation de la sécrétion d'insuline et dans l'amélioration de la glycémie postprandiale (113,123). L'acylation de la ghréline peut être modulée par le régime alimentaire (124), notamment par un apport en lipides; une consommation élevée d'acides gras à chaîne moyenne augmente le taux d'AG (125).

Une baisse glycémique résulte de ces différents stimuli sensoriels et des réactions hormonales décrites ci-dessus . Une étude chez l'homme estime que tous les repas sont précédés d'une baisse de 6 à 8% de la glycémie, commençant 5 à 6 min avant le début du repas (Figure 7) (126). Selon les individus, cette baisse est très variable et dépend de la perception subjective des stimuli (127). Au niveau central, cette baisse glycémique induit la sécrétion hypothalamique de NPY.

La production d'insuline augmente avant les repas de façon anticipative grâce à la stimulation du nerf vague par des stimuli de la cavité oropharyngée (128,129). Une injection d'atropine, inhibiteur du nerf vague, supprime l'élévation de l'insuline en réponse aux stimuli externes (130,131). Produite par les cellules β du pancréas endocrine, l'insuline contribue à la régulation périphérique du métabolisme énergétique glucidique en tant qu'hormone hypoglycémiante (132). Elle passe activement la barrière hémato-encéphalique, comme en témoigne la présence de récepteurs au niveau hypothalamique mais également au niveau de l'amygdale et LHA (133–135). L'étude de souris KO pour le gène codant pour le récepteur central à l'insuline met en évidence le développement d'une hyperphagie et d'une obésité et confirme ainsi l'action satiétogène de l'insuline au niveau central (136,137).

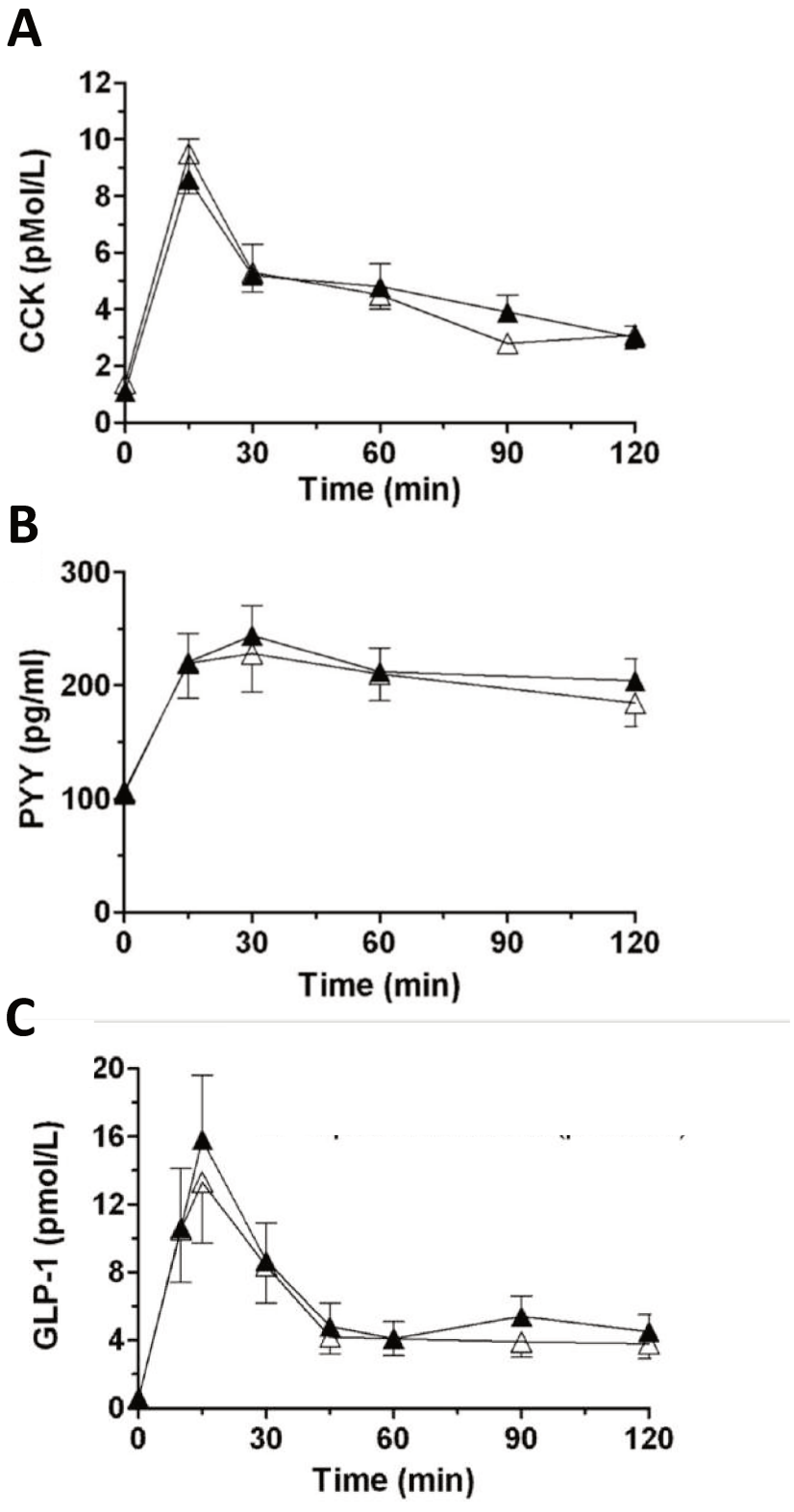


Figure 8 : : Cinétiques de sécrétion des principales hormones gastro-intestinales anorexigènes suite à la prise d'un repas chez l'Homme.

Extrait de : The role of the gut sweet taste receptor in regulating GLP-1, PYY, and CCK release in humans [A. C. Gerspach, 2011]

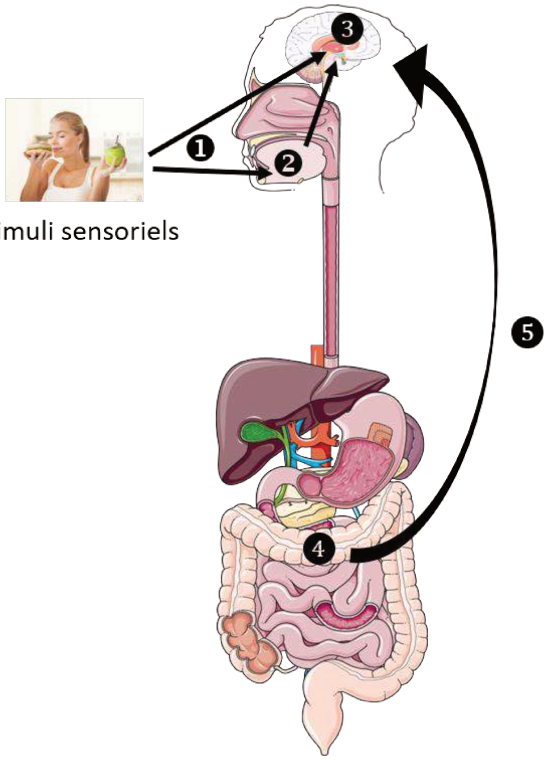
CCK= cholécystokinine; PYY= peptide tyrosine-tyrosine; GLP-1= glucagon-like peptide-1

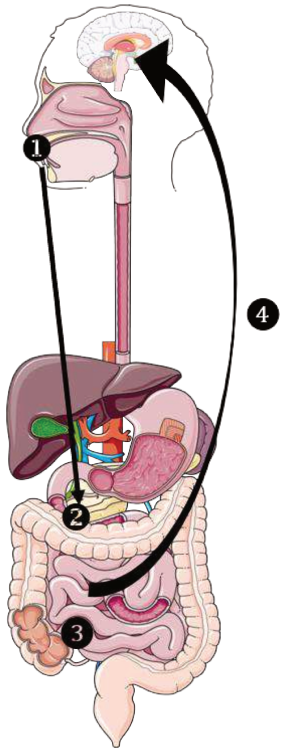
2. Phase gastrique-intestinale

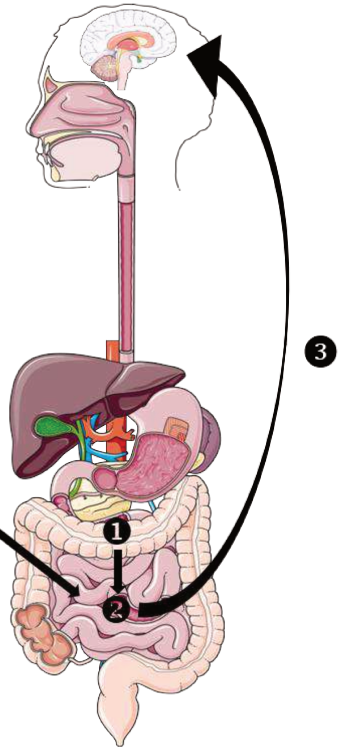
La phase gastrique fait suite à la phase céphalique (Figure 9) ; elle survient avec l'arrivée des aliments dans l'estomac et persiste jusqu'à 3 h. L'ingestion d'aliments induit l'activation de mécanorécepteurs présents le long du tractus digestif (TD) engendrant des signaux acheminés jusqu'au NTS par afférence vagale. La phase intestinale fait suite immédiatement à la phase gastrique et les deux évoluent en parallèle jusqu'à l'achèvement de la vidange gastrique, elle-même dépendante de la charge alimentaire (calories/ type de nutriments/ volume).

La présence de nutriments dans le TD conduit à la sécrétion de nombreuses hormones, dont principalement la cholécystokinine (CCK), le peptide YY (PYY) et le *glucagon-like peptide-1* (GLP-1).

La CCK est la première hormone anorexigène de la prise alimentaire mise en évidence dans la littérature scientifique (138). Des études chez le rongeur et l'homme ont mis en évidence une diminution significative de la sensation de faim, du désir de manger et une augmentation de la sensation de plénitude après injection de CCK (139). La CCK est sécrétée par les entérocytes principalement au niveau du duodénum et du jéjunum en réponse à l'ingestion de lipides, de protéines et de fibres mais très peu à l'ingestion de glucides (140–142). Le taux plasmatique de CCK atteint un pic environ 15 min après le début d'un repas (Figure 8) (143,144). Des concentrations importantes de CCK ont également été mises en évidence au niveau du SNC soulignant son rôle central (145). La CCK, en inhibant l'ouverture du pylore, possède un effet inhibiteur sur la vidange gastrique et contribue ainsi à une satiété précoce. Cette satiété s'explique également par la sécrétion de PYY grâce à l'activation des récepteurs de la CCK (146,147).







1 Activation des mécanorécepteurs de la cavité oropharyngée par des stimuli
2 Augmentation de la sécrétion salivaire
3 Intégration hypothalamique des stimuli par le nerf vague
4 ↑Ghréline ↑Insuline ↓glycémie
5 Intégration au niveau central

1 **Ingestion d'aliments**: Palatabilité, olfaction, goût
2 Production de CCK, PYY et GLP-1
3 Production d'α-MSH (Stimulée par PYY)
4 Intégration au niveau central

1 Adsorption des nutriments
2 Augmentation de la glycémie, du taux d'insuline et une diminution du taux de ghréline
3 Intégration au niveau central

Phase céphalique → Phase gastrique et intestinale → Phase de satiété

Figure 9 : Mécanismes de régulation de la prise alimentaire au cours des phases céphalique, gastrique – intestinale et post-prandiale

Le peptide YY (PYY-36) est une hormone intestinale anorexigène présentant 70% d'analogie structurelle avec le neuropeptide Y (NPY) et se fixant également sur des récepteurs Y (148) ; toutefois, son effet est inverse de celui du NPY et contribue à l'induction de la satiété. Après stimulation par la CCK mais aussi par les nutriments, PYY est sécrété par les cellules endocrines de l'épithélium intestinal principalement au niveau de l'iléon, du côlon et du rectum (149,150). Les niveaux circulants de PYY sont faibles à l'état de jeûne et augmentent en phase gastrique avec la libération de deux formes : PYY1-36 et PYY3-36 (150). La sécrétion de PYY dans la circulation sanguine augmente progressivement et atteindrait un pic 15 à 60 min après le début du repas (Figure 8) (147). Il est difficile de déterminer précisément le pic du taux de PYY car il dépend de la quantité de calories absorbées (147). PYY1-36 montre une haute affinité pour les récepteurs Y1 et Y5 tandis que PYY3-36 est un agoniste spécifique du récepteur Y2. PYY1-36 et PYY3-36 franchissent la barrière hémato-encéphalique et participent à la régulation de l'appétit et du poids. PYY3-36 agissant par l'intermédiaire des récepteurs Y2 sur les neurones à NPY dans le noyau arqué inhibe la libération de NPY et, de ce fait, diminue l'appétit et favorise la perte de poids. En effet, la perfusion de PYY3-36 chez l'homme diminue considérablement l'appétit et réduit la consommation de nourriture de 33% en 24h (151). En revanche, chez la souris, en l'absence du récepteur à NPY, PYY3-36 perd son effet anorexigène soulignant la nécessité du récepteur NPY dans l'action de PYY au niveau central. L'administration périphérique du PYY3-36 diminue l'activité neuronale au sein de l'ARC et inhibe la sécrétion de NPY (151). Sachant que l'inhibition de **l'α-MSH** est dose-dépendante des concentrations de NPY, l'activité de l'α-MSH, facteur anorexigène, est stimulée par la sécrétion de PYY lors de la phase gastrique et favorise ainsi l'arrêt du repas (152).

La **sécrétion périphérique de GLP-1** est induite par l'ingestion de nutriments stimulant les cellules L endocriniennes intestinales principalement de l'iléon distal et du côlon. Chez l'homme, une perfusion de GLP-1 induit une réduction significative de la prise alimentaire spontanée soulignant le rôle anorexigène du GLP-1 (153).

L'inhibition des récepteurs centraux à GLP-1 bloque son effet anorexigène soulignant l'implication centrale de GLP-1 dans la régulation de la prise alimentaire (154,155). GLP-1 présente des liaisons spécifiques avec le PVN, l'amygdale et le noyau thalamique antérodorsal (155). Le taux de GLP-1 libéré dans la circulation sanguine dépend notamment de la quantité de glucides ingérés (156). Une première augmentation rapide du taux de GLP-1 est notée 15-30 minutes après le début du repas, suivie d'un second pic mineur à 90-120 min (Figure 8) (157).

La phase gastrique-intestinale se caractérise donc par la libération d'hormones anorexigènes et la mise en place des mécanismes de digestion. Pendant cette phase, l'alliesthésie alimentaire se met en place et se caractérise par la diminution de la palatabilité d'un aliment avec la quantité ingérée (155) ; elle constitue le premier signal de satiété.

3. Phase post-prandiale

L'état post-prandial débute avec la phase gastrique et se poursuit jusqu'à la prochaine phase céphalique (Figure 9). La phase gastrique et intestinale a permis la description des réponses sécrétoires digestives et hormonales et la phase post-prandiale décrit quand à elle les conséquences métaboliques de la phase précédente. L'état post-prandial survient après l'ingestion d'un repas et correspond à la période durant laquelle les nutriments sont absorbés par le tube digestif et passent dans le sang. Cette phase se caractérise par une augmentation de la glycémie, des taux plasmatiques d'insuline et par une diminution des concentrations de ghréline.

Les informations nutritionnelles provenant de l'absorption intestinale sont détectées par chémodétection et par des mécanorécepteurs activés en réponse à des modifications contractiles de l'intestin ; ces signaux permettent le maintien d'une glycémie élevée. En fin de repas, une augmentation de la concentration de glucose a bien été mise en évidence dans l'hypothalamus (158). L'importance et la vitesse de l'élévation glycémique sont conditionnées par la nature même des glucides qui sont absorbés et par la composition du repas (glucides à index glycémique plus ou moins

élevé, fibres). Plus l'index glycémique de l'aliment est élevé, plus le pic glycémique post-prandial sera accru (103,159) .

Dans les conditions physiologiques, l'hyperglycémie induite par le repas stimule les cellules bêta des îlots de Langerhans du pancréas et la sécrétion d'insuline favorisant l'absorption intestinale et l'utilisation périphérique du glucose (160).

Enfin, la phase post-prandiale est généralement associée à une diminution du **taux de ghréline** débutant peu après le début du repas (112,161). Cependant, des études plus récentes ont mis en évidence une modulation du taux post-prandial de ghréline selon le type d'aliments consommés. Une étude souligne également une corrélation inverse entre les taux plasmatiques de ghréline et d'insuline (162) ; l'insuline pourrait diminuer le taux de ghréline plasmatique indépendamment du glucose (163).

4. Régulation à long terme

La densité énergétique des aliments et les signaux hormonaux à court terme ne suffisent pas au maintien de l'homéostasie énergétique (Figure 10). Certaines hormones agissent également à long terme afin de maintenir l'homéostasie énergétique (Leptine, insuline, ghréline).

La leptine est une hormone sécrétée très majoritairement par les adipocytes afin de réguler notamment l'équilibre énergétique (103,164). Cette sécrétion est proportionnelle à la masse grasse et le taux de leptine plasmatique est plus élevé chez les individus obèses et diminue significativement lors d'une perte de poids (165). Après sa sécrétion périphérique, la leptine atteint le cerveau où elle traverse la barrière hémato-encéphalique pour agir sur les récepteurs du système nerveux central et affecter notamment l'appétit et la thermogenèse. La forte expression des récepteurs à la leptine LePR au niveau de l'Arc mais aussi dans le VMN, LHA, ATV et NTS souligne son action centrale importante (166). La leptine exerce son effet anorexigène au niveau central, en inhibant les neurones orexigènes NPY/AgRP et en stimulant les neurones anorexigènes POMC/CART (166). Par ailleurs, les animaux et des enfants présentant une mutation du gène de la leptine (Ob) ou un déficit en leptine développent rapidement une hyperphagie et un phénotype obèse traduisant l'impact de la leptine sur le comportement alimentaire. L'administration de leptine chez ces enfants régule

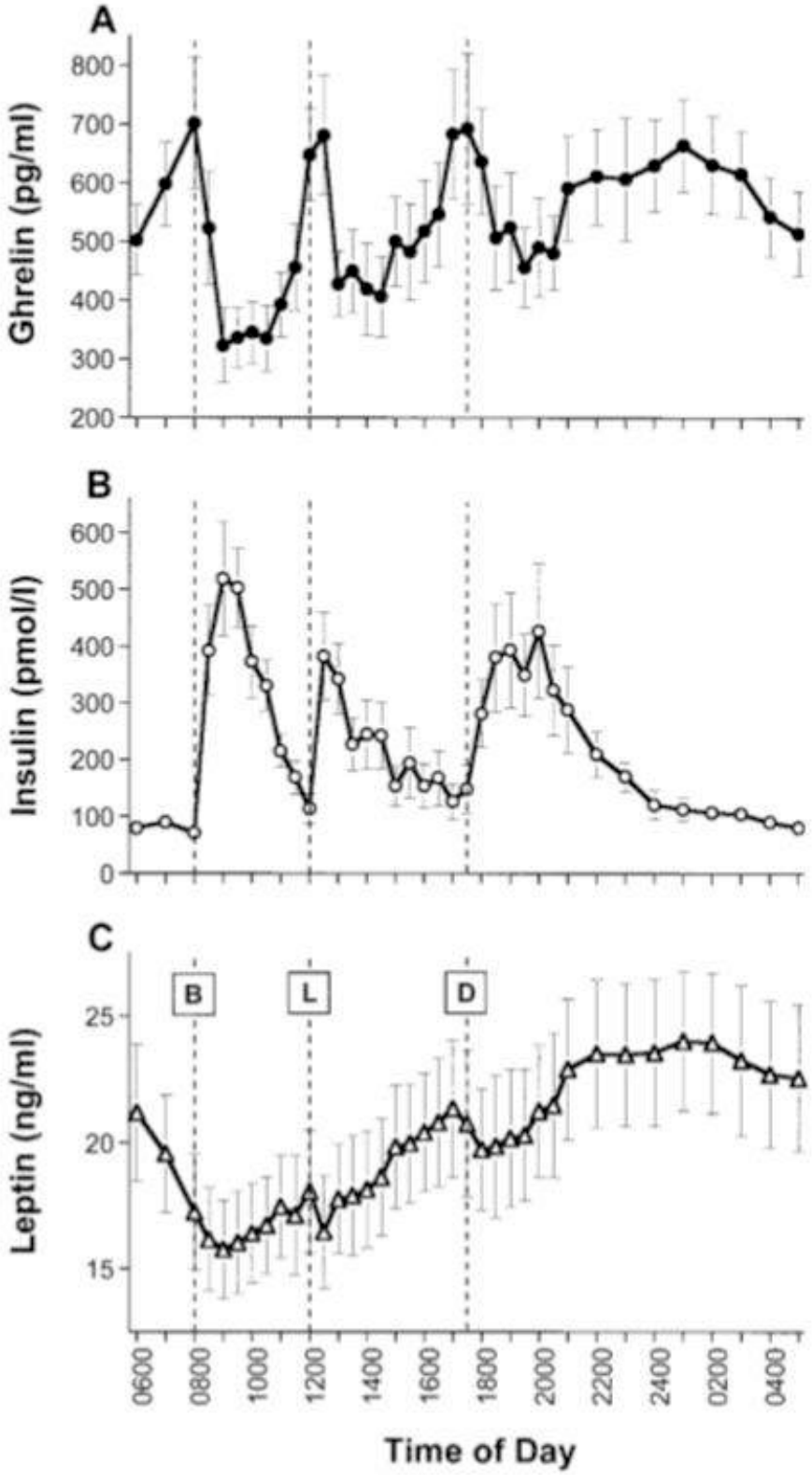


Figure 10 : Concentrations plasmatiques moyennes de ghréline (A), d'insuline (B) et de leptine (C) pendant une période de 24 heures après consommation d'un petit-déjeuner (B), déjeuner (L) et dîner (D)

le comportement alimentaire et entraine une perte de poids (167). La modulation des taux de leptine par le tissus adipeux blanc permet une régulation énergétique essentiellement à long terme. Cependant des fluctuations du taux de leptine existent au cours de la journée en fonction de l'activité physique et de l'alimentation (168).

L'insuline, tout comme la leptine, est une hormone d'adiposité et a donc un taux circulant proportionnel au tissus adipeux entrainant son action à long terme (169). La sécrétion d'insuline dans la circulation systémique est proportionnelle à la masse adipeuse mais aussi à l'apport récent en glucides et protéines.

Pour finir, outre son rôle dans l'homéostasie énergétique à court terme décrit précédemment, la ghréline peut également être considérée comme une hormone de régulation à moyen et long terme. En effet, des études ont souligné la relation entre le taux de ghréline circulant et les réserves énergétiques ainsi qu'une réponse compensatoire du taux de ghréline suite à des modifications du poids corporel (170).

Cette description des différents mécanismes de régulation de la prise alimentaire (Figure 7) a mis en évidence le rôle primordial des peptides associés. Une dérégulation peptidergique semblerait être, au moins en partie, à l'origine d'une modification du comportement alimentaire au cours des TCA.

5. Dérégulation peptidergique dans les TCA

De nombreuses études de la littérature (tableau 1) se sont intéressées à la dérégulation de ces peptides chez des patients avec TCA comparés à des volontaires sains (171,172). Chez les patients AN, une diminution des taux de leptine et GLP-1 ainsi qu'une augmentation des taux de ghréline et PYY sont observées comparés aux volontaires sains. Les patients BN présentent des taux de leptine et GLP-1 diminués *vs* des volontaires sains. Enfin, les patients BED présentent une augmentation de PYY et une diminution de la ghréline. Deux études seulement ont mesuré les taux d'α-MSH chez les TCA et présentent des résultats contradictoires. Une première étude ne montre aucune différence du taux d'α-MSH entre AN et volontaires sains (53) alors qu'une étude plus récente fait état d'une diminution du taux chez les patients AN (52).

Il est important de noter que l'évaluation de la dérégulation peptidergique chez les TCA nécessite des études complémentaires.

	AN		BN		BED	
	nombre d'études % études	Modifications	nombre d'études % études	Modifications	nombre d'études % études	Modifications
PYY	n=13 84%	↑	n=7 57%	=	n=3 66%	↑
GLP-1	n=3 66%	↓	n=3 100%	↓	n=1	=
Leptine	n=50 98%	↓	n=16 62%	↓	ns	ns
Ghréline	n=35 94%	↑	n=17 65%	=	n=8 75%	↓

Tableau 1: Tableau récapitulatif des variations des concentrations basales de différents peptides plasmatiques de la prise alimentaire entre des patients avec TCA (AN, BN et BED) et des volontaires sains.

% études: Pourcentage d'études confirmant les résultats
NS: Etudes montrant des résultats contradictoires

L'homéostasie énergétique est ainsi maintenue par des échanges permanents entre la périphérie et le système nerveux central. Les concentrations des peptides de la prise alimentaire évoluent selon le TCA et pourraient en partie expliquer les modifications du comportement alimentaire ou traduire des mécanismes d'adaptation, nous y reviendrons dans la discussion générale. La littérature scientifique suggère que des changements du microbiote pourraient engendrer cette dérégulation peptidergique mais aussi une modification de la composante immunitaire.

III/ Le microbiote intestinal

1) Définition

Chez l'homme, le **microbiote intestinal (MI)** est composé d'environ 10^{14} microorganismes commensaux (bactéries, virus, parasites) colonisant le tractus digestif (173) et constitue ainsi **le plus riche** des microbiotes humains (bouche, peau…) (173). Le MI compte plus de 99% de gènes bactériens et est constitué d'au moins 160 espèces différentes (174). Sa densité bactérienne évolue selon un gradient croissant de l'estomac au côlon (174,175). Actuellement, l'utilisation récente de techniques de biologie moléculaire étudiant l'ARN bactérien a permis de mettre en évidence que 95% des bactéries le constituant appartiennent à quatre grands phyla bactériens : Bacteroidetes, firmicutes, actinobactéries et protéobactéries (176). Parmi cette population, 99% des bactéries sont anaérobies strictes (177).

2) Origine du microbiote

La composition du MI évolue très rapidement après la naissance, influencée notamment par le mode d'accouchement. En effet, chez les nourrissons nés par césarienne, une plus faible diversité du microbiote est constatée. De la naissance à 90 jours de vie, la diversité au sein des Actinobactéries et des Bacteroidetes est significativement plus faible chez les nourrissons nés par césarienne comparés à ceux nés par voie naturelle (178). En effet, lors d'un accouchement par voie basse, le passage par le canal de naissance permet la première exposition du fœtus à une population bactérienne. La similitude entre le microbiote intestinal des nourrissons nés par voie naturelle et le microbiote vaginal de la mère prouve le contact immédiat et le transfert des microorganismes de la mère à l'enfant (179).

Par ailleurs, la colonisation bactérienne s'effectue dans un ordre bien précis. Quelques jours après la naissance, les bactéries coliformes et les streptocoques prédominent dans le microbiote. Des anaérobies strictes apparaissent un peu plus tard. L'allaitement module également le MI en engendrant une prédominance de *Bifidobacterium* (180), puis le sevrage permet principalement le développement des *Firmicutes* et *Bacteroidetes*. (181,182). A l'âge d'un an, le MI intestinal des enfants

commence à ressembler fortement à celui d'un jeune adulte pour devenir stable vers l'âge de trois ans.

3) Fonctions

La présence permanente de cette biomasse bactérienne est à l'origine de divers effets physiologiques dont la plupart sont bénéfiques pour l'hôte. Le microbiote intestinal entretient une relation symbiotique avec la muqueuse intestinale et possède des fonctions de **protection** ainsi que **des fonctions métaboliques, immunologiques et intestinales importantes**.

Le MI joue en effet un rôle important dans le **métabolisme énergétique.** Il favorise la fermentation des substrats et des résidus alimentaires non digestibles, l'assimilation des nutriments et la régulation de plusieurs voies métaboliques (absorption des acides gras, calcium…). La fermentation de certains substrats grâce au MI génèrent des acides gras à chaîne courte (AGCC : acétate, propionate, butyrate), utilisés comme substrats énergétiques endogènes (183).

Le MI joue également un rôle dans **la maturation et le développement du système immunitaire**. L'étude de souris axéniques a permis de souligner l'importance du microbiote dans le système immunitaire. En effet, chez ces souris, de nombreuses anomalies ont été constatées : hypoplasie des plaques de Peyer, diminution du nombre de lymphocytes intraépithéliaux, faible production d'immunoglobulines sériques et de cytokines (184). Une autre étude a démontré que la présence du polysaccharide A de *Bacteroides Fragilis* était nécessaire à la maturation du système immunitaire de souris axéniques (185). Le microbiote constitue un écosystème complexe dont l'implantation, dans les premières semaines de la vie semble constituer une période critique de « programmation » du système immunitaire.

Le MI joue aussi un rôle de **barrière** en intervenant sur la réponse immunitaire humorale. En effet, l'étude de souris gnotoxéniques montre que la colonisation du MI par certaines bactéries induit notamment une forte réponse en IgA (186). Le rôle immunitaire et de barrière des IgA sera détaillé dans la section « Microbiote et immunité ».

Enfin, le MI intervient dans les régulations nerveuses et la communication entre le tube digestif et le **système nerveux central (SNC).** L'intestin possède en effet son propre système nerveux, appelé système nerveux entérique, avec plus de 100 millions de neurones et de nombreux neurotransmetteurs. 90% des nerfs qui relient le tractus digestif au cerveau permettent de diriger l'information vers le cerveau et constituent ainsi une voie d'action privilégiée du microbiote sur le SNC (141).

4) Facteurs modulant le microbiote intestinal

Outre la composition du microbiote de la mère, de nombreux facteurs influencent la composition du microbiote tels que l'âge, l'antibiothérapie, le stress et régime alimentaire... (187).

1. Age

Les changements physiologiques liés à l'âge, la modification du mode de vie ou encore les traitements médicamenteux affectent inévitablement le microbiote intestinal au cours du vieillissement rendant l'étude de l'évolution du microbiote selon l'âge très complexe. De plus, la variabilité interindividuelle supérieure chez les personnes âgées comparés à des adultes plus jeunes complique également l'étude du microbiote (188). Néanmoins, plusieurs études ont rapporté chez les personnes âgées une diminution des Clostridia du groupe XIVa qui est l'un des deux groupes majoritaires appartenant au phyla des Firmicutes. Chez les personnes âgées, une réduction des bifidobactéries a été observée et pourrait être liée à un risque accru de maladie chez ces personnes.

2. Sexe

Certaines études notent des différences significatives dans la composition du microbiote en fonction du sexe. Une étude de 2013 souligne une différence entre le MI des souris mâles et femelles qui disparait après castration, suggérant l'influence des hormones sexuelles sur le MI (189). L'étude de souris gonadectomisées et soumises à un traitement hormonal (administration de testostérone) révèle des modifications

significatives de la composition du microbiote (190). Par ailleurs, une autre étude souligne la présence plus importante du groupe *Bacteroides-Prevotella* chez les hommes comparés aux femmes (191). Une présence plus élevée de *Veillinella* et de *Methanobrevibacter* a été constatée chez les hommes comparés aux femmes (192). Il est néanmoins difficile d'estimer le rôle exact du sexe sur le microbiote intestinal car le sexe influence également la prise alimentaire qui elle-même engendre des modifications du microbiote (193).

3. Les régimes alimentaires

Les modifications du régime alimentaire ont un rôle prépondérant dans l'évolution du microbiote (57%) contrairement au patrimoine génétique qui n'est responsable que de 12% de son évolution (194). Or, nos habitudes alimentaires ont largement évolué ces dernières années, engendrant entre autres une variation importante des nutriments apportés à l'organisme. En effet, de nos jours, notre alimentation est de plus en plus riche (augmentation apports caloriques), comporte moins de fibres et se compose davantage de plats industriels (surconsommation de sucres raffinés, de graisses et protéines animales).

A court terme, un changement dans le régime alimentaire peut induire une modulation du microbiote intestinal. Une étude met en évidence une modification du microbiote chez des volontaires sains après une consommation *ad libitum* de deux régimes opposés (aliments en majorité d'origine animale *vs* végétale) (195). Une autre étude met également en évidence des modifications rapides du microbiote après un changement d'alimentation (ajout de fibres). Toutefois, ces changements, bien que significatifs et rapides, ne semblent pas suffisamment importants pour faire basculer la signature bactérienne (entérotypes) des individus (196).

4. Antibiothérapie

Quels que soient ses propriétés, le mode d'administration, la posologie ou bien encore la durée du traitement, tout antibiotique a un impact sur le microbiote (197).

Les antibiotiques dont l'objectif est d'éradiquer un foyer infectieux provoquent conjointement l'appauvrissement des bactéries commensales du microbiote (198).

La prise d'antibiotiques peut ainsi induire une dysbiose et conduire à une augmentation de bactéries multirésistantes potentiellement impliquées dans l'apparition de certaines pathologies. Plus l'antibiotique est à large spectre, plus les conséquences seront néfastes sur le microbiote (199).

5) Dysbiose au cours des TCA

Chaque personne possède un microbiote intestinal unique et très dynamique qui dépend d'interactions complexes entre facteurs génétiques et/ou environnementaux. Une dysbiose intestinale se caractérise par une modification de la diversité et/ou de l'abondance des populations bactériennes de l'intestin. La diversité du microbiote est représentée par le nombre d'espèces bactériennes le composant et l'abondance correspond à la quantité de bactéries présentes. L'abondance est qualifiée de totale lorsqu'elle caractérise l'ensemble des bactéries du microbiote et de relative pour qualifier le nombre de bactéries d'une espèce spécifique.

Une revue récente de la littérature souligne une augmentation de *Methanobrevibacter smithii (*M. smithii), espèce d'archées méthanogènes, dans l'anorexie mentale. Cette bactérie améliore notamment la fermentation et la transformation des aliments en calories ; son augmentation pourrait être une réponse adaptative pour faciliter l'extraction d'énergie provenant du régime alimentaire très pauvre en calories des patients AN. Une étude montre une augmentation de bactéries productrices de méthane chez des patients souffrant de constipation. L'augmentation de *M. smithii* chez les patients AN pourrait être liée à la constipation très fréquente au cours de l'AN (200). Comparés aux volontaires sains, le microbiote des patients AN présenterait une plus faible abondance relative de certains taxons appartenant aux genres *Streptococcus, Clostridium et Bacteroides* et des concentrations plus faibles d'acétate et de propionate (AGCC) (201). Aucune étude n'a été réalisée sur l'abondance bactérienne totale au sein du microbiote de patients AN. Une diminution de la diversité bactérienne a été observée chez les patients AN (201).

Chez les patients boulimiques, la littérature scientifique ne comporte actuellement aucune étude du microbiote intestinal. Néanmoins, des études sur le microbiote de patients souffrant d'AN mixte (avec comportements de purge) peuvent donner certaines indications sur les changements du microbiote. Une étude met en évidence que 45% des patients AN mixte présentaient des *Clostridium difficile* dans leurs selles, alors que ni les patients du groupe contrôle, ni ceux du groupe AN restrictive (sans comportement de purge) n'avaient de niveaux détectables de cet agent pathogène. Ainsi, les comportements de purge pourraient constituer un facteur de risque de colonisation par *C.difficile* (202).

Tout comme la boulimie, aucune étude n'a analysé spécifiquement le microbiote de **patients hyperphages** mais plusieurs ont décrit le microbiote de patients obèses, malheureusement non phénotypés par rapport à leur comportement alimentaire. Plusieurs études ont souligné une augmentation des *firmicutes* et une diminution des *bacteroidetes* chez des patients obèses par rapport à des sujets minces (203,204). L'augmentation des *firmicutes* proviendrait essentiellement de l'élévation de l'abondance du genre *Clostridium XIVa*, riche en espèces produisant du butyrate propice au développement des firmicutes. Cette étude souligne une corrélation entre le ratio *Firmicutes / Bacteroidetes* et la réponse inflammatoire suggérant que, selon sa composition, le microbiote pourrait être protecteur vis-à-vis de la micro-inflammation et par conséquence de l'obésité (205).

Une modification du microbiote a également été associée à la physiopathologie du syndrôme de l'intestin irritable (SII) qui est un trouble fonctionnel caractérisé par des douleurs et/ou un inconfort abdominal et des modifications du transit. Chez les patients SII, une augmentation du ratio *Firmicutes / Bacteroidetes* par rapport à des contrôles a été observée (206). Cette augmentation observée conjointement chez les patients obèses et atteints de SII pourrait en partie expliquer la forte prévalence de SII (plus de 10%) chez les patients obèses (207).

De nombreux facteurs génétiques et environnementaux peuvent moduler le microbiote au cours de la vie. Une dysbiose du microbiote peut avoir des conséquences importantes notamment en induisant des modifications dans les propriétés métabolique du microbiote et sa production de différents types de molécules signal.

IV/ Microbiote intestinal et immunité

Le microbiote intestinal peut dialoguer avec l'hôte de multiples façons par la sécrétion de protéines, de neurotransmetteurs, de cytokines mais aussi de métabolites. Ces métabolites peuvent avoir des conséquences directes sur le système immunitaire (Figure 11).

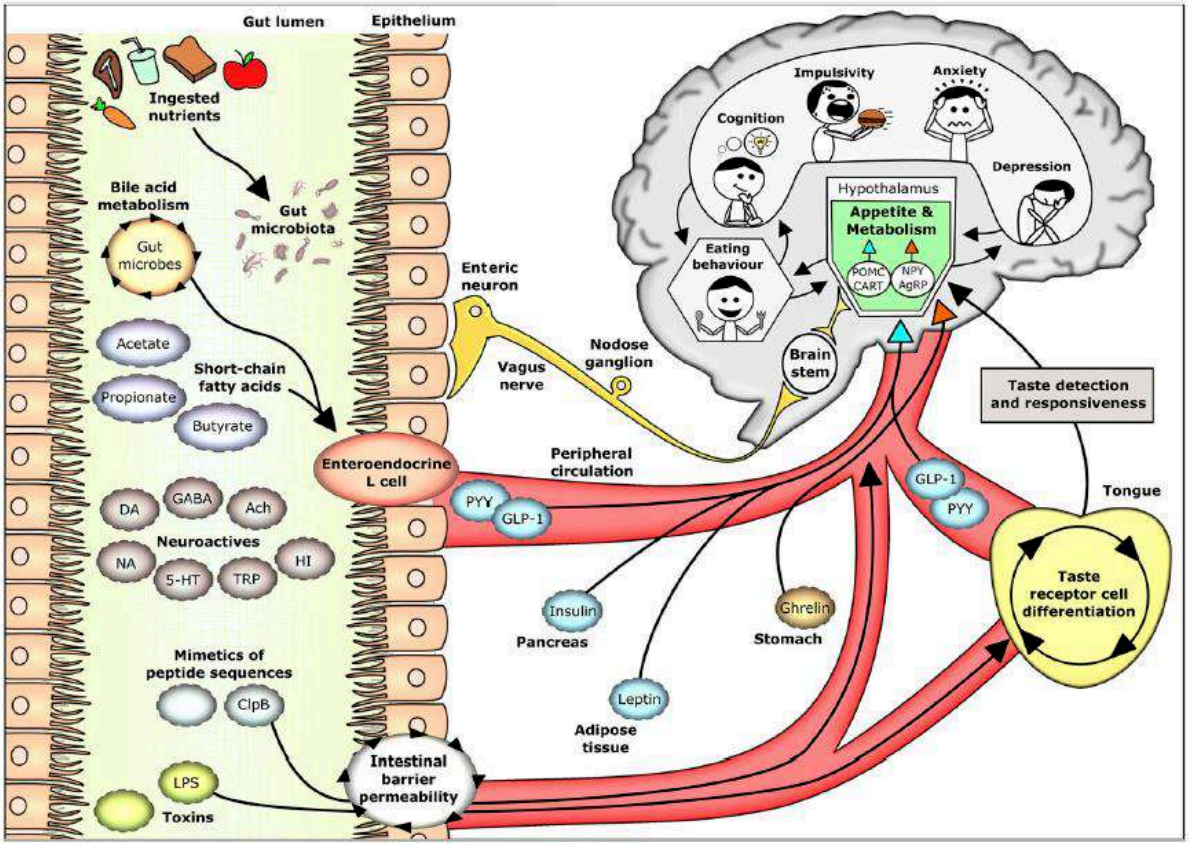


Figure 11 : Voies des métabolites microbiens intestinaux dans la régulation de l'appétit et le contrôle du métabolisme.

Ach= acetylcholine; ClpB= caseinolytic protease B; DA= dopamine; GABA= g-aminobutyric acid; GLP-1= glucagon-like peptide 1; HI= histamine; NA= noradrenaline; PYY= peptide YY; TRP= tryptamine; 5-HT= serotonin.

Extrait de : Microbiota-Gut-Brain Axis: Modulator of Host Metabolism and Appetite [Van de Wouw M., 2017]

1) Production de métabolites

Comme décrit précédemment, le microbiote permet la fermentation de substrats engendrant la production de métabolites intermédiaires (lactate, succinate) mais aussi la production d'acides gras à chaîne courte (AGCC). Les proportions d'AGCC produites varient en fonction de la nature (diversité, richesse) du microbiote, du temps de transit intestinal et des substrats disponibles (208). Ces AGCC jouent un rôle important dans l'immunité en modulant la sécrétion de mucus, acteur clé dans la fonction de barrière de l'intestin, en agissant non seulement comme un filtre sélectif mais également comme une niche écologique pour le microbiote intestinal. Ils induisent également une diminution de la libération de TNFα (tumor necrosis factor), cytokine pro-inflammatoire. Enfin, les AGCC inhibent la sécrétion de chimiokines, cytokines chimiotactiques qui contrôlent les motifs de migration et le positionnement des cellules immunitaires, reflétant également leur action anti-inflammatoire (209).

Les bactéries commensales du microbiote permettent ainsi de lutter contre l'inflammation mais il existe cependant des arguments en faveur d'une action pro-inflammatoire. En effet, certaines bactéries Gram négatif présentent à leur surface des composants bactériens inflammatoires tels que les lipopolysaccharides (LPS). Ces antigènes bactériens peuvent induire une réaction immunitaire engendrant la production de cytokines pro-inflammatoires (209).

Les communautés microbiennes, leurs métabolites et leurs composants sont nécessaires à l'homéostasie immunitaire (210) et des variations dans la production métabolique peuvent avoir une incidence sur l'apparition éventuelle de pathologies telles que les TCA. Une étude récente collaborative entre notre laboratoire et l'Imperial College de Londres met en évidence 18 métabolites fécaux dont les variations permettent de distinguer les souris ABA (Activity Based Anorexia : modèle d'anorexie associé à l'activité physique), LFA (Limited Food Access) et contrôles (211) en fonction de leur activité physique. Dans cette même étude, 24 métabolites urinaires et 8 plasmatiques permettaient de classer ces souris en fonction de leur état nutritionnel (211). Une autre équipe a rapporté des taux abaissés de métabolites de la sérotonine et de la dopamine chez des patients boulimiques ; ces taux de métabolites étaient inversement corrélés à la fréquence des crises (212).

2) Production de protéines bactériennes : la ClpB

1. Conséquences sur la prise alimentaire

Outre la sécrétion de métabolites, le microbiote intestinal induit la production de protéines. Notre laboratoire a identifié une protéine, la Caseinolytic Peptidase B (ClpB) qui, du fait de son homologie de structure, est considérée comme un antigène mimétique de l'α-MSH (247,248). Produite par certaines bactéries intestinales commensales telles qu'*Escherichia coli* (*E. coli*) (213), la ClpB peut induire la production d'anticorps anti-ClpB capables se lier à l'α-MSH et ainsi modifier l'effet satiétogène de cette l'hormone. En effet, l'administration intragastrique chronique d'E. coli chez la souris diminue la prise alimentaire stimule la production d'anticorps anti-ClpB et anti- α-MSH alors que l'administration d'*E. coli* dépourvu de ClpB n'a pas d'incidence sur les taux d'anticorps ou même sur la prise alimentaire (214).

Des études récentes montrent également que l'effet inhibiteur de la ClpB sur la prise alimentaire pourrait notamment être associé à l'activation des récepteurs périphériques aux mélanocortines situés au niveau des cellules entéroendocrines intestinales qui conduirait à la libération de peptides satiétogènes (PYY et GLP-1) (213,214). De plus, l'activation centrale de ces récepteurs et notamment des MC4-R pourrait induire des variations de la production d'α-MSH. Ainsi, au cours des TCA, la dysbiose observée pourrait induire une variation du nombre de bactéries productrices de ClpB et donc de la quantité de ClpB produite engendrant une modification direct du comportement alimentaire notamment par la stimulation de la sécrétion de PYY et de GLP-1 ou indirectement par la production d'anticorps anti-ClpB.

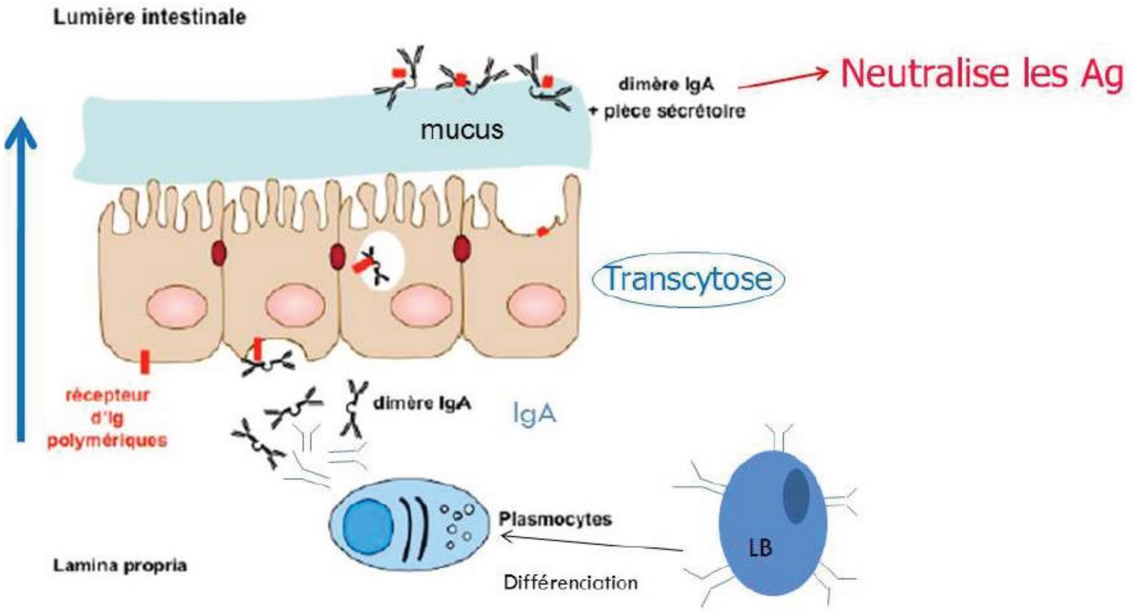


Figure 12 : Schéma de transcytose d'IGA à travers les cellules épithéliales intestinales

2. Production d'anticorps

L'implication du système immunitaire dans la survenue des TCA, notamment par la découverte d'immunoglobulines capables de se lier à divers neuropeptides, a été soulignée par plusieurs études (215). La présence d'autoAc (IgG et IgA) dirigés contre avec la leptine, ghréline, PYY, NPY ou AgRP a été mise en évidence chez des volontaires sains et joue probablement un rôle dans la régulation de la prise alimentaire (215). Cette production d'Ig serait en partie modulée par les protéines bactériennes du microbiote via les lymphocytes B et T (216). Le rôle des IgG réactives avec l'acyl-ghréline et avec l'α-MSH a été étudié de manière plus approfondie. Une étude du laboratoire a associé l'affinité augmentée des IgG anti-AG chez les patients obèses à une augmentation de l'effet orexigène de l'AG. Cette affinité accrue favoriserait la liaison de l'IgG avec l'AG, le protégeant de la dégradation et augmentant ainsi son effet orexigène central (217). Une augmentation du taux plasmatique de ClpB a également été mise en évidence par notre laboratoire chez des patients atteints de TCA comparés aux volontaires sains (218).

3) Production d'IgA

Les IgA représentent 15 à 20% des Ig sériques et forment la classe prédominante dans les sécrétions (IgA sécrétoires). Les lymphocytes B situés dans la lamina propria produisent principalement des IgA dimériques (pIgA) dont le transport trans-épithélial est assuré par des récepteurs aux immunoglobulines polymériques (pIgR). Les pIgA ainsi sécrétées conservent le domaine extracellulaire du pIgR et sont alors appelées IgA sécrétoires (SIgA) (Figure 12). Des études animales suggèrent que les SIgA renforcent la barrière intestinale empêchant ainsi le passage des bactéries pathogènes. Le rôle essentiel des SIgA intestinales est de maintenir les microorganismes et antigènes alimentaires dans la lumière intestinale et ainsi empêcher leur passage à travers la barrière. Néanmoins, une transcytose inverse des SIgA couplées à des bactéries a été décrite. Le complexe SIgA/antigène est alors transporté jusqu'à la lamina propria où il sera détruit par des macrophages ou des cellules dendritiques.

Des études animales montrent que le rôle de barrière de l'intestin est directement associé au microbiote intestinal. En effet, la colonisation de souris gnotoxéniques par un microbiote provoque une forte réponse en IgA et en lymphocytes T renforçant la barrière intestinale (186). L'étude de patients naturellement atteints d'une déficience génétique en IgA met en évidence une dysbiose intestinale caractérisée notamment par une prolifération des bactéries pro-inflammatoires et une diminution des bactéries anti-inflammatoires confirmant le lien entre production d'IgA et microbiote intestinal (219). Cependant, les sujets spécifiquement déficients en IgA ne présentent souvent que des symptômes bénins (220). Cette observation clinique s'explique par la capacité qu'ont les IgM à compenser le manque d'IgA chez les patients. Cependant, les IgM ne corrigent que partiellement le déficit en IgA car toutes les cibles des IgA ne sont pas efficacement liées par les IgM dans la lumière intestinale (219).

Afin de mieux comprendre la physiopathologie les TCA, il est donc indispensable d'approfondir nos connaissances sur les perturbations de l'axe microbiote-intestin-cerveau. La cohorte Eating Disorders Inventory and longitudinal Survey (EDILS), incluant des patients avec différents types de TCA, a été l'opportunité de progresser dans cette direction. Elle a donc constitué le support principal de ma thèse.

V/ La cohorte EDILS

1) Design de l'étude

La cohorte prospective EDILS (Eating Disorders Inventory and longitudinal Survey) a débuté en avril 2013 au CHU de Rouen. Cette étude recueille chez des patients avec un TCA avéré, des données anthropométriques, socio-démographiques, sur les comportements addictifs (tabac, alcool, cannabis, drogues, internet), sur les troubles du comportement alimentaire (EDI2, SCOFF, Rome III), sur les relations sociales et sur la qualité de vie (SF-36, HAD, BSQ). Tous les patients de 18 ans ou plus ayant une première consultation dans le service de Nutrition du CHU de Rouen pour un TCA peuvent participer à l'étude sous condition de lire et approuver le consentement éclairé. Le diagnostic du patient est posé par un médecin du service Nutrition selon la classification du DSM-5. Lorsque le patient rempli tous les critères d'inclusion et accepte de participer à l'étude, un premier questionnaire est réalisé puis tous les 3 mois pendant la première année, puis tous les 6 mois pendant les 2 années suivantes. Le suivi du patient sur 3 ans permet d'observer l'évolution des TCA (Tableau 2). En Avril 2015, une biocollection de selles et de sang a été instaurée dans la cohorte EDILS. Cette biocollection est effectuée à l'inclusion dans l'étude (M0), à 18 mois (M18) et à 36 mois (M36).

TABLEAU RECAPITULATIF DU SUIVI DU PATIENT		M0	M3	M6	M9	M12	M18	M24	M30	M36
Données anthropométriques		x*	x	x	x	x	x	x	x	x
Données biologiques et biocliniques		x*	x	x	x	x	x	x	x	x
Biobanque		x					x			x
Caractéristiques socio démographiques		x				x		x		x
Antécédents personnels et familiaux		x								
Evénements majeurs (hors problèmes de santé)		x				x		x		x
Parcours de soins et traitements		x	x	x	x	x	x	x	x	x
Vie sociale		x		x		x	x	x	x	x
Troubles du comportement alimentaire	SCOFF-F	x								
	EDI 2	x		x		x		x		x
	ROME III	x		x		x	x	x	x	x
	Symptômes liés au TCA	x	x	x	x	x	x	x	x	x
	Tabac/FAGERSTROM	x		x		x	x	x	x	x
Consommations et comportements à risque	Alcool/AUDIT	x		x		x	x	x	x	x
	Drogues/ cannabis	x		x		x	x	x	x	x
	ORMANN	X		x		x	x	x	x	x
Qualité de vie et évaluation psychologique	SF36	x				x	x	x	x	X
	QUAVIAM	x				x		x		x
	HAD	x		x		x	x	x	x	x
	BSQ-34	x				x		x		x

* : une impedancemétrie et calorimétrie sont réalisés

Patiente

Tableau 2 : Tableau récapitulatif du suivi des patients de la cohorte EDILS

2) Questionnaires standardisés

Afin d'obtenir les données les plus fiables possibles sur les comorbidités associées aux TCA, des tests standardisés ont été inclus au questionnaire EDILS (Tableau 2) :

SCOFF (Sick, Control, One, Far, Food) : Test de dépistage composé de 5 questions facilitant le repérage des TCA en santé primaire mais ne permettant pas, à lui seul, de poser un diagnostic. Il a été conçu sur les critères diagnostiques du DSM-IV de l'anorexie mentale et de la boulimie mais est valide également pour l'hyperphagie boulimique. Les réponses à ce questionnaire, soumises à un algorithme et combinées à l'IMC du patient, permettent de classer les patients selon 3 catégories larges de TCA: restrictive, boulimique et compulsive.

EDI-2 (*Eating Disorder Inventory 2*) : Questionnaire destiné à évaluer les attitudes et comportements liés aux conduites alimentaires. Bien qu'il ne permette pas d'établir un diagnostic, il est souvent utilisé dans le cadre d'une recherche d'un TCA pour étudier les caractéristiques psychologiques des sujets. Par extrapolation, le score EDI-2 peut refléter la sévérité de la pathologie.

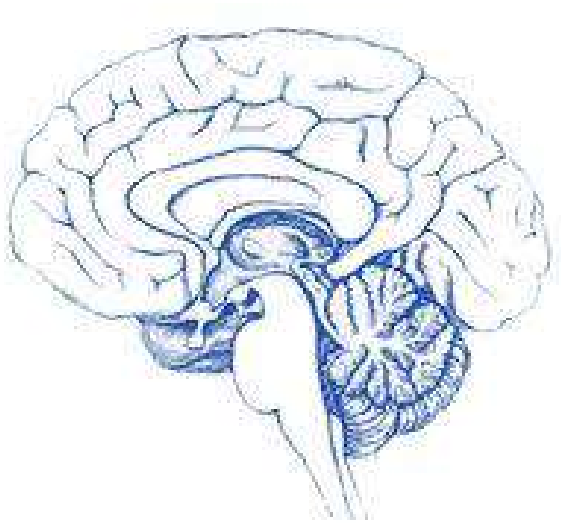
ROME III : Test composé de 3 questions binaires permettant le diagnostic du syndrome de l'intestin irritable (SII).

AUDIT (*Alcohol Use Disorders Identification Test*) : Test développé par l'Organisation Mondiale de la Santé, composé de 10 questions permettant de déterminer le risque de développer des problèmes d'abus d'alcool.

SF-36 (M*edical Outcomes Study 36-item Short-Form Health Survey)* : Questionnaire fréquemment utilisé, rempli par le patient lui-même afin d'évaluer la qualité de vie liée à la santé (QVLS) dans la population générale.

HAD (*Hospital Anxiety and Depression scale*) : Outil comprenant 14 questions permettant les dépistages de troubles anxieux et dépressifs.

BSQ-34 (*Body Shape Questionnaire*) : Auto-questionnaire de 34 items permettant de mesurer les préoccupations corporelles. Des scores élevés sont en relation avec des préoccupations importantes liées à l'image du corps.



OBJECTIFS

Les troubles du comportement alimentaire (TCA) sont des perturbations sévères, qui peuvent engendrer de multiples complications tant psychologiques que somatiques et qui sont susceptibles d'impacter la qualité de vie et la santé du patient. Aucune revue de la littérature exhaustive décrivant les prévalences de TCA n'était disponible et les études de prévalence disponibles étaient hétérogènes (classifications utilisées, population d'étude, outils de dépistage…).

Les réseaux peptidergiques centraux et périphériques jouent un rôle clé dans la régulation homéostatique de la prise alimentaire. Des modifications de ces signaux ont été observées dans les TCA mais aucune comparaison distincte entre les catégories larges de TCA n'avait été réalisée. Cette dérégulation pourrait en partie provenir d'une modification du microbiote décrite dans la littérature des TCA. Une dysbiose pourrait également impacter l'immunité de l'hôte.

Ces différentes questions ont été le fil conducteur de cette thèse.

OBJECTIF 1 : Revue systématique sur la prévalence des TCA

L'objectif premier de cette thèse fut d'estimer au mieux les prévalences des TCA ainsi que leur évolution au cours du temps, en tenant en compte des différentes classifications utilisées ainsi que de l'âge, du sexe et de l'origine géographique de la population d'étude. Cet objectif a abouti à la publication d'un premier article:

« *Prevalence of eating disorders over the 2000-2018 period : a systematic litterature review* » accepté en octobre 2018, et publié dans ***l'American Journal of Clinical Nutrition*** en Mai 2019 (221).

OBJECTIF 2 : Facteurs de survenue et comorbidités chez les patients de la cohorte EDILS

Une première étape d'exploitation des données cliniques à l'inclusion des patients de la cohorte EDILS a porté sur **l'analyse épidémiologique** des facteurs impliqués dans la survenue des différentes formes de TCA et des diverses comorbidités associées.

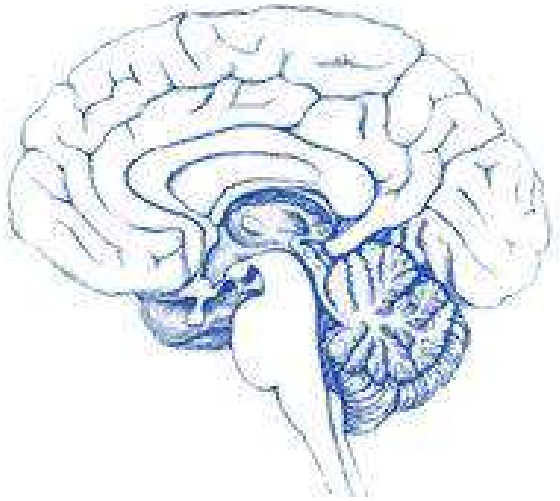
Ces données ont fait l'objet d'un second article « Comparison of factors and associated behavior of three categories of eating disorders: restrictive, bulimic and compulsive disorders » soumis début septembre 2019 (Galmiche et al).

OBJECTIF 3 : **Analyses plasmatiques des patients de la cohorte EDILS**

La mise en place de la biocollection de la cohorte EDILS nous a permis de collecter **des échantillons de plasma** et de selles à l'inclusion. Sur les 120 premiers patients inclus, nous avons analysé les peptides régulateurs de la prise alimentaire, les immunoglobulines correspondantes (taux et affinité) ainsi que les taux circulants de la protéine bactérienne ClpB en fonction des catégories larges de TCA (restrictifs, boulimiques, compulsifs). Nous avons également recherché les corrélations entre ces données biologiques et les données cliniques. Ces données ont été regroupées **dans un troisième article** « Plasma peptides concentrations and peptide-reactive immunoglobulins in patients with eating disorders at inclusion in the French EDILS cohort » qui a été soumis début juillet 2019 à ***The Journal of Nutrition*** (Galmiche et al).

OBJECTIF 4 : Analyses fécales des résultats de la cohorte EDILS

La littérature note la présence d'une dysbiose du microbiote au cours des TCA. Cette modification de la composition bactérienne intestinale pourrait induire une modulation de la production de certains métabolites ou de certains produits bactériens. Nous avons donc tenté d'observer les taux de ClpB, protéine bactérienne mimétique de l'α-MSH, selon les trois catégories larges de TCA. Ces données sont présentées en tant que **résultats complémentaires** non publiés pour l'instant.



RESULTATS

Article 1 – Objectif 1

Prévalence des troubles du comportement alimentaire au cours de la période 2000-2018: une revue systématique de la littérature

Prevalence of eating disorders over the 2000-2018 period: a systematic literature review

Publié dans *American Journal of Clinical Nutrition* en Mai 2019

Résumé

Introduction et but de l'étude: Les troubles du comportement alimentaire (TCA) sont des perturbations sévères, qui peuvent conduire à de multiples complications tant psychologiques que somatiques et sont susceptibles d'impacter la qualité de vie et la mortalité du patient. Les TCA les mieux caractérisés sont l'anorexie, la boulimie et l'hyperphagie boulimique. Les TCA constituent un réel problème de santé publique. L'objectif de ce travail est de donner une vue exhaustive des études s'intéressant à la prévalence des différents TCA et d'étudier l'évolution de ces prévalences au cours de la période d'études.

Matériel et méthodes: La recherche dans la littérature scientifique a été menée suivant les directives PRISMA et limitée aux études publiées en anglais ou français entre 2000 et 2018. Tous les types de prévalence ont été intégrés dans cette revue: instantanée, sur 12 mois, à vie. Selon ces critères d'inclusion, cette recherche a permis de sélectionner 94 études avec un diagnostic précis de TCA (déterminé par interview ou selon une classification internationale: ICD et DSM) et 27 études avec un diagnostic de TCA classés en catégories larges (déterminé grâce au SCOFF ou EAT).

Résultats et Analyse statistique : Dans les 94 études avec un diagnostic précis, les moyennes pondérées de prévalences à vie de l'ensemble des TCA étaient 8,4% pour les femmes et 2,2% pour les hommes. Pour les prévalence sur 12 mois de l'ensemble des TCA, les moyennes pondérées étaient de 3,8% pour les femmes et 0,7% pour les hommes Pour les prévalence instantanée de l'ensemble des TCA, les moyennes pondérées étaient de 5,7% pour les femmes et de 2,2% pour les hommes. Selon les continents, les moyennes pondérées de prévalences instantanées étaient de 4,6% en Amérique, 2,2% en Europe et 3,5% en Asie. Par ailleurs, 27 autres études ont reporté la prévalence des TCA classés en catégories larges ; les moyennes pondérées pour le total des TCA étaient de 19,4% chez les femmes (6,5%>36%) et de 13,8% pour les hommes (3,6% - 27,1%). Pour finir, la moyenne pondérée des prévalences instantanées (avec diagnostic précis) augmenterait au cours de la période d'étude, progressant de 3,5% de 2000-2006 à 7,8% de 2013-2018.

Conclusion: Cette revue a permis de mettre en évidence que le manque de standardisation des études de prévalence des TCA (outils diagnostic/ d'évaluation) et l'évolution des différentes classifications rendent complexes l'intégration de toutes les données de prévalence.

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 Tavolacci*[2,4]

[1]TargEDys SA, Rouen, France; [2]Inserm UMR 1073, Institute for Research and Innovation in Biomedicine, Normandy Rouen University, France; [3]Department of Nutrition, Rouen University Hospital, Rouen, France; and [4]CIC-CRB 1404, Rouen University Hospital, Rouen, France

ABSTRACT

Background: Eating disorders (EDs) lead to multiple psychiatric and somatic complications and thus constitute a major public health concern.

Objectives: The aim of this study was to give an exhaustive view of the studies reporting the prevalence of the different EDs or total EDs and to study their evolution.

Methods: A literature search following PRISMA Guidelines and limited to studies in English or French published between 2000 and 2018 was performed and relevant studies were included in this systematic review on the prevalence of EDs. The literature search revealed 94 studies with accurate ED diagnosis and 27 with broad ED diagnosis.

Results: In 94 studies with accurate ED diagnosis, the weighted means (ranges) of lifetime ED were 8.4% (3.3–18.6%) for women and 2.2% (0.8–6.5%) for men. The weighted means (ranges) of 12-month ED prevalence were 2.2% (0.8–13.1%) for women and 0.7% (0.3–0.9%) for men. The weighted means (ranges) of point prevalence were 5.7% (0.9–13.5%) for women and 2.2% (0.2–7.3%) for men. According to continents, the weighted means (ranges) of point prevalence were 4.6% (2.0–13.5%) in America, 2.2% (0.2–13.1%) in Europe, and 3.5% (0.6–7.8%) in Asia. In addition to the former, 27 other studies reported the prevalence of EDs as broad categories resulting in weighted means (ranges) of total point prevalence of any EDs of 19.4% (6.5–36.0%) for women and 13.8% (3.6–27.1%) for men.

Conclusions: Despite the complexity of integrating all ED prevalence data, the most recent studies confirm that EDs are highly prevalent worldwide, especially in women. Moreover, the weighted means of point ED prevalence increased over the study period from 3.5% for the 2000–2006 period to 7.8% for the 2013–2018 period. This highlights a real challenge for public health and healthcare providers. *Am J Clin Nutr* 2019;109:1402–1413.

Keywords: eating disorders, prevalence, feeding disorders, anorexia nervosa, bulimia nervosa, binge eating disorder

Introduction

Eating disorders (EDs) are characterized by severe disturbances in eating behavior and body weight (1). EDs are frequent in adolescents and even more in young adults and are sometimes severe. They may lead to multiple psychiatric and somatic complications and are likely to have an impact in terms of quality of life and even mortality (2, 3). Indeed, individuals with EDs have significantly elevated mortality rates, in particular with anorexia nervosa (AN) (4, 5).

There are many forms of EDs, which are described in the *Diagnostic and Statistical Manual of Mental Disorders* (DSM) and International Classification of Diseases and Related Health Problems (ICD) classifications. The most widely used classification is the DSM classification. EDs appeared in 1980 within the DSM-III, their criteria were revised in 1987, and evolved over time with DSM-IV in 1994, then another revised version in 2000. The latest classification of ED appeared in the DSM-5 in 2013 (6) (**Figure 1**). In parallel, the ICD, which is an international classification published by the WHO, included EDs for the first time in 1977 (ICD-9) and revised their classification in 1990 (ICD-10) (7).

In the most recent DSM-5 classification (**Supplemental Data 1**), the best characterized EDs are anorexia nervosa (AN), bulimia nervosa (BN), and binge eating disorder (BED), referred to as the 3 typical EDs. Other EDs are referred to as "atypical" forms of these disorders and named other specified feeding or eating disorders (OSFEDs). An OSFED is defined as a feeding and eating disorder that causes clinically significant distress or impairment in social life but does not meet the full criteria for typical EDs (i.e., atypical AN, BN, and BED, purging, and night eating syndrome). The residual category in DSM-5,

Supplemental Data 1 and Supplemental Tables 1–5 are available from the "Supplementary data" link in the online posting of the article and from the same link in the online table of contents at https://academic.oup.com/ajcn/.

Abbreviations used: AN, anorexia nervosa; BED, Binge Eating Disorder; BN, bulimia nervosa; DSM, Diagnostic and Statistical Manual of Mental Disorders; EAT, Eating Attitudes Test; ED, eating disorder; EDE, Eating Disorders Examination; EDNOS, Eating Disorder Not Otherwise Specified; ICD, International Classification of Diseases and Related Health Problems; OSFED, other specified feeding or eating disorders.

Address correspondence to PD (e-mail: pierre.dechelotte@chu-rouen.fr).

Received May 11, 2018. Accepted for publication October 30, 2018.

First published online April 26, 2019; doi: https://doi.org/10.1093/ajcn/nqy342.

Am J Clin Nutr 2019;109:1402–1413. Printed in USA. Copyright © American Society for Nutrition 2019. All rights reserved.

Downloaded from https://academic.oup.com/ajcn/article-abstract/109/5/1402/5480601 by guest on 04 September 2019

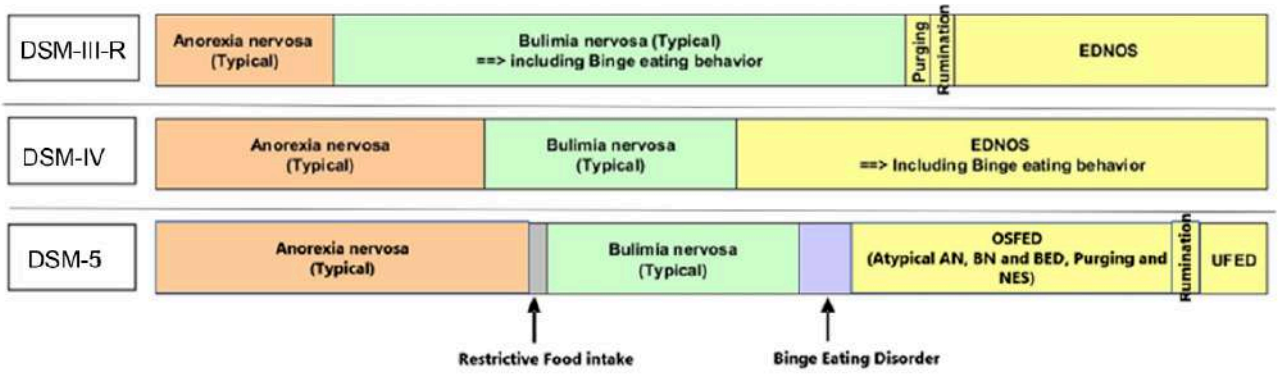


FIGURE 1 Evolution of the distribution of the main different types of eating disorder along the evolution of DSM classification. The visual proportion is only indicative. AN, anorexia nervosa; BED, binge eating disorder; BN, bulimia nervosa; DSM, Diagnostic and Statistical Manual of Mental Disorders; EDNOS, eating disorders not otherwise specified; NES, night eating syndrome; OSFED, other specified feeding or eating disorders; UFED, unspecified feeding or eating disorders.

named unspecified feeding or eating disorders, includes all other disorders not included in the typical ED and OSFED categories. In DSM-IV, only one category included all EDs that did not strictly meet all the criteria for anorexia, bulimia, or hyperphagia: eating disorder not otherwise specified (EDNOS).

This review aims to provide an exhaustive view of the studies reporting the prevalence of the various EDs or total EDs. Many studies carried out in various countries and with different methods of classification and evaluation have been retrieved. The purpose of this systematic review is to describe the full range of prevalence studies published between 2000 and 2018, to see if a comparison is possible and thus to reconstruct the evolution of ED prevalence studies over recent years.

Methods

Literature search strategy

In order to collect all articles on the prevalence of EDs, different electronic databases were consulted: Pubmed, Embase, Medline, Pubpsych, and Psychinfo; the search engine Google Scholar was also used.

Accurate queries, using a combination of key words relevant to EDs and epidemiology, were created to carry out prevalence research. The queries used were:

- **For Embase and Medline**: "Prevalence"/de OR "epidemiology"/de AND ("eating disorder"/de OR "anorexia nervosa"/exp OR "binge eating disorder"/exp OR "bulimia"/exp OR "osfed" OR "binge eating" OR anorexia* OR bulimia* + filter on date and language.
- **For Pubmed**: [Prevalence (meSH) OR prevalence (TW)] AND ["Feeding and Eating Disorders" (MeSH) OR "Disordered Eating Behavior" OR "Feeding and Eating Disorders" (TW) OR "Feeding and Eating Disorder" (TW) OR "eating disorder" (TW) OR "eating disorders" (TW) OR "Anorexia Nervosa" (MH) OR "Anorexia Nervosa" (TW) OR "anorexia nervosa" (TW) OR anorexia* (TW) OR "binge-eating disorder" (MeSH) OR "binge-eating disorder" (TW) OR "binge-eating disorders" (TW) OR "binge eating" (TW) OR "bulimia nervosa" (MH) OR "bulimia nervosas" (TW) OR bulimia* (TW) OR osfed (TW)] NOT "Feeding and Eating Disorders of Childhood" (MeSH) NOT "Female Athlete Triad Syndrome" (MeSH) NOT "Pica" (MeSH)+ filter on date.
- **For Pubpsych, Psychinfo, and Google Scholar**: eating disorders and prevalence 2018 ≥ Publication Year≥ 2000.

Searches were carried out until July 2018 and focused on the articles in French and English, published from January 2000 to July 2018. The process was guided by the Preferred Reporting Items for Systematic Reviews and Meta-Analyses (PRISMA) guidelines (8, 9).

Study selection

From the Pubmed, Embase, Pubpsych, Medline, and Psychinfo databases, the research collected 2932, 2059, 599, 388, and 33 records (total = 6011 records), respectively, plus 208 records for Google Scholar. From the results of the initial search, 41 reviews were analyzed, which allowed us to identify 74 additional original articles, which were added to the records. The flowchart of the record collection is presented in **Figure 2**.

The characteristics of the research were a priori precisely defined to allow the sorting of articles. Thus, only articles regarding the general population (excluding populations with specific pathologies, e.g., type 1 diabetes) were included in this study. No limitations in the use of assessment and classification tools were imposed; all tools were accepted for search and only one assessment tool was finally used per study (**Supplemental Tables 1** and **2**). There were no exclusion criteria based on sex and age. After exclusion of duplicates, 2478 records remained in the analysis.

The articles were initially screened by title (84% excluded: 2082 of 2478), then by abstract (25% excluded: 99 of 396), and finally by text (59% excluded: 176 of 297). The main reasons for exclusion at these different steps were: study on patient groups without EDs (e.g., patients with nutritional insufficiency, orthorexia, Crohn's disease, and obesity), no prevalence data available, specific populations (such as athletes or diabetics), eating behaviors but no EDs, no full text available, full article in another language, no accurate diagnosis, and other study objectives (risk factors, therapy, or comorbidity). Finally, 121 records were included in the present article (Figure 2). The whole

Downloaded from https://academic.oup.com/ajcn/article-abstract/109/5/1402/5480601 by guest on 04 September 2019

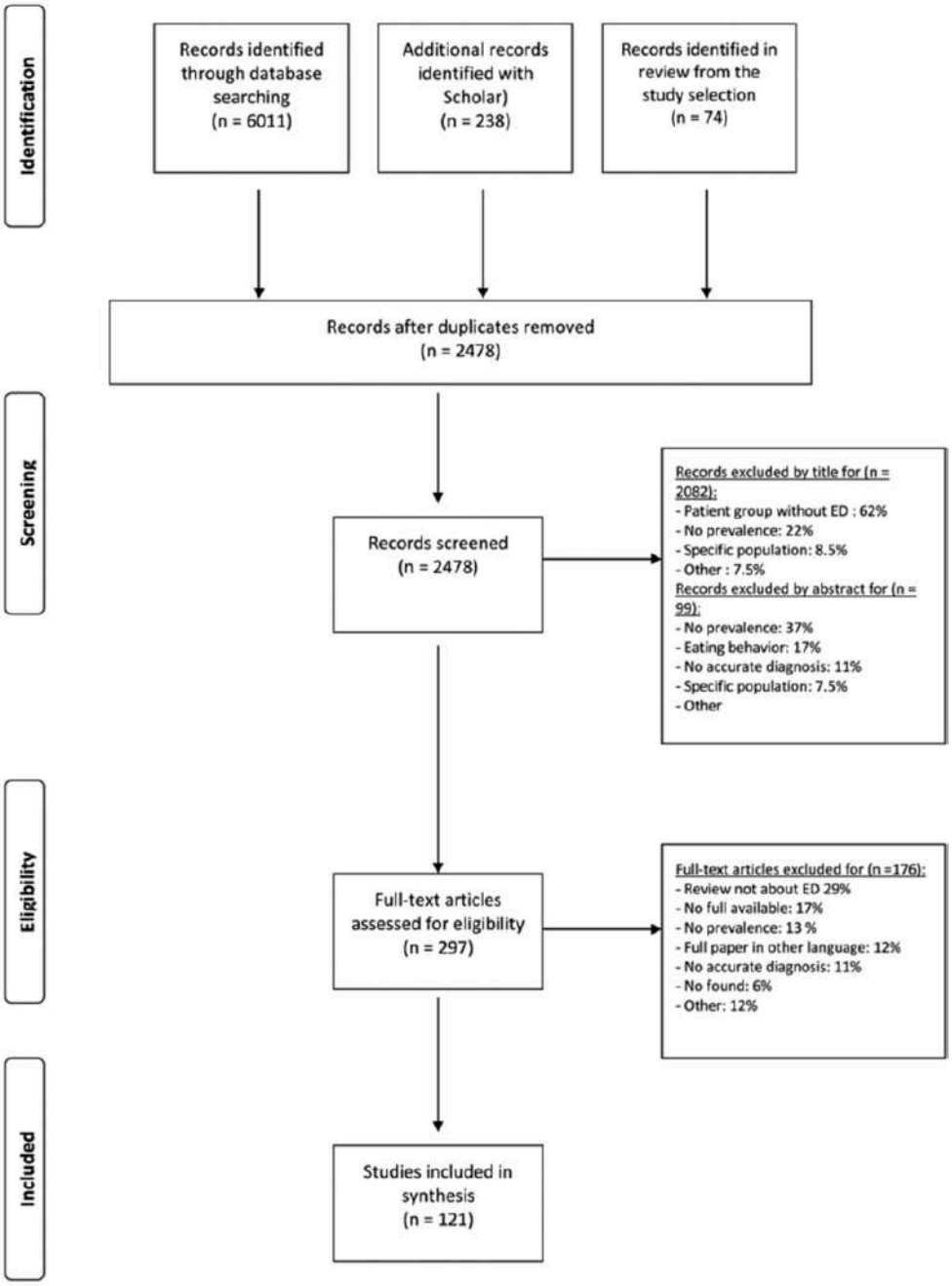


FIGURE 2 Preferred Reporting Items for Systematic Reviews and Meta-Analyses (PRISMA) flow diagram of the systematic literature search. ED, eating disorder.

process of the literature screening was conducted by the same person (MG), with double-checking by supervisors on randomly selected publications.

Data extraction

Data extraction was limited to findings relevant to the research topic. The following data were extracted: first author, year of publication, country, study design, source of population (screening or participation rate, number of subjects), population size and distribution (percentage women), age (mean age), ED assessment tool, classification tool for ED (DSM III, IV, 5, and other), evaluation method (face-to-face, online, phone, self-questionnaire), prevalence by type of ED, and bias.

Data synthesis

To facilitate the understanding and integration of all available information, the studies have been divided into 2 categories and 2 comprehensive tables (ordered according to the date of publication) by their characteristics, and the results of the publications were constructed for each category:

- 94 studies reported prevalence data with accurate diagnosis of EDs (Supplemental Tables 1 and 2);

Downloaded from https://academic.oup.com/ajcn/article-abstract/109/5/1402/5480601 by guest on 04 September 2019

- 27 studies reported prevalence of EDs as broad categories or total EDs without accurate DSM or ICD diagnosis (**Supplemental Tables 3** and **4**).

Prevalence data were summarized in:
-Lifetime prevalence: proportion of EDs at any point in life
-12-mo prevalence: proportion of EDs occurred in the 12 last mo
-Point prevalence: proportion of EDs at specific point in time
The weighted means were calculated from the prevalence data and the population size of each study; they are represented by a black bar on each graph.

In this review, all subjects under and over the age of 18 y were considered as "adolescents" and "adults," respectively. Finally, the large number of studies collected made it possible to display prevalence data according to age and continent (America, Europe, and Asia, including Australia).

Some publications did not have the required criteria to appear in the various figures but are listed in Supplemental Tables 1–4.

Results

The 94 articles with accurate ED diagnostics were selected for the review (Supplemental Tables 1 and 2 and Figure 2). Among the articles, the diagnosis of subsyndromic or atypical ED was more or less precisely described, mainly depending on the classification used.

Sample size

Selected studies had a highly variable population size finally included in the prevalence study: the sample size varied from 111 to 248,558 participants (Supplemental Table 1). About 27% of the studies had <1000 participants; ~20% included >5000 participants. Thus, the majority of the articles selected for the present review had a sample size between 1000 and 5000. In addition, the studies included mostly women: 32 studies included only women, whereas 3 were carried out only in men. In the remaining 64 studies, the included population was predominantly female.

Design

Ninety-four articles with accurate diagnosis.

The literature search of this review highlighted the diverse and heterogeneous tools used in the diagnosis and classification of EDs. Indeed, numerous questionnaires are available to identify EDs. The most commonly used are the Composite International Diagnostic Interview, the Structured Clinical Interview for DSM, and the Eating Disorders Examination (EDE). Among the 94 selected articles, >20 different assessment tools were used. The most commonly used were the Structured Clinical Interview for DSM (13%), Composite International Diagnostic Interview (12%), and EDE (11%) (**Figure 3**).

The majority of these tools have been validated and their internal consistency has been tested (**Supplemental Table 5**). Thus, studies that determine Cronbach's α coefficient allow a precise evaluation of the internal consistency of the various assessment tools.

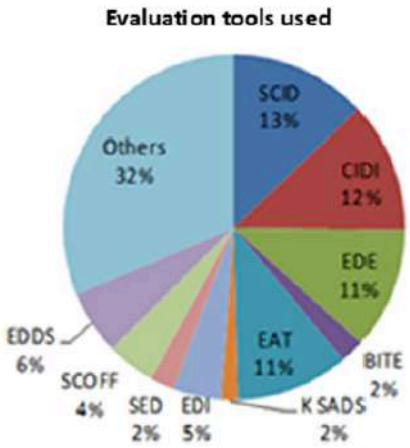


FIGURE 3 Evaluation tools used among the selection of articles with accurate eating disorder diagnosis of this review (one questionnaire per study in each of 94 studies). BITE, Bulimic Investigatory Test of Edinburgh; CIDI, Composite International Diagnostic Interview; EAT, Eating Attitudes Test; EDDS, Eating Disorder Diagnostic Scale; EDE, Eating Disorders Examination; EDI, Eating Disorder Inventory; K SADS, Schedule for Affective Disorders and Schizophrenia for School Aged Children; SCID, Structured Clinical Interview for DSM; SCOFF, Sick, Control, One stone, Fat, Food; SED, Stirling Eating Disorders Scales; Others:Advanced Neuropsychiatric Tools and assessment Schedule (ANTAS), Alcohol Use Disorder and Associated Disabilities Interview Schedule-5 (AUDADIS-5), Binge Eating Scale (BES), Branched Eating Disorders Test (BET), Bulimia Test (BULIT), Children's Eating Attitudes Test (ChEAT), Daily Eating and Mood Questionnaire (DEMQ), Diagnostic Interview Schedule for Children (DISC-2), Eating disorder Diagnostic Inventory (EDDI), Diagnostic Interview for mental disorder (F4-DIPS), Night Eating Questionnaire (NEQ), Questionnaire on eating and Weight Pattern (QEWP), the instrument Rating of anorexiia and bulimia (RAB), Schedules for Clinical Assessment in Neuropsychiatry (SCAN), Structured Interview for Anorexia and Bulimia Nervosa (SIAB-S), Symptom -Check-List (SCL90-R), Rosenberg Self Esteem Scale.

In addition, classifications of EDs were used in 90% of articles. Among these, the most commonly used classifications were DSM-IV (78%), DSM-5 (14%), and DSM-III (4%).

Finally, the method of clinical investigation also varied between studies. The most frequently used method was face-to-face interview (51%), followed by self-questionnaire only (27%, 7% with, and 20% without an algorithm) and online or by telephone (22%).

Twenty-seven articles with EDs as broad categories.

Most studies on the broad prevalence of EDs (**Figure 4**) were conducted using 1 of 2 assessment tools: Eating Attitudes Test (EAT)-26 (44%) and Sick, Control, One stone, Fat, Food (41%). Remaining studies used the EDE, EAT, or EAT-8 or nonstandardized questionnaires.

Lifetime prevalence of accurate EDs

Among the 33 selected studies, the weighted means of lifetime EDs were 8.4% for women and 2.2% for men (Supplemental Table 2, **Figure 5**). For AN, the weighted means (ranges) of lifetime prevalence were 1.4% (0.1–3.6%) for women and 0.2% (0–0.3%) for men. For BN, the weighted means (ranges) of lifetime prevalence were 1.9% (0.3–4.6%) for women and 0.6% (0.1–1.3%) for men. For BED, the weighted means (ranges) of

Downloaded from https://academic.oup.com/ajcn/article-abstract/109/5/1402/5480601 by guest on 04 September 2019

lifetime prevalence were 2.8% (0.6–5.8%) for women and 1.0% (0.3–2.0%) for men. Finally, EDNOS weighted means (ranges) of lifetime prevalence were 4.3% (0.6–14.6%) for women and 3.6% (0.3–5.0%) for men. The most recent study in adults (10) indicated that EDs with the highest lifetime prevalence were OSFED (~7.4%), followed by AN (3.6%), BN (2.1%), and BED (2%) (Supplemental Tables 1 and 2).

Twelve-month prevalence of accurate EDs

Among the 15 studies selected, the weighted means of ED 12-mo prevalence were 2.2% for women and 0.7% for men (Supplemental Table 2, **Figure 6**). Moreover, the weighted means (ranges) of AN 12-mo prevalence were 0.05% (0–0.8%) for women and 0.1% (0–0.2%) for men. For BN, the weighted means (ranges) of 12-mo prevalence were 0.7% (0.3–2.2%) for women and 0.4% (0–1.1%) for men. For BED, the weighted means (ranges) of 12-mo prevalence were 1.4% (0.5–3%) for women and 0.6% (0–1.2%) for men. For EDNOS, 12-mo prevalence data separating men and women were not available. Only 1 study reported 12-mo prevalence data for AN, BN, and BED in both adults and adolescents (22). This study reported a higher AN and BN 12-mo prevalence in male adolescents than in male adults, whereas BED was more prevalent in male adults than in male adolescents. Surprisingly, the AN, BN, and BED 12-mo prevalence tended to be lower or equal in girls compared to women (Supplemental Tables 1 and 2).

Point prevalence of accurate EDs

Seventy-three articles reported ED point prevalence (Supplemental Table 2). Among these studies, the weighted means of point ED prevalence were 5.7% for women and 2.2% for men (**Figure 7**). The weighted means (ranges) of AN point prevalence were 2.8% (0–4.8%) for women and 0.3% (0–0.4%) for men. For BN, the weighted means (ranges) of point prevalence were 1.5% (0–8.4%) for women and 0.1% (0–1.3%) for men. For BED, the weighted means (ranges) of point prevalence were 2.3% (0–9.8%) for women and 0.3% (0–0.5%) for men. Finally, the weighted means (ranges) of point EDNOS prevalence were 10.1% (0.5–31.1%) for women and 0.9% (0–1.7%) for men.

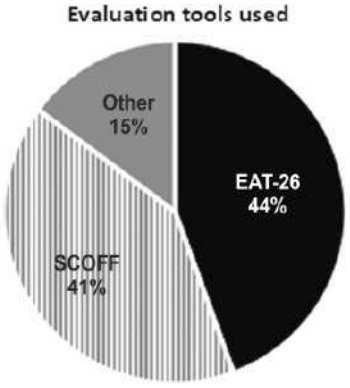


FIGURE 4 Evaluation tools used among the selection of articles with broad eating disorder categories in this review (1 questionnaire per study for each of 27 studies). EAT, Eating Attitudes Test; SCOFF, Sick, Control, One stone, Fat, Food.

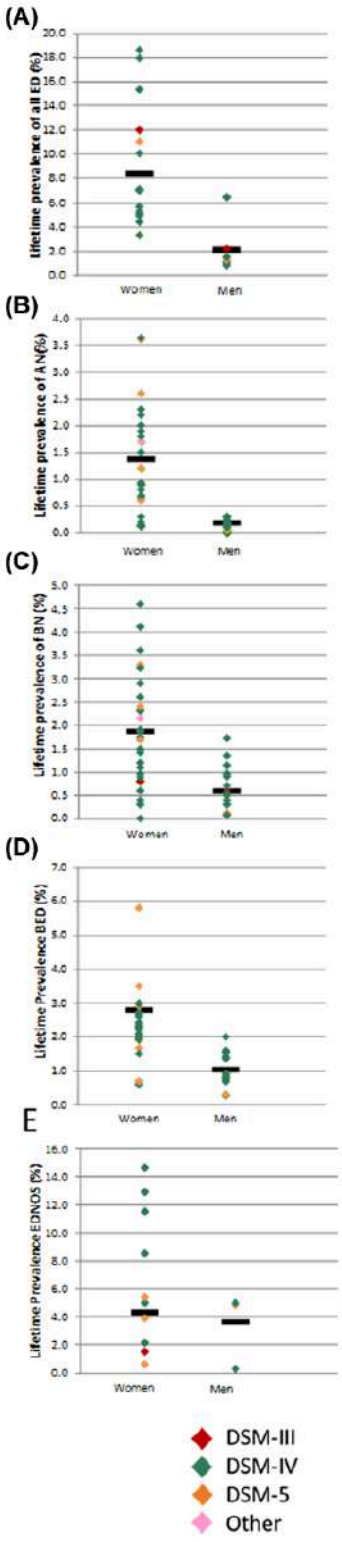


FIGURE 5 Lifetime prevalence (accurate diagnosis) of EDs according to sex. (A) All, (B) AN, (C) BN, (D) BED, and (E) EDNOS/other specified feeding or eating disorders. Weighted means are represented by a black bar. (A) $n = 12$ (10–21). (B) $n = 23$ (10–18, 20, 22–33). (C) $n = 23$ (10-18, 20–32, 34). (D) $n = 20$ (10–14, 16, 18, 20–25, 28, 32-37). (E) $n = 7$ (10, 12, 14, 17, 18, 31, 33). AN, anorexia nervosa; BED, binge eating disorder; BN, bulimia nervosa; DSM, Diagnostic and Statistical Manual of Mental Disorders; ED, eating disorder; EDNOS, eating disorders not otherwise specified.

Downloaded from https://academic.oup.com/ajcn/article-abstract/109/5/1402/5480601 by guest on 04 September 2019

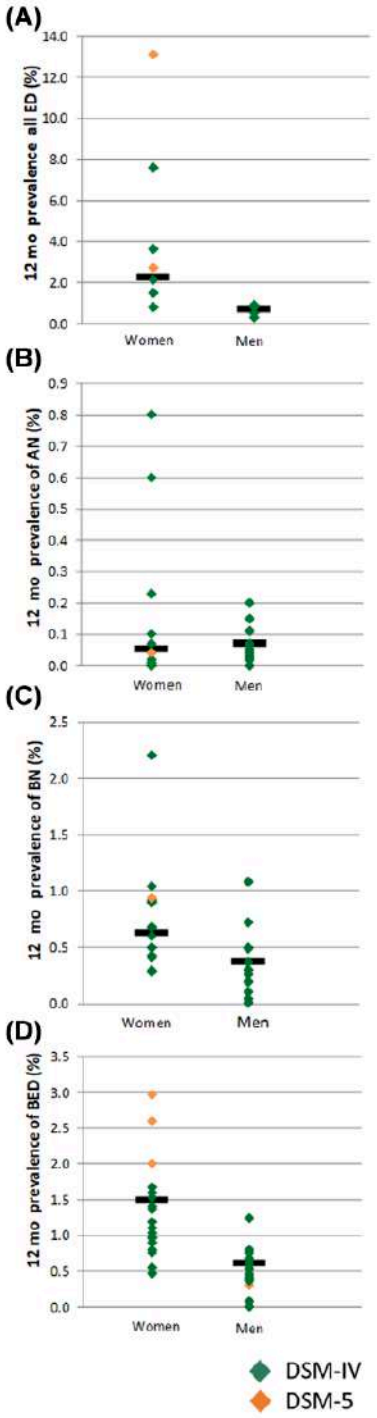


FIGURE 6 Twelve-month prevalence (accurate diagnosis) of EDs according to sex. (A) All, (B) AN, (C) BN, and (D) BED. Weighted means are represented by a black bar. (A) $n = 5$ (10, 16, 19, 21). (B) $n = 8$ (10, 16, 20–22, 24, 25, 30). (C) $n = 10$ (10, 16, 20–25, 28, 30). (D) $n = 11$ (10, 16, 20–25, 28, 30, 37). AN, anorexia nervosa; BED, binge eating disorder; BN, bulimia nervosa; DSM, Diagnostic and Statistical Manual of Mental Disorders; ED, eating disorder.

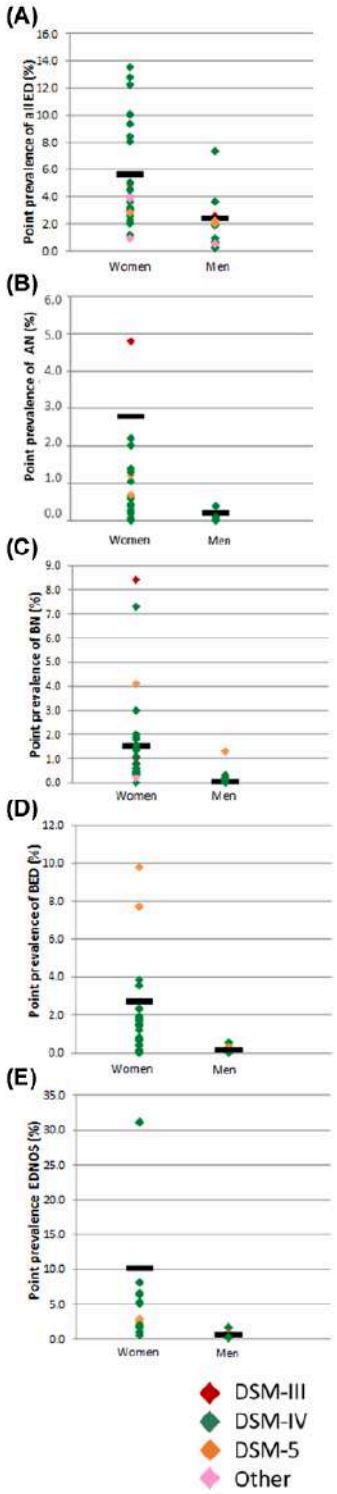


FIGURE 7 Point prevalence (accurate diagnosis) of EDs according to sex. (A) All, (B) AN, (C) BN, (D) BED, and (E) EDNOS/other specified feeding or eating disorders. Weighted means are represented by a black bar. (A) $n = 25$ (10, 12–14, 18, 38–57); (B) $n = 32$ (12–15, 17, 18, 26, 32, 38-40, 42, 45–48, 50, 52, 55–68); (C) $n = 31$ (12–15, 17, 18, 26, 32, 38, 39, 42, 44–48, 50, 52, 55–61, 63–65, 67–69); (D) $n = 21$ (38, 39, 12-14, 18, 32, 45, 47, 48, 56, 57, 59, 61, 63, 64, 67–71); (E) $n = 14$ (12, 14, 17, 18, 38, 40, 41, 44, 45, 50, 56, 58, 64, 69). AN, anorexia nervosa; BED, binge eating disorder; BN, bulimia nervosa; DSM, Diagnostic and Statistical Manual of Mental Disorders; ED, eating disorder; EDNOS, eating disorders not otherwise specified.

Downloaded from https://academic.oup.com/ajcn/article-abstract/109/5/1402/5480601 by guest on 04 September 2019

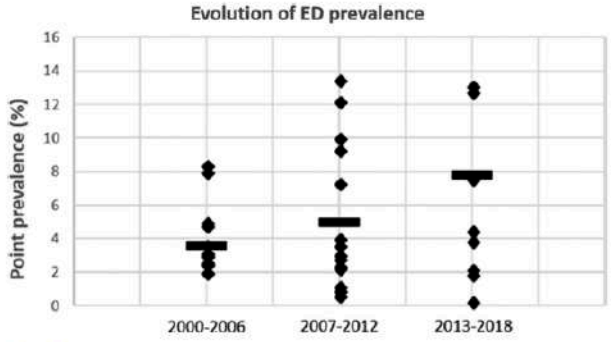


FIGURE 8 Evolution of point prevalence data according to publication date of articles with accurate ED diagnosis and weighted means. $n = 25$ (10, 12–14, 18, 38–57); weighted means are represented by a black bar. ED, eating disorder.

The analysis of the weighted means according to 3 publication periods of studies also highlighted an increase in the point prevalence over the duration of study. Indeed, the weighted mean increased from 3.5% for 2000–2006 to 4.9% for 2007–2012 and 7.8% for the 2013–2018 period (**Figure 8**).

Point prevalence of accurate AD according to age

The high number of available point prevalence studies enabled the analysis of point prevalence by age (Supplemental Table 2). The weighted means (ranges) of point prevalence were 8.8% (0.9–10.0%) in adults and 5.7% (0.2–15.0%) in adolescents. However, numerous studies did not distinguish between adults and adolescents and were thus analyzed as "mixed" category (**Figure 9**).

Point prevalence of accurate ED according to continent

Finally, the data set was analyzed according to the continent where the study was carried out (**Figure 10**). The weighted means of point prevalence were 4.6% in America, 3.5% in Asia, and 2.2% in Europe (Supplemental Table 2).

Point prevalence of broad categories of EDs or total EDs

The 27 articles studying the point prevalence of EDs in the broadest sense were analyzed (Supplemental Tables 3 and 4). The

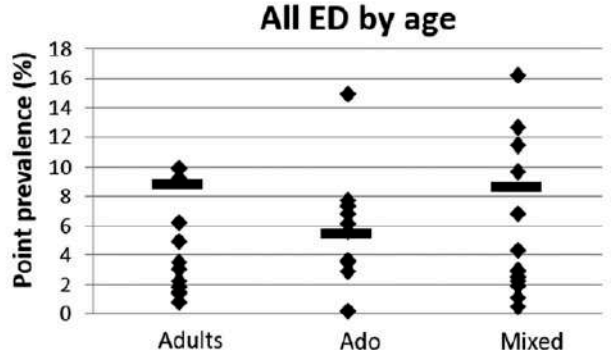


FIGURE 9 Point prevalence (accurate diagnosis) of all EDs according to age categories. References: 12- 14, 38–41, 43–45, 47, 48, 50, 52, 54–56, 58, 66, 72–85; weighted means are represented by a black bar. Ado, adolescents; ED, eating disorder.

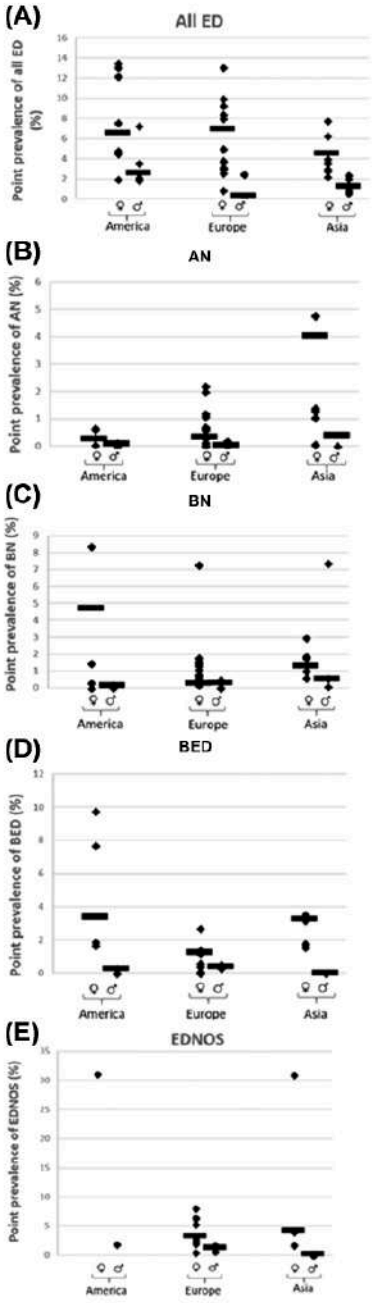


FIGURE 10 Point prevalence (accurate diagnosis) of EDs according to continent and sex. Weighted means are represented by a black bar. (A) $n = 23$ (13, 14, 18, 38, 41–50, 52–56, 59, 66, 75, 76). (B) $n = 27$ (13, 14, 17, 18, 32, 38, 41, 42, 45–48, 50–52, 54–56, 58, 60–67). (C) $n = 27$ (13, 14, 17, 18, 32, 38, 41, 42, 44–48, 50, 52, 55, 56, 58–61, 63–67, 69). (D) $n = 18$ (13, 14, 18, 32, 38, 45, 47, 48, 56, 59, 61, 63, 64, 67, 69–71, 77, 86). (E) $n = 12$ (14, 17, 38, 44, 45, 50, 56, 58, 60, 64, 69, 77). AN, anorexia nervosa; BED, binge eating disorder; BN, bulimia nervosa; ED, eating disorder; EDNOS, eating disorders not otherwise specified.

weighted means (ranges) of point prevalence of total EDs were 19.4% (6.5–35.9%) for women and 13.8% (3.4–27.1%) for men (**Figure 11**). To summarize these data on broad categories of EDs, the weighted mean of point prevalence in the global population studied was 17%.

Downloaded from https://academic.oup.com/ajcn/article-abstract/109/5/1402/5480601 by guest on 04 September 2019

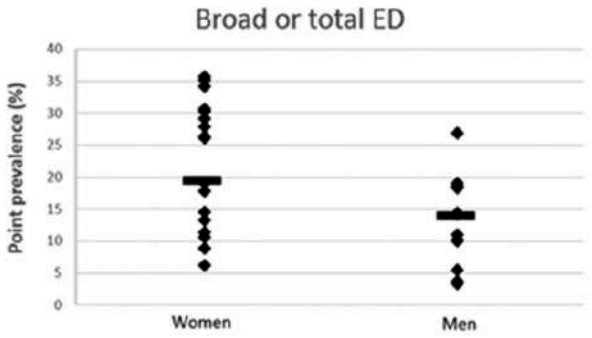


FIGURE 11 Point prevalence of all EDs (broad categories or total EDs). References: 53, 76, 78-80, 81–93); weighted means are represented by a black bar. ED, eating disorder.

Discussion

Prevalence

EDs are traditionally considered to affect mainly women. Indeed, the lifetime, 12-mo, and point prevalences of EDs were higher in women than in men (Figures 5–7, respectively). However, this finding varies according to the type of ED. Male subjects are usually considered to account for 10% of subjects with AN or BN (6). However, other studies indicate that ≤25% of subjects with AN or BN are men and that men account for 36% of subjects with all typical BEDs (23).

The sex ratio (male:female) for EDs tends to evolve over publication time. In 2007, Hudson et al. (23) reported sex ratios of 0.3, 0.3, and 0.6 for AN, BN, and BED, respectively; in 2009, still in the United States (24), a slight increase in the proportion of men in the AN and BN groups was emphasized with sex ratios of 0.5 and 0.5, respectively. On the contrary, the sex ratio for BED tends to decrease to 0.5: this trend is supported by Swanson (25), who reported a sex ratio of 0.3 for BED. This lower proportion of men with BED could be related to the fact that men are more prone to atypical compulsive EDs, whereas typical BED is more often found in women. This may be related at least in part to the higher severity of mood and anxiety disorders in women (94, 95). Nevertheless, it is very difficult to estimate the weighted mean sex ratio because of the small number of studies distinguishing men from women (especially for BED).

EDs are highly prevalent already in adolescents (Figure 9), ranging from 6% to 8% in total in several studies of point prevalence. These results are in accordance with studies reporting the early onset of EDs, especially AN and BN (96, 97). In fact, in a recent study (98), 75% of those with AN had early (before 22 y) onset [mean ± SD: 16.2 (SD 2.6 y)]. Similarly, the onset of BN was considered to be early (before 24 y) in 83.3% of the subjects (98). The onset of BED (mean = 23.3 y) (99) is more spread out over time and the risk of onset is relatively constant across adolescence compared with BN and AN (35).

The observed variation in prevalence of EDs may also be explained by the diversity of countries where studies were performed. In fact, the prevalence of EDs in non-Western countries was earlier reported to be lower than in Western countries (100). However, in more recent studies, higher prevalence has been reported with the EAT-26 tool in Korean adolescents (79). This review highlights that the American continent tends to have higher prevalence for all EDs, followed by Asia and Europe. No prevalence data in Africa were presented in this review because, although there are some prevalence data in abstracts, the full articles were not published (101).

This difference between countries may be due to obvious various genetic backgrounds and eating behaviors which may be influenced by the environment, including the diet and gut microbiota (102, 103). Indeed, the richness and diversity of microbiota vary according to the country and have been related to the risk of developing various pathologies including EDs (104, 105). Moreover, differences in cultural factors such as addictions (like cyberaddiction), body image distortion influenced by the media, and the multiplication of slimming diets, but also changes in our lifestyle (stress, diet) are affecting our lives more and more and can have an influence on EDs according to country (106).

Study design

The variability of prevalence of any ED may be explained directly by the use of varied classifications. Indeed, the coexistence and use of 2 classification systems that are periodically revised (from ICD to ICD-10 and DSM-III to DSM-III-R, DSM-IV, DSM-IV-TR, and finally DSM-5) and not fully concordant make the comparison of studies complex (Figure 1).

The impact of the change in classification (from DSM-IV to DSM-5) on prevalence data has been addressed by some authors. Fairburn and Cooper (107) found in adults a decrease in OSFED and unspecified feeding or eating disorders diagnoses with the change in classification (from 53% to 25% of all EDs), whereas the proportion of AN increased (from 8% to 29% of all EDs) in direct relation with the more permissive criteria for typical AN in DSM-5, and diagnoses of BN remained stable (39% of all EDs). Another study in US adolescents and children observed that the change in classification resulted in increased proportions of AN and BN from 29.3% to 40% and 7% to 11.6% of all EDs, respectively; as a consequence, EDNOS decreased from 62.3% to 32.6% of OSFEDs (108). These shifts between diagnostic classes according to classifications are illustrated in Figure 1.

Differences in prevalence may also be due to the setting used to assess ED characteristics. Indeed, studies have shown that the self-report method is not comparable to a face-to-face interview (109); for example, the detection of complex features such as binge eating and body image concerns is usually better with the self-report (110). Despite the fact that social desirability may sometimes lead to underestimation of symptoms, the interview remains the gold standard of diagnostic tools. On the other hand, the definite advantage of the self-report is its wide possible geographic distribution and low resource requirements. Thus, both interviews and self-questionnaires may lead to some underestimation of true prevalence, whereas overestimation is unlikely. Data presented in this review should thus be considered as minimal estimations of prevalence.

In addition, lifetime prevalence and point prevalence were not always assessed with the same methods and questionnaires. This may explain some apparent discrepancies between lifetime and point prevalence (e.g., a weighted mean point prevalence slightly higher than weighted mean lifetime prevalence).

Downloaded from https://academic.oup.com/ajcn/article-abstract/109/5/1402/5480601 by guest on 04 September 2019

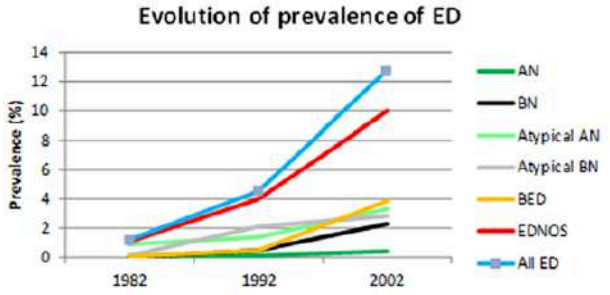


FIGURE 12 Evolution of the point prevalence of different types of EDs over the 1982–2002 period, adapted from Nakai et al. (39). AN, anorexia nervosa; BED, binge eating disorder; BN, bulimia nervosa; ED, eating disorder; EDNOS, eating disorders not otherwise specified.

Evolution over time

As mentioned earlier, the difference in and evolution of the tools used for the evaluation and classifications of EDs make it difficult to evaluate the evolution of prevalence over time. Despite this, a few studies have evaluated the prevalence over time. In Japan, point prevalence evaluated with a questionnaire derived from DSM-IV increased for all types of ED from 1.2% in 1982 to 4.5% in 1992 and 12.7% in 2002 (**Figure 12**) (39). Point prevalence of EDs also increased over time in Norway and Mexico (12, 40). Finally, the point prevalence of EDs (broad categories) in the general Australian population increased 2-fold between 1998 and 2008 (111). This tendency is confirmed at the global level (Figure 8).

Strengths and limitations

The main strengths of this review are the number of publications on EDs highlighted (121 reports) and the diversity of prevalence studied: lifetime, 12-mo, and point prevalence.

ED prevalence studies typically involve multiple biases, making comparisons difficult.

First, this review highlights the low, sometimes very low, participation rates of some prevalence studies (Supplemental Tables 2 and 4). In addition, another selection bias is frequently found in cross-sectional studies. Indeed, the study population is often constituted based on voluntary participation and not through random assignment; the motivation of these subjects to participate in the study may thus be related to the existence of risk factors. Finally, many prevalence studies use self-report to assess and diagnose EDs and are often retrospective. Thus, a bias of memorization may exist. All these factors may lead to underestimation of true prevalence.

Conclusion

In conclusion, this review confirms the highest prevalence for EDNOS, followed by BED, BN, and AN, according to DSM-IV. In the new setting of DSM-5, OSFED remains the most prevalent, still followed by BED, BN, and AN. EDs are already quite prevalent among adolescents (under 18 y), mainly due to the early onset of AN, whereas the highest prevalence data are reported in adults, due to the accumulation of prolonged disorders that appeared during adolescence and disorders newly onset in adulthood. Although EDs were classically thought to be confined to developed Western countries, this study also highlights the high prevalence of EDs in Asia and developing Middle-Eastern countries. Moreover, the sex ratio (male:female) increased for AN and BN.

Finally, some national studies and our global analysis strongly indicate an increase of the point prevalence of EDs over recent years. In order to facilitate reliable comparison between countries and over time in the future, there is a need for stabilization of diagnostic classification and for consensus on the best available tools to be used globally.

The support of the TargEDys SA company and of the Ministry of Industry and Technology for the funding of MG's PhD CIFRE thesis contract is acknowledged. TargEDys SA is a start-up company developed within academic laboratory U1073 focusing on microbiota gut–brain axis modulation.

The authors' contributions were as follows—MG: performed the medical literature search, the analysis of studies, and the writing of the manuscript; MPT: supervised the epidemiological methodology; PD: supervised the writing and appropriate clinical analysis of the data; and all authors: contributed to the writing and revision of the manuscript and read and approved the final manuscript.

References

1. Schmidt U, Adan R, Böhm I, Campbell IC, Dingemans A, Ehrlich S, Elzakkers I, Favaro A, Giel K, Harrison A, et al. Eating disorders: the big issue. Lancet Psychiatry 2016;3:313–15.
2. Pasold TL, McCracken A, Ward-Begnoche WL. Binge eating in obese adolescents: emotional and behavioral characteristics and impact on health-related quality of life. Clin Child Psychol Psychiatry 2014;19:299–312.
3. Crowell MD, Murphy TB, Levy RL, Langer SL, Kunin-Batson A, Seburg EM, Senso M, Sherwood NE. Eating behaviors and quality of life in pre-adolescents at risk for obesity with and without abdominal pain. J Pediatr Gastroenterol Nutr 2015;60:217–23.
4. Crow SJ, Peterson CB, Swanson SA, Raymond NC, Specker S, Eckert ED, Mitchell JE. Increased mortality in bulimia nervosa and other eating disorders. Am J Psychiatry 2009;166:1342–6.
5. Chesney E, Goodwin GM, Fazel S. Risks of all-cause and suicide mortality in mental disorders: a meta-review. World Psychiatry 2014;13:153–60.
6. American Psychiatric Association. DSM-5, Manuel diagnostique et statistique des troubles mentaux, 5th ed. 2013, Elsevier Masson, France.
7. WHO. International statistical classification of diseases and related health problems. Geneva: World Health Organization; 2004. 824 p.
8. Moher D, Liberati A, Tetzlaff J, Altman DG. Preferred reporting items for systematic reviews and meta-analyses: the PRISMA statement. Int J Surg 2010;8:336–41.
9. Gedda M. Traduction française des lignes directrices PRISMA pour l'écriture et la lecture des revues systématiques et des méta-analyses. Kinésithérapie Rev 2015;15:39–44.
10. Micali N, Martini MG, Thomas JJ, Eddy KT, Kothari R, Russell E, Bulik CM, Treasure J. Lifetime and 12-month prevalence of eating disorders amongst women in mid-life: a population-based study of diagnoses and risk factors. BMC Med 2017;15:12.
11. Wade TD, Bergin JL, Tiggemann M, Bulik CM, Fairburn CG. Prevalence and long-term course of lifetime eating disorders in an adult Australian twin cohort. Aust N Z J Psychiatry 2006;40:121–8.
12. Zachrisson HD, Vedul-Kjelsås E, Götestam KG, Mykletun A. Time trends in obesity and eating disorders. Int J Eat Disord 2008;41:673–80.
13. Favaro A, Ferrara S, Santonastaso P. The spectrum of eating disorders in young women: a prevalence study in a general population sample. Psychosom Med 2003;65:701.
14. Kjelsås E, Bjørnstrøm C, Götestam KG. Prevalence of eating disorders in female and male adolescents (14–15 years). Eat Behav 2004;5:13–25.

Downloaded from https://academic.oup.com/ajcn/article-abstract/109/5/1402/5480601 by guest on 04 September 2019

15. Hach I, Ruhl UE, Rentsch A, Becker ES, Türke V, Margraf J, Kirch W. Recognition and therapy of eating disorders in young women in primary care. J Public Health 2005;13:160–5.
16. Preti A, de Girolamo G, Vilagut G, Alonso J, de Graaf R, Bruffaerts R, Demyttenaere K, Pinto-Meza A, Haro JM, Morosini P, et al. The epidemiology of eating disorders in six European countries: results of the ESEMeD-WMH project. J Psychiatr Res 2009;43: 1125–32.
17. Isomaa R, Isomaa A-L, Marttunen M, Kaltiala-Heino R, Björkqvist K. The prevalence, incidence and development of eating disorders in Finnish adolescents—a two-step 3-year follow-up study. Eur Eat Disord Rev 2009;17:199–207.
18. Smink FRE, van Hoeken D, Oldehinkel AJ, Hoek HW. Prevalence and severity of DSM-5 eating disorders in a community cohort of adolescents. Int J Eat Disord 2014;47:610–19.
19. Nagl M, Jacobi C, Paul M, Beesdo-Baum K, Höfler M, Lieb R, Wittchen H-U. Prevalence, incidence, and natural course of anorexia and bulimia nervosa among adolescents and young adults. Eur Child Adolesc Psychiatry 2016;25:903–18.
20. Duncan AE, Ziobrowski HN, Nicol G. The prevalence of past 12-month and lifetime DSM-IV eating disorders by BMI category in US men and women. Eur Eat Disord Rev 2017;25:165–71.
21. Mohler-Kuo M, Schnyder U, Dermota P, Wei W, Milos G. The prevalence, correlates, and help-seeking of eating disorders in Switzerland. Psychol Med 2016;46:2749–58.
22. Taylor JY, Caldwell CH, Baser RE, Faison N, Jackson JS. Prevalence of eating disorders among blacks in the national survey of American life. Int J Eat Disord 2007;40:S10–14.
23. Hudson JI, Hiripi E, Pope HG, Kessler RC. The prevalence and correlates of eating disorders in the National Comorbidity Survey Replication. Biol Psychiatry 2007;61:348–58.
24. Nicdao EG, Hong S, Takeuchi DT. Prevalence and correlates of eating disorders among Asian Americans: results from the national Latino and Asian American study. Int J Eat Disord 2007;40:S22–6.
25. Swanson SA. Prevalence and correlates of eating disorders in adolescents: results from the National Comorbidity Survey Replication Adolescent Supplement. Arch Gen Psychiatry 2011;68:714.
26. Lewinsohn PM, Striegel-Moore RH, Seeley JR. Epidemiology and natural course of eating disorders in young women from adolescence to young adulthood. J Am Acad Child Adolesc Psychiatry 2000;39: 1284–92.
27. Nobakht M, Dezhkam M. An epidemiological study of eating disorders in Iran. Int J Eat Disord 2000;28:265–71.
28. Alegria M, Woo M, Cao Z, Torres M, Meng X, Striegel-Moore R. Prevalence and correlates of eating disorders in Latinos in the U.S. Int J Eat Disord 2007;40:S15–21.
29. Raevuori A, Hoek HW, Susser E, Kaprio J, Rissanen A, Keski-Rahkonen A. Epidemiology of anorexia nervosa in men: a nationwide study of Finnish twins. PLoS One 2009;4:e4402.
30. Marques L, Alegria M, Becker AE, Chen C, Fang A, Chosak A, Diniz JB. Comparative prevalence, correlates of impairment, and service utilization for eating disorders across US ethnic groups: implications for reducing ethnic disparities in health care access for eating disorders. Int J Eat Disord 2011;44:412–20.
31. Stice E, Marti CN, Rohde P. Prevalence, incidence, impairment, and course of the proposed DSM-5 eating disorder diagnoses in an 8-year prospective community study of young women. J Abnorm Psychol 2013;122:445–57.
32. Carta MG, Preti A, Moro MF, Aguglia E, Balestrieri M, Caraci F, Dell'Osso L, Sciascio GD, Drago F, Faravelli C, et al. Eating disorders as a public health issue: prevalence and attributable impairment of quality of life in an Italian community sample. Int Rev Psychiatry 2014;26:486–92.
33. Mustelin L, Silén Y, Raevuori A, Hoek HW, Kaprio J, Keski-Rahkonen A. The DSM-5 diagnostic criteria for anorexia nervosa may change its population prevalence and prognostic value. J Psychiatr Res 2016;77:85–91.
34. Striegel-Moore RH, Dohm FA, Kraemer HC, Taylor CB, Daniels S, Crawford PB, Schreiber GB. Eating disorders in white and black women. Am J Psychiatry 2003;160:1326–31.
35. Stice E, Marti CN, Shaw H, Jaconis M. An 8-year longitudinal study of the natural history of threshold, subthreshold, and partial eating disorders from a community sample of adolescents. J Abnorm Psychol 2009;118:587–97.
36. Trace SE, Thornton LM, Root TL, Mazzeo SE, Lichtenstein P, Pedersen NL, Bulik CM. Effects of reducing the frequency and duration criteria for binge eating on lifetime prevalence of bulimia nervosa and binge eating disorder: implications for DSM-5. Int J Eat Disord 2012;45:531–6.
37. Cossrow N, Pawaskar M, Witt EA, Ming EE, Victor TW, Herman BK, Wadden TA, Erder MH. Estimating the prevalence of binge eating disorder in a community sample from the United States: comparing DSM-IV-TR and DSM-5 criteria. J Clin Psychiatry 2016;77: e968–74.
38. Vardar E, Erzengin M. The prevalence of eating disorders (EDs) and comorbid psychiatric disorders in adolescents: a two-stage community-based study. Turk Psikiyatri Derg 2011;22:205–12.
39. Nakai Y, Nin K, Noma S. Eating disorder symptoms among Japanese female students in 1982, 1992 and 2002. Psychiatry Res 2014;219:151–6.
40. Compte EJ, Sepulveda AR, Torrente F.A two-stage epidemiological study of eating disorders and muscle dysmorphiain male university students in Buenos Aires. Int GJ Eat Disord. 2015;48:1092–101.
41. Compte EJ, Sepulveda AR, Torrente F.A two-stage epidemiological study of eating disorders and muscle dysmorphiain male university students in Buenos Aires. Int GJ Eat Disord. 2015;48:1092–101.
42. Woodside DB, Garfinkel PE, Lin E, Goering P, Kaplan AS, Goldbloom DS, Kennedy SH. Comparisons of men with full or partial eating disorders, men without eating disorders, and women with eating disorders in the community. Am J Psychiatry 2001;158:570–4.
43. Mulholland AM, Mintz LB. Prevalence of eating disorders among African American women. J Couns Psychol 2001;48:111–16.
44. Suhail K, Zaib-u-Nisa. Prevalence of eating disorders in Pakistan: relationship with depression and body shape. Eat Weight Disord 2002;7:131–8.
45. Ghaderi A, Scott B. Prevalence, incidence and prospective risk factors for eating disorders. Acta Psychiatr Scand 2001;104:122–30.
46. Patton GC, Coffey C, Sawyer SM. The outcome of adolescent eating disorders: findings from the Victorian Adolescent Health Cohort study. Eur Child Adolesc Psychiatry 2003;12:i25–9.
47. Cotrufo P, Gnisci A, Caputo I. Brief report: psychological characteristics of less severe forms of eating disorders: an epidemiological study among 259 female adolescents. J Adolesc 2005;28:147–54.
48. Szumska I, Túry F, Csoboth CT, Réthelyi J, Purebl G, Hajnal Á. The prevalence of eating disorders and weight-control methods among young women: a Hungarian representative study. Eur Eat Disord Rev 2005;13:278–84.
49. Gentile K, Raghavan C, Rajah V, Gates K. It doesn't happen here: eating disorders in an ethnically diverse sample of economically disadvantaged, urban college students. Eat Disord 2007;15: 405–25.
50. Machado PPP, Machado BC, Gonçalves S, Hoek HW. The prevalence of eating disorders not otherwise specified. Int J Eat Disord 2007;40:212–17.
51. Chen H, Jackson T. Prevalence and sociodemographic correlates of eating disorder endorsements among adolescents and young adults from China. Eur Eat Disord Rev 2008;16:375–85.
52. Garcia FD, Grigioni S, Chelali S, Meyrignac G, Thibaut F, Dechelotte P. Validation of the French version of SCOFF questionnaire for screening of eating disorders among adults. World J Biol Psychiatry 2010;11:888–93.
53. Eisenberg D, Nicklett EJ, Roeder K, Kirz NE. Eating disorder symptoms among college students: prevalence, persistence, correlates, and treatment-seeking. J Am Coll Health 2011;59:700–7.
54. Semız M, Kavakcı Ö, Yağız A, Yontar G, Kuğu N. [The prevalence of eating disorders and comorbid psychiatric disorders in the Sivas Province]. Turk Psikiyatri Derg 2013;24:149–57.
55. Jaite C, Hoffmann F, Glaeske G, Bachmann CJ. Prevalence, comorbidities and outpatient treatment of anorexia and bulimia nervosa in German children and adolescents. Eat Weight Disord 2013;18:157–65.
56. Machado PPP, Gonçalves S, Hoek HW. DSM-5 reduces the proportion of ednos cases: evidence from community samples. Int J Eat Disord 2013;46:60–5.

Downloaded from https://academic.oup.com/ajcn/article-abstract/109/5/1402/5480601 by guest on 04 September 2019

57. Dakanalis A, Riva G, Serino S, Colmegna F, Clerici M. Classifying adults with binge eating disorder based on severity levels. Eur Eat Disord Rev 2017;25:268–74.
58. Rauof M, Ebrahimi H, Asghari Jafarabadi M, Malek A, Babapour Kheiroddin J. Prevalence of eating disorders among adolescents in the northwest of Iran. Iran Red Crescent Med J [Internet] 2015;17(10):e19331.
59. Flament MF, Buchholz A, Henderson K, Obeid N, Maras D, Schubert N, Paterniti S, Goldfield G. Comparative distribution and validity of DSM-IV and DSM-5 diagnoses of eating disorders in adolescents from the community. Eur Eat Disord Rev 2015;23:100–10.
60. Nakamura K, Yamamoto M, Yamazaki O, Kawashima Y, Muto K, Someya T, Sakurai K, Nozoe S. Prevalence of anorexia nervosa and bulimia nervosa in a geographically defined area in Japan. Int J Eat Disord 2000;28:173–80.
61. Rosenvinge JH, Sundgot Borgen J, Börresen R. The prevalence and psychological correlates of anorexia nervosa, bulimia nervosa and binge eating among 15-year-old students: a controlled epidemiological study. Eur Eat Disord Rev 1999;7:382–91.
62. Keski-Rahkonen A, Hoek HW, Susser ES, Linna MS, Sihvola E, Raevuori A, Bulik CM, Kaprio J, Rissanen A. Epidemiology and course of anorexia nervosa in the community. Am J Psychiatry 2007;164:1259–65.
63. Ackard DM, Fulkerson JA, Neumark-Sztainer D. Prevalence and utility of DSM-IV eating disorder diagnostic criteria among youth. Int J Eat Disord 2007;40:409–17.
64. Reba-Harrelson L, Holle AV, Hamer RM, Swann R, Reyes ML, Bulik CM. Patterns and prevalence of disordered eating and weight control behaviors in women ages 25–45. Eat Weight Disord 2009;14:e190–8.
65. Touchette E, Henegar A, Godart NT, Pryor L, Falissard B, Tremblay RE, Côté SM. Subclinical eating disorders and their comorbidity with mood and anxiety disorders in adolescent girls. Psychiatry Res 2011;185:185–92.
66. Garrusi B, Baneshi MR. Eating disorders and their associated risk factors among Iranian population – a community based study. Glob J Health Sci 2013;5:193–202.
67. Tong J, Miao S, Wang J, Yang F, Lai H, Zhang C, Zhang Y, Hsu LKG. A two-stage epidemiologic study on prevalence of eating disorders in female university students in Wuhan, China. Soc Psychiatry Psychiatr Epidemiol 2014;49:499–505.
68. Munn-Chernoff MA, Keel PK, Klump KL, Grant JD, Bucholz KK, Madden PAF, Heath AC, Duncan AE. Prevalence of and familial influences on purging disorder in a community sample of female twins. Int J Eat Disord 2015;48:601–6.
69. Mousa TY, Al-Domi HA, Mashal RH, Jibril MA-K. Eating disturbances among adolescent schoolgirls in Jordan. Appetite 2010;54:196–201.
70. de Freitas SR, Appolinario JC, de Moura Souza A, Sichieri R. Prevalence of binge eating and associated factors in a Brazilian probability sample of midlife women. Int J Eat Disord 2008;41:471–8.
71. Hudson JI, Coit CE, Lalonde JK, Pope HG. By how much will the proposed new DSM-5 criteria increase the prevalence of binge eating disorder? Int J Eat Disord 2012;45:139–41.
72. Thorsteinsdottir G, Ulfarsdottir L. Eating disorders in college students in Iceland. Eur J Psychiatry 2008;22:107–15.
73. Peláez-Fernández MA, Labrador FJ, Raich RM. Comparison of single- and double-stage designs in the prevalence estimation of eating disorders in community samples. Span J Psychol 2008;11:542–50.
74. Hay P, Girosi F, Mond J. Prevalence and sociodemographic correlates of DSM-5 eating disorders in the Australian population. J Eat Disord 2015;3:19.
75. Zini A, Siani R, Sandri M, Soardo F, Siciliani O. Partial syndromes in eating disorders: a prevalence study on a sample of Italian adolescents. Eat Weight Disord 2007;12:125–31.
76. Watson HJ, Hamer RM, Thornton LM, Peat CM, Kleiman SC, Du S, Wang H, Bulik CM. Prevalence of screening-detected eating disorders in Chinese females and exploratory associations with dietary practices. Eur Eat Disord Rev 2015;23:68–76.
77. Garrusi B, Baneshi MR, Pakgohar M. Eating disorders among Iranian male adolescents. Iran J Psychiatry Behav Sci [Internet] 2016;10(4):e5352.
78. Feng T, Abebe DS. Eating behaviour disorders among adolescents in a middle school in Dongfanghong, China. J Eat Disord 2017;5:47.
79. Lee H-J, Park S, Kim C, Choi D, Lee JS, Oh SM, Cho E, Park HK, Kwon K, Oh SW. The association between disturbed eating behavior and socioeconomic status: the Online Korean Adolescent Panel Survey (OnKAPS). PLoS One 2013;8:e57880.
80. Zeiler M, Waldherr K, Philipp J, Nitsch M, Dür W, Karwautz A, Wagner G. Prevalence of eating disorder risk and associations with health-related quality of life: results from a large school-based population screening. Eur Eat Disord Rev 2016;24:9–18.
81. Tam CK, Ng CF, Yu CM, Young BW. Disordered eating attitudes and behaviours among adolescents in Hong Kong: prevalence and correlates. J Paediatr Child Health 2007;43:811–17.
82. Herpertz-Dahlmann B, Wille N, Hölling H, Vloet TD, Ravens-Sieberer U; The BELLA Study Group. Disordered eating behaviour and attitudes, associated psychopathology and health-related quality of life: results of the BELLA study. Eur Child Adolesc Psychiatry 2008;17:82–91.
83. Mak K-K, Lai C-M. The risks of disordered eating in Hong Kong adolescents. Eat Weight Disord 2011;16:e289–92.
84. Hadjigeorgiou C, Tornaritis M, Savva S, Solea A, Kafatos A. Secular trends in eating attitudes and behaviours in children and adolescents aged 10–18 years in Cyprus: a 6-year follow-up, school-based study. Public Health 2012;126:690–4.
85. McBride O, McManus S, Thompson J, Palmer RL, Brugha T. Profiling disordered eating patterns and body mass index (BMI) in the English general population. Soc Psychiatry Psychiatr Epidemiol 2013;48:783–93.
86. Cheah WL, Hazmi H, Chang CT. Disordered eating and body image issues and their associated factors among adolescents in urban secondary schools in Sarawak, Malaysia. Int J Adolesc Med Health [Internet] 2015;29:20150044.
87. Tavolacci MP, Grigioni S, Richard L, Meyrignac G, Déchelotte P, Ladner J. Eating disorders and associated health risks among university students. J Nutr Educ Behav 2015;47:412–20.e1.
88. Querol SE, Alvira JMF, Graffe MIM, Rebato EN, Sánchez AM, Aznar LAM. Nutrient intake in Spanish adolescents SCOFF high-scorers: the AVENA study. Eat Weight Disord 2016;21:589–96.
89. Aoun A, Garcia FD, Mounzer C, Hlais S, Grigioni S, Honein K, Déchelotte P. War stress may be another risk factor for eating disorders in civilians: a study in Lebanese university students. Gen Hosp Psychiatry 2013;35:393–7.
90. Hoerr SL, Bokram R, Lugo B, Bivins T, Keast DR. Risk for disordered eating relates to both gender and ethnicity for college students. J Am Coll Nutr 2002;21:307–14.
91. Abd El-Azeem Taha AA, Abu-Zaid HA, El-Sayed Desouky D. Eating disorders among female students of Taif University, Saudi Arabia. Arch Iran Med 2018;21:111–17.
92. Sanlier N, Navruz Varli S, Macit MS, Mortas H, Tatar T. Evaluation of disordered eating tendencies in young adults. Eat Weight Disord 2017;22:623–31.
93. Yu Z, Indelicato NA, Fuglestad P, Tan M, Bane L, Stice C. Sex differences in disordered eating and food addiction among college students. Appetite 2018;129:12–18.
94. Schuch JJJ, Roest AM, Nolen WA, Penninx BWJH, de Jonge P. Gender differences in major depressive disorder: results from the Netherlands study of depression and anxiety. J Affect Disord 2014;156:156–63.
95. Ulfvebrand S, Birgegård A, Norring C, Högdahl L, von Hausswolff-Juhlin Y. Psychiatric comorbidity in women and men with eating disorders results from a large clinical database. Psychiatry Res 2015;230:294–9.
96. Javaras KN, Runfola CD, Thornton LM, Agerbo E, Birgegård A, Norring C, Yao S, Råstam M, Larsson H, Lichtenstein P, et al. Sex- and age-specific incidence of healthcare-register-recorded eating disorders in the complete Swedish 1979–2001 birth cohort. Int J Eat Disord 2015;48:1070–81.
97. Micali N, Hagberg KW, Petersen I, Treasure JL. The incidence of eating disorders in the UK in 2000–2009: findings from the General Practice Research Database. BMJ Open 2013;3:e002646.
98. Volpe U, Tortorella A, Manchia M, Monteleone AM, Albert U, Monteleone P. Eating disorders: what age at onset? Psychiatry Res 2016;238:225–7.
99. Kessler RC, Berglund PA, Chiu WT, Deitz AC, Hudson JI, Shahly V, Aguilar-Gaxiola S, Alonso J, Angermeyer MC, Benjet C, et al.

Downloaded from https://academic.oup.com/ajcn/article-abstract/109/5/1402/5480601 by guest on 04 September 2019

The prevalence and correlates of binge eating disorder in the WHO World Mental Health Surveys. Biol Psychiatry 2013;73:904–14.
100. Makino M, Tsuboi K, Dennerstein L. Prevalence of eating disorders: a comparison of western and non-western countries. Medscape Gen Med [Internet] 2004;6(3):49.
101. Pike KM, Hoek HW, Dunne PE. Cultural trends and eating disorders. Curr Opin Psychiatry 2014;27:436.
102. Martínez-González MA, Gual P, Lahortiga F, Alonso Y, de Irala-Estévez J, Cervera S. Parental factors, mass media influences, and the onset of eating disorders in a prospective population-based cohort. Pediatrics 2003;111:315–20.
103. Lozupone CA, Stombaugh JI, Gordon JI, Jansson JK, Knight R. Diversity, stability and resilience of the human gut microbiota. Nature 2012;489:220–30.
104. Chong CW, Ahmad AF, Lim YAL, Teh CSJ, Yap IKS, Lee SC, Chin YT, Loke P, Chua KH. Effect of ethnicity and socioeconomic variation to the gut microbiota composition among pre-adolescent in Malaysia. Sci Rep 2015;5:13338.
105. Gupta VK, Paul S, Dutta C. Geography, ethnicity or subsistence-specific variations in human microbiome composition and diversity. Front Microbiol [Internet] 2017;8:1162.
106. Hammerle F, Huss M, Ernst V, Bürger A. Thinking dimensional: prevalence of DSM-5 early adolescent full syndrome, partial and subthreshold eating disorders in a cross-sectional survey in German schools. BMJ Open 2016;6:e010843.
107. Fairburn CG, Cooper Z. Eating disorders, DSM–5 and clinical reality. Br J Psychiatry 2011;198:8–10.
108. Ornstein RM, Rosen DS, Mammel KA, Callahan ST, Forman S, Jay MS, Fisher M, Rome E, Walsh BT. Distribution of eating disorders in children and adolescents using the proposed DSM-5 criteria for feeding and eating disorders. J Adolesc Health 2013;53:303–5.
109. Decaluwé V, Braet C. Assessment of eating disorder psychopathology in obese children and adolescents: interview versus self-report questionnaire. Behav Res Ther 2004;42:799–811.
110. Fairburn CG, Beglin SJ. Assessment of eating disorders: interview or self-report questionnaire? Int J Eat Disord 1994;16:363–70.
111. Mitchison D, Hay P, Slewa-Younan S, Mond J. The changing demographic profile of eating disorder behaviors in the community. BMC Public Health 2014;14:943.
112. Rodríguez-Cano T, Beato-Fernández L, Belmonte-Llario A. New contributions to the prevalence of eating disorders in Spanish adolescents: detection of false negatives. Eur Psychiatry 2005;20:173–8.
113. Sancho C,, Arija MV, Asorey O, Canals J. Epidemiology of eating disorders. Eur Child Adolesc Psychiatry 2007;16:495–504.
114. Allen KL, Byrne SM, Oddy WH, Crosby RD. Early onset binge eating and purging eating disorders: course and outcome in a population-based study of adolescents. J Abnorm Child Psychol 2013;41:1083–96.
115. Rojo-Moreno L, Arribas P, Plumed J, Gimeno N, García-Blanco A, Vaz-Leal F, Vila ML, Livianos L. Prevalence and comorbidity of eating disorders among a community sample of adolescents: 2-year follow-up. Psychiatry Res 2015;227:52–7.
116. Herscovici CR, Bay L, Kovalskys I. Prevalence of eating disorders in Argentine boys and girls, aged 10 to 19, who are in primary care. A two-stage community-based survey. Eat Disord 2005;13:467–78.
117. Liao Y, Liu T, Cheng Y, Wang J, Deng Y, Hao W, Chen X, Xu Y, Wang X, Tang J. Changes in eating attitudes, eating disorders and body weight in Chinese medical university students. Int J Soc Psychiatry 2013;59:578–85.
118. Lähteenmäki S, Saarni S, Suokas J, Saarni S, Perälä J, Lönnqvist J, Suvisaari J. Prevalence and correlates of eating disorders among young adults in Finland. Nord J Psychiatry 2014;68:196–203.
119. Flament MF, Henderson K, Buchholz A, Obeid N, Nguyen HNT, Birmingham M, Goldfield G. Weight status and DSM-5 diagnoses of eating disorders in adolescents from the community. J Am Acad Child Adolesc Psychiatry 2015;54:403–411.e2.
120. Solmi F, Hotopf M, Hatch SL, Treasure J, Micali N. Eating disorders in a multi-ethnic inner-city UK sample: prevalence, comorbidity and service use. Soc Psychiatry Psychiatr Epidemiol 2016;51:369–81.

Downloaded from https://academic.oup.com/ajcn/article-abstract/109/5/1402/5480601 by guest on 04 September 2019

Article 2 – Objectif 2

Facteurs de risque et comportements associés aux trois catégories larges restrictive, boulimique et compulsive de troubles du comportement alimentaire dans la cohorte EDILS.

Risk factors and associated behaviors in three broad categories of restrictive, bulimic and compulsive eating disorders from the EDILS study.

Soumis dans *Addiction* en Septembre 2019

Résumé

Introduction et but de l'étude: De multiples études se sont intéressées aux facteurs associés aux Troubles du Comportement Alimentaire (TCA) mais très peu ont comparé simultanément les 3 principales catégories de TCA : Restrictif (R), Boulimique (B) et Compulsif (C).

Le but de l'étude était de comparer les facteurs de survenue et les comportements associés aux 3 groupes de TCA.

Matériel et méthodes: Tous les nouveaux patients avec un TCA du service de Nutrition du CHU de Rouen entre Mai 2013 et Mai 2018 ont complété un auto-questionnaire recueillant les caractéristiques sociodémographiques, les comportements à risque (tabac, alcool, cannabis, cyberaddiction), la survenue d'événements majeurs au cours de la vie, la dépression et l'anxiété, les scores EDI-2 et le ROME III. Les patients ont été classés en 3 catégories larges de TCA : R, B et C. L'analyse univariée a été réalisée avec les tests de Student, du Chi2, exact de Fisher et ANOVA, l'analyse multivariée à l'aide de modèles de régression logistique.

Résultats et Analyse statistique : Les patients R (n = 71) et B (n = 22) étaient plus jeunes que C (n = 157) (p <0,001). La proportion d'hommes était plus élevée chez les patients C que chez les patients R et B (p <0,005). La consommation occasionnelle d'alcool était plus fréquente dans le groupe C que dans le groupe R (p = 0,02). Les patients B étaient plus susceptibles de consommer occasionnellement du cannabis que les patients C (p <0,05). En ce qui concerne la dépendance à Internet, le tabagisme et la consommation excessive d'alcool, aucune différence n'a été observée entre les groupes de TCA. Les trois événements déclencheurs d'ED les plus auto-déclarés sont le stress au travail, les régimes et le stress familial. L'anxiété était fréquente dans tous les groupes mais plus fréquente chez les patients R et B que chez les patients C (p = 0,005). Selon les scores EDI-2, les patients R étaient plus perfectionnistes et avaient plus peur de la maturité que les patients C. Les patients du groupe B étaient plus susceptibles que le R et C de souffrir du syndrome du côlon irritable (p <0,001). La plupart de ces comorbidités étaient corrélées les unes aux autres et étaient associées à la gravité du TCA.

Conclusion : Les trois principales formes de TCA partagent de nombreuses comorbidités ; néanmoins un profil de comordibités selon le TCA peut être dressé. Cette similarité entre les comorbidités peut notamment s'expliquer par une pathophysiologie commune induite par des facteurs déclencheurs impliquant l'axe microbiote-intestin-cerveau.

Risk factors and associated behaviors in three broad categories of restrictive, bulimic and compulsive eating disorders from the EDILS study.

Marie Galmiche, Yoann Sirejacob, Liliana Belmonte, Adèle Lamarre, Sébastien Grigioni, Guillaume Colange, Julie Delay, Najate Achamrah, Vanessa Folope, , Agnès Rimbert, Tiphaine Saillard, André Petit, Clément Rapp, Muriel Quillard, Moise Coeffier, Grégory Lambert, Pierre Dechelotte, Marie Pierre Tavolacci

Inserm UMR1073, Rouen , 76000, France (MG) (PD) (SG) (NA) (VF) (LB) (AR) (AP) (MC) (MPT)
TargEDys SA, Longjumeau, 91160, France (MG) (CD) (GL)
University of Rouen, Institute for Research and Innovation in Biomedicine (IRIB), Rouen, 76000, France (MG) (PD) (SG) (NA) (VF) (LB) (AR) (AP) (MC) (MPT)
University Hospital of Rouen, Nutrition unit, 76000, Rouen, France (PD) (SG) (GC) (JD) (NA) (VF) (LB) (AL) (AR) (TS) (AP) (MC) (CR)
University Hospital of Rouen, CIC-CRB 1404 INSERM, Rouen, 76000, France (YS) (MQ) (MPT)

No conflict of interest
Acknowledgments
The support of TargEDys SA company and the Ministry of Industry and Technology for the funding of MG PhD CIFRE thesis contract is acknowledged and the support of European Union and Normandie Regional Council.

Corresponding Author :
Nom : Déchelotte Pierre
Adresse : 22 boulevard Gambetta (bâtiment recherche 4ème étage) 76000 Rouen
Téléphone : 06 08 49 66 26
Mail : Pierre.Dechelotte@chu-rouen.fr

Abbreviations

AN: Anorexia nervosa
BN: Bulimia nervosa
BED: Binge eating disorder
BSQ: Body Shape Questionnaire
ED: Eating Disorder
EDI-2: Eating Disorder Inventory
HAD: Hospital Anxiety and Depression
IgG: Immunoglobulin G
OSFED: Other Specified Feeding or Eating Disorders
UFED: Unspecified Feeding or Eating Disorders

Abstract

Background and aims: ED (Eating Disorders) of different types may be associated with similar comorbidities, but direct comparative are still limited. This study compared the triggering factors and comorbidities associated with main ED groups.

Method: Questionnaires collected at inclusion in the EDILS cohort between 2013 and 2018 were used. All patients were referred for the first time to Nutrition Department of Rouen (France) with a suspicion of ED. Diagnosis according to DSM-5 criteria was established in 250 patients by a trained physician and later pooled into 3 broad categories of Restrictive (R), Bulimic (B) and Compulsive (C) ED.

Results: R (n=71) and B (n=22) patients were younger than C (n=157) patients ($p < 0.001$). The proportion of men was higher in C than in R and B patients ($p < 0.005$). Occasional alcohol consumption was more frequent in C than in R group ($p=0.02$). The B patients were more prone to be occasional cannabis users than C patients ($p<0.05$). Regarding internet addiction, smoking and binge drinking behaviors, no difference were observed between the ED groups. The three most self-reported triggering events of ED were working stress, dieting and family stress. Anxiety was common in all groups and even more frequent in R and B patients than in C patients ($p= 0.005$). According to the EDI-2 scores, R patients were more perfectionist and afraid of maturity than C patients. B patients were more likely than R and C to suffer from irritable bowel syndrome ($p < 0.001$). Most of these comorbidities correlated with each other and were associated with the severity of ED.

Conclusions: The 3 major forms of ED share common comorbidities, yet some association profiles may be delineated. This may be explained by common pathophysiology involving the microbiota-gut-brain axis and the aggravating effects of triggering stressful factors on eating and related behaviors.

Key words: Eating disorders, epidemiology, triggering factors, comorbidities, eating behavior

Introduction

Eating disorders (ED) are characterized by important disturbances of the food behavior, corpulence and body image and are most prevalent in adolescents and young adults (1,2). The multiple forms of ED have been described, since 2013, in the DSM-5 classification. The typical forms of ED are Anorexia Nervosa (AN), Bulimia Nervosa (BN) and Binge Eating Disorder (BED), but subsyndromic or atypical forms of these 3 disorders are at least as prevalent and referred as OSFED (Other Specified Feeding or Eating Disorders) in DSM-5 (2). The residual framework grouping other less defined ED is called UFED (Unspecified Feeding or Eating Disorders). ED are ubiquitous and the lifetime prevalence for all ED ranges from 3.3% to 18.6% for women and 0.8% to 6.5% for men (3). For AN, the weighted means of lifetime prevalence are 1.4% for women and 0.2% for men; for BN 1.9% for women and 0.6% for men and for BED 2.8% for women and 1.0% for men. Finally, EDNOS weighted means of lifetime prevalence were 4.3% for women and 3.6% for men Moreover, epidemiological data on ED prevalence show an increase in ED prevalence over last years (4). This high and increasing prevalence, combined with their important impact on quality of life, risk of morbidity and mortality make ED a major public health issue (5,6).

As an alternative to DSM-5 precise ED definition, some studies assessed ED symptoms more broadly (7,8). This definition based on clinical practice characterizes 3 broad categories: Restrictive disorders (R), Bulimic disorders (B) and Compulsive disorders (C). R category includes AN, restrictive food intake disorder, and atypical AN; B category includes BN or atypical BN of low frequency or duration and C group include BED, BED of low frequency or duration and Night Eating Syndrome.

Many studies reported on the characteristics of ED such as age of onset (9), risk factors (2,10–14), genetics (15), personality (16,17) in all ED or in separated groups of each typical ED. Nevertheless, only few studies compared some of these features between forms of ED (18,19). For example one study reported risk factors among the 3 major groups of ED (18) and described AN patients as more perfectionist than BED, whereas BED patients had more frequently addictive behaviors and psychological disorders (18). A study highlighted also the major risks of suicide, addiction and mental disorders in the 3 major forms of ED (19).

However, to our knowledge, the present study is the first to compare, so many data and about such large population, on the triggering factors and co-morbidities in the 3 major forms of ED and to describe the associations between comorbidities, in order to get a better understanding of the pathophysiology of these disorders.

Materials and methods:

Setting

This cross-sectional study was performed in the department of Nutrition of a University Hospital in France, Rouen on a group of patients included in the EDILS cohort.

Study design/ population

Since April 2013, the prospective EDILS (Eating Disorders Inventory and Longitudinal Survey) cohort has been launched within the Nutrition Department of the University Hospital of Rouen in order to better study ED characteristics.

Thus, one of the main objectives of this cohort is to identify, thanks to standardized questionnaires and tests, the prevalence of associated behaviors and comorbidities, and the quality of life of the patients according to the ED form. Several biological samples are also collected prospectively. The EDILS design has been approved by the French national committee “Informatique et liberté” (N° CNIL : 1787487) and the Ethics Committee (N°CPP/CE 002/2014). Patients are followed up to three years.

All patients over 18 years old, coming for a first medical consultation in Nutrition Department (Rouen, France) and with an ED diagnosed by a clinician according to DSM-5 were eligible for inclusion and invited to participate. As the study was based on French questionnaire, patients who do not speak or understand well French were not included. Patients minors under 18 years, under guardianship or deprived of liberty were excluded. Patients agreeing to participate provided written informed consent and filled out the first confidential self-administered paper questionnaire.

Data collection

All data used in this article are extracted from the first self-questionnaire provided at inclusion to the first 250 patient enrolled between May 2013 and May 2018. Therefore, in order to combine clinical profile, we pooled the patient included in this study in 3 broad categories of Restrictive (R), Bulimic (B) and Compulsive (C) ED. R category includes AN, restrictive food intake disorder, and atypical AN; B category includes BN or atypical BN of low frequency or duration and C group include BED, BED of low frequency or duration and Night Eating Syndrome.

Socio demographic characteristics of the patients

The self-questionnaire recorded age, gender, marital status (single, couple, separated/divorced/widowed), professional status (student, worker, inactive), having children, and living status (alone, with partner, with family, with others like friends). Body Mass Index (BMI = weight (kg) / height² (m^2)) was calculated with weight and height of measured on inclusion day in the Nutrition department.

Social relationships and reported trigger events of the ED

Satisfaction about professional, friendly, marital, sexual and family relationships was registered. Each variable was subdivided in 3 levels (unsatisfactory, moderately satisfactory, and satisfactory). The potential triggering events of the ED were reported by the patients: personal event, work event, emotional event, assault and illness.

Addictive risk behaviors*:*

Tobacco status was registered: non-smoker, former smoker, and smoker (at least one cigarette per day). Cannabis use was defined as occasional with at least one episode of consumption in the previous 12 months and regular with at least 10 episodes in the last month.

For alcohol consumption, occasional use of alcohol was defined by two or less occasion to drink per week and frequent use as at least 3 times per week. Binge drinking was defined by the consumption of five or more alcohol drinks in less than 2

hours; the occasional use was defined by once or less a month and frequent as twice or more by month (20). The Orman test was used to assess internet dependence risk. Total score was used to classify data into 3 groups: Score between 0 and 3 defined a low dependence risk, score between 4 and 6 a moderate dependence risk, and score between 7 and 9 a high dependence risk (21).

Mental health

Depression and anxiety were measured using Hospital Anxiety and Depression Scale (HAD) which contains a set of 7 questions each for anxiety/depression. Individual questions are scored from 0 to 3; a total score from 8 to 10 indicating border line diagnoses of depression/anxiety and a total score higher than 11 indicating a certain diagnoses of depression/ anxiety (22). Avoidance of social contacts in the past 3 months and the associated reason was also recorded.

The cognitive and behavioural characteristics frequently associated with ED patients were assessed with EDI-2 (Eating Disorder Inventory). This standardized questionnaire comprises 91 items divided into eight subscales, three of which allow measurement of eating behaviour (drive for thinness, bulimia, and body dissatisfaction), and five other subscales assessing general psychopathology (ineffectiveness, perfectionism, interpersonal distrust, interoceptive awareness, maturity fear, asceticism, impulse regulation, and social insecurity) (23,24).

The BSQ-34 (Body Shape Questionnaire) is a body perception scale presented in the form of a self-questionnaire, developed by Cooper in 1987 (25). The BSQ identifies an excessive preoccupation about bodily appearance exploring its involvement in the onset and/or maintenance of ED. This self-questionnaire, validated in French, has 34 items. For each item, 6 answers are possible: 1 never, 2 rarely, 3 sometimes, 4 often, 5 very often, 6 always, with total scores ranging from 34 to 204; the highest reflect high bodily concerns (26).

Digestive disorders and Quality of Life

Recurrent abdominal pain or discomfort and prevalence of criteria of ROME III digestive functional disorders were analysed to evaluate prevalence of Irritable Bowel Syndrome in different groups of ED. Upper digestive disorders were assessed using binary questions.

Association between comorbidities

In order to study the different associations with the qualitative variables, the variables "anxiety" and "depression" were characterized by: Score below 11 characterized not certain anxiety/depression and score greater than 11 express confirmed anxiety and depression.

The BMI has been divided according to WHO criteria:

<18.5: Inadequate weight

18.5-30: Normal and overweight body

> 30: Obesity

Since there is no validated cut-off for quality of life, EDI-2, perfectionism and bulimia scales, the median value was chosen to delineate the sub-groups.

Statistical analysis

The Chi-square ($\chi 2$) test was used for comparisons of discrete data. Continuous variables were summarised by means and compared using the Student's t-test. Factors with a p value below 0.20 were included in the multivariate analysis and a p value below 0.05 was considered to be significant. Adjusted Odds Ratios (AOR) and their 95 % confidence intervals (CI) were calculated. Correlations of 2 quantitative variables were measured using the Spearman coefficient. The correlations of qualitative variables were evaluated using the Chi-square test performed on the contingency table and the degree of association evaluated using Cramer's V. Analyses were performed with R statistical software (version 3.4.4, the R Foundation for Statistical Computing, Vienne, Austria) and Xlstat (2018.5).

Table 1 : Characteristics of study population (SD : Standard Deviation)

	Restrictive disorder n = 71	Bulimic disorder n = 22	Compulsive disorder n = 157	Total N = 250	p value
Mean of age – year (SD)	**31.1 (12.3)**	**32.0 (13.6)**	**38.8 (12.7)**	**35.9 (13.2)**	**< 0.001**
Male gender (%)	**4.2**	**4.5**	**18.5**	**13.2**	**< 0.005**
Body Mass Index - kg/m² (SD)	**16.9 (3.3)**	**22.8 (5.3)**	**37.1 (7.1)**	**30.4 (11.0)**	**< 0.001**
Marital status (%)					
Single	**51.4**	**54.5**	**27.3**	**36.6**	**< 0.001**
Couple	**35.7**	**40.9**	**60.4**	**51.6**	**< 0.002**
Separated / Divorced / Widowed	12.9	4.6	12.3	11.8	0.71
Professional status (%)					
Student	**36.6**	**28.6**	**8.3**	**18.1**	**< 0.001**
Worker	42.0	54.5	60.2	58.7	0.22
In inactivity	21.4	16.9	31.5	28.0	0.20
Having children (%)	**29.6**	**33.3**	**61.1**	**49.8**	**< 0.001**
Living status (%)					
Single	30.4	27.3	19.0	23.6	0.23
With partner	20.3	27.3	28.2	24.8	0.39
With family	46.4	40.9	50.0	48.8	0.70
With others	2.9	4.5	2.8	2.8	0.83

Results:

Socio demographic characteristics of the patients

The 250 patients included, 71 (28.4%) were classified in the R group, 22 (8.8%) in the B group and 157 (62.8%) in the C group. Characteristics of patients according the group of ED are described in Table 1. Patients with C were significantly ($p<0.001$) older than patients with R and B. There were significantly more men ($p<0.01$) in the C than in R and B groups. By definition, the mean BMI was significantly lower ($p<0.001$) in the R than in the B and the C groups.

Social relationships

Family, friendly and marital relationships were the more satisfying relationships, respectively with 68.2%, 62.1% and 58.9% of satisfaction. After adjustment on age and gender, patients with C were more likely to be satisfied in their marital relationship (AOR: 2.65, 95%IC [1.31-5.37], p=0.007), in their sexual relationship (AOR: 2.22, 95%IC [1.09-4.53], p=0.03) and in their family relationship (AOR: 2.44, 95%IC [1.06-5.62], p=0.04) than patients with R (Table 2), while patients from B group reported intermediate values of satisfaction.

Reported triggering events of the ED

Potential triggering events of ED reported by the patients are displayed in Table 3. The three most reported (over 30% of patients) triggering events were working stress, dieting and family stress, without significantly differences between the groups of ED. History of pregnancy and previous personal serious diseases was more frequent among C patients (15.6% and 13.6%) than in R (5.8% and 5.8%) and B groups (0.0% and 0.0%), respectively p=0.002 and p=0.05). However, these differences were no longer significant after adjustment for age.

After adjusted on age and gender, patients in the C group were two times more likely to have lost their job (AOR: 2.25, 95%IC [1.14-4.67], p=0.02) and changed employment (AOR: 2.13, 95%IC [1.15-3.99], p=0.02) than R patients.

Table 2: Social life in different forms of ED

	Restrictive disorder n = 71	Bulimic disorder n = 22	Compulsive disorder n = 157	Total N = 250	p	Restrictive disorder	Bulimic disorder AOR 95%CI	p	Compulsive disorder AOR 95%CI	p
Professional (%)										
Unsatisfactory	29.8	29.4	31.4	30.8	0.97					
Moderately satisfactory	22.8	17.6	14.3	16.8	0.33					
Satisfactory	47.4	52.9	54.3	52.3	0.68					
Friendly (%)										
Unsatisfactory	18.6	14.3	13.8	15.2	0.64					
Moderately satisfactory	24.3	23.8	21.7	22.6	0.86					
Satisfactory	57.1	61.9	64.5	62.1	0.58					
Marital (%)										
Unsatisfactory	**48.1**	**35.0**	**25.9**	**32.5**	**< 0.02**	1	1		1	
Moderately satisfactory	5.6	10.0	9.6	8.6	0.68	1	2.42 (0.33-17.60)	0.38	2.95 (0.73-11.86)	0.13
Satisfactory	**46.3**	**55.0**	**64.4**	**58.9**	**0.07**	**1**	**1.63 (0.55-4.88)**	**0.38**	**2.65 (1.31-5.37)**	**0.007**
Sexual (%)										
Unsatisfactory	53.1	27.8	42.2	44.1	0.12	1	1		1	
Moderately satisfactory	17.2	22.2	18.4	18.3	0.89	1	2.54 (0.56-11.46)	0.23	0.93 (0.38-2.27)	0.87
Satisfactory	29.7	50.0	39.5	37.6	0.21	**1**	**3.02 (0.88-10.38)**	**0.08**	**2.22 (1.09-4.53)**	**0.03**
Family (%)										
Unsatisfactory	21.4	9.5	10.2	14.0	0.14	1	1		1	
Moderately satisfactory	14.3	23.8	19.7	17.8	0.53	**1**	**3.99 (0.63-25.06)**	**0.14**	**3.07 (1.05-8.95)**	**0.04**
Satisfactory	64.3	66.7	70.1	68.2	0.67	**1**	**2.47 (0.50-12.27)**	**0.27**	**2.44 (1.06-5.62)**	**0.04**

*Models adjusted on age, gender

AOR: Adjusted Odds Ratio; CI: Confidence Interval

Table 3: Reported trigger events by the patients according the eating disorders (N=250)

	Restrictive disorder n = 71	Bulimic disorder n = 22	Compulsive disorder n = 157	Total N = 250	p
Personal event					
Puberty	15.9	9.5	15.6	15.2	0.75
Pregnancy	5.8	0.0	15.6	11.4	0.02
Diet	30.4	28.6	34.0	32.5	0.80
Move	17.4	9.5	8.8	11.4	0.17
Work environment					
Started working life	10.1	14.3	13.6	12.6	0.75
Working success	4.4	0.0	2.0	2.5	0.45
Working stress	30.4	33.3	41.5	37.5	0.27
Working failure	10.1	9.5	19.7	16.0	0.14
Emotional event					
Broken relationship	24.6	33.3	16.3	20.2	0.11
Family stresses	27.5	42.9	29.5	30.0	0.39
Loving stresses	18.8	0.0	15.6	15.2	0.10
Parental divorce	14.5	19.0	12.2	13.5	0.67
Assault					
Harassment	13.4	33.3	22.4	21.9	0.29
Physical assault	7.2	14.3	6.1	7.2	0.40
Sexual assault	7.3	4.8	10.2	8.9	0.61
Illness					
Personal serious disease	5.8	0.0	13.6	10.1	0.05
Serious disease of near relative	7.2	23.8	15.0	13.5	0.10
Death of near relative	21.7	23.8	31.3	27.8	0.31

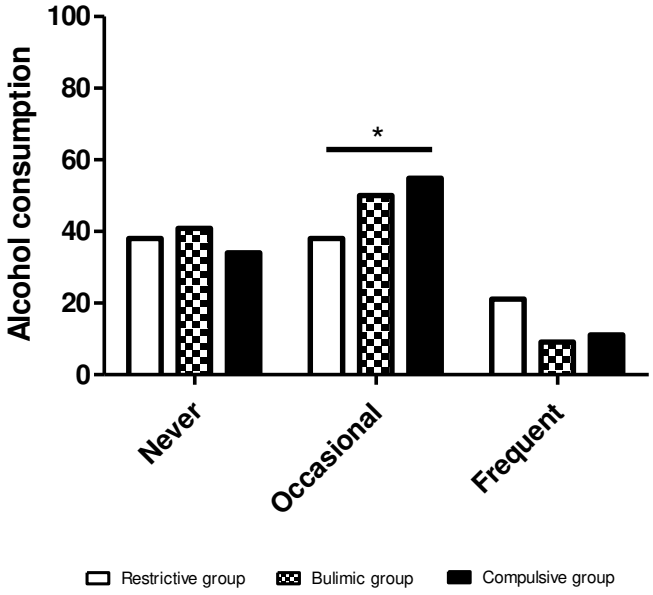


Figure 1: Alcohol consumption

n= 250 (71 restrictive, 22 bulimic, 157 compulsive) Test stat:
Test stat: $: 0.05 < p < 0.1; *: p < 0.05; **: p < 0.01; *** p < 0.001

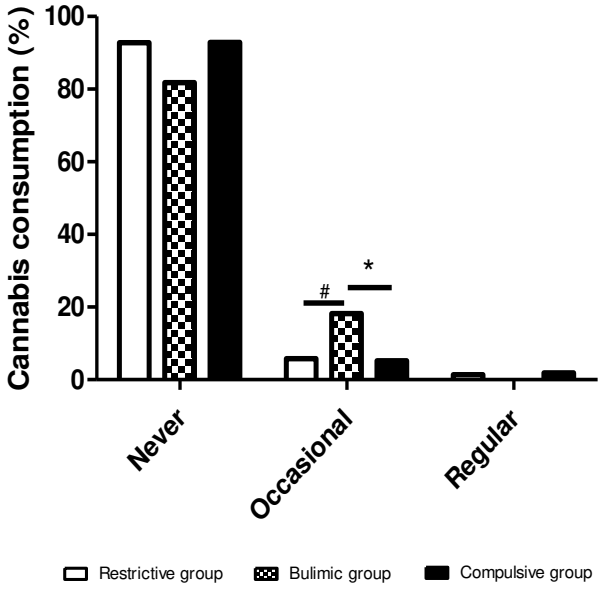


Figure 2: Cannabis consumption

n= 250 (71 restrictive, 22 bulimic, 157 compulsive)

Test stat: $: 0.05 < p < 0.1; *: p < 0.05; **: p < 0.01; *** p < 0.001

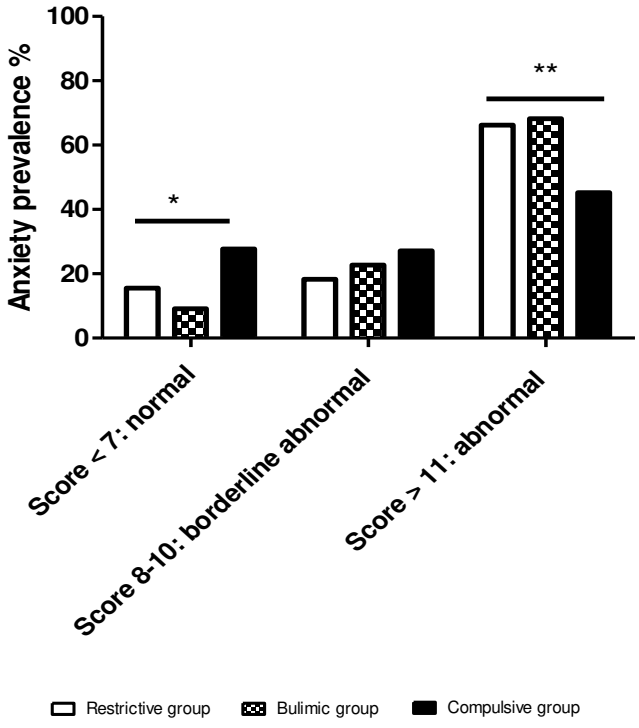


Figure 3: Evaluation of anxiety using HAD score

N= 250 (71 restrictive, 22 bulimic, 157 compulsive)
Test stat: *: p < 0.05; **: p < 0.01; *** p < 0.001

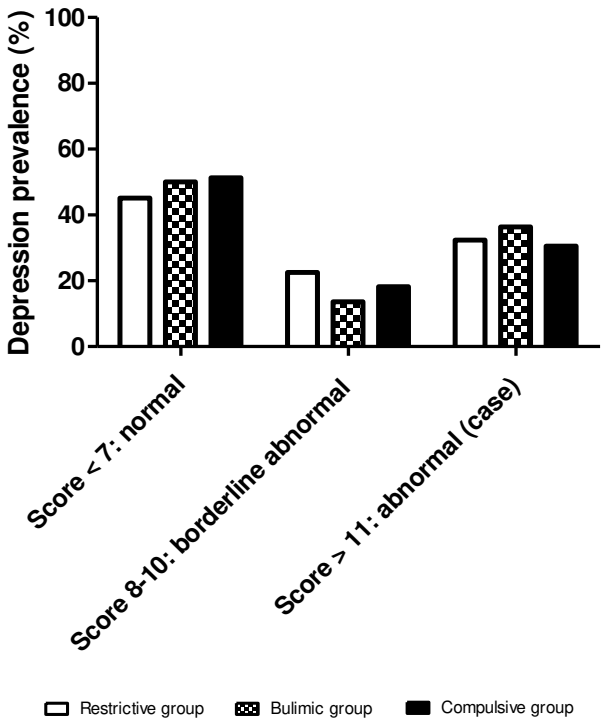


Figure 4: Evaluation of depression using HAD score

N= 250 (71 restrictive, 22 bulimic, 157 compulsive)
Test stat: *: p < 0.05; **: p < 0.01; *** p < 0.001

Addictions

Occasional consumption (Figure 1) of alcohol was significantly higher in C than in R group (54.9% vs 38.0% respectively; p=0.02). The B patients were significantly more prone to be occasional cannabis users (Figure 2) than patients with C (18.2% vs 5.2%, p<0.05) and tended to be more occasional cannabis users than those in the R group (18.2 vs 5.8%, p=0.09).
Regarding internet addiction, smoking and binge drinking behaviours, no difference was observed between the 3 ED groups. Prevalence of smoking was 29.6% among patients with R, 22.7% among B and 21.8% among C (NS). The risk of internet addiction was moderate or high for 19.7% of R, 27.3% of B and 15.9% of C patients, respectively (NS). Moreover, 8% of all patients have consumed drugs other than cannabis.

Mental health et ED profile

The prevalence of anxiety (figure 3) was higher in patients with R (66.2%) and B (68.2%) than with C (45.2%; p<0.05). The HAD anxiety score was significantly (p< 0.0001) higher in women (HAD score= 12) than men (HAD score= 8). There was no difference for depression between R, B and C (figure 4). Patients in R and B groups avoided social contacts (respectively 90.1% and 90.5%) more than C group (71.4%, p<0.002 and p=0.06). Between patients who reported having avoided social contact, the main reason mentioned is anxiety. In addition, patients in R group have more often stated that they have avoided these contacts by anxiety than B group (93.5% vs 69.2%, p<0.05), and C group (93.5% vs 59.7%, p<0.001).

The subscales score of EDI-2 for the 3 forms of ED are displayed in Table 4. The patients with B has higher score for “Bulimia” subscale in comparison to C and R patients (p<0.001). The highest scores of body dissatisfaction were reported by patients in the C group (p<0.001). Perfectionism (p<0.01) and Maturity fears EDI-2 scores were significantly higher (p<0.05) in R group compared to C group.

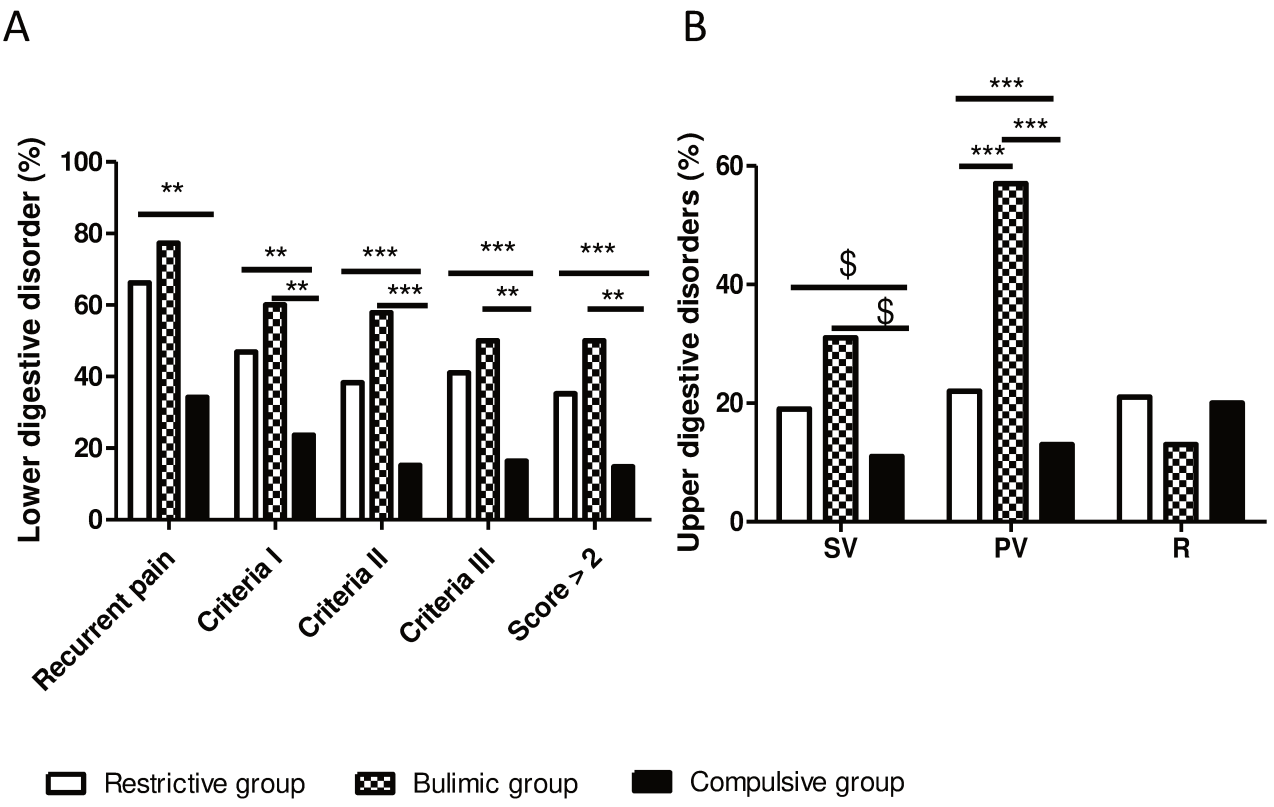


Figure 5: Prevalence of lower and upper digestive disorders

A/ Lower digestive disorders (Rome III score):
Criteria I: improvement with defecation (%)
Criteria II: onset associated with a change in stool frequency (%)
Criteria III: onset associated with a change in stool form (appearance) (%)
Score ≥ 2 : ROME III positif
B/ Prevalence of upper digestive disorders
SV: Spontaneous vomiting
PV: Provoked vomiting
R: Regurgitation
Test stat: $: 0.05 < p < 0.1; *: p < 0.05; **: p < 0.01; *** p < 0.001

Higher BSQ-34 scores (Table 5) were recorded in C than in R patients ($p<0.002$), with intermediate values in B, The use of laxatives and vomiting to reduce body dissatisfaction ($p<0.001$) and unsuited cognitions and behaviours in order to control the weight ($p=0.07$) were higher among B patients compared to the two other groups. Body dissatisfaction about the lower parts of the body was higher for B and C patients than R patients (respectively $p<0.05$ and $p<0.001$). Finally, social avoidance and shame of the exposure of the body was higher among C patients than B and R patients ($p<0.001$).

Table 4: Eating Disorders Inventory 2 according the eating disorders

	Restrictive disorder n = 71	Bulimic disorder n = 22	Compulsive disorder n = 157	Total N = 250	p
Drive of thinness /21	10.2 (7.1) [a]	12.9 (4.2) [a]	10.0 (4.9) [a]	10.2 (7.1) [a]	0.08
Bulimia /21	2.6 (4.5) [a]	9.1 (5.2) [b]	5.4 (5.3) [c]	2.6 (4.5) [a]	< 0.001
Body dissatisfaction /27	13.8 (7.9) [a]	18.0 (8.0) [ab]	19.9 (7.2) [b]	13.8 (7.9) [a]	< 0.001
Ineffectiveness /30	11.1 (7.4) [a]	11.5 (8.7) [a]	9.4 (7.2) [a]	11.1 (7.4) [a]	0.18
Perfectionism /18	7.2 (5.1) [a]	6.2 (4.1) [ab]	5.2 (4.2) [b]	7.2 (5.1) [a]	< 0.01
Interpersonal distrust /21	5.5 (4.4) [a]	6.4 (4.3) [a]	5.2 (4.1) [a]	5.5 (4.4) [a]	0.49
Interoceptive awareness /30	9.5 (6.6) [a]	10.0 (5.7) [a]	7.8 (6.2) [a]	9.5 (6.6) [a]	0.07
Maturity fears /24	6.5 (5.8) [a]	5.9 (6.1) [ab]	4.7 (4.4) [b]	6.5 (5.8) [a]	0.04
Ascetism /24	6.4 (4.0) [a]	7.0 (3.5) [a]	5.9 (3.4) [a]	6.4 (4.0) [a]	0.37
Impulse regulation /33	4.8 (5.3) [a]	5.8 (5.5) [a]	5.0 (5.2) [a]	4.8 (5.3) [a]	0.76
Social insecurity /24	7.5 (4.7) [a]	7.1 (5.1) [a]	6.2 (4.8) [a]	7.5 (4.7) [a]	0.12

[Mean (Standard Deviation)]
Groups with different letters have a significant difference and vice versa

Table 5: Body Shape Questionnaire 34 score (BSQ-34) according to the eating disorder

Mean for each subclass Mean (sd)	Restrictive disorder n = 71	Bulimic disorder n = 22	Compulsive disorder n = 157	Total n = 250	p value
Using laxatives and vomiting in order to reduce body dissatisfaction	6.4 (4.0) [a]	8.1 (2.9) [b]	5.1 (2.3) [c]	5.7 (3.1)	< 0.001
Unsuited cognitions and behaviours in order to control the weight	17.2 (8.2) [a]	20.4 (6.9) [a]	18.8 (5.5) [a]	18.5 (6.5)	0.07
Body dissatisfaction compared to the lower parts of the body	36.1 (18.0) [a]	45.5 (13.2) [b]	45.4 (13.6) [b]	42.8 (15.5)	< 0.001
Social avoidance and shame of the exposure of the body	22.3 (10.1) [a]	26.1 (10.3) [ab]	30.4 (9.5) [b]	27.7 (10.4)	< 0.001
Total	103.8 (46.6) [a]	125.0 (36.2) [b]	122.8 (34.3) [ab]	123.8 (34.7)	< 0.002

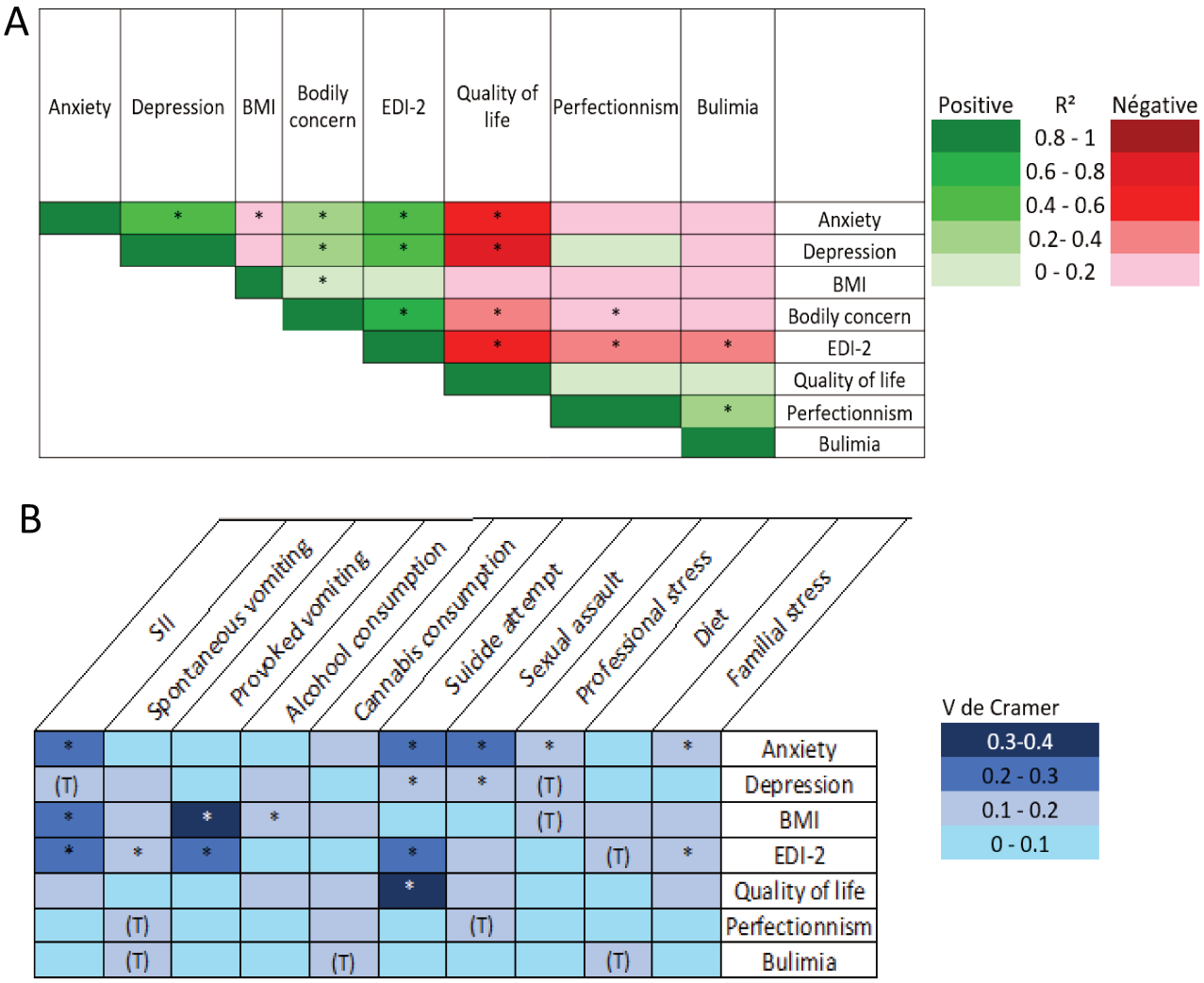


Figure 6: Associations between different comorbidities and triggering factors.

A/ Correlation of quantitative factors (Spearman Test)

B/ Association of qualitative factors (khi² Test)

Digestive disorders and Quality of life

The prevalence of pain and every IBS Rome III criteria was significantly higher in R and B groups than C group (Figure 5). More specifically, full IBS (score >2) was significantly ($p < 0.01$) more prevalent in R (35.2%) and B patients (50%) than in C patients (14.8%).

The prevalence of provoked vomiting was significantly ($p< 0.001$) higher in B (57%) group than other groups and significantly ($p< 0.001$) higher in R group (22%) than C (13%) group. The spontaneous vomiting tended to be more prevalent in B group (31%) than R (19%) and C group (11%). The 3 major forms of ED didn't show a difference in the prevalence of regurgitation (18%).

The mean total SF-36 score for quality of life was similar between groups, ranging from 56 in the R and C group to 51 in the B group.

Association between comorbidities

Figure 6 shows the different associations between the comorbidities commonly encountered in ED patients. Anxiety was strongly positively correlated with depression ($p <0.0001$), total EDI-2 score ($p <0.0001$), bodily concerns ($p <0.0001$), and negatively with BMI ($p = 0.01$) and quality of life ($p = 0.0001$). Anxiety was also significantly associated with IBS ($p <0.0001$).

Depression was also positively associated with BSQ score and the total score of EDI-2 (both $p <0.0001$) and negatively with quality of life ($p <0.0001$). BSQ score was positively associated with EDI-2 score ($p <0.001$) and negatively with perfectionism ($p = 0.01$) and quality of life ($p = 0.0004$).

Finally, the EDI-2 score (Figure 6) also correlated negatively with quality of life ($p< 0.0001$), perfectionism ($p=0.0006$) and bulimia ($p< 0.0001$) and was associated with IBS ($p= 0.001$), spontaneous vomiting ($p = 0.04$) and provoked vomiting ($p= 0.006$).

Discussion

This study provides for the first time a global picture of the triggering factors and comorbidities associated with 3 broad categories of ED. The C disorders prevailed (63%) over R and B in our study population, which is in accordance with previous prevalence studies, and our case-mix is close to the estimation of the prevalence of ED in France (27). Moreover, the population of included patients was fairly representative of the usual hospital-based clinical population, with R, B and C patients accounting for 28%, 9% and 63% of the recruitment. Our proportion of R patients in the study group is lower than in the recruitment of the Nutrition department because we could not include AN patients aged below 18 years according the ethical approval of the protocol. Some other patients with severe R disorder could neither be included because of the severity of the clinical state needing immediate care. On average, C group was also older than the two other ED groups. This difference can be explained in particular by the duration between the estimated beginning of the pathology and the first consultation, which is significantly superior among C group (10y) compared to R (5y) and B (7y) group. In fact, patients with ED were not often aware of the disease and came after the advice of their close family or general practitioner; actually, 36% of EDILS patients did not feel to have a disease. The difference in age of onset, younger in AN and BN patients, may be another explanation to the higher average age in the C group. In fact, previous studies reported that 75% of AN had early (before 22 years) onset and 83.3% of BN had early onset (before 24 years) (9). The onset of BED (mean= 23.3y) was more spread over time (28) and the risk of onset is relatively constant across adolescence compared to BN and AN (29).

In accordance with literature, our study population was predominantly female. The mean sex ratio (male / female) for AN and BN patients was 0.15. This sex ratio is even lower than the previously reported sex ratio of 0.3 for AN and BN (30). This sex ratio even tended to increase in another later study in the United States (31). In addition, our observed sex ratio of 0.23 in the C group is lower than in another study which reported a sex ratio of 0,5 (19).

The highest prevalence and severity of mood and anxiety disorders in women can contribute to explain the predominance of women patients with ED (16,32). In fact, in our EDILS cohort, anxiety score was higher in women than in men. Globally, the

HAD anxiety and depression scores in our total ED population were much higher than reported in a European general population (HAD score = 4/21) (33). Furthermore, a strong perfectionism is usually found in AN patients, although the causal links remain to be determined (34,35). This association between perfectionism and anxiety was not significant in the present study, probably because our R group was small and composed of patients with modest severity (mean BMI 16) as compared. High perfectionism in AN is correlated with anxiety and can have play a role as precursor or perpetuating factor of AN (17,36). In the present study, BSQ score was positively correlated with anxiety; the highest BSQ score was observed in the C group (Score= 123.8), which is far above that reported (Score= 74.5) in the general population (37). One of EDI-2 subscale confirms also the high body dissatisfaction in C patient compared to other groups.

The EDI-2 subscales reflect the severity of the features of ED, and the total EDI-2 score was also correlated positively with anxiety, depression, bodily concerns and negatively with quality of life, which suggests a strong link between ED features and other psychiatric disorders. The total EDI-2 scores in our ED patients ranged from 84 to 100, which is far above the mean score of 33.5 reported in the general population (24).

Irritable bowel syndrome (IBS) is also tightly associated to anxiety. About 24% of our study population presented Rome-III diagnosis of IBS, which is twice the 12% prevalence calculated in a similar (age, sex-ratio) population from the data published in the general population (38). Other studies have already identified the high prevalence of IBS in patients with ED; vice versa, patients referring to GP of digestive symptoms are more likely to have ED (39–42).

A low quality of life has been widely reported by patients with ED compared to healthy volunteers or even groups with physical health problems (8,43,44). Although this study does not highlight significant differences in quality of life between different ED; it emphasizes a markedly lower quality of life in ED patients (Total score SF-36 = 53) than the value of 81 calculated for a similar (age, sex-ratio) population extracted from data in the general population (45).

Association between ED and other addictive behaviors is established in the literature, with a stronger association in BN than AN patients (46). Addictions would present a particular risk especially for BN patients (46,47). This was confirmed in another study also highlighting the link between ED and cannabis use (46); in the

present study, we observed a higher prevalence of occasional cannabis use in the B group compared to others. Other addictions did not differ significantly between the R, B and C groups.

Several studies have underlined a higher average prevalence (15%) of post-traumatic stress disorders (PTSD) in ED patients (48,49) than that reported (5-10%) in the general population (30,50,51). Sexual abuse, especially in childhood, has been highlighted as a major traumatic event constituting a significant but non-specific risk factor for ED (48) These previous studies did not compare the three different types of ED using the same methodology. In the present study, a history of sexual assault was found in 23% of female and 3% of male ED patients, which is markedly higher than in the latest French study on the general population reporting 14% for women and 4% for men (52). No significant difference was found in the prevalence of sexual assault between ED groups. PTSD also increases the risk of suicide (53). In our study, 20% of ED patients attempted suicide at least once in their life, which again exceeds by far the data on general population in France reporting that 7.1% attempted suicide at least once during their lifetime (54). Thus, PTSD and especially sexual abuse appears as major driver for ED and associated anxiety, depression and suicide attempt.

Thus, this cohort study underlines that many features and specific comorbidities were shared among the spectrum of ED (Figure 7). The correlogram analysis between the different comorbidities revealed multiple associations which explain this large common core of comorbidities between main forms of ED.

In addition, many of these comorbidities have related to changes in the gut microbiota. Indeed, in murine, the absence of microbiota induces an increased stress response and anxiety (55). The composition of the microbiota is also altered in patients with depression (56,57). Furthermore, a high level of ClpB protein was observed in patients with ED compared to controls and the ClpB concentration were also correlated with altered eating behaviors (EDI-2 score) (58). As ClpB protein is produced by gut enterobacteria, it may be one of the signals relating microbiota changes of eating behavior (58). Gut dysbiosis has also been implicated in the pathophysiology of irritable bowel syndrome (IBS), with increased intestinal permeability and microinflammation resulting in visceral hypersensitivity (59,60). A common biological finding reported during anxiety, depression and smoking is an elevated circulating level of pro-inflammatory cytokines (61). This may constitute a predisposing context to an

increased proinflammatory response to stressful events triggering ED. Actually, increased plasma proinflammatory cytokines have been reported during ED (62,63). Other environmental factors such as antibiotic therapy, extreme dieting or smoking could contribute to weaken individuals resistance to stress and potentiate the proinflammatory response and its detrimental effects on gut barrier (64). Thus, comorbidities of ED should not be considered like a random clinical association but rather as contributing factors to the complex pathophysiology of ED implicating a shared sensitization of the microbiota-gut-brain axis and an intricated process in response to stress involving cytokines and other microbiota-gut derived signals, leading to the perpetuation of the disorder in a vicious circle. This concept of aggregated pathophysiology is illustrated in Figure 7 as an attempt to provide ED and comorbidities profiles sharing similarities but somehow differential weight of comorbidities within the categories of ED. This approach should lead to a more integrative nosology of ED including the rating of the major comorbidities in addition to the rating of the cardinal R, B or C eating behavior.

The EDILS cohort used self-questionnaires for the collection of patients data. Studies have shown that the self-report method is not comparable to a face to face interview, which may be favorable to some extent; for example, the detection of complex features such as binge eating and body image concerns is usually better with the self-report (65,66). However, despite the fact that social desirability may sometimes lead to underestimation of symptoms, the interview remains the gold standard for diagnostic tools. In our study, the precise DSM-5 diagnostic was assessed by a trained clinician during structured interview. The definite advantage of the self-report is its wide possible geographic distribution and low resource requirements. Thus, both interviews and self-questionnaires may lead to some underestimation of true prevalence, while overestimation is unlikely (65,66).

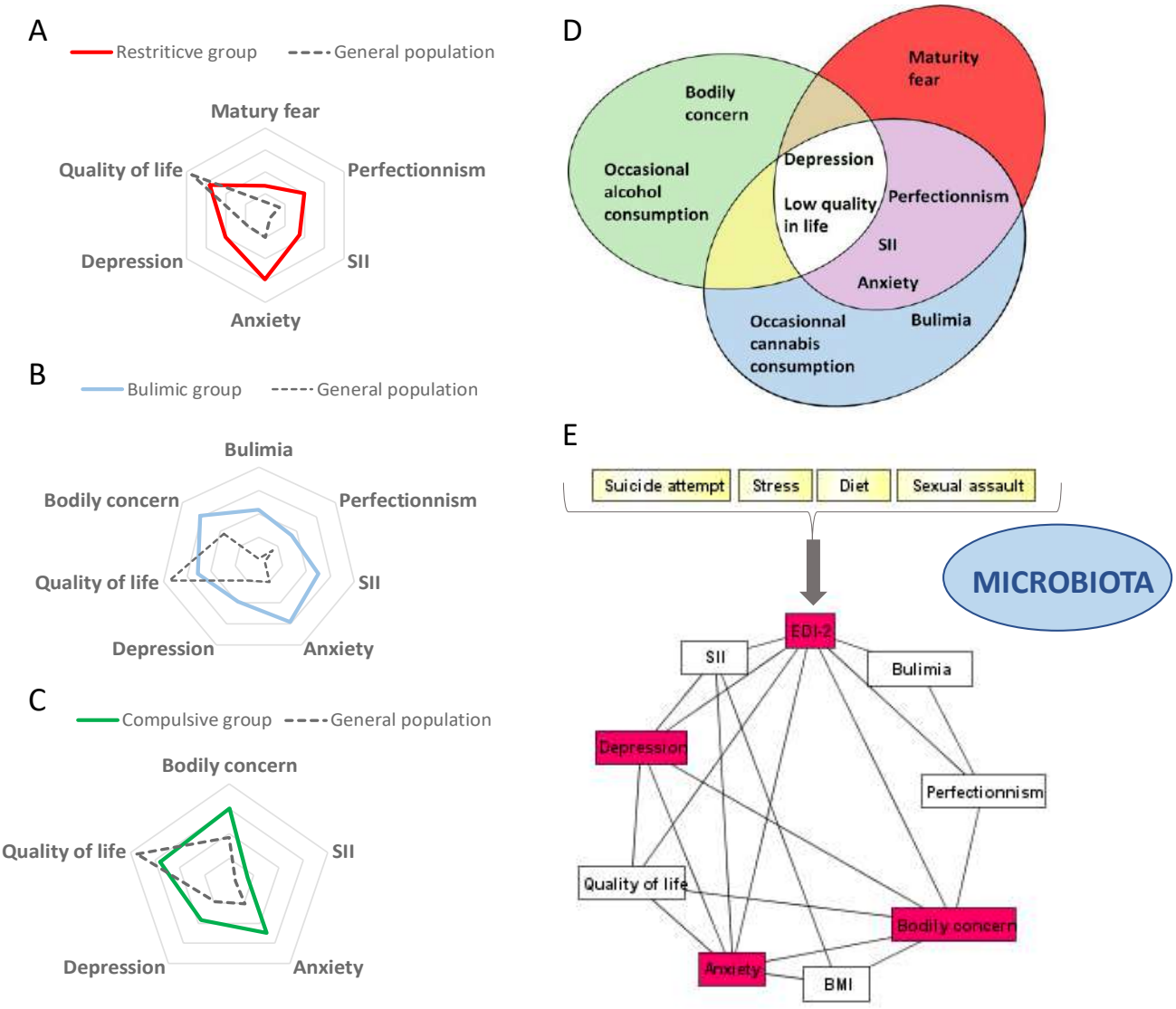


Figure 7: Comorbidities associated with ED and their associations.

A / B / C: Comorbidities in reference to general population

D: Overlaps and specificities of comorbidities between ED
Green: C group
Blue: B group
Red: R group
Violet: R and b group
White: 3 groups of ED

E: Proposed interplay between triggering factors, microbiota, ED and related comorbidities.

Comorbidities in red are common to 3 forms of ED

Conclusion

This study highlights the shared comorbidities within the spectrum of ED in a large clinical population studied with an homogeneous set of questionnaires and interviews. This common core of comorbidities can be explained by the multiple associations which links different comorbidities to each other. Moreover, stressful events are highly common in the life of ED patients and could be one of the triggering factors of the pathology in patients already sensitized by several comorbidities. Imbrication and amplification of biological correlates of comorbidities and of the effects of stressful events may implicate the microbiota-gut-brain axis with previous dysbiosis being aggravated by the effects of stress and resulting in altered signaling and to the pattern of clinical disorders and to the perpetuation of ED. This integrative approach of ED and comorbidities should lead to a more comprehensive integrative grading and, accordingly, to an integrative and multidisciplinary care.

Bibliography:

1. Schmidt U, Adan R, Böhm I, Campbell IC, Dingemans A, Ehrlich S, Elzakkers I, Favaro A, Giel K, Harrison A, et al. Eating disorders: the big issue. The Lancet Psychiatry. 2016;3:313–5.
2. American psychiatric association. DSM-5, Manuel diagnostique et statistique des troubles mentaux. 5ème édition. 2013.
3. Galmiche M, Déchelotte P, Lambert G, Tavolacci MP. Prevalence of eating disorders over the 2000–2018 period: a systematic literature review. Am J Clin Nutr. 2019;109:1402–13.
4. Galmiche M., Déchelotte P., Lambert G., Tavolacci MP. Prevalence of eating disorders over the 2000-2018 period: a systematic literature review. JFN 2018.
5. Pasold TL, McCracken A, Ward-Begnoche WL. Binge eating in obese adolescents: Emotional and behavioral characteristics and impact on health-related quality of life. Clin Child Psychol Psychiatry. 2014;19:299–312.
6. Crowell MD, Murphy TB, Levy RL, Langer SL, Kunin-Batson A, Seburg EM, Senso M, Sherwood NE. Eating Behaviors and Quality of Life in Pre-Adolescents at Risk for Obesity with and without Abdominal Pain. J Pediatr Gastroenterol Nutr. 2015;60:217–23.
7. Hay PJ, Mond J, Buttner P, Darby A. Eating Disorder Behaviors Are Increasing: Findings from Two Sequential Community Surveys in South Australia. PLOS ONE. 2008;3:e1541.
8. Mitchison D, Morin A, Mond J, Slewa-Younan S, Hay P. The Bidirectional Relationship between Quality of Life and Eating Disorder Symptoms: A 9-Year Community-Based Study of Australian Women. PLOS ONE. 2015;10:e0120591.
9. Volpe U, Tortorella A, Manchia M, Monteleone AM, Albert U, Monteleone P. Eating disorders: What age at onset? Psychiatry Res. 2016;238:225–7.
10. Hvelplund C, Hansen BM, Koch SV, Andersson M, Skovgaard AM. Perinatal Risk Factors for Feeding and Eating Disorders in Children Aged 0 to 3 Years. Pediatrics. 2016;137:e20152575.
11. Blodgett Salafia EH, Jones ME, Haugen EC, Schaefer MK. Perceptions of the causes of eating disorders: a comparison of individuals with and without eating disorders. Journal of Eating Disorders. 2015;3:32.
12. Keery H, Eisenberg ME, Boutelle K, Neumark-Sztainer D, Story M. Relationships between maternal and adolescent weight-related behaviors and concerns: the role of perception. Journal of Psychosomatic Research. 2006;61:105–11.
13. The impact of physical and sexual abuse on body image in eating disorders - Treuer - 2005 - European Eating Disorders Review - Wiley Online Library [Internet]. [cited 2018 Oct 30]. Available from: https://onlinelibrary.wiley.com/doi/abs/10.1002/erv.616
14. 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. 2011;49:622–7.
15. Cui H, Moore J, Ashimi SS, Mason BL, Drawbridge JN, Han S, Hing B, Matthews A, McAdams CJ, Darbro BW, et al. Eating disorder predisposition is associated with *ESRRA* and *HDAC4* mutations. J Clin Invest [Internet]. 2013 [cited 2018 Oct 30];123. Available from: https://www.jci.org/articles/31749
16. Ulfvebrand S, Birgegård A, Norring C, Högdahl L, von Hausswolff-Juhlin Y. Psychiatric comorbidity in women and men with eating disorders results from a large clinical database. Psychiatry Res. 2015;230:294–9.

17. Hardaway JA, Crowley NA, Bulik CM, Kash TL. Integrated circuits and molecular components for stress and feeding: implications for eating disorders: Integrated circuits and molecular components. Genes, Brain and Behavior. 2015;14:85–97.
18. Hilbert A, Pike KM, Goldschmidt AB, Wilfley DE, Fairburn CG, Dohm F-A, Walsh BT, Striegel Weissman R. Risk factors across the eating disorders. Psychiatry Research. 2014;220:500–6.
19. Swanson SA. Prevalence and Correlates of Eating Disorders in Adolescents: Results From the National Comorbidity Survey Replication Adolescent Supplement. Archives of General Psychiatry. 2011;68:714.
20. Tavolacci M-P, Boerg E, Richard L, Meyrignac G, Dechelotte P, Ladner J. Prevalence of binge drinking and associated behaviours among 3286 college students in France. BMC Public Health [Internet]. 2016 [cited 2019 Apr 11];16. Available from: https://www.ncbi.nlm.nih.gov/pmc/articles/PMC4765104/
21. Valleur M, Velea D. Les addictions sans drogue(s). :15.
22. Snaith RP. The Hospital Anxiety And Depression Scale. Health and Quality of Life Outcomes. 2003;1:29.
23. Garner DM, Olmstead MP, Polivy J. Development and validation of a multidimensional eating disorder inventory for anorexia nervosa and bulimia. Int J Eat Disord. 1983;2:15–34.
24. Nevonen L, Clinton D, Norring C. Validating the EDI-2 in three Swedish female samples: Eating disorders patients, psychiatric outpatients and normal controls. Nordic Journal of Psychiatry. 2006;60:44–50.
25. Cooper PJ, Taylor MJ, Cooper Z, Fairbum CG. The development and validation of the body shape questionnaire. International Journal of Eating Disorders. 1987;6:485–94.
26. Rousseau A, Knotter R-M, Barbe R-M, Raich R-M, Chabrol H. Étude de validation de la version française du Body Shape Questionnaire. L'Encéphale. 2005;31:162–73.
27. Andreeva VA, Tavolacci M-P, Galan P, Ladner J, Buscail C, Péneau S, Galmiche M, Hercberg S, Déchelotte P, Julia C. Sociodemographic correlates of eating disorder subtypes among men and women in France, with a focus on age. Journal of Epidemiology and Community Health. 2019;73:56–64.
28. Kessler RC, Berglund PA, Chiu WT, Deitz AC, Hudson JI, Shahly V, Aguilar-Gaxiola S, Alonso J, Angermeyer MC, Benjet C, et al. The prevalence and correlates of binge eating disorder in the WHO World Mental Health Surveys. Biol Psychiatry. 2013;73:904–14.
29. Stice E, Marti CN, Shaw H, Jaconis M. An 8-Year Longitudinal Study of the Natural History of Threshold, Subthreshold, and Partial Eating Disorders from a Community Sample of Adolescents. J Abnorm Psychol. 2009;118:587–97.
30. Hudson JI, Hiripi E, Pope HG, Kessler RC. The Prevalence and Correlates of Eating Disorders in the National Comorbidity Survey Replication. Biological Psychiatry. 2007;61:348–58.
31. Nicdao EG, Hong S, Takeuchi DT. Prevalence and correlates of eating disorders among Asian Americans: Results from the national Latino and Asian American study. Int J Eat Disord. 2007;40:S22–6.
32. Schuch JJJ, Roest AM, Nolen WA, Penninx BWJH, Jonge P de. Gender differences in major depressive disorder: Results from the Netherlands study of depression and anxiety. Journal of Affective Disorders. 2014;156:156–63.
33. Spinhoven P, Ormel J, Sloekers PPA, Kempen GIJM, Speckens AEM, Hemert AMV. A validation study of the Hospital Anxiety and Depression Scale (HADS) in different groups of Dutch subjects. Psychological Medicine. 1997;27:363–70.
34. Saboonchi F, Lundh L-G. Perfectionism, self-consciousness and anxiety. Personality and Individual Differences. 1997;22:921–8.

35. Miloseva L, Vukosavljevic-Gvozden T. Perfectionism Dimensions in Children: Association with Anxiety and Depression. Procedia - Social and Behavioral Sciences. 2014;159:78–81.
36. Fairburn CG, Cooper Z, Shafran R. Cognitive behaviour therapy for eating disorders: a "transdiagnostic" theory and treatment. Behaviour Research and Therapy. 2003;41:509–28.
37. Ghaderi A, Scott B. Prevalence and psychological correlates of eating disorders among females aged 18–30 years in the general population. Acta Psychiatrica Scandinavica. 1999;99:261–6.
38. Lovell RM, Ford AC. Global Prevalence of and Risk Factors for Irritable Bowel Syndrome: A Meta-analysis. Clinical Gastroenterology and Hepatology. 2012;10:712-721.e4.
39. Perkins SJ, Keville S, Schmidt U, Chalder T. Eating disorders and irritable bowel syndrome: is there a link? J Psychosom Res. 2005;59:57–64.
40. Arthur Spillebout, Pierre Dechelotte, Joel Ladner, Marie-Pierre Tavolacc. Mental health among university students with eating disorders and irritable bowel syndrome in France.
41. Reed-Knight B, Squires M, Chitkara DK, Tilburg MAL van. Adolescents with irritable bowel syndrome report increased eating-associated symptoms, changes in dietary composition, and altered eating behaviors: a pilot comparison study to healthy adolescents. Neurogastroenterology & Motility. 2016;28:1915–20.
42. Rapp C, Grigioni S, Tavolacci M-P, Déchelotte P. Dépistage et approche diagnostique des troubles du comportement alimentaire chez les patients consultant en médecine générale pour des troubles fonctionnels digestifs. Nutrition Clinique et Métabolisme. 2018;32:251–2.
43. Jenkins PE, Hoste RR, Meyer C, Blissett JM. Eating disorders and quality of life: A review of the literature. Clinical Psychology Review. 2011;31:113–21.
44. Leplège A, Ecosse E, Verdier A, Perneger TV. The French SF-36 Health Survey: Translation, Cultural Adaptation and Preliminary Psychometric Evaluation. :11.
45. Sullivan M, Karlsson J. The Swedish SF-36 Health Survey III. Evaluation of Criterion-Based Validity. Journal of Clinical Epidemiology. 1998;51:1105–13.
46. Piran N, Gadalla T. Eating disorders and substance abuse in Canadian women: a national study. Addiction. 2007;102:105–13.
47. Co-morbidity of eating disorders and substance abuse review of the literature - Holderness - 1994 - International Journal of Eating Disorders - Wiley Online Library [Internet]. [cited 2018 Sep 18]. Available from: https://onlinelibrary.wiley.com/doi/abs/10.1002/1098-108X%28199407%2916%3A1%3C1%3A%3AAID-EAT2260160102%3E3.0.CO%3B2-T
48. Brewerton TD. Eating Disorders, Trauma, and Comorbidity: Focus on PTSD. Eating Disorders. 2007;15:285–304.
49. Vierling V, Etori S, Valenti L, Lesage M, Pigeyre M, Dodin V, Cottencin O, Guardia D. Prévalence et impact de l'état de stress post-traumatique chez les patients atteints de troubles du comportement alimentaire. La Presse Médicale. 2015;44:e341–52.
50. Frans Ö, Rimmö P-A, Åberg L, Fredrikson M. Trauma exposure and post-traumatic stress disorder in the general population. Acta Psychiatrica Scandinavica. 2005;111:291–290.
51. Kessler RC, Sonnega A, Bromet E, Hughes M, Nelson CB. Posttraumatic Stress Disorder in the National Comorbidity Survey. Arch Gen Psychiatry. 1995;52:1048–60.
52. Hamel C, Debauche A, Brown E, Lebugle A, Lejbowicz T, Mazuy M, Charruault A, Cromer S. Viols et agressions sexuelles en France : premiers résultats de l'enquête Virage. 2016;4.
53. Krysinska K, Lester D. Post-Traumatic Stress Disorder and Suicide Risk: A Systematic Review. Archives of Suicide Research. 2010;14:1–23.

54. Robert M, Léon C. Comportements suicidaires en France métropolitaine : résultats du Baromètre santé 2014. :8.
55. Crumeyrolle-Arias M, Jaglin M, Bruneau A, Vancassel S, Cardona A, Daugé V, Naudon L, Rabot S. Absence of the gut microbiota enhances anxiety-like behavior and neuroendocrine response to acute stress in rats. Psychoneuroendocrinology. 2014;42:207–17.
56. Naseribafrouei A, Hestad K, Avershina E, Sekelja M, Linløkken A, Wilson R, Rudi K. Correlation between the human fecal microbiota and depression. Neurogastroenterology & Motility. 2014;26:1155–62.
57. Foster JA, McVey Neufeld K-A. Gut–brain axis: how the microbiome influences anxiety and depression. Trends in Neurosciences. 2013;36:305–12.
58. Breton J, Legrand R, Akkermann K, Järv A, Harro J, Déchelotte P, Fetissov SO. Elevated plasma concentrations of bacterial ClpB protein in patients with eating disorders. Int J Eat Disord. 2016;49:805–8.
59. Sinagra E, Morreale GC, Mohammadian G, Fusco G, Guarnotta V, Tomasello G, Cappello F, Rossi F, Amvrosiadis G, Raimondo D. New therapeutic perspectives in irritable bowel syndrome: Targeting low-grade inflammation, immuno-neuroendocrine axis, motility, secretion and beyond. World J Gastroenterol. 2017;23:6593–627.
60. Matricon J, Meleine M, Gelot A, Piche T, Dapoigny M, Muller E, Ardid D. Review article: Associations between immune activation, intestinal permeability and the irritable bowel syndrome. Aliment Pharmacol Ther. 2012;36:1009–31.
61. Vogelzangs N, de Jonge P, Smit JH, Bahn S, Penninx BW. Cytokine production capacity in depression and anxiety. Translational Psychiatry. 2016;6:e825.
62. Solmi M, Veronese N, Favaro A, Santonastaso P, Manzato E, Sergi G, Correll CU. Inflammatory cytokines and anorexia nervosa: A meta-analysis of cross-sectional and longitudinal studies. Psychoneuroendocrinology. 2015;51:237–52.
63. Dalton B, Bartholdy S, Robinson L, Solmi M, Ibrahim MAA, Breen G, Schmidt U, Himmerich H. A meta-analysis of cytokine concentrations in eating disorders. Journal of Psychiatric Research. 2018;103:252–64.
64. Ahrén-Moonga J, Lekander M, Blixen N von, Rönnelid J, Holmgren S, Klinteberg B af. Levels of Tumour Necrosis Factor-Alpha and Interleukin-6 in Severely Ill Patients with Eating Disorders. NPS. 2011;63:8–14.
65. Fairburn CG, Beglin SJ. Assessment of eating disorders: interview or self-report questionnaire? Int J Eat Disord. 1994;16:363–70.
66. Decaluwé V, Braet C. Assessment of eating disorder psychopathology in obese children and adolescents: interview versus self-report questionnaire. Behaviour Research and Therapy. 2004;42:799–811.

Article 3 – Objectif 3

Etude des concentrations plasmatiques de peptides et de leurs immunoglobulines respectives chez des patients atteints de troubles du comportement à l'inclusion dans la cohorte française EDILS.

Plasma peptides concentrations and peptide-reactive immunoglobulins in patients with eating disorders at inclusion in the French EDILS cohort.

En révision dans *The Journal of Nutrition* en Août 2019

Résumé

Contexte: Les troubles du comportement alimentaire (TCA) sont de plus en plus fréquents. Leur physiopathologie implique une perturbation de la signalisation peptidique et de l'axe microbiote-intestin-cerveau.

Objectif: La présente étude a analysé les peptides et les concentrations d'immunoglobulines associées (Ig) dans trois groupes de TCA.

Matériel et méthode : 120 échantillons de patients atteints de TCA restrictif (R), boulimique (B) et compulsif (C) (catégories larges) ont été analysé. Les concentrations plasmatiques de leptine, du glucagon-like peptide-1 (GLP-1), du peptide YY (PYY) et d'insuline ont été analysées par Milliplex et celles d'acyl ghréline (AG), de des-acyl ghréline (DAG) et de l'hormone mélanotrope (α-MSH) par Elisa Kit. Les concentrations en IgG ont été analysées par ELISA et leur affinité pour le peptide respectif a été mesurée par résonance plasmonique de surface. Toutes les données biologiques ont été transformées en rangs pour être compatibles avec les tests de rangs et des modèles linéaires généraux ont été créés. Les corrélations ont été établies avec les coefficients de corrélation de Spearman.

Résultats: Les concentrations de leptine, insuline, GLP-1 et PYY étaient significativement plus élevées chez les patients C que chez les patients R. Au contraire, les concentrations en α-MSH, DAG et AG étaient significativement plus élevées chez les patients R que chez les patients C. Après ajustement sur l'IMC, les concentrations de peptide entre les groupes R et C n'étaient plus significativement différentes.

Aucune différence significative dans les concentrations des différentes IgG n'a été trouvée, mais les concentrations en IgG étaient corrélées les unes aux autres.

Conclusions: Bien qu'il existe des différences dans les concentrations des peptides associés à la prise alimentaire entre les catégories larges de TCA ; elles peuvent être dues aux différences d'IMC. Des modifications de la concentration et / ou de l'affinité de plusieurs IgG anti-peptides peuvent contribuer à la physiopathologie des TCA ou peuvent être liées à la masse grasse.

Plasma peptides concentrations and peptide-reactive immunoglobulins in patients with eating disorders at inclusion in the French EDILS cohort

Marie Galmiche, Nicolas Lucas, Pierre Dechelotte, Camille Deroissart, Marie-Anne Le Solliec, Julie Rondeaux, Saida Azhar, Sébastien Grigioni, Guillaume Colange, Julie Delay, Najate Achamrah, Vanessa Folope, Liliana Belmonte, Adèle Lamarre, Agnès Rimbert, Tiphaine Saillard, André Petit, Muriel Quillard, Moise Coeffier, André Gillibert, Grégory Lambert, Romain Legrand , Marie Pierre Tavolacci

Inserm UMR1073, Rouen , 76000, France (MG) (PD) (SG) (NA) (VF) (LB) (AR) (AP) (MC) (MPT)

TargEDys SA, Longjumeau, 91160, France (MG) (NL) (CD) (MALS) (JR) (SA) (GL) (RL)

University of Rouen, Institute for Research and Innovation in Biomedicine (IRIB), Rouen, 76000, France (MG) (PD) (SG) (NA) (VF) (LB) (AR) (AP) (MC) (MPT)

University Hospital of Rouen, Nutrition unit, 76000, Rouen, France (PD) (SG) (GC) (JD) (NA) (VF) (LB) (AL) (AR) (TS) (AP) (MC)

University Hospital of Rouen, CIC-CRB 1404 INSERM, Rouen, 76000, France (MQ) (MPT)

Rouen University Hospital, Department of Biostatistics, F 76000, Rouen, France (AG)

No conflict of interest

Acknowledgments

The support of TargEDys SA company and the Ministry of Industry and Technology for the funding of MG PhD CIFRE thesis contract is acknowledged and the support of European Union and Normandie Regional Council. Europe gets involved in Normandie with European Regional Development Fund (ERDF)

Corresponding Author :

Nom : Déchelotte Pierre

Adresse : 22 boulevard Gambetta (bâtiment recherche 4ème étage) 76000 Rouen

Téléphone : 06 08 49 66 26

Mail : Pierre.Dechelotte@chu-rouen.fr

4739 words

5 figures + 1 supplemental figure

4 tables

Abbreviations

α-MSH: alpha-Melanocyte-stimulating hormone

AN: Anorexia nervosa

BN: Bulimia nervosa

BED: Binge eating disorder

BSQ: Body Shape Questionnaire

ED: Eating Disorder

EDI-2: Eating Disorder Inventory

HAD: Hospital Anxiety and Depression

IgG: Immunoglobulin G

OSFED: Other Specified Feeding or Eating Disorders

UFED: Unspecified Feeding or Eating Disorders

ABSTRACT

Background: Eating disorders (ED) are increasingly frequent. Their pathophysiology involves disturbance of peptide signaling and microbiota-gut-brain axis.

Objective: The present study analyzed peptides and corresponding immunoglobulins (Ig) concentrations in three groups of ED.

Design: In 120 patients with Restrictive (R), Bulimic (B) and Compulsive (C) ED (broad categories), the plasma concentrations of leptin, glucagon-like peptide-1 (GLP-1), peptide YY (PYY) and insulin were analyzed by Milliplex and those of acyl ghrelin (AG), des-acyl ghrelin (DAG) and α-melanocyte-stimulating hormone (α-MSH) by Elisa Kit. IgG concentrations were analyzed by ELISA and their affinity for the respective peptide was measured by surface plasmon resonance. All biological data were transformed into rank to be consistent with rank tests and general linear models were made. Correlations were established with Spearman's correlation coefficients.

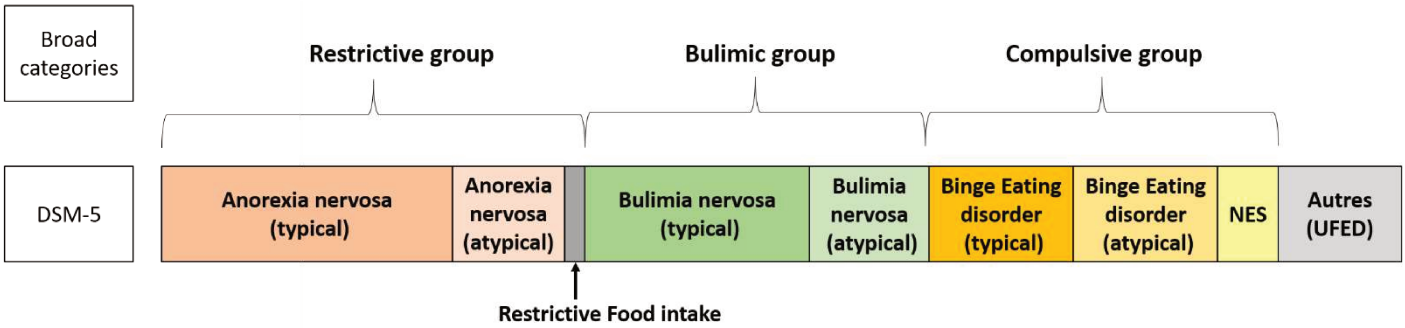
Results: The concentrations of leptin,insulin, GLP-1 and PYY were significantly higher in C patients than in R patients. On the contrary, α-MSH, DAG and AG concentrations were significantly higher in R patients than in C patients. After adjustment on BMI, peptide concentrations between the R and C groups were no longer significantly different.

No significant difference in the concentrations of the different IgGs was found but the IgG concentrations were correlated with each other.

Conclusions: Although differences of peptides concentrations exist between ED subtypes, they may be due to differences in BMI. Changes in the concentration and/or affinity of several anti-peptide IgG may contribute to the physiopathology of ED or may be related to the fat mass.

Key words:

Eating disorder, peptides, immunoglobulins, human, plasma



Supplemental figure 1: Distribution of main different types of ED according DSM-5 and broad categories classification. The visual proportion is only indicative.

Introduction

Eating disorders (ED) is a public health issue, characterized by important disturbances of food behavior, body image and corpulence (1,2). ED are ubiquitous and the lifetime prevalence for all ED ranges from 3.3% to 18.6% for women and from 0.8% to 6.5% for men (3). As an alternative to DSM-5 precise ED definition (standard classification), some authors have proposed to classify ED according to broad categories featuring the main symptom (4,5). This classification based on pragmatic clinical approach describes 3 main broad categories: Restrictive (R), Bulimic (B) and Compulsive (C) disorders (Supplemental Figure 1). The correspondence between DSM-5 and broad categories classification is described in Figure S1.

Eating disorders are multifactorial diseases depending on the combination of genetic (6) and psychological factors (7,8), in close interaction with family, environmental, socio-cultural and homeostatic factors (9,10). The mechanisms of homeostatic regulation of eating behavior are finely regulated by numerous signaling pathways integrated in the hypothalamus (11). Among these, peptides play a key role as anorectic or orexigenic factors (12,13). Several studies display alterations of these peptides plasma concentrations during ED which could be indicative of or contribute to the onset and/or maintenance of the pathology.

The main anorexigenic peptides are leptin, insulin, peptide YY (PYY), glucagon-like peptide-1 (GLP-1) and α-melanocyte-stimulating hormone (α-MSH). At this time, only one orexigenic hormone has been demonstrated: acyl ghrelin. This hormone comes from the non-octanoylated form, des-acyl ghrelin, which would have an anorectic role (14).

These changes in peptides concentrations and/or effects could be related to dysbiosis of gut microbiota (15). Moreover, the gut microbiota is also known to have an impact on the immune system and especially its maturation (11,16). Thus, the dysbiosis of the gut microbiota during ED could impact the concentration of the circulating peptides but also modulate immunity by leading to an inappropriate process and thus by having an impact on immunoglobulin (Ig) concentrations and their affinity (17–19). In germ free mice, a decrease in Ig concentrations associated with an alteration of intestinal functions was observed (20).

The involvement of autoantibodies (AutoAbs) on the hypothalamic system and thus on the regulation of food intake AN and BN patients was already suggested in 2002. Indeed, anti-α-melanocyte-stimulating hormone (anti-α-MSH) and anti-adrenocorticotropic hormone (anti-ACTH) antibodies from these patients were able to bind to melanocortins and corticotrophin-containing neurons from the hypothalamus of rats. These autoantibodies anti-α-MSH and anti-ACTH could be produced as a result of concomitant activation of the hypothalamic-pituitary-

adrenal axis and the immune system. In fact, the activation of the hypothalamic-pituitary-adrenal axis is a characteristic feature of AN (21).

The different functional properties of these Ig such as affinity and plasma concentration could either reduce or reinforce the biological activity of the peptide on eating behavior (22–24). In fact, a change in affinity of IgG and IgM against α-MSH within the adaptive response to food deprivation was observed in rats. (25). The production of α-MSH-directed Ig could be influenced by the combination of stress, food restriction or altered intestinal permeability (26). Finally, we previously reported that some proteins such as Caseinolytic peptidase B (ClpB), may share some effect with α-MSH by molecular mimicry (23,24).

To allow a comprehensive assessment of clinical and biological features in patients with well characterized ED, the EDILS prospective cohort (Eating Disorders Inventory and Longitudinal Survey) has been launched at Rouen University Hospital. Based on the analysis of the first 120 patients included in this cohort, the main objective of the present study was to measure the different peptides involved in the regulation of eating behavior (leptin, insulin, GLP-1, PYY, α-MSH and acyl and des-acyl ghrelin) and their corresponding Ig in three groups of patients with ED of the restrictive (R), bulimic (B) or compulsive (C) types. This study also allows to study the different associations between biological data but also between clinical co-morbidities and biological parameters.

MATERIALS AND METHODS

Study design: EDILS Cohort

The EDILS (Eating Disorders Inventory and longitudinal Survey) with biocollection was launched in 2015 after approval by the French national committee “Informatique et liberté” (N° CNIL :1787487) and the Ethics Committee (N°CPP/CE 002/2014). All patients aged 18 or older referring to the Nutrition Department for the first consultation for a non-treated ED were potentially considered for inclusion. During the first consultation, the physician established the ED diagnostic according to the DSM-5 classification and provided to the patients all documents and information on the participation to the cohort. After agreeing to participate and having given written consent, patients were invited to fill in the first questionnaire and received a stool collection kit. Questionnaire collected at patients’ inclusion enabled to describe their clinical features. This included anthropometric, sociodemographic and addiction risk data. In addition, standardized EDI-2, BSQ and HAD questionnaires were filled in. The EDI-2 questionnaire has been validated to determine personality traits and comorbidities frequently associated in patients with ED (27,28). The Body Shape Questionnaire is a standardized questionnaire assessing patients' bodily concerns (29,30). Finally, the HAD questionnaire was used to

evaluate anxiety and depression (31). In order to determine significant differences according to EDI-2 and BSQ, the cut-off corresponds to the median of the scores. For HAD sub-item, the scores higher than cut-off (11) mean that patient have certain anxiety / depression and vice versa.

All data used in this article are from the first self-questionnaire provided to the 120 patient enrolled between April 2015 and January 2018.

As part of their usual care, patients came back to the hospital within a few weeks for a comprehensive evaluation on a morning day hospital basis, including clinical, dietetic and psychological evaluation as well as body composition and resting energy expenditure measurements at base line in the fasting state. In addition to routine blood samples, aprotinin and heparin tubes were taken and shortly after centrifuged during 15 min at 4°C at 3500 rpm; 1-3 aliquots of 600µL per each tube were prepared and frozen at -80 °C until analyses. Only one plasma and faecal sample per patient was allowed by the Ethics committee.

All through the study, patients had access to a dedicated hot line to answer any questions relevant to the study.

Although the DSM-5 is recognized as the gold standard for the diagnosis of ED, the difference between typical and atypical ED in this classification is mainly related to a degree of severity, while the clinical features are essentially similar. In addition, it has been proposed that broad categories of ED (restrictive, bulimic and compulsive) are useful for the clinical approach of ED (32,33). Finally, in the biological analysis of the present study, there were no statistically significant difference between results from patients with typical versus atypical ED, the only exception being for PYY. Therefore, in order to combine biological and clinical profile, we pooled the patient included in this study in 3 broad categories of Restrictive (R), Bulimic (B) and Compulsive (C) ED. R category includes AN, restrictive food intake disorder, and atypical AN; B category includes BN or atypical BN of low frequency or duration and C group include BED, BED of low frequency or duration and Night Eating Syndrome.

Clinical and biological data will be presented in the following sections according to these 3 broad groups, excepted for PYY concentrations for which data will be presented separately according to typical and atypical ED.

Peptides concentrations

GLP-1, PYY, leptin, insulin and α-MSH were the anorexigenic peptides concentrations measured; acyl Ghrelin (AG), des-acyl ghrelin (DAG) were the orexigenic peptides measured.

Plasma concentrations of AG, (DAG) and α-MSH were measured using an enzyme-linked immunosorbent assay kit (ELISA kit) and following the supplier instructions.

Plasma concentrations of leptin, insulin, GLP-1 and PYY were measured using Milliplex Map Kit and following the protocol associated (Merck Millipore). Milliplex Map kit uses Luminex technology (flow cytometry) and so uses techniques to internally color-code microspheres with two fluorescent dyes. Through precise concentrations of these dyes, distinctly colored bead sets (polystryrene microspheres or magnetic microsphere) can be created and coated with specific antibody.

IgG concentrations

Plasma concentrations of IgG anti-acyl ghrelin, des-acyl ghrelin, PYY, GLP-1, insulin and leptin were measured using an enzyme-linked immunosorbent assay technique (ELISA) according to an already published protocol (34). The total and free IgG concentration for each peptide was measured.

Affinity measurements

irst, the IgG were purified with the MelonGel® Purification kit (LifeTechnologies, Carlsbad, CA, USA) and according to supplier instructions. After purification, IgG concentration of each sample was measured using Nanodrop 2000C (ThermoFisher Scientific, Waltham, MA, USA) with HBS-EP buffer as blank.

Affinity of patients IgG for each peptides of interest were determined by surface plasmon resonance (SPR) with BIAcore T200 (GE Healthcare). For the coating, peptides were diluted at 0.5mg/mL in 10mM sodium acetate buffer (pH 5.0) and 250RU of peptides were covalently coated on 3 cells of the CM5 sensor chip (GE Healthcare), using amine coupled kit (GE Healthcare). Affinity kinetic analysis was performed using a single-cycle method with five serial dilutions at ½ of each IgG sample from 840 mM to 52.5nM. 60 µL of each sample dilution were injected at 30µL/min followed by 5 minutes of dissociation. Finally, the binding surface was regenerated with 50 mM NaOH resulting in the return of the sensorgram baseline. The affinity kinetic data were analyzed with BioEvaluation 4.1.1 program (GE Healthcare) and kinetics curves were fitting using Langmuir's 1:1 model after correction with the reference cell.

Statistical analysis

Data were analyzed in the Xlstat and R statistical software (version 3.5.0, The R Foundation for Statistical Analysis, Vienna, Austria). Comparison of clinical data between ED

subtypes groups was performed by the Kruskal-Wallis test but the comparison of the sex ratio which was performed by Fisher's exact test.

All biological data were rank-transformed before multivariable analysis to be consistent with rank tests ; then ranks were divided by the number of observations and multiplied by 100 in order to express these variables as empirical percentiles of the overall distribution (three ED groups pooled). Unadjusted, age and sex adjusted, then age, sex and BMI adjusted general linear models were then estimated on the transformed variables (percentiles). The small number of patients in the bulimic group did not allow a reliable statistical interpretation; the results were thus presented just as descriptive data. So, the C group was compared to the R group.

The correlogram (graphical representation of a correlation matrix) was made using the Spearman's correlation coefficients.

Three principal component analyses (PCAs) were performed after percentiles transformation for: (1) all IgG quantifications (2) all IgG affinities (3) all peptides measures. These PCAs were designed to perform a dimensional reduction of the data set and their performances was analyzed by scree plots, showing eigenvalues of the data set associated to the eigenvalues of 20 simulated PCAs in a dataset of the same size but with no correlation between any biological variable.

Twenty-three fully adjusted (adjusted on age, sex and BMI) comparisons of percentiles of raw biological variables between ED subtypes were performed with a Bonferroni multiple testing procedure keeping a family-wise error rate (FWER) equal to 5%. The two comparisons of the first component of PCAs of IgG concentrations and IgG affinities were performed with a second Bonferroni FWER equal to 5%. Ninety-two age, sex, ED subtype and BMI adjusted tests were performed in general linear models to assess correlations between four clinical variables (BSQ, EDI-2, anxiety subscale of HAD, depression subscale of HAD) and biological variables; a third FWER at 5% was applied for these comparisons. Eight more tests were performed with the first components of PCAs of IgG concentrations and IgG affinities; a fourth FWER at 5% was applied for these comparisons. Comparisons of clinical variables between ED subtypes were performed at the 5% significance threshold without multiple testing corrections.

Table 1: Characteristics of patients according to the form of ED (n=120)

Characteristics	Restrictive	Bulimic	Compulsive	p-value
Men/ Women	2/33	1/11	14/59	0.98
BMI (kg/m^2)	**16.4 ± 2**	**23.2 ± 6**	**38.1 ± 6.8**	**< 0.001**
Age (Years)	**29.4 ± 11.2**	**36.0 ± 16.5**	**39.4 ± 12.3**	**< 0.001**
EDI-2	77.5 ± 41.8	85.3 ± 29.2	90.4 ± 34.1	0.18
Drive for thinness	9.1 ± 6.9	12.1 ± 5.2	10.2 ± 5.1	0.28
Bulimia	**2.1 ± 4.4**	**8.8 ± 5.2**	**5.6 ± 5.9**	**< 0,001**
Body dissatisfaction	**11.1 ± 7.0**	**13.9 ± 7.0**	**20.3 ± 7.4**	**< 0,001**
Ineffectiveness	9.8 ± 7.3	8.5 ± 6.8	9.6 ± 7.4	0.92
Perfectionism	6.7 ± 4.6	7.0 ± 4.7	5.3 ± 4.1	0.23
Interpersonal distrust	5.7 ± 4.3	4.8 ± 3.5	5.0 ± 3.7	0.83
Interoceptive awareness	8.2 ± 6.8	9.3 ± 4.5	8.3 ± 6.6	0.59
Maturity fears	6.3 ± 5.1	4.0 ± 3.8	5.8 ± 4.3	0.26
Asceticism	5.3 ± 3.3	5.9 ± 2.9	5.5 ± 3.3	0.65
Impulse Regulation	**5.5 ± 6.2**	**5.8 ± 4.6**	**7.2 ± 4.6**	**0.04**
Social Insecurity	7.8 ± 3.4	5.1 ± 3.1	7.0 ± 4.0	0.10
BSQ	**74.6 ± 34.0**	**96.2 ± 28.9**	**101.4 ± 24.3**	**< 0.01**
Using laxatives and vomiting in order to reduce body dissatisfaction	**5.9 ± 3.9**	**7.7 ± 3.1**	**5.3 ± 2.0**	**0.03**
Unsuited cognitions and behaviors in order to control the weight	**16.0 ± 7.1**	**21.5 ± 6.6**	**19.0 ± 4.7**	**0.01**
Body dissatisfaction compared to the lower parts ot the body	**32.7 ± 16.9**	**43.1 ± 13.1**	**47.2 ± 12.2**	**< 0.01**
Social avoidance and shame of the exposure of the body	**19.9 ± 8.2**	**23.9 ± 10.4**	**30.0 ± 8.6**	**< 0,001**
HAD				
Anxiety	11.3 ± 4.6	12.3 ± 4.3	10.5 ± 4.6	0.17
Proven anxiety (Score > 11)	68%	81%	49%	
Depression	8.4 ± 4.2	7.9 ± 4.1	8.1 ± 4.3	0.79
Proven depression (Score > 11)	29%	72%	31%	

EDI-2: Eating Disorder Inventory; BSQ: Body Shape Questionnaire;
HAD: Hospital anxiety and depressive scale.
Mean ± SD

RESULTS

Characteristics of the patients

As described in the methods section, the 120 patients included were pooled in 3 broad categories. The R group included 35 patients (17 with typical AN, 5 patients with atypical AN and 13 patients with restrictive eating disorder). The B group included 12 patients (7 with typical BN and 5 with atypical BN). Finally, the C group included 67 patients (38 with typical BED, 29 with atypical BED and 6 with Night Eating Syndrome).

The population was composed mainly of female patients with only 14% of men (Table 1). As expected, mean BMI was significantly lower in the R than in the B and C group (16.4 kg/m^2 vs 23.2 kg/m^2 and 38.1 kg/m^2; $p < 0.001$). Patients from the R group were significantly younger than those from the C group but not from the B group (29.4 vs 39.4 y and 36.0; $p < 0.001$ and $p=0.13$).

No significant differences in the EDI-2 total score between the 3 ED forms were found. However the sub-items of EDI-2 *body dissatisfaction* and *impulse regulation* were significantly higher in C patients than R and B patients. As expected, *bulimia* was significantly higher in B groups compared to others (Table 1).

The total BSQ and each sub item were significantly higher in C group than in R and B groups.

No significant difference was found between groups for anxiety and depression (Table 1).

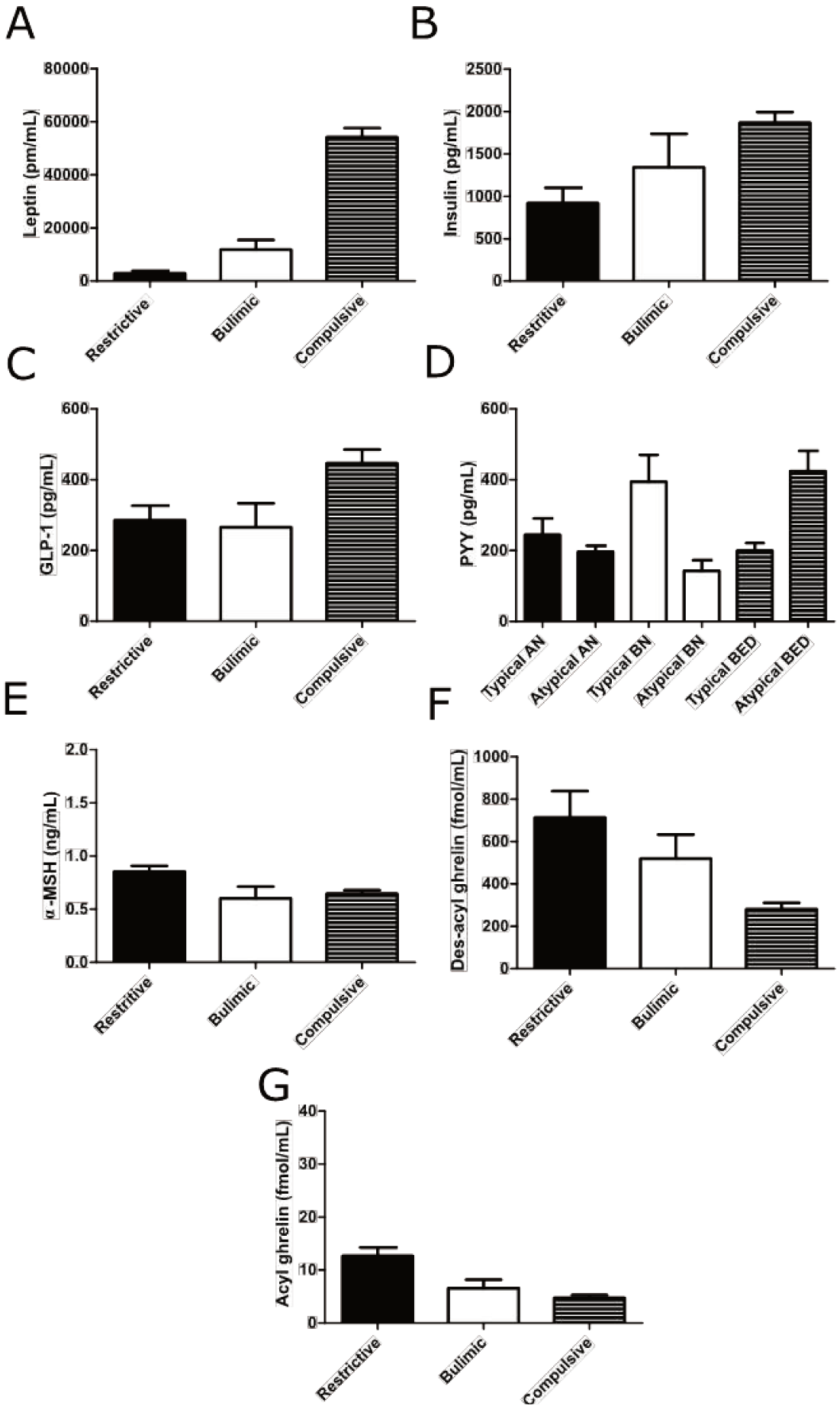


Figure 1: Plasma concentration of peptides associated with food intake according to broad categories of ED

Peptide concentrations

Plasma concentrations of the anorexigenic hormones leptin, insulin, GLP-1 and PYY were higher in C compared to R patients (Figure 1 A,B,C,D). In contrast, α-MSH (Figure 1 E), des-acyl ghrelin (Figure 1 F) and acyl-ghrelin (Figure 1G) concentrations were higher in R compared to C patients. Statistical comparisons for non-adjusted and adjusted data are presented in table 2. Adjustment on age and sex did not notably change the level of statistical significance. After additional adjustment on BMI, peptide concentrations were no longer statistically different

Table 2: Linear models explaining peptide concentrations associated with food intake according different adjustments

Peptides conc.	Restrictive vs Compulsive* unadjusted models	p**	Restrictive vs Compulsive* adjusted models 1†	p**	Restrictive vs Compulsive* adjusted models 2‡	p**
Leptin	-51.3 [-58 to -44.5]	<0.0001	-51.8 [-59.1 to -44.5]	<0.0001	-11.1 [-22.3 to 0]	1.00
Insulin	-39.1 [-48.5 to -29.8]	<0.0001	-35.8 [-45.7 to -25.9]	<0.0001	-19.8 [-38.9 to -0.8]	0.96
GLP-1	-17.6 [-28.7 to -6.5]	0.05	-17.8 [-29.7 to -5.8]	0.09	-10.3 [-33.6 to 13]	1.00
PYY	-15.9 [-27.3 to -4.5]	0.15	-18.1 [-30.4 to -5.8]	0.10	-21.6 [-45.6 to 2.4]	1.00
α-MSH	10.8 [-0.8 to 22.5]	1.00	16.2 [3.9 to 28.5]	0.23	24.2 [0.3 to 48.1]	1.00
Des-acyl ghrelin	29.2 [18.8 to 39.6]	<0.0001	29 [18.2 to 39.8]	<0.0001	14.4 [-6.4 to 35.2]	1.00
Acyl ghrelin	25.7 [14.9 to 36.5]	0.0002	25.7 [14.3 to 37.1]	0.0004	14.6 [-7.4 to 36.7]	1.00

* Interpretable as a difference of percentile means of the considered value

** P-value adjusted by the Bonferroni method on the 23 comparisons (between all biological studied factors)

† adjusted on age (linear effect) and sex

‡ adjusted on age (linear effect), sex and BMI (linear effect)

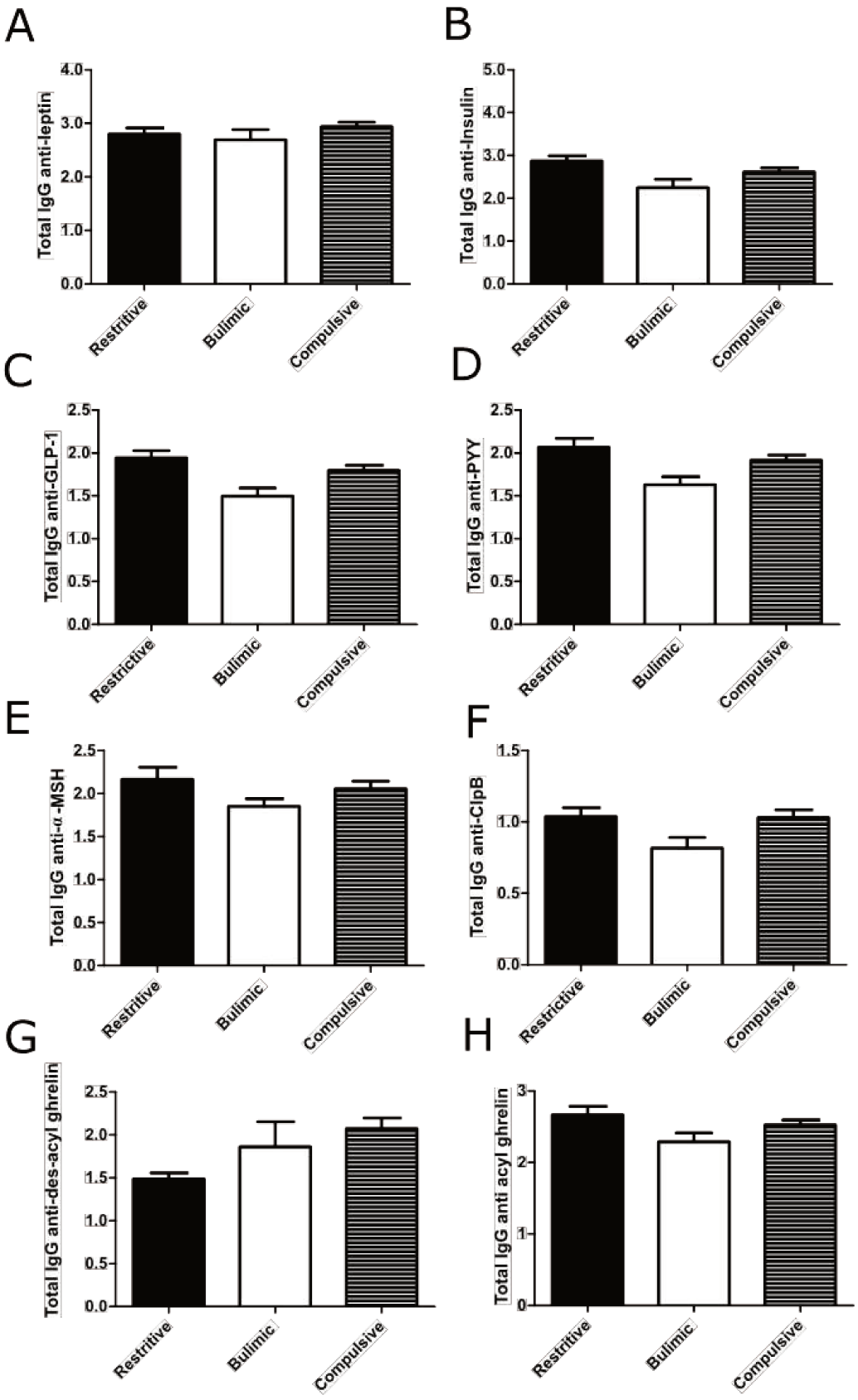


Figure 2: Total plasma IgG against peptides associated with food intake according to broad categories of ED

Immunoglobulins concentrations and affinity

The concentrations of free and bound IgG were measured. Since the level of free IgG is much lower than the concentration of bound IgG (4 times, except for anti-ClpB IgG) and since no significant difference was found for free IgG between ED groups; thus the results were presented as total IgG.

Except for the anti-DAG IgG (Figure 2 G), all IgG profiles are broadly similar i.e. a lower rate in bulimic patients compared to the other two groups (Figure 2 A,B,C,D,E,F,H).

Statistical comparisons for non-adjusted and adjusted data are presented in table 3. With or without adjustment (age, sex and BMI), there was no significant difference between the concentrations of different IgGs between C and R patients.

Table 3: Linear models explaining plasma IgG concentrations of peptides associated with food intake according different adjustments

Plasma anti-peptide IgG	Restrictive vs Compulsive* unadjusted models	p**	Restrictive vs Compulsive adjusted models 1†	p**	Restrictive vs Compulsive* adjusted models 2‡	p**
Leptin	-6.5 [-18.2 to 5.2]	1.00	-8.5 [-21.1 to 4.2]	1.00	-17.6 [-42.2 to 7]	1.00
Insulin	8 [-3.5 to 19.5]	1.00	7.8 [-4.4 to 19.9]	1.00	0.2 [-23.4 to 23.9]	1.00
GLP-1	10.1 [-1.3 to 21.5]	1.00	10.1 [-2 to 22.2]	1.00	-0.7 [-24.2 to 22.9]	1.00
PYY	5.9 [-5.6 to 17.5]	1.00	3.5 [-8.9 to 15.8]	1.00	-5.9 [-30 to 18.1]	1.00
α-MSH	4.3 [-7.3 to 15.9]	1.00	-0.7 [-12.8 to 11.5]	1.00	-1.1 [-24.9 to 22.7]	1.00
Acyl ghrelin	4.1 [-7.5 to 15.7]	1.00	-0.2 [-12.5 to 12.2]	1.00	-12.9 [-37 to 11.1]	1.00
Des-acyl ghrelin	-9.3 [-21 to 2.3]	1.00	-10 [-22.6 to 2.6]	1.00	-5.2 [-29.7 to 19.3]	1.00
ClpB	4.9 [-6.6 to 16.4]	1.00	6.8 [-5.6 to 19.1]	1.00	5.1 [-19 to 29.1]	1.00

* Interpretable as a difference of percentile means of the considered value
** P-value adjusted by the Bonferroni method on the 23 comparisons (between all biological studied factors)
† adjusted on age (linear effect) and sex
‡ adjusted on age (linear effect), sex and BMI (linear effect)

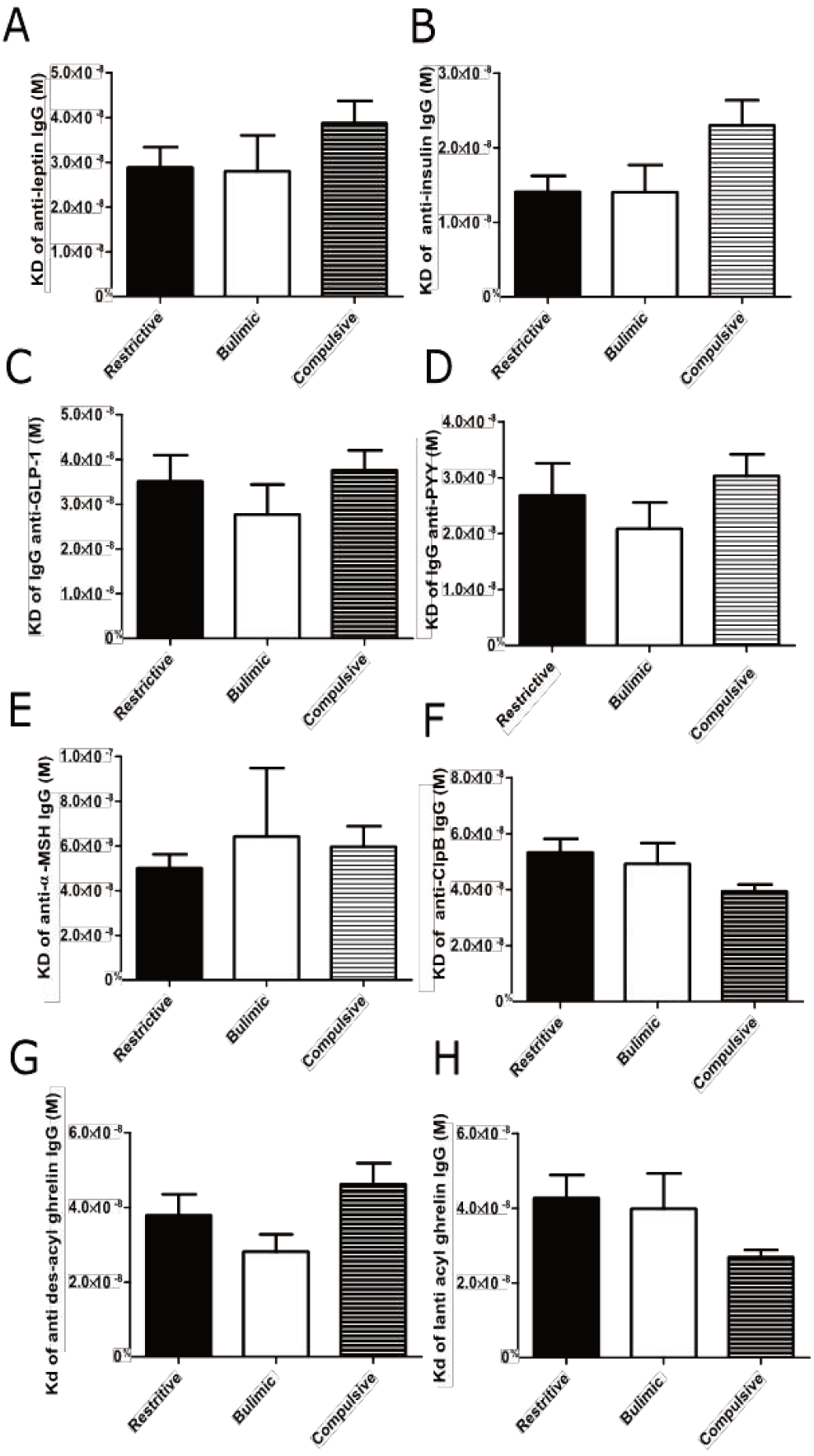


Figure 3: Affinity of plasma IgG against peptides associated with food intake according to broad categories of ED

The affinity profiles between the 3 broad categories of TCA were different according to IgG (Figure 3). Before adjustment, the affinity of anti-acyl ghrelin and anti(ClpB) IgGs was significantly lower in the R group compared to C group (Table 4). Adjustment on age and sex did not change the results, whereas after adjustment on the BMI, the affinity difference between the C and R group was no longer significant (Table 4).

Table 4: Linear models explaining plasma IgG concentrations of peptides associated with food intake according different adjustments

Kd of plasma IgG	Restrictive vs Compulsive* unadjusted models	p**	Restrictive vs Compulsive* adjusted models 1†	p**	Restrictive vs Compulsive* adjusted models 2‡	p**
Anti-leptin	-5.5 [-17.2 to 6.3]	1.00	-6.5 [-19.2 to 6.2]	1.00	-18.3 [-43 to 6.4]	1.00
Anti-insulin	-6 [-17.7 to 5.8]	1.00	-6.9 [-19.6 to 5.7]	1.00	-11.4 [-36.2 to 13.4]	1.00
Anti-GLP1	-5.4 [-17.1 to 6.3]	1.00	-4.2 [-16.9 to 8.5]	1.00	-9 [-33.8 to 15.7]	1.00
Anti-PYY	-5.6 [-17.3 to 6.2]	1.00	-4.9 [-17.5 to 7.8]	1.00	-7.5 [-32.2 to 17.2]	1.00
Anti-α-MSH	0.5 [-11.2 to 12.3]	1.00	0.9 [-11.7 to 13.5]	1.00	9.3 [-15.2 to 33.9]	1.00
Anti-Acyl ghrelin	**13.9 [2.4 to 25.5]**	**0.42**	**13.1 [0.6 to 25.5]**	**0.92**	16.7 [-7.7 to 41]	1.00
Anti-des-acyl ghrelin	-3.6 [-15.3 to 8.2]	1.00	-4.7 [-17.3 to 8]	1.00	-6.1 [-30.8 to 18.7]	1.00
Anti-ClpB	**15.8 [4.3 to 27.2]**	**0.17**	**16.4 [4 to 28.8]**	**0.23**	0.2 [-23.7 to 24.1]	1.00

* Interpretable as a difference of percentile means of the considered value

** P-value adjusted by the Bonferroni method on the 23 comparisons (between all biological studied factors)

† adjusted on age (linear effect) and sex

‡ adjusted on age (linear effect), sex and BMI (linear effect)

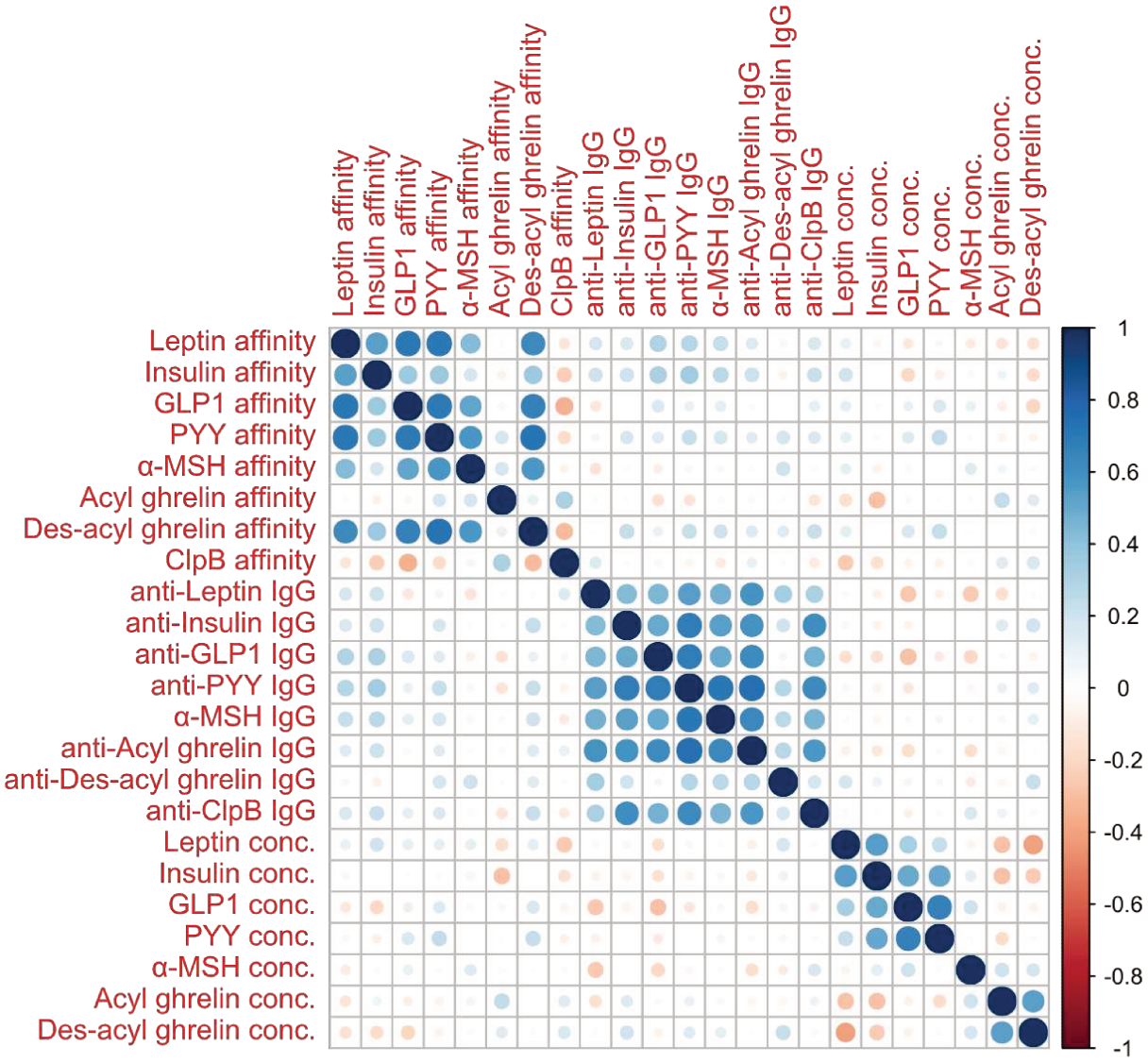


Figure 4: Correlogram representing all the correlations between the studied biological variables

Association between biological data / Principal component analyses (PCAs)

The correlogram (Figure 4) showed that IgG concentrations had weak to medium correlations with each others. The same was observed for affinities of the various IgG. On the other hand, the affinities and the concentrations of the IgG were not correlated. Finally, peptides concentrations had weak positive and negative correlations with each others (Figure 4).

The first principal component of the principal component analysis (PCA) of IgG concentrations explained 56% of the variance of all IgG concentrations, which was considered acceptable to use the first principal component as a new variable for analysis. Variance explained by the first principal component of IgG affinities explained 48% of the variance, but the explained variance for peptide concentrations (38%), was considered as too low for analysis as the variance explained by chance assuming no correlation between concentrations was 20%.

Therefore, the PCAs allowed construction of two variables respectively representing the IgG concentration and their affinity.

The first principal component of IgG concentration was expressed as the following linear combination:

0.36 × Leptin IgG conc + 0.38 × Insulin IgG conc + 0.37 × GLP1 IgG conc + 0.45 × PYY IgG conc + 0.40 × α-MSH IgG conc + 0.43 × Acylghrelin IgG conc + 0.19 × Desacylghrelin IgG conc

The first principal component of IgG affinity was expressed as the following linear combination:

0.36 × Leptin IgG KD + 0.38 × Insulin IgG KD + 0.37 × GLP1 IgG KD + 0.45 × PYY IgG KD + 0.40 × α-MSHIgG KD + 0.43 × Acylghrelin IgG KD + 0.19 × Desacylghrelin IgG KD.

The first component of IgG concentrations was not significantly increased in R patients compared to C patients, without adjustment (+4.3, 95% CI: −7.2 to +15.8, p=0.92 on the percentile scale) and with adjustment on age, sex and BMI (−6.8, 95% CI: −30.7 to +17.0, p=1.00). The first component of IgG affinities was not significantly

decreased in R patients compared to C patients, without adjustment (−5.9, 95% CI: −17.6 to 5.8, p=0.64 on the percentile scale) and with adjustment on age, sex and BMI (−5.7, 95% CI: −30.4 to +19, p=1.00). Note that the two adjusted comparisons of first components (IgG concentrations and IgG affinites) were adjusted for multiple testing by the Bonferroni method (P-value × 2). For reference, the two unadjusted comparisons were adjusted by Bonferroni too.

Association between clinical and biological data

Unadjusted correlations of four clinical variables (BSQ, EDI-2, depression subscale of HAD, anxiety subscale of HAD) to 23 biological variables (peptide concentrations, IgG concentrations, IgG affinities) showed a significant correlation between leptin concentration and BSQ (p=0.0007 after multiple testing correction for 92 tests). An increase in 100 percentiles of BSQ was associated to an increase of 39.6 (95% CI: 22.8 to 56.3) percentiles of leptin without adjustment. After adjustment on age, sex and ED subtype, no association was significant. After further adjustment on BMI, no association was significant (all ***P***-values > 0.10)

The analysis of correlations between the four clinical variables and the first components of IgG concentrations and IgG affinities PCAs, showed no significant correlation without adjustment (all ***P***-values ≥ 0.76) or with adjustment (all ***P***-values ≥ 0.78) after multiple testing correction for 8 tests (2 biological variables and 4 clinical variables).

DISCUSSION

This study provides for the first time a comprehensive pattern of peptides and their plasma IgG concentrations in three groups of untreated patients with well characterized ED (Figure 7). The population of patients included is fairly representative of the usual clinical population, with R, B and C patients accounting for 29%, 10% and 61% of the recruitment. The C disorders prevail over R and B in accordance with previous prevalence studies, and this case mix is close to the estimation of the prevalence of ED in France (35). Most interestingly, all these patients were included before the initiation of care in the Rouen University Hospital, and may thus be considered as “naive” patients, which prevents from bias related to previous therapeutic interventions. The mean interval between the onset of disease and the first specialized consultation was 5y, 7y and 10y for R, B and C group, respectively and patients with C ED were older than in patients of other groups. This is a common finding that the severity and the earlier onset in life of R and B disorders lead to refer for care at a younger age and conversely for C patients (36).

In human, obesity is associated with an increase in leptin concentrations (37–39) suggesting that leptin signaling is impaired. In our cohort, the leptin concentration was higher in C patients compared to R ones. As expected, this difference was no longer significant after adjustment on BMI and it is impossible to determine the influence of BMI regardless of the diagnostic group. In fact, BMI is a clinical parameter that generally facilitates the diagnosis and reflects patient's ED. Resistance to the effect of leptin in C patients could thus be induced by weight gain and therefore by hyperphagia. This may be related to a change in its transport at the blood-brain barrier leading to ongoing ingestion of rewarding foods reinforcing the addictive hyperphagic behaviors (40,41).

GLP-1 and PYY are secreted by the endocrine cells of the proximal small intestine and distal small intestine during the passage of nutrients (42–44). GLP-1 and PYY induce delayed gastric emptying and satiety signaling (45). Both plasma PYY and GLP-1 concentrations were increased in the C group compared to R group, suggesting a resistance to these peptides in these patients, as previously reported in obese and binge-eating patients (37,46). As the secretion of GLP-1 and PYY is correlated with

the amount and caloric content of ingested food (44,47), their increase in C patients in the present study may be considered as a biomarker of hyperphagia.

Binge eating is characterized by massive ingestion of high fat, high sugar food which may stimulate an increased release of PYY and GLP-1 by endocrine cells either directly, by a nutrient effect, or indirectly (24,48) with the induction of dysbiosis and the overstimulation of endocrine cells by microbiota-derived signals (e.g. metabolites, peptides).

Increase of plasma insulin in response to food intake, mostly glucose and some amino acids, also contributes to the signaling of satiety acting at the hypothalamic level (49), as evidenced by the reduction of food intake after an intracerebroventricular injection of insulin (58). The increased insulin plasma concentrations observed in C patients in the present study could result from two additive mechanisms : the direct endocrine response to massive carbohydrate ingestion and the reduced central clearance of insulin resulting from down-regulation of insulin receptors expression in the hypothalamus (50) in response to repeated binging (51).

Only few studies have reported plasma concentration of α-MSH during ED, limiting the knowledge on biological changes only in AN (52,53). Circulating α-MSH may be from peripheral or central origin. One study showed a decrease in plasma concentration of α-MSH in AN compared to controls all along the day (52), while another study reported no significant difference between AN and controls (53). In the physiological situation, α-MSH is secreted by the activation of POMC neurons in the arcuate nucleus by some signals such as leptin, an increased leptin concentration signaling replenishment of energy stores leads to increased POMC expression, and α-MSH release which finally reduces food intake (54). For the first time, our results show a comparison of plasma α-MSH concentrations between the 3 main groups of ED and no significant difference was found between ED. In rats, repeated exposure to mild stress increased the concentrations and affinity of α-MSH-reactive IgG that could modify α-MSH signaling (25). In another study, anti α-MSH IgG concentrations decreased during gut mucositis in rats, a model associated with prolonged anorexia (55). Thus, different types (duration, severity) of stress may have different effects on anti-MSH IgG concentration. In the present study, we observed no significant difference in the anti-α-MSH IgG concentrations and their affinity between the three

groups. This is in agreement with another report from our group comparing anti-MSH IgG concentrations between AN, BN and BED (DSM-IV) patients (56) originating from different countries, which may also contribute to variability. Thus, these two studies do not support a direct role for anti-MSH IgG in the pathophysiology of ED.

It is worth discussing if some bacterial signaling molecules may contribute to the induction of satiety in addition to endogenous α-MSH. Indeed, a part of the ClpB protein produced by Enterobacteriaceae such as *E .coli* or *H. alvei* presents a molecular mimicry with α-MSH which can reduce food intake in rodents (22–24). In a preliminary study in small groups of patients, plasma ClpB concentrations were increased in patients with ED as compared to controls, but without difference between AN, BN and BED (24). This same study, no significant difference was observed for anti-ClpB Ig between groups (23). In the present study in well defined groups of naïve patients from a single center, we observed increased anti-ClpB Ig in R and C patients as compared to B. In addition, the affinity of anti-ClpB Ig was increased in C as compared to R patients. This may contribute to blunt the satiating effect of ClpB in C patients by limiting the binding of this peptide on its receptor, and also limit the effect of α-MSH by cross-reaction between this peptide and anti-ClpB Ig.

Several studies have reported increased total ghrelin concentrations during AN while it is reduced during BED (37,57). In our study, we confirm the increased total ghrelin in R patients as compared to B and C groups. Interestingly, both AG and des-acyl-ghrelin (DAG) concentrations were increased in R patients and DAG accounted for 96% of total ghrelin, which confirms previous study where AG concentration represented only 2-5% of total ghrelin in rodents and 10% in human (58). DAG may act both as a direct inhibitor of AG and also by decreasing plasma AG concentration (59–62). The acylation of ghrelin may be modulated by the diet (63–65), especially by lipid intake; indeed, a high consumption of medium chain fatty acids increased AG concentration (66). Thus, during restrictive ED, limitation of energy intake may elicit increased ghrelin secretion and may simultaneously impair the activity of GOAT, resulting in an increased proportion of DAG, and finally to a resistance to the effect of AG perpetuating reduced food intake. Ghrelin signaling might be modulated by Ig. In a former study in a small group of patients with AN, anti-AG IgG were decreased as compared to healthy volunteers while anti-DAG IgG were not different (67). Another study reported similar results (68); in addition, the affinity of anti-AG IgG was

decreased in AN patients as compared to obese patients (68,69). Increased affinity of anti-AG IgG in obese patients was associated with *in vitro* protection of ghrelin and potentiation of its orexigenic effect after passive transfer in mice (68). In this study, the affinity of anti-AG IgG tented to be lower in R than C group which could limit AG protection and reduce its orexigenic effect. It looks unlikely that the anti-DAG IgG concentration influences the biological actions of DAG, since DAG is found mainly in the unbound form in AN as well as obese patients and in controls (68). Thus, elevated DAG by itself, regardless of Ig, may play a key role in the perpetuation of reduced food intake.

No significant difference in the concentrations of the different IgGs was found. However, the correlogram underlines an association between the concentrations of the different IgGs (except for anti-DAG IgG) which may mean that IgG concentrations altogether may reflect the presence of an ED. For logistic and regulatory reasons, the inclusion of healthy volunteers in the EDILS study started after the inclusion of ED patients. The future comparison of a larger group of patients with healthy volunteers will determine whether an increase or decrease in IgG concentrations is representative of the change in eating behavior or only modifications of body mass.

Indeed, all patients in the present study displayed high anxiety and depressive HAD scores, with a mean total HAD score of 19 as compared to the usual value of 8.4 in the general population (70). Similarly, EDI-2 scores in our ED patients ranged 73-86 while usual score in the general population is around 33.5 (71). Finally mean BSQ score in the C group (101) was higher than the mean of 74.5 reported in the general population (72). Bodily dissatisfaction is tightly correlated with low self-esteem in women (73) and also promotes depressive behavior (74). Thus, ED are tightly associated with anxiety, depression and bodily dissatisfaction, and all these disorders might be intricated consequences of dysbiosis altering peptide signaling directly or via the modulation of IgG (15,75).

In conclusion, this study provides new information about orexic and anorexic peptides and corroborates some previous indication of peptide altered signaling in different groups of ED. Figure 5 proposes an integrative view of our data on peptides

and Ig in the different groups of ED studied. Although differences of peptides concentrations exist between ED subtypes, they may be due to the differences in BMI. In some but not all instances, we can speculate that ED or BMI related peptide-resistance patterns are related to the modulation of respective IgG concentration or affinity. Further studies are ongoing to establish whether intestinal dysbiosis is implicated in the modulation of the production by the microbiota of peptides or peptide mimetics regulating food intake and eliciting the intestinal or systemic production of antipeptide-IgG. An ongoing recruitment of healthy volunteers in our service opens the perspective of a comparative analysis of these peptides and immunoglobulins with a larger population of ED patients over a wide range of body mass.

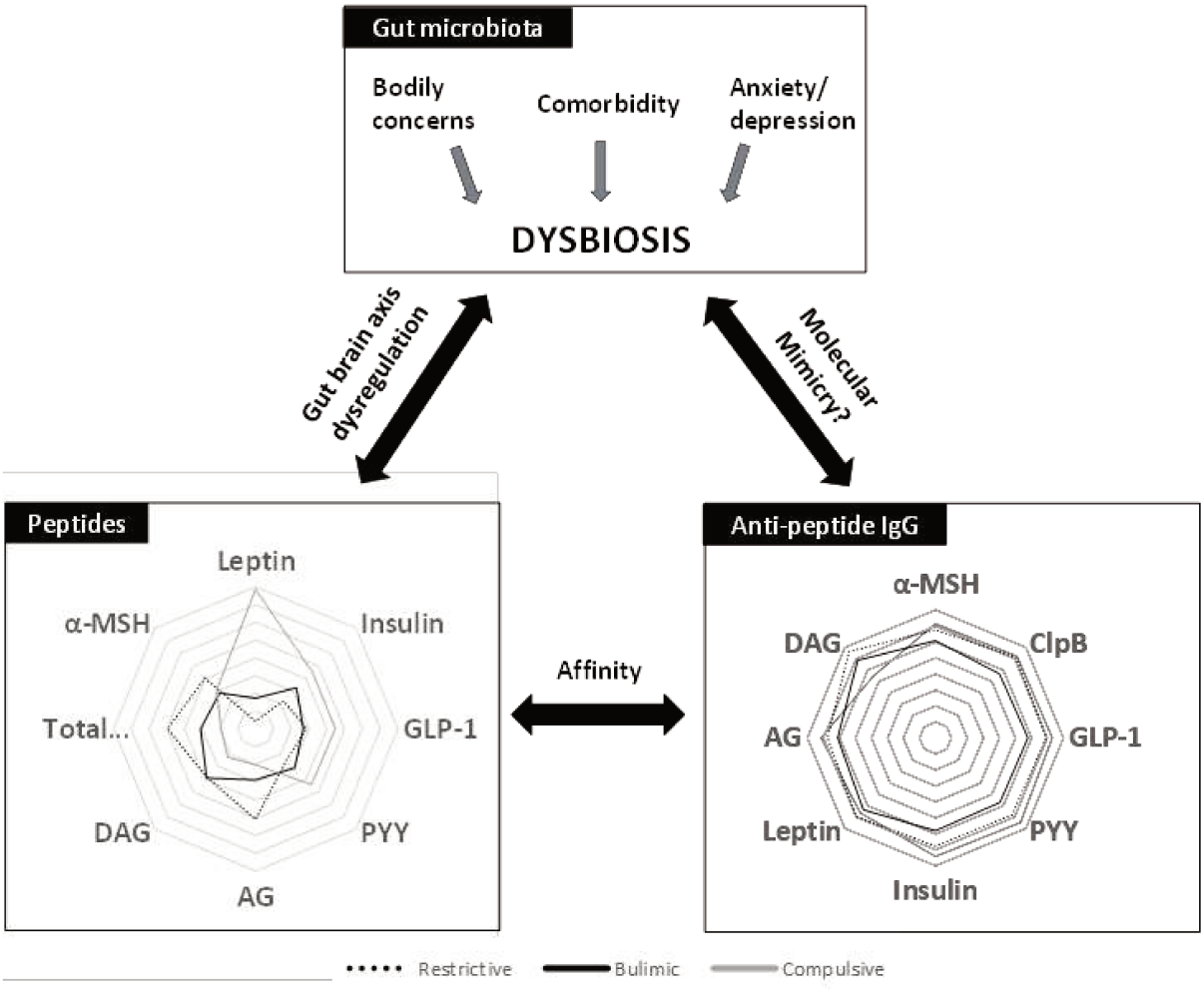


Figure 5: Interaction between gut microbiota, peptides and Immunoglobulins G concentrations in broad categories of ED (Restrictive, bulimic and compulsive).

Authors' contributions :

MG performed the data processing and analysis and manuscript writing.

NL and RL supervised the organization of biological analysis.

PD supervised the writing and validated clinical data.

AG supervised statistical analysis

CD, MALS, JR, SA realized the biological analysis.

SG, GC, JD, NA, VF, LB, AL, AR, TS, AP, MQ, MC contributed to the inclusion and evaluation of the patients in the EDILS cohort.

MPT is the scientific coordinator of EDILS cohort and contributed to the supervision of epidemiological and statistical analysis of the cohort's data.

All authors contributed revision of the manuscript and approved the final form.

References:

1. Nevonen L, Broberg AG, Clinton D, Norring C. A measure for the assessment of eating disorders: reliability and validity studies of the Rating of Anorexia and Bulimia interview - revised version (RAB-R). Scand J Psychol. 2003;44:303–10.

2. Schmidt U, Adan R, Böhm I, Campbell IC, Dingemans A, Ehrlich S, Elzakkers I, Favaro A, Giel K, Harrison A, et al. Eating disorders: the big issue. The Lancet Psychiatry. 2016;3:313–5.

3. Galmiche M, Déchelotte P, Lambert G, Tavolacci MP. Prevalence of eating disorders over the 2000–2018 period: a systematic literature review. Am J Clin Nutr. 2019;109:1402–13.

4. Hay PJ, Mond J, Buttner P, Darby A. Eating Disorder Behaviors Are Increasing: Findings from Two Sequential Community Surveys in South Australia. PLOS ONE. 2008;3:e1541.

5. Mitchison D, Morin A, Mond J, Slewa-Younan S, Hay P. The Bidirectional Relationship between Quality of Life and Eating Disorder Symptoms: A 9-Year Community-Based Study of Australian Women. PLOS ONE. 2015;10:e0120591.

6. Cui H, Moore J, Ashimi SS, Mason BL, Drawbridge JN, Han S, Hing B, Matthews A, McAdams CJ, Darbro BW, et al. Eating disorder predisposition is associated with *ESRRA* and *HDAC4* mutations. J Clin Invest [Internet]. 2013 [cited 2018 Oct 30];123. Available from: https://www.jci.org/articles/31749

7. Fairburn CG, Cooper Z, Shafran R. Cognitive behaviour therapy for eating disorders: a "transdiagnostic" theory and treatment. Behaviour Research and Therapy. 2003;41:509–28.

8. Hardaway JA, Crowley NA, Bulik CM, Kash TL. Integrated circuits and molecular components for stress and feeding: implications for eating disorders: Integrated circuits and molecular components. Genes, Brain and Behavior. 2015;14:85–97.

9. 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. 2011;49:622–7.

10. Ford ES, Zhao G, Tsai J, Li C. Low-Risk Lifestyle Behaviors and All-Cause Mortality: Findings From the National Health and Nutrition Examination Survey III Mortality Study. Am J Public Health. 2011;101:1922–9.

11. Smith PM, Ferguson AV. Neurophysiology of hunger and satiety. Developmental Disabilities Research Reviews. 2008;14:96–104.

12. J. Kastin A, Pan W. Concepts for Biologically Active Peptides [Internet]. 2010 [cited 2018 Nov 9]. Available from: https://www.ingentaconnect.com/content/ben/cpd/2010/00000016/00000030/art00007

13. Williams KW, Elmquist JK. From neuroanatomy to behavior: central integration of peripheral signals regulating feeding behavior. Nature Neuroscience. 2012;15:1350–5.

14. Delhanty PPJD, Neggers BSJCMM, van der Lely A-JA-J. Ghrelin: The differences between acyl- and des-acyl ghrelin. European Journal of Endocrinology. 2012;167:601–8.

15. Fetissov SO. Role of the gut microbiota in host appetite control: bacterial growth to animal feeding behaviour. Nature Reviews Endocrinology. 2017;13:11–25.

16. Littman DR, Pamer EG. Role of the Commensal Microbiota in Normal and Pathogenic Host Immune Responses. Cell Host & Microbe. 2011;10:311–23.

17. Atkinson W. Food elimination based on IgG antibodies in irritable bowel syndrome: a randomised controlled trial. Gut. 2004;53:1459–64.

18. Macpherson AJ, Uhr T. Compartmentalization of the Mucosal Immune Responses to Commensal Intestinal Bacteria. Annals of the New York Academy of Sciences. 2004;1029:36–43.

19. Whittingham S, Irwin J, Mackay IR, Marsh S, Cowling DC. Autoantibodies in Healthy Subjects. Australasian Annals of Medicine. 1969;18:130–4.

20. Thompson GR, Trexler PC. Gastrointestinal structure and function in germ-free or gnotobiotic animals. Gut. 1971;12:230–5.

21. Fetissov SO, Hallman J, Oreland L, af Klinteberg B, Grenback E, Hulting A-L, Hokfelt T. Autoantibodies against -MSH, ACTH, and LHRH in anorexia and bulimia nervosa patients. Proceedings of the National Academy of Sciences. 2002;99:17155–60.

22. Fetissov SO, Hamze Sinno M, Coquerel Q, Do Rego JC, Coëffier M, Gilbert D, Hökfelt T, Déchelotte P. Emerging role of autoantibodies against appetite-regulating neuropeptides in eating disorders. Nutrition. 2008;24:854–9.

23. Tennoune N, Chan P, Breton J, Legrand R, Chabane YN, Akkermann K, Järv A, Ouelaa W, Takagi K, Ghouzali I, et al. Bacterial ClpB heat-shock protein, an antigen-mimetic of the anorexigenic peptide α-MSH, at the origin of eating disorders. Translational Psychiatry. 2014;4:e458.

24. Breton J, Legrand R, Akkermann K, Järv A, Harro J, Déchelotte P, Fetissov SO. Elevated plasma concentrations of bacterial ClpB protein in patients with eating disorders. Int J Eat Disord. 2016;49:805–8.

25. Sinno MH, Rego JCD, Coëffier M, Bole-Feysot C, Ducrotté P, Gilbert D, Tron F, Costentin J, Hökfelt T, Déchelotte P, et al. Regulation of feeding and anxiety by α-MSH reactive autoantibodies. Psychoneuroendocrinology. 2009;34:140–9.

26. Jésus P, Ouelaa W, François M, Riachy L, Guérin C, Aziz M, Do Rego J-C, Déchelotte P, Fetissov SO, Coëffier M. Alteration of intestinal barrier function during activity-based anorexia in mice. Clinical Nutrition. 2014;33:1046–53.

27. Garner DM, Olmstead MP, Polivy J. Development and validation of a multidimensional eating disorder inventory for anorexia nervosa and bulimia. Int J Eat Disord. 1983;2:15–34.

28. Thiel A, Paul T. Test–retest reliability of the Eating Disorder Inventory 2. Journal of Psychosomatic Research. 2006;61:567–9.

29. Dowson J, Henderson L. The validity of a short version of the Body Shape Questionnaire. Psychiatry Research. 2001;102:263–71.

30. Rousseau A, Knotter R-M, Barbe R-M, Raich R-M, Chabrol H. Étude de validation de la version française du Body Shape Questionnaire. L'Encéphale. 2005;31:162–73.

31. Mykletun A, Stordal E, Dahl AA. Hospital Anxiety and Depression (HAD) scale: Factor structure, item analyses and internal consistency in a large population. The British Journal of Psychiatry. 2001;179:540–4.

32. Galmiche M., Déchelotte P., Lambert G., Tavolacci MP. Prevalence of eating disorders over the 2000-2018 period: a systematic literature review. JFN 2018.

33. Walsh BT, Sysko R. Broad Categories for the Diagnosis of Eating Disorders (BCD-ED): An Alternative System for Classification. Int J Eat Disord. 2009;42:754–64.

34. Fetissov SO. Neuropeptide Autoantibodies Assay. In: Merighi A, editor. Neuropeptides [Internet]. Totowa, NJ: Humana Press; 2011 [cited 2018 Nov 9]. p. 295–302. Available from: http://link.springer.com/10.1007/978-1-61779-310-3_19

35. Andreeva VA, Tavolacci M-P, Galan P, Ladner J, Buscail C, Péneau S, Galmiche M, Hercberg S, Déchelotte P, Julia C. Sociodemographic correlates of eating disorder subtypes among men and women in France, with a focus on age. Journal of Epidemiology and Community Health. 2019;73:56–64.

36. Volpe U, Tortorella A, Manchia M, Monteleone AM, Albert U, Monteleone P. Eating disorders: What age at onset? Psychiatry Res. 2016;238:225–7.

37. Culbert KM, Racine SE, Klump KL. Hormonal Factors and Disturbances in Eating Disorders. Curr Psychiatry Rep. 2016;18:65.

38. Maffei M, Halaas J, Ravussin E, Pratley RE, Lee GH, Zhang Y, Fei H, Kim S, Lallone R, Ranganathan S, et al. Leptin levels in human and rodent: Measurement of plasma leptin and ob RNA in obese and weight-reduced subjects. Nature Medicine. 1995;1:1155–61.

39. Farooqi IS, Matarese G, Lord GM, Keogh JM, Lawrence E, Agwu C, Sanna V, Jebb SA, Perna F, Fontana S, et al. Beneficial effects of leptin on obesity, T cell hyporesponsiveness, and neuroendocrine/metabolic dysfunction of human congenital leptin deficiency. J Clin Invest. 2002;110:1093–103.

40. Banks WA. Blood-Brain Barrier as a Regulatory Interface. Frontiers in Eating and Weight Regulation. 2010;63:102–10.

41. Meier U, Gressner AM. Endocrine Regulation of Energy Metabolism: Review of Pathobiochemical and Clinical Chemical Aspects of Leptin, Ghrelin, Adiponectin, and Resistin. Clinical Chemistry. 2004;50:1511–25.

42. Gibbons C, Caudwell P, Finlayson G, Webb D-L, Hellström PM, Näslund E, Blundell JE. Comparison of Postprandial Profiles of Ghrelin, Active GLP-1, and Total PYY to Meals Varying in Fat and Carbohydrate and Their Association With Hunger and the Phases of Satiety. J Clin Endocrinol Metab. 2013;98:E847–55.

43. Murphy KG, Bloom SR. Gut hormones and the regulation of energy homeostasis. Nature. 2006;444:854–9.

44. Williams DL, Baskin DG, Schwartz MW. Evidence that Intestinal Glucagon-Like Peptide-1 Plays a Physiological Role in Satiety. Endocrinology. 2009;150:1680–7.

45. Steinert RE, Beglinger C, Langhans W. Intestinal GLP-1 and satiation: from man to rodents and back. International Journal of Obesity. 2016;40:198–205.

46. Monteleone P, Castaldo E, Maj M. Neuroendocrine dysregulation of food intake in eating disorders. Regulatory Peptides. 2008;149:39–50.

47. Ueno H, Yamaguchi H, Mizuta M, Nakazato M. The role of PYY in feeding regulation. Regulatory Peptides. 2008;145:12–6.

48. Clarke G, Stilling RM, Kennedy PJ, Stanton C, Cryan JF, Dinan TG. Minireview: Gut Microbiota: The Neglected Endocrine Organ. Mol Endocrinol. 2014;28:1221–38.

49. Bruning JC. Role of Brain Insulin Receptor in Control of Body Weight and Reproduction. Science. 2000;289:2122–5.

50. Obici S, Feng Z, Karkanias G, Baskin DG, Rossetti L. Decreasing hypothalamic insulin receptors causes hyperphagia and insulin resistance in rats. Nature Neuroscience. 2002;5:566–72.

51. Kullmann S, Heni M, Veit R, Scheffler K, Machann J, Häring H-U, Fritsche A, Preissl H. Selective Insulin Resistance in Homeostatic and Cognitive Control Brain Areas in Overweight and Obese Adults. Diabetes Care. 2015;dc142319.

52. Galusca B, Prévost G, Germain N, Dubuc I, Ling Y, Anouar Y, Estour B, Chartrel N. Neuropeptide Y and α-MSH Circadian Levels in Two Populations with Low Body Weight: Anorexia Nervosa and Constitutional Thinness. Challet E, editor. PLOS ONE. 2015;10:e0122040.

53. Moriya J, Takimoto Y, Yoshiuchi K, Shimosawa T, Akabayashi A. Plasma agouti-related protein levels in women with anorexia nervosa. Psychoneuroendocrinology. 2006;31:1057–61.

54. Nam S-Y, Kratzsch J, Wook Kim K, Rae Kim K, Lim S-K, Marcus C. Cerebrospinal Fluid and Plasma Concentrations of Leptin, NPY, andα -MSH in Obese Women and Their Relationship to Negative Energy Balance. J Clin Endocrinol Metab. 2001;86:4849–53.

55. Coquerel Q, Sinno MH, Boukhettala N, Coëffier M, Terashi M, Bole-Feysot C, Breuillé D, Déchelotte P, Fetissov SO. Intestinal inflammation influences α-MSH reactive autoantibodies: Relevance to food intake and body weight. Psychoneuroendocrinology. 2012;37:94–106.

56. Lucas N, Legrand R, Bôle-Feysot C, Breton J, Coëffier M, Akkermann K, Järv A, Harro J, Déchelotte P, Fetissov SO. Immunoglobulin G modulation of the melanocortin 4 receptor signaling in obesity and eating disorders. Translational Psychiatry. 2019;9:87.

57. Tortorella A, Brambilla F, Fabrazzo M, Volpe U, Monteleone AM, Mastromo D, Monteleone P. Central and Peripheral Peptides Regulating Eating Behaviour and Energy Homeostasis in Anorexia Nervosa and Bulimia Nervosa: A Literature Review. European Eating Disorders Review. 2014;22:307–20.

58. Kojima M, Kangawa K. Ghrelin. Academic Press; 2012. 520 p.

59. Delhanty PJ, Neggers SJ, Lely AJ van der. Des-Acyl Ghrelin: A Metabolically Active Peptide. The Ghrelin System. 2013;25:112–21.

60. Inhoff T, Mönnikes H, Noetzel S, Stengel A, Goebel M, Dinh QT, Riedl A, Bannert N, Wisser A-S, Wiedenmann B, et al. DESACYL GHRELIN INHIBITS THE OREXIGENIC EFFECT OF PERIPHERALLY INJECTED GHRELIN IN RATS. Peptides. 2008;29:2159–68.

61. Chen C-Y, Chao Y, Chang F-Y, Chien EJ, Lee S-D, Doong M-L. Intracisternal des-acyl ghrelin inhibits food intake and non-nutrient gastric emptying in conscious rats. International Journal of Molecular Medicine. 2005;16:695–9.

62. Fernandez G, Cabral A, Cornejo MP, Francesco PND, Garcia-Romero G, Reynaldo M, Perello M. Des-Acyl Ghrelin Directly Targets the Arcuate Nucleus in a Ghrelin-Receptor Independent Manner and Impairs the Orexigenic Effect of Ghrelin. Journal of Neuroendocrinology [Internet]. 2016 [cited 2019 Mar 27];28. Available from: https://onlinelibrary.wiley.com/doi/abs/10.1111/jne.12349

63. Gahete MD, Córdoba-Chacón J, Salvatori R, Castaño JP, Kineman RD, Luque RM. Metabolic regulation of ghrelin O-acyl transferase (GOAT) expression in the mouse hypothalamus, pituitary, and stomach. Molecular and Cellular Endocrinology. 2010;317:154–60.

64. Al Massadi O, Tschöp MH, Tong J. Ghrelin acylation and metabolic control. Peptides. 2011;32:2301–8.

65. Kirchner H, Gutierrez JA, Solenberg PJ, Pfluger PT, Czyzyk TA, Willency JA, Schürmann A, Joost H-G, Jandacek RJ, Hale JE, et al. GOAT links dietary lipids with the endocrine control of energy balance. Nature Medicine. 2009;15:741–5.

66. Nishi Y, Hiejima H, Hosoda H, Kaiya H, Mori K, Fukue Y, Yanase T, Nawata H, Kangawa K, Kojima M. Ingested Medium-Chain Fatty Acids Are Directly Utilized for the Acyl Modification of Ghrelin. Endocrinology. 2005;146:2255–64.

67. Terashi M, Asakawa A, Harada T, Ushikai M, Coquerel Q, Sinno MH, Déchelotte P, Inui A, Fetissov SO. Ghrelin reactive autoantibodies in restrictive anorexia nervosa. Nutrition. 2011;27:407–13.

68. Takagi K, Legrand R, Asakawa A, Amitani H, François M, Tennoune N, Coëffier M, Claeyssens S, do Rego J-C, Déchelotte P, et al. Anti-ghrelin immunoglobulins modulate ghrelin stability and its orexigenic effect in obese mice and humans. Nature Communications. 2013;4:2685.

69. Lucas N, Legrand R, Breton J, Déchelotte P, Fetissov SO. Increased affinity of ghrelin-reactive immunoglobulins in obese Zucker rats. Nutrition. 2017;39–40:98–9.

70. Spinhoven P, Ormel J, Sloekers PPA, Kempen GIJM, Speckens AEM, Hemert AMV. A validation study of the Hospital Anxiety and Depression Scale (HADS) in different groups of Dutch subjects. Psychological Medicine. 1997;27:363–70.

71. Nevonen L, Clinton D, Norring C. Validating the EDI-2 in three Swedish female samples: Eating disorders patients, psychiatric outpatients and normal controls. Nordic Journal of Psychiatry. 2006;60:44–50.

72. Ghaderi A, Scott B. Prevalence and psychological correlates of eating disorders among females aged 18–30 years in the general population. Acta Psychiatrica Scandinavica. 1999;99:261–6.

73. Furnham A, Badmin N, Sneade I. Body Image Dissatisfaction: Gender Differences in Eating Attitudes, Self-Esteem, and Reasons for Exercise. The Journal of Psychology. 2002;136:581–96.

74. Paxton SJ, Neumark-Sztainer D, Hannan PJ, Eisenberg ME. Body Dissatisfaction Prospectively Predicts Depressive Mood and Low Self-Esteem in Adolescent Girls and Boys. Journal of Clinical Child & Adolescent Psychology. 2006;35:539–49.

75. Dinan TG, Cryan JF. Gut–brain axis in 2016: Brain–gut–microbiota axis — mood, metabolism and behaviour. Nature Reviews Gastroenterology & Hepatology. 2017;14:69–70.

Résultats complémentaires – Objectif 4

Analyses complémentaires sur les échantillons de selles de la cohorte EDILS

Analyses complémentaires sur les échantillons de selles de la cohorte EDILS

Matériels et méthodes

1) Design de l'étude EDILS

La cohorte EDILS avec biocollection (Eating Disorders Inventory and Longitudinal Survey) a été lancée en 2015 après approbation du comité national français de l'informatique et des libertés (N ° CNIL: 1787487) et d'un Comité de Protection des Personnes (N ° CPP / CE 002/2014). Tous les patients âgés de 18 ans consultant pour la première fois au sein du département de Nutrition du CHU de Rou*

en pour un TCA non traité sont potentiellement incluables à cette cohorte. Le diagnostic de TCA est posé par un médecin nutritionniste selon les critères du DSM-5. Les patients doivent fournir un consentement éclairé pour participer à la cohorte.

En 2019, l'étude EDILS Auto-Anticorps a été lancée et permet l'inclusion complémentaire de volontaires sains (VS). Les VS sont âgés de 18 à 60 ans, ont un indice de masse corporelle (IMC) compris entre 18,5 et 24,5 kg/m^2, un SCOFF négatif et aucun antécédent de TCA. Les femmes enceintes ne pouvaient être inclues au protocole. Les 20 premiers échantillons fécaux de volontaires sains EDILS Auto-Ac ont été analysés.

2) Recueil de selles et données cliniques

Les données cliniques sont recueillies à l'aide d'un auto-questionnaire distribué aux patients, incluant des données anthropométriques, sociodémographiques, les risques de dépendance mais aussi des tests standardisés tels que l'EDI-2, le BSQ et le HAD. *L'Eating Disorders Inventory*-2 (EDI-2) a été validé pour déterminer les traits de personnalité et les comorbidités fréquemment associés aux TCA (222,223). Plus le score obtenu dans ce test est élevé, plus le TCA est sévère. Le *Body Shape Questionnaire* (BSQ) est un test standardisé évaluant les préoccupations corporelles des patients (224,225). Enfin, le questionnaire *Hospital Anxiety and Depression* (HAD) permet d'estimer l'anxiété et la dépression des patients (226). En parallèle de cet auto-

questionnaire, un recueil de sang et de selles a été effectué. Les recueils de selles ont été réalisés dans des flacons secs maximum 48h avant congélation à -30°C.

Toutes les données utilisées dans cet article proviennent des auto-questionnaires fournis aux 82 patients avec TCA lors de leur inclusion entre avril 2015 et janvier 2017. De plus, 20 échantillons fécaux de volontaires sains (mais sans données cliniques) ont été analysés dans cette étude.

3) Analyse des selles

1) Aliquotage

Afin d'optimiser nos analyses sur les selles de la cohorte EDILS, nous avons opté pour un aliquotage des échantillons recueillis. En effet, la préservation des selles avec ou sans décongélation a été évaluée (Figure 1). On note une diminution significative de la quantité d'ADN total extraite (par mg de selles) à partir de selles décongélées à température ambiante comparées à des selles jamais décongélées (T-test two tailed ; p= 0.009).

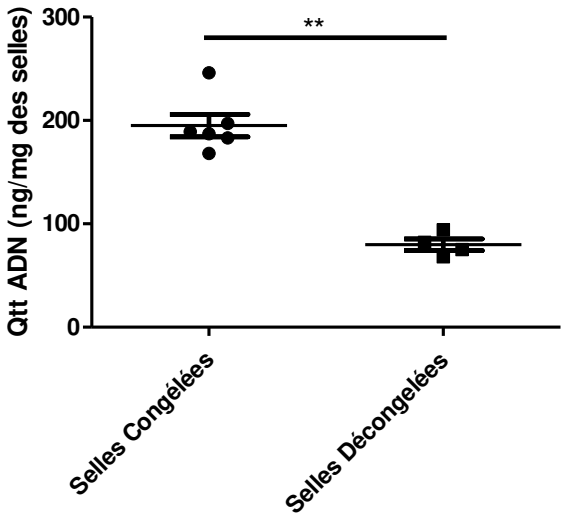


Figure 1: Quantité d'ADN fécal extrait selon le mode de conservation et avec le Kit Qiagen QIAamp DNA Stool Mini

Selles congelées : Quantité d'ADN extraite à partir de selles congelées
Selles décongelées (1x) : Quantité d'ADN extraite à partir de selles ayant subi 1 décongélation à température ambiante (1 fois)

Ces résultats nous ont amené à aliquoter les selles des patients sous forme congelée à l'aide d'un mortier/pilon en permanence réfrigéré à l'aide de carboglace tout comme chaque ustensile utilisé (sachet stérile pour les selles, pinces…). De plus, pour éviter toute contamination inter-selles, les ustensiles ont été lavés à l'asphène puis éthanol entre chaque manipulation.

2) Extraction d'ADN

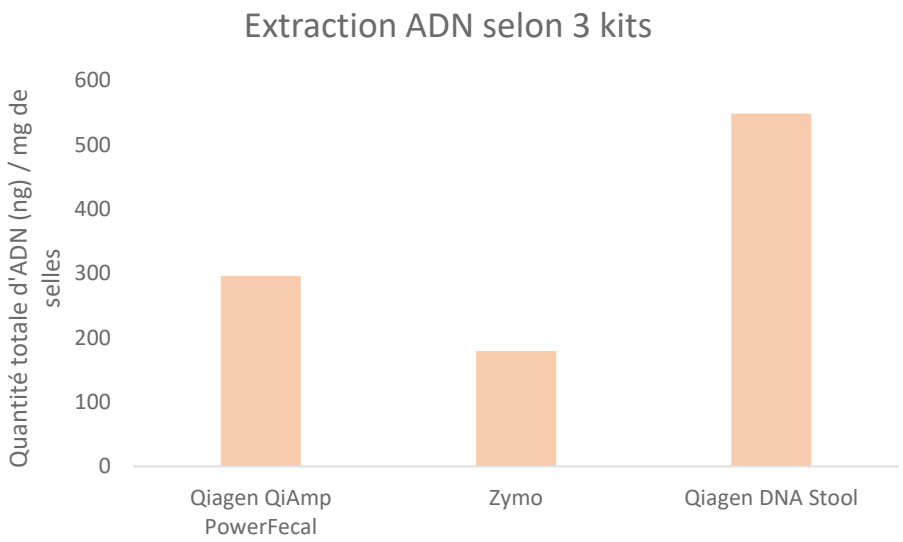


Figure 2 : Comparaison de la quantité d'ADN fécal extrait selon le kit d'extraction utilisé

Selon une étude qui compare plusieurs kits d'extraction d'ADN de selles, le kit Qiagen QIAamp DNA Stool Mini permet d'extraire une quantité totale d'ADN supérieure aux autres kits testés (227). Nous avons-nous même réalisé un test de comparaison entre ce kit et 2 autres kits disponibles au laboratoire confirmant sa plus grande efficacité d'extraction d'ADN (Figure 2).

Par ailleurs, une étude de 2017 a testé plusieurs protocoles d'extraction d'ADN et comparé leur efficacité qualitative et quantitative. Les résultats de cette étude ont permis de sélectionner le protocole « IHMS DNA extraction protocol Q », utilisé pour extraire l'ADN des selles de la cohorte EDILS (228).

3) Quantification des bactéries par q-PCR

L'ADN total extrait des échantillons de selles a été quantifié à l'aide d'un spectrophotomètre NanoDrop (ThermoScientific, MS, USA) et l'abondance de différentes familles bactériennes a ensuite été déterminée par PCR quantitative (q-PCR) grâce à différents couples d'amorces.

4) Amorces utilisées

Sélection des gènes cibles

La protéine ClpB est produite par différentes entérobactéries du microbiote intestinal, notamment *E. coli* et *Hafnia alvei*. Ainsi, un couple d'amorces a été conçu afin d'amplifier le gène *clpB* de ces deux bactéries. Ces bactéries appartenant à la famille des entérobactéries, un couple d'amorces amplifiant le gène ARN 16S de l'ensemble des entérobactéries a également été conçu. Afin de rationaliser les résultats, un couple d'amorces amplifiant le gène ARNr 16S de l'ensemble des eubactéries, représentant l'ensemble des bactéries a été utilisé.

Design des amorces

Les critères de sélection utilisés pour sélectionner nos différentes amorces sont :

- Différence de température entre les amorces < 4°C
- %CG entre 40 et 60
- ΔG Hairpin > -9
- Longueur optimale de 20 bases

Pour sélectionner le couple d'amorces amplifiant le gène *clpB* de *H. alvei* et *E. coli* (**ADN ClpB)**, les séquences d'ADN de ces gènes ont été alignées afin d'identifier les zones les plus conservées. Cet alignement des deux séquences a permis de sélectionner les amorces ClpB Forward (F) (AAGAGTGGAAAGC**M**GAGAAGG) et Reverse (R) (TAACCGACATATCCCGGAGG). Ces amorces sont situées respectivement en amont et en aval de la zone de mimétisme entre la ClpB et l'α-MSH afin de permettre l'amplification de ce domaine particulier.

Pour sélectionner le couple d'amorces amplifiant le gène ARNr 16S de l'ensemble des entérobactéries (**ADN entérobactéries**), les séquences 16S de 5 espèces d'entérobactéries présentes dans le microbiote intestinal ont été alignées. Afin d'identifier les amorces dans les zones conservées de ces gènes, le logiciel Primer-Blast a été utilisé (NCBI, https://www.ncbi.nlm.nih.gov/tools/primer-blast/): Entéro_F (TGTGCCCAGATGGGATTAGC) et Entéro_R (TTAACCTTGCGGCCGTACTC). Ce couple d'amorces selectionné permet de détecter près de 45% de l'ensemble des *Enterobacteriaceae* répertoriées dans la base de données RDP (Ribosomal Database Project, https://rdp.cme.msu.edu/index.jsp) et notamment 56% des bactéries du genre *Escherichia/Shigella* et 72% des bactéries du genre *Hafnia*.

Le couple d'amorces amplifiant le gène ARNr 16S de l'ensemble des eubactéries (ADN bactéries totales) a été sélectionné dans la littérature (Eub-338F : ACTCCTACGGGAGGCAGCAG; Eub-518R : ATTACCGCGGCTGCTGG) (229).

Validation expérimentale des amorces

Afin de vérifier la fiabilité de détection de ces amorces, des tests sur des échantillons d'ADN génomique extraits de cultures d'*E. coli* et d'*H. alvei* ont été réalisés.

La q-PCR a été réalisée sur différentes quantités d'ADN pour vérifier la linéarité d'amplification de ces amorces (Light Cycler®480 SYBR® Green I Master, Roche, Suisse). Des q-PCR avec des températures d'hybridation variables ont également été effectuées afin d'établir la température optimale d'utilisation de chaque amorce. La température adéquate pour les amorces ADN ClpB et bactéries totales est de 61°C et de 64°C pour l'amorce ADN entérobactéries. Pour être considérées comme valides, les amorces devaient présenter une efficacité supérieure à 80% et la q-PCR un r^2 supérieur à 0,9.

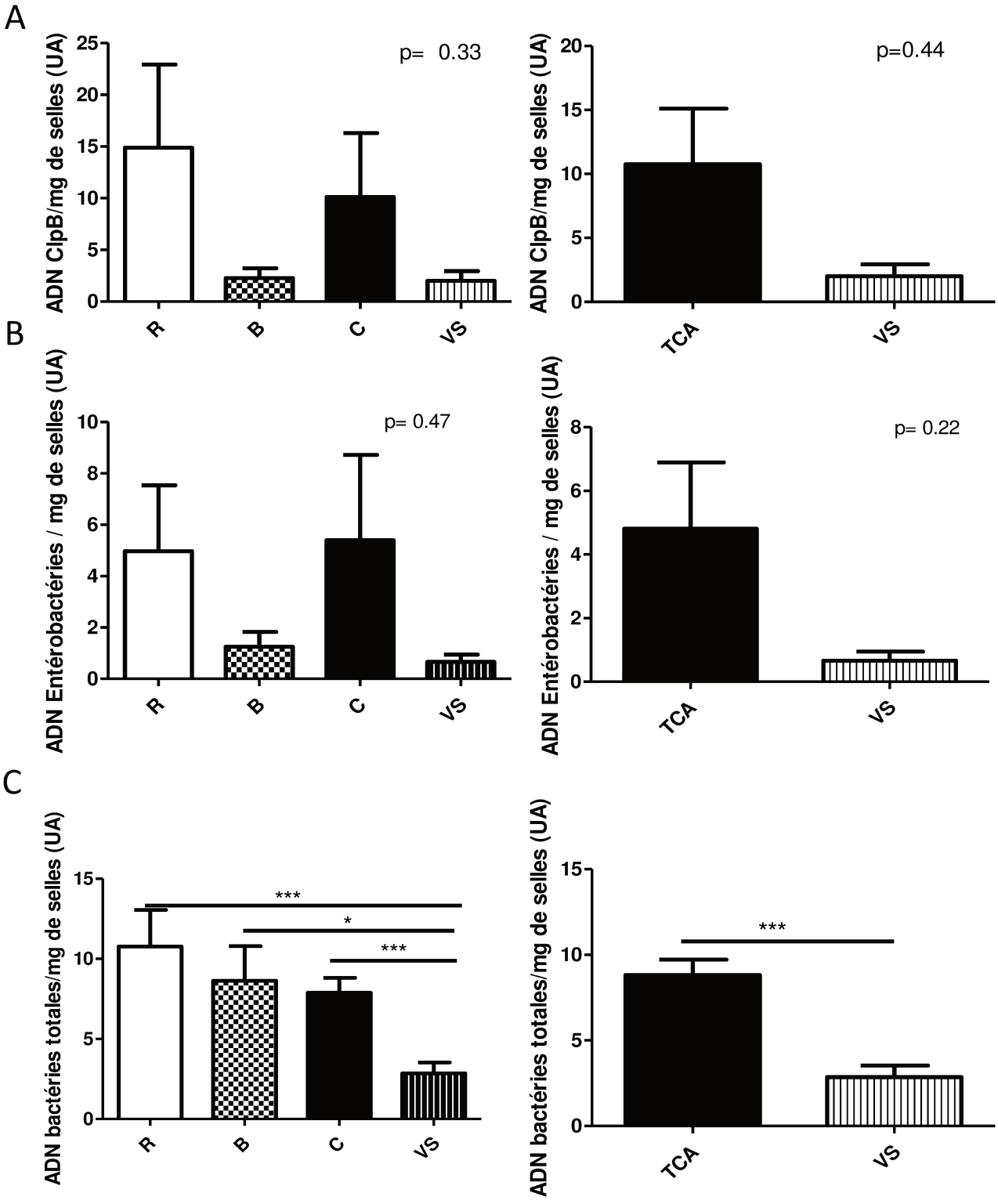


Figure 3 : Quantités relatives d'ADN par milligramme de selles :

A : ADN ClpB (NS)
B : ADN entérobactéries (NS)
C : ADN bactéries totales

R= groupe restrictif; B= groupe boulimique; C: groupe compulsif; VS= volontaires sains
NS :Non significatif
UA *: unité arbitraire*
*Test Stat: Kruskal Wallis: * (p<0.05); ** (p<0.01); *** (p<0.001)*

Analyses statistiques

Afin de permettre une meilleure puissance statistique et du fait que les patients atypiques et typiques présentaient des profils cliniques similaires, nous avons regroupé les patients selon les 3 grandes catégories larges de TCA : Restrictive (R), Boulimique (B) et Compulsive (C). Le groupe restrictif inclut les patients avec un diagnostic d'anorexie typique ou atypique mais aussi avec une restriction alimentaire. La catégorie boulimique comprend la boulimie typique et la boulimie atypique de basse fréquence et/ou basse durée. Pour finir, le groupe compulsif inclut les patients avec une hyperphagie boulimique typique ou atypique de basse fréquence et/ou durée mais aussi les patients avec un Night Eating Syndrome.

Des comparaisons multiples ont été réalisées à l'aide du test de Kruskal-Wallis avec le post-test de Dunn. Les corrélations ont été établies avec le test de Spearman et le r^2 est le reflet de l'intensité des corrélations. Le seuil de significativité utilisé pour les différents tests statistiques était de 5% ($p < 0,05$).

Résultats :

L'analyse de nos résultats montre, comme attendu, une corrélation positive significative entre les quantités d'entérobactéries et les quantités de gène clpB détectées ($p < 0.001$; $r2 = 0.73$), ce qui valide notre approche expérimentale.

L'analyse des échantillons de selles souligne aucune différence significative entre tous patients avec TCA et les VS dans le taux de gène clpB par mg de selles (Figure 3). Il en est de même pour les taux d'entérobactéries. Les taux de gène clpB et entérobactéries rationnalisés sur l'ADN bactéries totales étaient également similaires entre les TCA et les VS.

Les quantités de bactéries totales/mg de selles étaient significativement plus élevées chez les patients restrictifs ($p < 0.001$), boulimiques ($p = 0.005$) et compulsifs ($p < 0.001$), comparés aux VS.

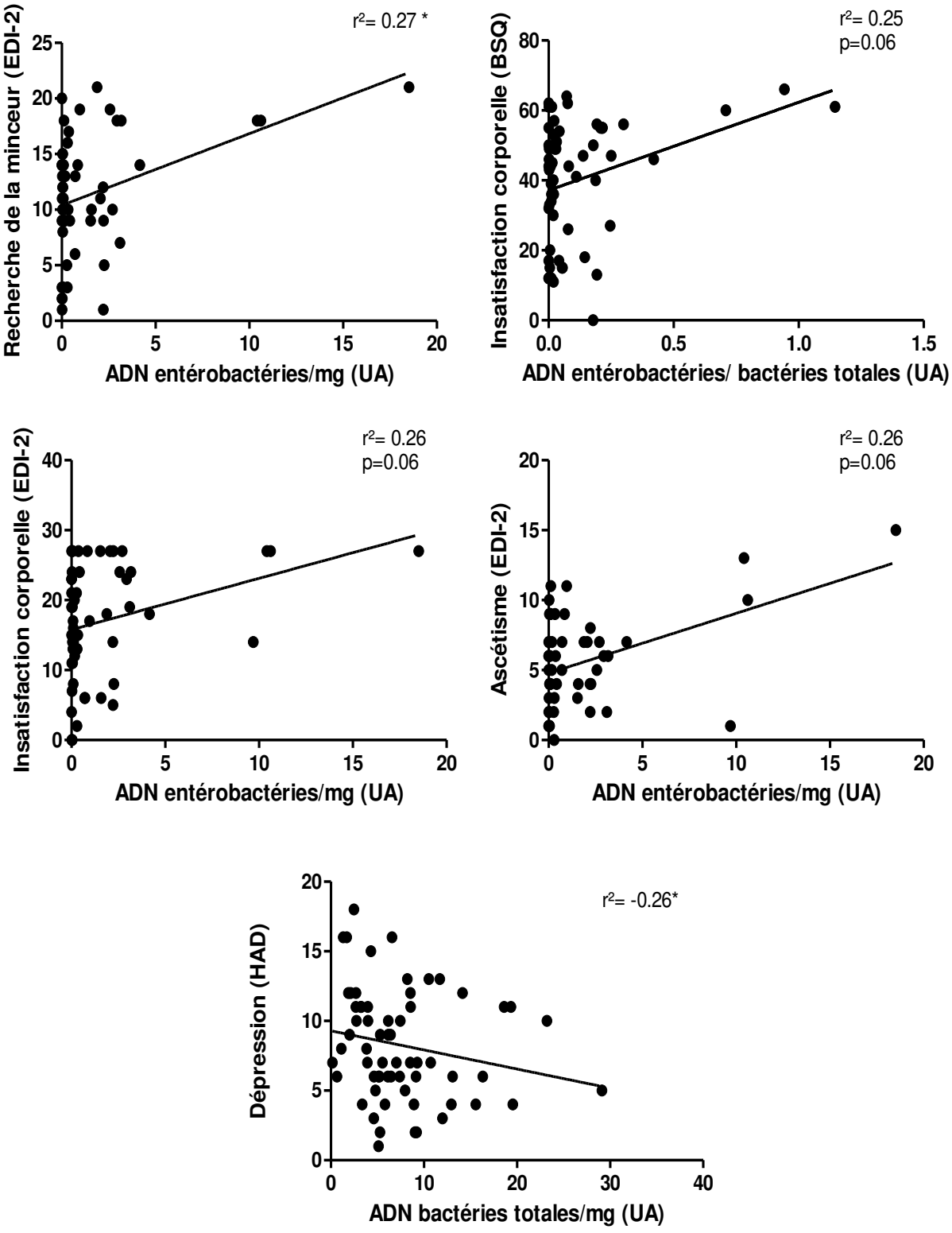


Figure 4 : Corrélation entre la quantité relative d'ADN fécal et les comorbidités des patients

UA *: unité arbitraire*
*Test de Spearman : * (p< 0,05)*

La quantité d'entérobactéries est corrélée positivement au score BSQ et aux sous-échelles « Recherche de la minceur », « Ascétisme » et « Insatisfaction corporelle de l'EDI-2 (Figure 4). La quantité de bactéries totales est négativement corrélée à la dépression.

Les quantités de bactéries totales et d'entérobactéries sont positivement corrélées aux ratios d'IgG libres/ IgG totales anti-ClpB (figure 5).

Les quantités de gène *clpB* et d'entérobactéries sont négativement corrélées aux taux d'IgG totales anti-des-acyl ghréline.

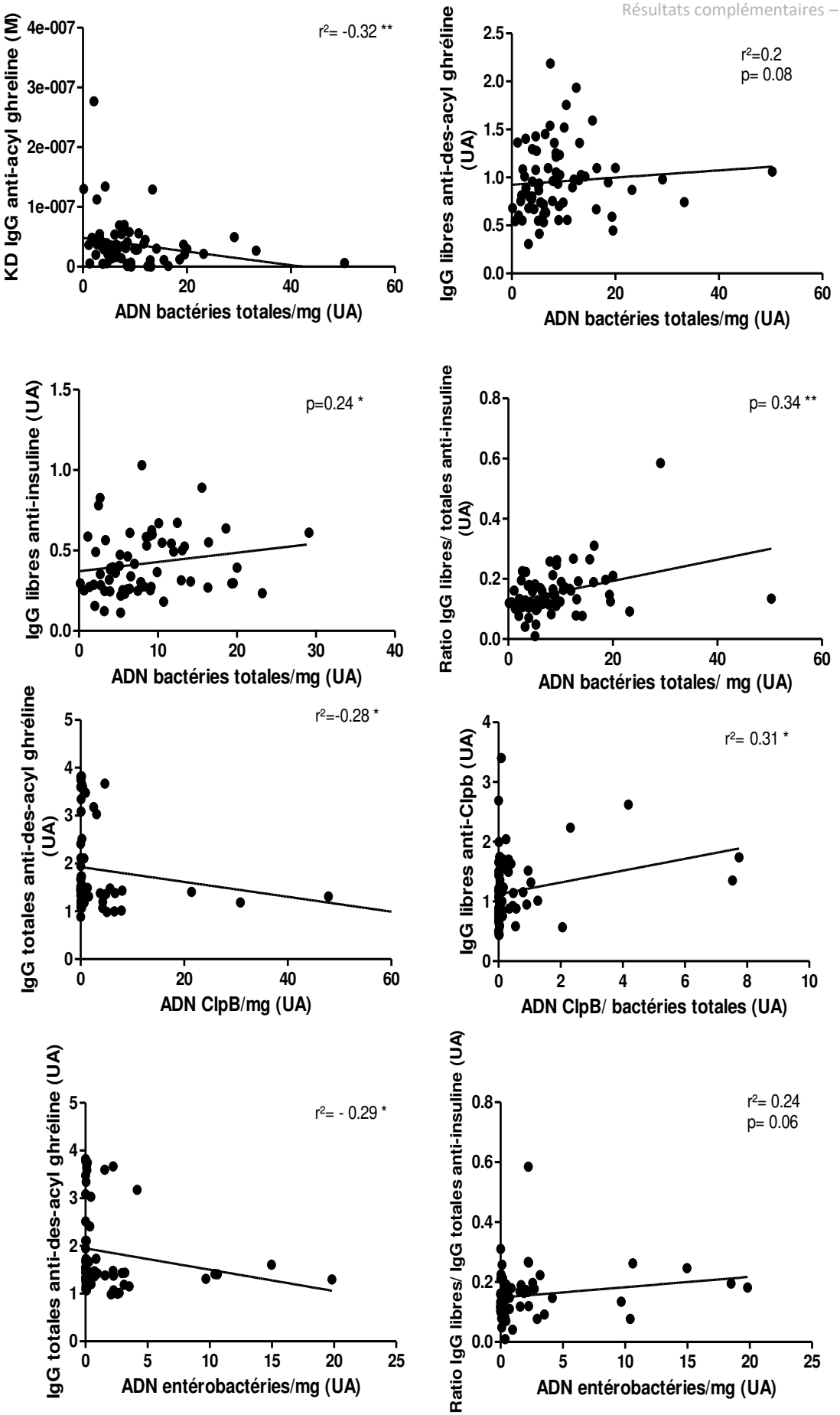


Figure 5 : Corrélation entre la quantité d'ADN fécal et les concentrations en immunoglobulines (libres, liées et ratio libres/liées)

UA : unité arbitraire
*Test de Spearman : * (p< 0,05)); ** (p<0.01)*

Discussion :

Les quantités relatives de gène *clpB* et d'entérobactéries ne sont pas significativement différentes entre les patients avec TCA et les VS bien qu'elles soient multipliées au minimum par 5. Chez les TCA, la grande variabilité des taux de clpB (Coefficient de variabilité CV>3) et des quantités d'entérobactéries (CV>2) justifie en partie la non-significativité des résultats et témoigne probablement d'une variabilité importante dans la présence des bactéries productrices de ClpB et des entérobactéries entre les individus. Cette variabilité est accentuée chez les patients avec TCA comparés aux VS ce qui pourrait témoigner d'une modification des taux de bactéries productrices de ClpB et d'entérobactéries chez certains patients seulement. La présence de bactéries productrices de ClpB pourrait être le reflet de certaines comorbidités cliniques associées aux TCA, suggérant qu'il est nécessaire de s'interroger sur la classification la plus appropriée pour définir et catégoriser les TCA.

Ces résultats suggèrent un lien entre les taux d'entérobactéries et certaines comorbidités cliniques telles que la recherche de la minceur et l'insatisfaction corporelle (BSQ). Les corrélations obtenues restent modestes du fait probablement que les modifications du microbiote proviennent de multiples comorbidités et facteurs environnementaux propres à chaque individu. De plus la modification du microbiote touche certainement plus d'une espèce bactérienne. Ainsi, la variabilité des taux d'ADN fécaux proviendrait d'une association de comorbidités cliniques spécifiques à chaque patient et de leur sévérité.

L'analyse des quantités de bactéries totales des selles souligne une nette prolifération bactérienne chez les patients avec TCA. Dans la littérature, une prolifération bactérienne est associée à l'anxiété (230) et au SII (231), comorbidités fréquentes dans les TCA, accréditant le rôle important des comorbidités dans la physiopathologie des TCA.

E. coli et *H. Alvei* sont des entérobactéries commensales habitant le tractus digestif et capables de produire la protéine ClpB. La forte corrélation positive observée entre les quantités de gènes clpb et d'entérobactéries interroge sur la présence éventuelle d'autres entérobactéries capables de produire de la ClpB. Dans le cadre d'un

partenariat avec TargEDys, l'INRA a étudié la capacité théorique des entérobactéries à produire la protéine Clpb. Les analyses mettent en évidence de nombreuses similarités de séquence (minimum 80%) entre le gène *clpb* d'*E. Coli K12* et de nombreuses autres entérobactéries du microbiote intestinal témoignant de la capacité des entérobactéries à produire de la ClpB.

Sachant que les entérobactéries prolifèrent particulièrement lors d'une inflammation (232) et qu'une augmentation du taux de cytokines pro-inflammatoires circulant a été mise en évidence chez les patients avec un TCA (233,234), le taux important d'entérobactéries chez les patients avec un TCA de la cohorte EDILS pourrait être dû au contexte inflammatoire des TCA. Le microbiote intestinal a un rôle prépondérant dans le fonctionnement du système immunitaire par la production de métabolites (235). En effet, la production d'immunoglobulines (IgG) serait en partie modulée par les protéines bactériennes du microbiote via les lymphocytes B et T (216). Les analyses fécales de la cohorte EDILS ont mis en évidence certaines corrélations entre les taux ou/et l'affinité des IgG et les taux de gène *clpB*, d'entérobactéries et de bactéries totales, ce qui conforte l'hypothèse d'une relation étroite entre microbiote et immunité.

Ces résultats restent difficiles à interpréter car de nombreux biais interviennent. Le recueil des échantillons de selles de ces analyses n'était pas encore standardisé ce qui peut altérer la qualité des résultats. Afin de prévenir au maximum ce biais, un « hamac » et une notice de recueil de selles ont été mis à disposition du patient (cf Annexe 4). De plus, des informations complémentaires ont été collectées : heure du recueil/ durée(h) depuis précédent repas / durée depuis précédentes selles.

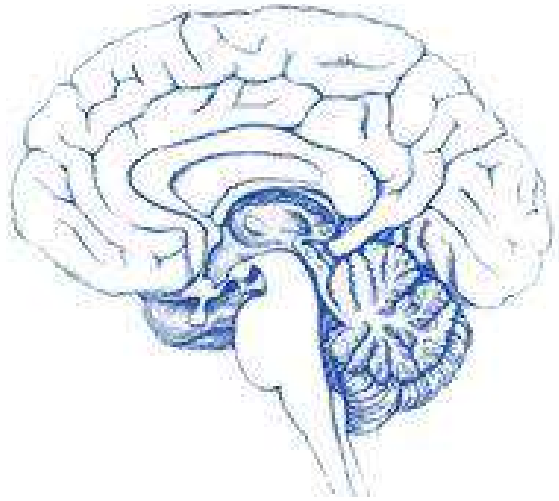
Par ailleurs, le recueil des échantillons de selles a été réalisé dans un flacon sec ne permettant peut-être pas une conservation optimale de certaines macromolécules biologiques comme les ARN et les protéines (notamment la ClpB), limitant ainsi les capacités d'analyses complémentaires. De plus, les échantillons ayant été aliquotés congelés, l'homogénéité entre aliquots n'était pas optimale. Ce problème a maintenant été corrigé via l'homogénéisation et l'aliquotage des selles directement après le recueil.

La spécificité des amorces n'était peut-être pas optimale. Les amorces entérobactéries et bactéries totales ne prennent pas en compte la totalité des bactéries

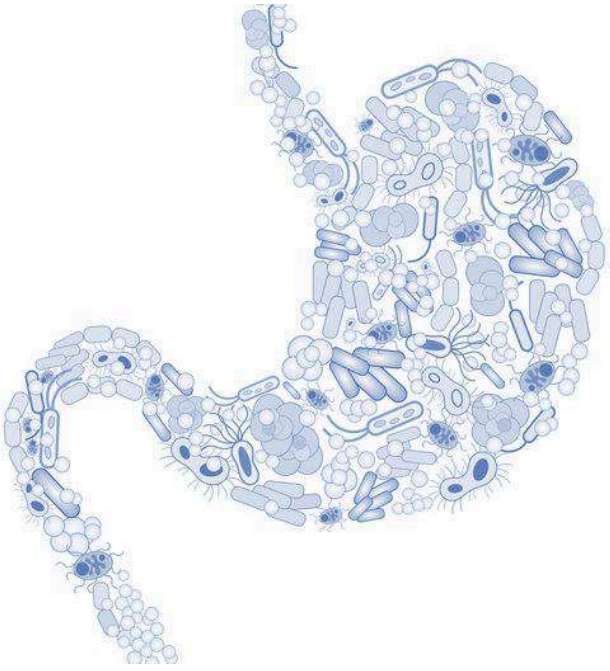
ciblées. Par ailleurs, le couple d'amorces détectant la clpb chez *E. coli* et *H. alvei* amplifie probablement d'autres séquences bactériennes et notamment la séquence ClpB d'autres entérobactéries. De plus, ce couple d'amorces ne permet pas de savoir si le gène détecté possède le motif mimétique à l'α-MSH et donc s'il possède une activité biologique similaire à la ClpB d'E. coli.

Enfin, la quantification des bactéries par q-PCR ciblant le gène ARNr 16S peut présenter un biais car le nombre de copies du gène est variable selon l'espèce bactérienne (de 1 à 15 copies selon l'espèce) introduisant une surestimation de l'abondance relative de certains microorganismes.

Il serait maintenant intéressant de réaliser des études métagénomiques complètes permettant une description plus exhaustive du microbiote des patients restrictifs, boulimiques et compulsifs, en comparaison avec des volontaires sains, afin d'associer un profil bactérien à chaque forme de TCA.



DISCUSSION



Prévalence des TCA

Les TCA constituent un réel problème de santé publique qu'il est nécessaire d'étudier pour mieux les appréhender. L'écriture de la revue systématique intitulée « *Prevalence of eating disorders over the 2000-2018 period : a systematic litterature review* » a permis de clarifier la moyenne des prévalences des TCA selon l'origine, l'âge et le sexe de la population. Les TCA dans le monde touchent une part importante de la population, particulièrement les femmes et sont en constante augmentation ces 15 dernières années.

Cette revue souligne également certaines disparités dans les prévalences moyennes imputables à la classification des TCA utilisée. En effet, les prévalences moyennes à vie selon les catégories strictes du DSM-5 sont de 8,4% chez les femmes et de 2,2% chez les hommes alors que les prévalences moyennes selon les catégories larges (restrictive, boulimique, compulsive) sont respectivement de 19,4% et 13,8%. Il est donc nécessaire de s'interroger sur la classification la plus appropriée pour définir et catégoriser les TCA. De même, les multiples outils de dépistage utilisés dans les études de prévalence contribuent aux dissemblances observées et nécessitent probablement une simplification et harmonisation.

Afin d'optimiser l'utilisation des données issues des études de prévalence des TCA, des recommandations sur la méthodologie à suivre pour la conduite de ces études doivent être clairement définies. Nous y reviendrons plus loin.

Facteurs de survenue et comorbidités

L'étude des facteurs de survenue des différentes formes de TCA est primordiale pour tenter de lutter contre l'augmentation de la prévalence des TCA dans le monde. Les résultats épidémiologiques de la cohorte EDILS (Eating Disorders Inventory and Longitudinal Survey) nous donnent un premier aperçu et mettent en évidence différents facteurs de survenue tels que le stress (professionnel/ familial/ agression sexuelle) et le régime alimentaire, résultats conformes aux données de littérature. Une alimentation riche en lipides et l'anxiété peuvent engendrer une augmentation de la production bactérienne de lipopolysaccharides (LPS) par le microbiote (233). Ce

mécanisme entraine une augmentation de l'inflammation locale, une altération de la perméabilité intestinale (234,235) et une augmentation du taux de cytokines pro-inflammatoires (230,231). Dans la littérature scientifique, un taux élevé de cytokines pro-inflammatoires plasmatiques a bien été rapporté au cours des TCA (236,237). Cette réponse pro-inflammatoire accrue pourrait contribuer à affaiblir la résistance de l'individu au stress et le rendre ainsi plus vulnérable à l'apparition de TCA (238).

L'étude épidémiologique EDILS souligne également un nombre important de comorbidités communément rencontrées dans les 3 grandes formes de TCA. Les principales comorbidités observées sont l'anxiété, la dépression et le syndrome de l'intestin irritable. Au sein de l'étude EDILS, l'anxiété a été évaluée à l'aide du test standardisé HAD (Hospital Anxiety and Depression scale) ; il serait également intéressant d'évaluer biologiquement cette comorbidité à l'aide d'un dosage plasmatique du cortisol, entre autres biomarqueurs. L'association de ces différentes comorbidités semble créer un cercle vicieux contribuant à l'entretien des TCA. Ces comorbidités, communes aux différentes formes de TCA, pourraient expliquer le passage d'une forme de TCA à l'autre chez de nombreux patients, l'évolution du diagnostic d'AN à BN étant la plus fréquente (239).

Les comorbidités prennent donc une part importante dans la présentation clinique globale commune aux différents TCA. Leur prise en compte pourrait être le point de départ de la création d'un nouvel outil de dépistage dans lequel la sévérité de chaque comorbidité serait déterminée par un score. Une nouvelle classification pourrait alors être élaborée en fonction des scores obtenus afin d'améliorer le phénotypage des patients et de guider les différents volets de la prise en charge globale et pluridisciplinaire.

Dysbiose du microbiote et symptômes cliniques

L'exposition à différents facteurs environnementaux (alimentation, stress, tabagisme, antibiothérapie) pourrait engendrer à terme une dysbiose du microbiote et des modifications intestinales (inflammation, perméabilité). Une dysbiose est une altération du nombre et/ou de la diversité des bactéries colonisant le tractus digestif.

Plusieurs études attestent de la présence d'une dysbiose au cours de l'anorexie (197). Les données de la littérature existante sur la dysbiose chez les patients avec un trouble compulsif sont difficiles à distinguer car les études ne différencient pas jusqu'à présent les patients obèses des patients avec un TCA compulsif. A notre connaissance, il n'existe pas de publication concernant le microbiote au cours de la BN. Seuls quelques articles sur l'AN distinguent les formes restrictive pure et mixte avec purge et peuvent suggérer les modifications du microbiote chez les patients BN. Chez les patients AN et obèses, une diminution importante de la diversité du microbiote a été mise en évidence (198,240) et s'accompagne d'une augmentation de l'inflammation intestinale (241,242). L'anxiété (243), la dépression (244) et différents types de régimes alimentaires (restrictif ou riche en lipides, (245)) sont associés à des modifications du microbiote. Il est probable que le microbiote intestinal, impacté de manière délétère par ces comorbidités, contribue à la pérennité des TCA.

Des liens entre émotions, et particulièrement les émotions négatives, et le comportement alimentaire ont été mis évidence (246,247). Il est bien établi que les femmes sont plus sujettes à l'anxiété que les hommes (248). Dans des modèles animaux, des différences de sensibilité au stress ont été observées entre les sexes. En réponse à un stress émotionnel, une diminution plus importante de la prise alimentaire a été observée chez les rats femelles par rapport aux mâles, associée à la production d'estradiol et de CRH (corticotropin-releasing hormone) (249). Il est bien établi qu'une production importante de CRH est associée à une augmentation de la perméabilité intestinale et de l'inflammation (250). Cette différence dans la réponse au stress pourrait, au moins en partie, être liée à une composition différente du microbiote chez les femmes par rapport aux hommes. En effet, des études soulignent les différences de composition du microbiote entre les hommes et les femmes. Par exemple, une étude souligne la présence plus importante du groupe Bacteroides-Prevotella chez les hommes comparés aux femmes (191). Dans une autre étude, la présence plus élevée de Veillinella et de Methanobrevibacter a été constatée chez les hommes comparés aux femmes (192). Ainsi, la composition différente du microbiote des femmes comparées aux hommes conduirait, suite à un stress répété, à des modifications intestinales importantes, les sensibilisant particulièrement au risque de TCA et expliquant la prédominance féminine dans ces pathologies.

Les premières analyses fécales de la cohorte EDILS ont permis d'étudier l'ADN ClpB, l'ADN des entérobactéries et l'ADN des eubactéries (représentant l'ensemble des bactéries), chez des patients restrictifs, boulimiques et compulsifs. Les eubactéries forment un des trois grands clades qui divisent le monde vivant, les deux autres étant les archées (un autre groupe de procaryotes) et les eucaryotes. La ClpB est une protéine produite par les entérobactéries, pouvant moduler l'effet de l'α-MSH par mimétisme moléculaire. Nos analyses mettent en évidence dans les selles une prolifération bactérienne dans toutes les formes de TCA (Restrictive, boulimique et compulsive) comparées aux volontaires sains. Dans la littérature, une prolifération microbienne est également associée à l'anxiété (227) et au SII (228), comorbidités fréquentes dans les TCA, accréditant son rôle dans la physiopathologie des TCA. Chez les patients de la cohorte EDILS, nous avons mis en évidence des corrélations entre ADN fécal et certaines caractéristiques cliniques des TCA, ce qui renforce l'idée d'un lien entre modifications du microbiote et comorbidités associées aux TCA. Afin d'étayer ces résultats, il serait intéressant de déterminer les marqueurs biologiques de ces comorbidités.

L'absence de préservateur dans les selles recueillies dans la cohorte EDILS avant conservation n'a pas permis l'analyse de l'ARN ClpB fécal. Cette analyse aurait pu donner un aperçu de l'expression génique de la ClpB chez les TCA. L'ajout de préservateur dans les selles offrirait également la possibilité d'effectuer des analyses métagénomiques sur les échantillons fécaux de cette cohorte. L'évaluation clinique et biologique des patients de la cohorte EDILS, tous les 18 mois, permettrait d'évaluer l'évolution du microbiote au cours des TCA et d'établir ses liens avec la sévérité des comorbidités. Un avenant aux modalités techniques de recueil des selles de la cohorte EDILS est en réflexion, tenant compte de la faisabilité des contraintes techniques liées au recueil avec préservateur et des contraintes financières afférentes. Seules les données des selles à l'inclusion des patients sont présentées dans ce manuscrit car le nombre de selles obtenu à 18 mois était jusqu'à maintenant insuffisant pour réaliser des analyses statistiques robustes.

En conclusion, le cumul de différents facteurs environnementaux, en particulier le régime alimentaire et le stress pourrait sensibiliser l'individu à une dysbiose du microbiote, à une inflammation et à une perméabilité intestinale accrue, augmentant

le risque d'apparition de TCA. Cette dysbiose serait auto-entretenue, selon un cercle vicieux, par les comorbidités associées aux TCA et contribuerait à une modification des taux peptidiques et de leurs immunoglobulines associées.

Etude peptidique

L'article 3 présenté dans cette thèse visait à analyser les taux plasmatiques des peptides impliqués dans la régulation de la prise alimentaire chez les patients atteints de TCA de la cohorte EDILS. La dérégulation peptidergique relevée dans les TCA pourrait être la conséquence d'une modification du microbiote, elle-même due en grande partie à un changement de l'alimentation.

Ghréline :

La composition du régime alimentaire influence les taux d'acyl ghréline (AG) et de des-acyl ghréline (DAG). Les acides gras favorisent l'acylation de la DAG, catalysée par la GOAT (108,124,251). Chez le Rat, un régime riche en acides gras favoriserait l'augmentation des taux d'AG (125) alors qu'une restriction alimentaire induirait plutôt une augmentation de DAG qui, par son effet inhibiteur sur l'activité neuronale de l'AG pourrait contribuer à la persistance de cette restriction alimentaire (252). Dans la cohorte EDILS (Article 3), les taux d'AG et de DAG sont inférieurs chez les patients compulsifs comparés aux patients restrictifs. Après injection de ghréline, une étude souligne une sensation de faim moindre chez les patients AN comparés à des sujets sains (253), ce qui suggère une diminution de la sensibilité à la ghréline chez les patients AN. Afin de pallier à cette sensibilité amoindrie pour l'AG, un mécanisme d'adaptation (infructueux) se mettrait en place avec augmentation du taux d'AG chez les patients restrictifs pour tenter de maintenir l'équilibre énergétique. Chez les patients BED, la littérature a mis en évidence une capacité gastrique plus importante comparée à celle des volontaires sains, capacité corrélée négativement au taux de ghréline (254). Sur le long terme, la consommation excessive de nourriture conduirait à une augmentation de la capacité gastrique probablement associée à la diminution du taux de ghréline observée chez les patients compulsifs EDILS. La variation du taux d'AG,

forme active de la ghréline, constituerait ainsi un mécanisme d'adaptation, malheureusement insuffisant pour équilibrer l'effet orexigène de l'AG et lutter contre le TCA.

Selon nos résultats, les taux de DAG suivent le même profil que les taux d'AG ce qui suggère que l'augmentation de l'AG serait associée à celle de la DAG. L'acylation de la ghréline pourrait être directement modulée par le régime alimentaire (124). L'étude plasmatique des patients EDILS révèle des taux de DAG supérieurs chez les patients restrictifs comparés aux patients compulsifs. Chez les patients restrictifs, la limitation de l'apport énergétique pourrait altérer l'activité de la GOAT, entraînant une augmentation de la proportion de DAG jouant son rôle inhibiteur sur l'AG. La DAG plasmatique est majoritaire (environ 90% de la ghréline totale) et pourrait ainsi largement contribuer au maintien de la pathologie en diminuant l'effet orexigène de l'AG chez les patients restrictifs. Inversement, un taux moindre de DAG chez les patients compulsifs pourrait renforcer indirectement l'effet orexigène de l'AG.

Peptides anorexigènes :

Les taux de leptine et d'insuline, peptides anorexigènes de la prise alimentaire varient selon les différents TCA. Les résultats de la cohorte EDILS montrent des taux de leptine supérieurs chez les patients compulsifs comparés aux patients restrictifs. Une alimentation riche en lipides peut induire une augmentation du taux de leptine plasmatique (255). Par ailleurs, chez des souris soumises à un régime riche en graisses, une résistance à la leptine après son injection périphérique est constatée alors que sa sensibilité est maintenue après une injection au niveau central (256). Une altération du transport de la leptine jusqu'à la barrière hémato-encéphalique empêcherait sa détection au niveau central (257), responsable de la résistance et du taux supérieur de leptine plasmatique observé chez les patients compulsifs EDILS.

De même, un régime riche en acides gras saturés et fructose favorise une résistance à l'insuline (258) ; après seulement un jour d'une suralimentation riche en lipides, la sensibilité à l'insuline diminue de 28% chez des volontaires sains (259). Les taux plasmatiques d'insuline dans la cohorte EDILS étaient supérieurs chez les patients compulsifs comparés aux patients restrictifs. Les comportements répétés de compulsions alimentaires massives, souvent riches en lipides, pourraient altérer le transport de l'insuline, comme pour la leptine. Parallèlement, ces comportements

induisent une production accrue de LPS, responsable d'une augmentation de l'inflammation, notamment la production d'interleukine 6 (IL6), et de la perméabilité intestinale (260). Les cytokines pro-inflammatoires, via leurs récepteurs membranaires, modulent l'activité de certaines kinases (JNK/ IKKβ) impliquées dans les mécanismes de transduction du signal de l'insuline et pourraient ainsi induire la résistance à l'insuline des adipocytes (261,262) expliquant le taux élevé d'insuline chez les patients compulsifs EDILS.

Le taux de PYY plasmatique est également influencé par la composition et la taille du repas. En effet, la fermentation bactérienne de substrats d'origine alimentaire permet la production d'acides gras à chaine courte (AGCC) (183) capables d'induire la libération périphérique de PYY et de GLP-1 par activation des récepteurs GPR41 et 43 exprimés par les cellules L entéro-endocrines de l'intestin (263). Plus le repas est conséquent et calorique, plus la quantité de PYY sécrétée sera importante (264). Chez des femmes obèses, une augmentation rapide de PYY (15 min après début du repas) est favorisée par l'ingestion d'un repas riche en lipides tandis qu'une augmentation plus lente (120 min) est constatée après un repas riche en protéines (265,266). Chez des souris KO pour le récepteur Y2, une résistance aux effets de PYY a été mise en évidence (151,267). La sécrétion de PYY (et de leptine), agoniste sélectif des récepteurs Y2 constitue un frein à la libération de NPY et AgRP (orexigènes) et confirme l'hypothèse selon laquelle PYY exerce son effet satiétogène par l'intermédiaire des récepteurs Y2 (268). Dans la cohorte EDILS, les taux plasmatiques de PYY étaient significativement supérieurs chez les patients compulsifs comparés aux patients restrictifs. Chez ces patients, des altérations du transport de PYY jusqu'au niveau central, à l'instar de la leptine, pourraient induire une diminution des liaisons PYY sur les récepteurs Y2 des neurones NPY/AgRP et ainsi justifier le taux supérieur de PYY chez les patients compulsifs. La seule restriction alimentaire chez les patients restrictifs serait à l'origine des taux inférieurs de PYY chez ces patients comparés aux patients compulsifs EDILS.

Les neurones NPY/AgRP exercent une action inhibitrice sur les neurones POMC/CART via notamment la sécrétion de NPY. Chez les patients compulsifs, une altération du transport de PYY et donc la diminution de leur liaison sur les récepteurs Y2 des neurones NPY/ AgRP favoriseraient la libération de NPY (151) induisant un

contrôle négatif accru de NPY sur les neurones à POMC et l'inhibition de la production d'α-MSH (269). Les concentrations d'ARNm de NPY sont effectivement augmentées dans le noyau arqué de souris ob/ob ou db/db atteintes d'obésité mais aussi chez les rats obèses (fa / fa) (270). Dans notre étude, le taux d'α-MSH est inférieur chez les patients compulsifs vs restrictifs, contrairement aux autres peptides anorexigènes. Cette réduction du taux d'α-MSH pourrait être la conséquence de la résistance aux autres peptides anorexigènes et pourrait contribuer au maintien du comportement compulsif. Chez les patients AN vs contrôles, une mutation du gène AgRP a été identifiée et pourrait contribuer à la diminution de la voie inhibitrice sur les neurones POMC chez ces patients (271). Une augmentation de la densité des récepteurs à mélanocortines (MC-R) a été mise en évidence lors d'une restriction alimentaire chez des rats ABA (272,273). Il est donc tentant d'envisager que le taux plasmatique d'α-MSH augmenté chez les patients restrictifs EDILS pourrait être lié d'une part à une diminution du rétro-contrôle d'AgRP sur POMC et, d'autre part à la densité accrue de MC4-R favorisant l'effet anorexigène d'α-MSH ou de peptides bactériens mimétiques.

La ClpB est une protéine bactérienne, qui du fait de son homologie de structure, est considérée comme un antigène mimétique de l'α-MSH (211,212). Elle pourrait ainsi contribuer aux variations des taux d'α-MSH par le biais notamment des récepteurs MC-4. Les dosages plasmatiques de la ClpB sont actuellement en cours de standardisation et seront indispensables pour éclaircir l'implication de la ClpB dans la physiopathologie des TCA. Une étude préliminaire basée sur une technique de dosage manuelle développée au laboratoire a néanmoins déjà suggéré une augmentation des taux plasmatiques de ClpB chez les patients avec TCA, autres que ceux de la cohorte EDILS, en comparaison aux volontaires sains (215).

L'étude plasmatique des patients de la cohorte EDILS a également mis en évidence une modification des taux peptidiques en fonction des tests de comorbidités. Par exemple, les patients EDILS présentent un taux de leptine plus élevé lorsque le score BSQ (Body Shape Questionnaire) est important. Ces résultats accréditent l'implication des comorbidités dans les variations biologiques observées au cours des TCA (peptides) et leur incidence sur le système immunitaire. Ces données plasmatiques chez les TCA mettent à nouveau en exergue l'importance de concevoir une classification tenant compte des comorbidités.

TCA et immunité

Une modification majeure de l'alimentation impacte le microbiote intestinal, la sécrétion des hormones peptidergiques mais aussi le taux des immunoglobulines associées (Ig) et de leur affinité (124,140,156). En particulier, une alimentation riche en lipides semble augmenter la densité ainsi que l'immunoréactivité des IgG au niveau de l'ARC (274).

Chez les patients compulsifs de notre cohorte, l'affinité des immunoglobulines G (IgG) dirigées contre l'AG était augmentée par rapport au groupe restrictif. Une étude antérieure du laboratoire associait une affinité accrue des IgG anti-AG chez les patients obèses à une augmentation de l'effet orexigène de l'AG (275). L'affinité accrue favoriserait la liaison de l'IgG protégeant ainsi l'AG de la dégradation et donc son effet orexigène (214). Ainsi dans notre étude, l'affinité accrue des IgG totaux anti-AG pourrait contribuer à maintenir la pathologie en favorisant l'effet orexigène de l'AG chez les patients compulsifs. A l'inverse, chez les patients restrictifs, l'effet orexigène serait diminué du fait de la diminution de l'affinité des IgG anti-AG.

Contrairement aux IgG anti-AG, l'affinité des IgG anti-DAG semble similaire entre les 3 catégories larges de TCA. Dans notre étude, tous TCA confondus, la proportion d'IgG anti-DAG libres par rapport aux IgG totaux anti-DAD était supérieure à la proportion des autres IgG libres. Dans une autre étude, des taux d'IgG anti-DAG libres plus élevés ont été mis en évidence chez les patients AN vs volontaires sains (214). La forme libre des IgG anti-DAG étant prédominante, la baisse d'IgG anti-DAG totaux observée chez les patients restrictifs de notre étude pourrait être liée à une baisse des IgG anti-DAG liés. Ainsi, il semble peu probable que les IgG anti-DAG ait une réelle influence sur les actions biologiques de la DAG. Seul le taux augmenté de DAG, indépendamment des Ig, pourrait jouer un rôle clé dans la persistance d'une réduction de l'apport alimentaire.

Il est important de souligner qu'il est très difficile d'interpréter les taux d'IgG en l'absence de données chez les volontaires sains. Néanmoins, la création d'un

corrélogramme a mis en évidence de nombreuses associations entre les concentrations d'IgG dirigées contre les peptides de la prise alimentaire suggérant l'implication de ces IgG dans la physiopathologie des TCA. La sécrétion des IgG est multifactorielle et serait en partie associée à la composition du microbiote. En effet, la présence de séquences identiques entre des protéines bactérienne et des peptides intervenant dans la prise alimentaire a été mise en évidence. Ces protéines microbiennes pourraient stimuler la production d'immunoglobulines capables alors de se lier au peptide possédant la séquence mimétique. La leptine, l'insuline et la ghréline possèdent au moins une séquence mimétique (un fragment d'au moins 5 acides aminés identiques) avec une espèce microbienne (212). Notre étude met en évidence des corrélations entre le taux de certaines IgG plasmatiques et l'ADN fécal ce qui renforce l'idée de l'impact d'une dysbiose sur les IgG. Ainsi, l'ADN ClpB et l'ADN entérobactéries fécal sont négativement corrélés aux taux d'IgG totales anti-AG. De plus, l'ADN eubactéries est également lié aux taux d'IgG libres anti-DAG et anti-insuline mais aussi à l'affinité des IgG anti-AG. Une modification de la diversité bactérienne mais aussi la prolifération bactérienne pourraient influencer le taux des IgG et leur affinité favorisant ou non leur liaison aux peptides.

La ClpB est l'une des protéines bactériennes identifiée comme un antigène mimétique de l'α-MSH (211,212). Elle est produite par certaines bactéries intestinales dont Escherichia coli. La variation de densité de ces bactéries influencerait via la production de ClpB, l'activation des voies satiétogènes centrales (210). Dans notre étude, le taux d'IgG totaux anti-ClpB est supérieur chez les patients restrictifs et compulsifs par rapport aux patients boulimiques. Une précédente étude de notre équipe a mis en évidence une augmentation du taux plasmatique de ClpB chez les TCA comparés aux volontaires sains (215), le taux accru d'IgG anti-ClpB pourrait être la réponse à cette augmentation. Cette augmentation d'IgG chez les patients compulsifs est associée à une augmentation de l'affinité des l'IgG anti-ClpB. Du fait de l'homologie de structure entre l'α-MSH et la ClpB et de l'affinité augmentée, la formation des complexes IgG anti-ClpB/ α-MSH serait favorisée, entrainant la dégradation de l'α-MSH et des taux plus faibles chez les patients compulsifs vs restrictifs. Au contraire, chez les patients restrictifs, l'affinité diminuée des IgG anti-ClpB pourrait limiter leur liaison à leur ligand (α-MSH) limitant ainsi la dégradation de l'α-MSH, accentuant l'effet anorexigène.

Seules les IgG anti-ClpB présentaient une différence d'affinité significative entre les 3 formes de TCA, contrairement aux autres IgG anti-peptides anorexigènes. Sachant que l'affinité mesurée dans la cohorte EDILS correspond à l'affinité moyenne de toutes les IgG dirigées contre le peptide d'intérêt, une analyse de la quantité relative des IgG avec une forte/ faible affinité pour chaque peptide permettrait peut-être de mieux comprendre le rôle des IgG et de leur affinité dans la physiopathologie des TCA.

Les liens entre dysbiose et modifications du comportement alimentaire et de la réponse immuno-inflammatoire pourraient être médiés en partie par des métabolites d'origine bactérienne. Comme décrit précédemment, le microbiote intestinal favorise la fermentation des substrats et la production d'AGCC. Ces derniers peuvent diminuer l'inflammation mais aussi inhiber la prolifération et l'activation des cellules T et empêcher l'adhésion de cellules présentatrices d'antigène (276). De plus, le butyrate, un des principaux AGCC, pourrait induire, en forte concentration, une diminution des taux de cytokines (277). Une alimentation déséquilibrée, pauvre en fibres fermentables, entraine des changements du microbiote et favorise l'inflammation. Une augmentation des cytokines pro-inflammatoires plasmatiques a bien été rapportée au cours des TCA (236,237). Il serait donc intéressant d'évaluer dans la cohorte EDILS les marqueurs d'inflammation tels que IL-6, hsCRP ou TNF-α mais également les LPS qui sont plus fortement sécrétés en réponse à la dysbiose engendrée par la consommation d'un régime riche en lipides. L'augmentation des LPS est associée à une augmentation de la perméabilité intestinale favorisant leur translocation accrue (278) induisant alors une augmentation de la réponse immunitaire (Ig anti-LPS) et de certaines comorbidités telles que la dépression (233). Nous n'avons pas dosé les taux d'IgA chez les patients EDILS avec TCA cependant une autre étude a montré une augmentation des taux d'IgA sériques dirigées contre le LPS de bactéries commensales (*Hafnia alvei, Morganella morganii, Pseudomonas putida*) chez les patients déprimés par rapport aux témoins (279). Chez les souris axéniques, l'implantation de certaines souches bactériennes telles qu'*E. coli* ou *bactéroides* a démontré leur implication dans l'augmentation de la production d'IgA totales (280). Il serait donc intéressant de mesurer notamment les taux de LPS et d'IgA anti-LPS chez les patients avec TCA afin de comprendre leur implication éventuelle dans la physiopathologie des TCA.

Perspectives et applications thérapeutiques

Un des objectifs principaux de notre travail était de comparer les différents groupes de TCA sur le plan clinique, épidémiologique et biologique. Il serait pertinent de comparer les résultats biologiques obtenus des patients avec TCA à ceux de volontaires sains. Malheureusement, pour des raisons logistiques et réglementaires, l'inclusion des volontaires sains dans l'étude EDILS a débuté postérieurement à celle des patients avec TCA rendant la comparaison difficile dans le cadre de ma thèse. Cette inclusion se poursuit actuellement dans le cadre de l'étude complémentaire EDILS-Ac coordonnée par le Dr Achamrah et, à ce jour, 61 volontaires sains (Août 2019) ont été inclus. L'accord de transfert de matériels biologiques des volontaires sains (plasma) a été signé entre le CHU et l'INSERM durant l'été 2019 et les analyses comparatives de plasma pourront être effectuées à la fin des inclusions. L'une de nos priorités à venir sera donc de mesurer les taux plasmatiques des peptides impliqués dans la prise alimentaire ainsi que les taux d'immunoglobulines et leur affinité chez des volontaires sains appariés sur le sexe et l'âge aux patients avec TCA de l'étude EDILS. La comparaison des résultats permettra ainsi de mieux cerner les variations biologiques propres à chaque TCA.

Afin de confirmer les résultats obtenus, il serait également intéressant d'analyser les échantillons obtenus dans la cohorte Nutrinet-Santé en effectuant les mêmes dosages plasmatiques que dans notre étude. Nous avons en effet débuté depuis quelques années une collaboration avec l'équipe du Professeur Hercberg sur l'étude des TCA au sein de la cohorte NutriNet-Santé. Cette cohorte prospective d'observation d'une large population de volontaires collecte de nombreuses informations cliniques telles que les habitudes alimentaires, le mode de vie et le profil pathologique existant initialement ou survenant au cours du suivi de 10 ans minimum. Le questionnaire SCOFF inclus dans le suivi des participants en 2014, a permis le repérage des TCA. Les réponses à ce questionnaire, intégrées dans un algorithme en combinaison avec l'IMC (Expali°), nous ont permis de classer les patients selon les 3 catégories larges de TCA: restrictive, boulimique et compulsive (11,12) et de publier les résultats dans un premier article. Dans la population des nutrinautes en 2014, la prévalence estimée des TCA était de 16% chez les femmes et 8% chez les hommes, et nous avons pu comparer différentes observations épidémiologiques et cliniques de ces patients avec

TCA à ceux des nutrinautes SCOFF-négatifs (281). Ces prévalences de TCA sont sans doute actuellement la meilleure approximation disponible dans la population générale française. Certains nutrinautes évalués en 2014 ont participé à la biocollection (plasma) Nutrinet ce qui offre une opportunité complémentaire de comparaison des biomarqueurs analysés dans le 3ème objectif de cette thèse entre nutrinautes avec et sans TCA. Une sélection des sujets concernés a été effectuée, ainsi que l'extraction des données correspondantes de la base Nutrinet, la récupération des échantillons plasmatiques et leur transfert de l'UMR 1153 à l'UMR 1073. Les analyses sont prévues durant l'automne 2019. Par ailleurs, chez les nutrinautes qui avaient un SCOFF négatif en 2014, la réalisation d'un nouveau questionnaire SCOFF synchronisé avec un prélèvement biologique, permettrait d'évaluer les cas incidents de TCA. La réévaluation des nutrinautes SCOFF-positifs de 2014 pour suivre leur évolution (SCOFF et prélèvements biologiques) serait bien sûr également intéressante, mais nécessite des moyens humains et financiers en regard.

Une autre approche épidémiologique des TCA consiste à se concentrer sur une population à haut risque comme celle des étudiants, dont l'anxiété est bien connue (282). Nous pourrions ainsi, dans le cadre du programme « Ta Santé en 1 clic » qui fête cette année son 10ème anniversaire, proposer aux étudiants de participer à une étude avec recueil d'échantillons biologiques (sang et selles) en plus des données cliniques (TCA, anxiété, dépression, SII…) en début de cursus et suivre leur évolution au fil du temps, de façon comparable à la cohorte EDILS. Les variations individuelles biologiques pourraient ainsi plus facilement être corrélées à l'apparition des symptômes cliniques.

Les résultats présentés dans cette thèse contribuent à renforcer les preuves du des liens existants entre microbiote et TCA. En conséquence, la modulation des espèces bactériennes présentes dans le microbiote intestinal apparait comme une perspective thérapeutique majeure et innovante dans la prise en charge des TCA pour lesquels il n'existe actuellement pas de traitement étiopathogénique. Dans cette perspective, des études métagénomiques devraient permettre une description plus exhaustive et si possible quantitative du microbiote des patients restrictifs, boulimiques, compulsifs, en comparaison avec des volontaires sains, afin d'associer un profil bactérien à chaque forme de TCA. Des complémentations à base de probiotiques et/ou prébiotiques, voire

symbiotiques, pourraient être alors développées pour rétablir l'équilibre du microbiote des patients et corriger par ce biais le comportement alimentaire, certainement en association avec d'autres mesures thérapeutiques. Dans cette perspective, la start-up TargEDys, en collaboration avec l'Université, le CHU de Rouen et l'INSERM, a développé un complément alimentaire (Enterosatys°) contenant un probiotique (entérobactérie, *Hafnia alvei*) capable de produire la protéine ClpB et de réduire la prise de poids en renforçant la signalisation de la voie de l'α-MSH dans des modèles expérimentaux (283). Une étude clinique est en cours chez des patients en surpoids. D'autres projets visent à moduler le microbiote pour renforcer la prise alimentaire dans des situations de restriction. La piste du mimétisme moléculaire entre certaines protéines bactériennes et des peptides endogènes impliqués dans la régulation de la prise alimentaire semble donc prometteuse pour identifier de nouveaux principes thérapeutiques.

En complément des études de métagénomique et de protéomique, il est important de développer aussi des études métabolomiques. En effet, le microbiote peut dialoguer avec l'hôte de multiples façons par de nombreux produits de sécrétion (protéines, neurotransmetteurs, cytokines …) mais aussi par l'intermédiaire de métabolites (232). Une récente étude collaborative entre notre laboratoire et l'Imperial College de Londres a répertorié 18 métabolites fécaux dont les variations permettent de distinguer les souris ABA, LFA et contrôles en fonction de leur activité physique (208). De plus, 24 métabolites urinaires et 8 plasmatiques ont permis de différencier les souris en fonction de leur état nutritionnel (208) . Une autre équipe a rapporté des taux abaissés de métabolites de la sérotonine et de la dopamine chez des patients boulimiques ; ces taux de métabolites étaient inversement corrélés à la fréquence des crises (209).

Ces premières études suggèrent un rôle potentiel de certains métabolites résultant de l'interaction hôte-microbiote dans la physiopathologie des TCA. Il semble donc logique d'identifier des profils métabolomiques des différents TCA et de les confronter aux profils métagénomiques afin de mieux comprendre les processus physiopathologiques sous-jacents.

****

Les premiers résultats biologiques de la cohorte EDILS suggèrent une résistance à certains peptides régulant la prise alimentaire au cours des TCA (ghréline chez les restrictifs, et peptides anorexigènes chez les compulsifs), ce qui ouvre des pistes de perspectives thérapeutiques.

Les patients compulsifs de notre étude présentaient, entre autres, une résistance à la leptine. Chez des rats obèses, l'administration d'amyline, hormone sécrétée par le pancréas contribuant à la régulation de l'homéostasie énergétique, rétablissait partiellement la signalisation de la leptine hypothalamique dans le noyau ventromédian (284). Par ailleurs, chez des sujets en surpoids ou obèses, l'administration concomitante de leptine humaine recombinante et de pramlintide, analogue de l'amyline, induisait une perte de poids de 12,7% en moyenne (285). Une autre étude chez des patients obèses ou en surpoids a mis en évidence une perte de poids nettement plus importante lorsque le pramlintide était associé à la métreleptine comparée à un traitement avec le pramlintide ou métreleptine seuls (286). Ainsi, l'administration d'un analogue de l'amyline, seul ou en association à un surdosage en leptine, pourrait contribuer à réduire la prise alimentaire chez des patients compulsifs.

La résistance à l'insuline observée chez les patients compulsifs pourrait être favorisée par la sécrétion de LPS par certaines bactéries du microbiote, avec pour conséquence une microinflammation systémique et une inflammation du tissu adipeux (260). Chez la souris et le porcelet, les phosphatases alcalines intestinales (CIAP) permettent la phosphorylation des LPS inhibant ainsi leurs effets inflammatoires (287). Les CIAP pourraient ainsi être potentiellement un agent thérapeutique chez les patients compulsifs en réduisant l'inflammation provoquée par les LPS rétablissant ainsi la sensibilité à l'insuline.

Chez les patients compulsifs, la diminution observée du taux d'AG ne suffit pas à limiter la prise alimentaire. L'administration d'un antagoniste des récepteurs à la ghréline pour limiter l'effet de l'AG pourrait être une piste thérapeutique. L'administration de multiples antagonistes des récepteurs à la ghréline chez les murins tels que YIL-781 and YIL-870 (288) ou [D-Lys-3]-GHRP-6 (289) réduit la prise alimentaire . Chez l'Homme, aucune étude interventionnelle engageant un antagoniste des récepteurs à la ghréline n'a pour le moment été publiée.

Par ailleurs, pour compenser la diminution des taux d'α-MSH observée chez les patients compulsifs de notre étude, il serait intéressant de lever l'inhibition des

neurones POMC induite par le NPY. Dans cette perspective, l'administration d'un antagoniste des récepteurs à NPY ou d'Ig anti-NPY pourrait restaurer l'induction des mécanismes de satiété dès le début de la prise alimentaire et limiter l'hyperphagie. Il existe de multiples antagonistes des récepteur Y1 et Y5 (BIBP-3226,BIBO-3457 CGP71683A…) induisant une diminution de la prise alimentaire chez les murins (290). Chez l'Homme, un essai clinique a évalué une perte de poids modeste pour l'antagoniste MK-0557 du récepteur Y5 (291).

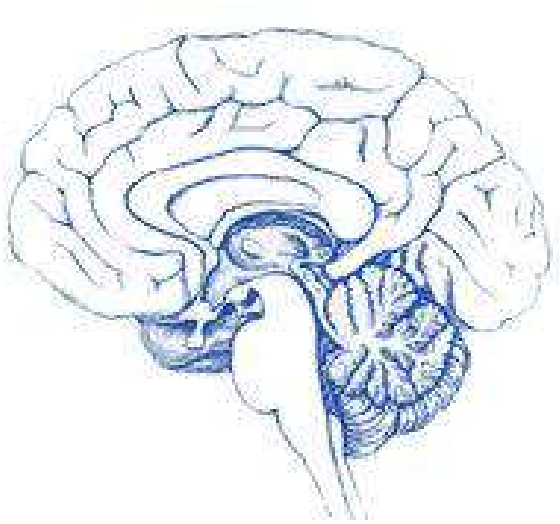
Chez les patients restrictifs de notre étude, une hyperghrélinémie traduisant une résistance à la ghréline est observée, conformément aux données de la littérature (292). Pour contrer cette résistance, une solution thérapeutique pourrait être l'administration d'un agoniste des récepteurs à la ghréline (GHSR) comme l'anamoréline (293) ou la relamoréline (294). Ces agonistes n'ont toutefois pas d'effet significatif sur la prise alimentaire de patientes souffrant d'anorexie mentale (294) et semblent donc insuffisants, du moins aux doses testées, pour inverser le processus anorexique. La ghréline est également un puissant stimulateur de la sécrétion de l'hormone de croissance (GH), hormone polypeptidique sécrétée par les cellules somatotropes de l'hypophyse. Compte tenu des actions lipolytiques et anaboliques de la GH (295), l'altération de la sécrétion de la GH chez les patients obèses pourrait favoriser une prise de poids supplémentaire. Chez les murins obèses, une diminution centrale de l'expression du GHS-R a été mise en évidence (296). Ainsi, la diminution des taux plasmatiques de ghréline associée à celle de l'expression de son récepteur participerait à la baisse de la sécrétion de GH caractéristique de l'obésité. Néanmoins, tout comme l'administration d'un antagoniste des récepteurs à la ghréline, l'injection de GH seule n'a pas induit de perte de poids significative chez des patients obèses (297). Il serait intéressant d'évaluer l'effet de l'administration d'un antagoniste des récepteurs à la ghréline combinée à celle de la GH chez des patients obèses.

Notre étude a mis en évidence l'élévation de la DAG chez les patients restrictifs, ce qui pourrait contribuer à la physiopathologie de l'AN par l'effet anorexigène de la DAG. Une thérapie enzymatique visant à restaurer ou substituer l'activité d'acylation de la GOAT serait donc à envisager. L'enzymothérapie de substitution est de plus en plus utilisée dans le traitement de diverses pathologies lysosomales (298).

Il est également tentant de concevoir des stratégies thérapeutiques basées sur l'administration d'immunoglobulines. Nous avons mis en évidence le rôle protecteur

de certaines Ig dirigées contre des peptides de la prise alimentaire. Chez les patients compulsifs, la résistance aux peptides anorexigènes pourrait ainsi être pondérée par l'administration d'Ig. Chez les patients restrictifs, l'administration d'Ig anti-ghréline renforcerait l'efficacité centrale du peptide et augmenterait son effet orexigène. Par contre, l'administration d'IgG anti-ClpB pourrait favoriser la dégradation d'α-MSH et ainsi limiter son effet satiétogène. Dans une étude préliminaire du laboratoire, l'administration concomitante de ghréline et d'IgG anti-ghréline issues de souris obèses, limitait la diminution de la prise alimentaire des souris ABA sans toutefois diminuer la perte de poids corporel (299). Au contraire, aucune différence significative n'était observée après administration de ghréline et d'IgG de souris maigres. La preuve de l'efficacité et la caractérisation des immunoglobulines potentiellement thérapeutiques nécessitent la réalisation d'études approfondies.

Nous venons de citer quelques pistes thérapeutiques, il est cependant évident que ces éventuels traitements devront s'accompagner d'un suivi psychologique afin de lutter contre les comorbidités associées. Ce suivi peut se présenter sous différentes formes : thérapies psychanalytiques, émotionnelles, comportementales, nutritionnelles, de groupe, hypnose. Il serait intéressant de mettre en place avec des psychiatres une classification suggérant la thérapie la plus adaptée à la personnalité et aux comorbidités du patient.



CONCLUSION

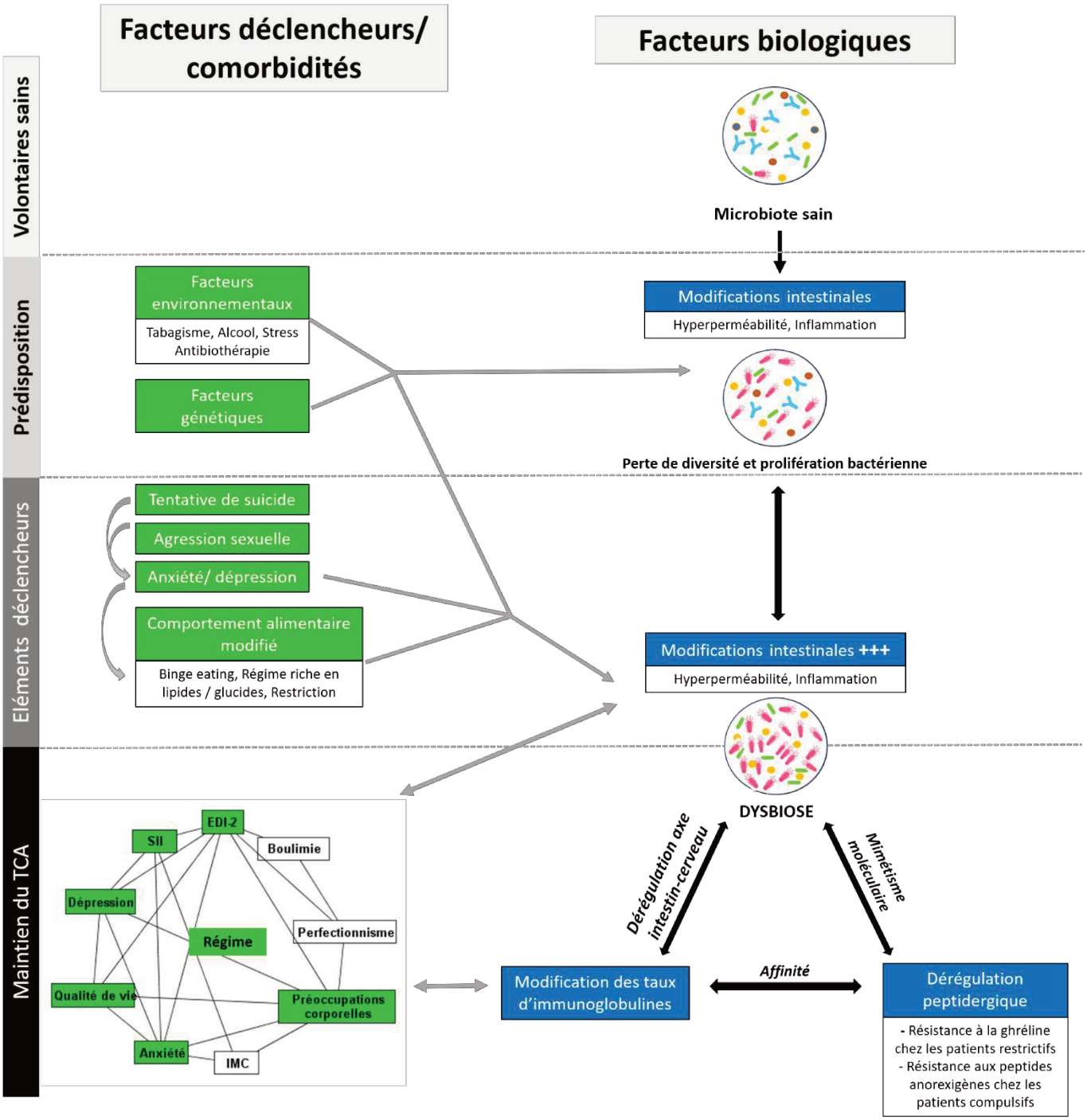


Figure 13 : Schéma récapitulatif des facteurs déclenchants et maintien de la physiopathologie des TCA

Les troubles du comportement alimentaire, perturbations sévères pouvant engendrer de multiples complications tant psychologiques que somatiques sont un réel problème de santé publique. Malgré le manque de standardisation des études de prévalence des TCA et l'évolution des différentes classifications rendant complexe l'intégration de toutes les données, l'écriture d'une revue systématique a permis de souligner la forte prévalence des TCA dans le monde et son augmentation ces 15 dernières années.

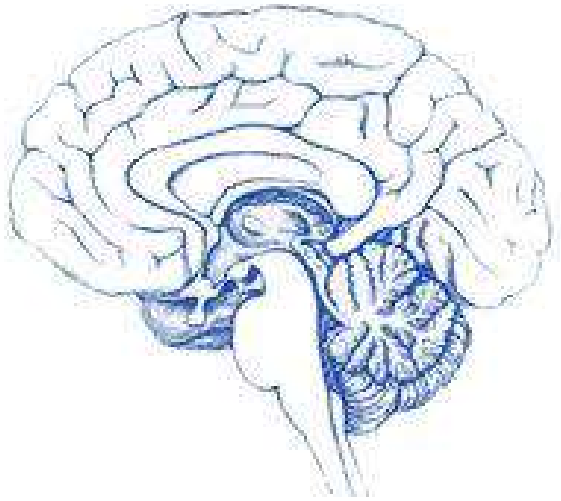
Des facteurs environnementaux tels que le stress ou le régime alimentaire peuvent sensibiliser l'individu au risque de TCA en engendrant des modifications intestinales (perméabilité, inflammation) et une dysbiose. La dysbiose serait auto-entretenue, selon un cercle vicieux, par les comorbidités associées aux TCA (anxiété, dépression…) et contribuerait à une modification du taux des peptides associés à la régulation de la prise alimentaire et de leurs immunoglobulines.

Les concentrations de ces peptides varient selon les différentes catégories larges de TCA. Mais, il est difficile de dissocier l'effet de la pathologie de l'effet de l'IMC sur ces concentrations. L'inclusion de volontaires sains à cette cohorte permettra de comprendre si les modifications des concentrations peptidiques sont attribuables au TCA et/ou à l'IMC et de mieux appréhender leurs variations.

Parallèlement l'analyse des concentrations d'IgG dirigées contre ces peptides ne révèle aucune différence significative entre les catégories larges de TCA. En revanche, une corrélation entre les concentrations des différentes IgG dirigées contre les peptides a été mise en évidence, pouvant suggérer que les taux d'IgG pourraient être liés à la présence d'un TCA. Des études complémentaires sont nécessaires pour identifier éventuellement des paramètres composites intégrant la concentration et les propriétés fonctionnelles des Ig pour un faire un outil de phénotypage utile, voire un élément ayant une valeur prédictive sur l'évolution.

Ces modifications de la régulation peptidergique et de la composante immunitaire sembleraient dues, au moins en partie, à des modifications du microbiote intestinal, d'ores et déjà décrites dans la littérature. Nos résultats préliminaires montrent que cette dysbiose se caractérise notamment par une prolifération bactérienne chez les patients avec TCA comparés aux volontaires sains.

De futures analyses sur un plus grand nombre de patients, en particulier boulimiques, et sur des volontaires sains appariés sur l'âge, le sexe et l'IMC, en cours de collecte dans la cohorte EDILS, permettront de progresser dans la compréhension de la physiopathologie des TCA et d'ouvrir de nouvelles perspectives thérapeutiques basées sur la modulation du microbiote.



REFERENCES BIBLIOGRAPHIQUES

Bibliographie :

1. Schmidt U, Adan R, Böhm I, Campbell IC, Dingemans A, Ehrlich S, Elzakkers I, Favaro A, Giel K, Harrison A, et al. Eating disorders: the big issue. The Lancet Psychiatry. 2016;3:313–5.

2. Caseau B. Syméon stylite le jeune (521-592) : un cas de sainte anorexie ? Kentron Revue pluridisciplinaire du monde antique. 2003;179–203.

3. Vaissière M. Troubles du comportement alimentaire et médecine générale [PhD Thesis]. Thesis presented for the Diplôme d'État, doctorate in medicine, Université Paul Sabatier, Toulouse; 2004.

4. Bemporad JR. Cultural and Historical Aspects of Eating Disorders. Theor Med Bioeth. 1997;18:401–20.

5. Encyclopaedia Britannica inc. Encyclop\a edia britannica. Encyclopaedia Britannica, Incorporated; 1969.

6. Marce LV. On a form of hypochondriacal delirium occurring consecutive to dyspepsia, and characterized by refusal of food. Journal of Psychological Medicine and Mental Pathology. 1860;13:264–266.

7. Society (London) C. Transactions of the Clinical Society of London. Spottiswood; 1874. 330 p.

8. Guardia D, Luyat M, Cottencin O. L'anorexie mentale, une histoire de silhouettes. :6.

9. American psychiatric association. DSM-5, Manuel diagnostique et statistique des troubles mentaux. 5ème édition. 2013.

10. CIM O. 10/ICD-10. Classification internationale des troubles mentaux et des troubles du comportement. Paris: Masson; 1993.

11. Morgan JF, Reid F, Lacey JH. The SCOFF questionnaire: assessment of a new screening tool for eating disorders. BMJ. 1999;319:1467–8.

12. Garcia FD, Grigioni S, Chelali S, Meyrignac G, Thibaut F, Dechelotte P. Validation of the French version of SCOFF questionnaire for screening of eating disorders among adults. The World Journal of Biological Psychiatry. 2010;11:888–93.

13. Keel PK, Brown TA, Holland LA, Bodell LP. Empirical Classification of Eating Disorders. Annual Review of Clinical Psychology. 2012;8:381–404.

14. Bravender T, Bryant-Waugh R, Herzog D, Katzman D, Kriepe RD, Lask B, Le Grange D, Lock J, Loeb KL, Marcus MD, et al. Classification of eating disturbance in children and adolescents: Proposed changes for the DSM-V. Eur Eat Disorders Rev. 2010;18:79–89.

15. Fairburn CG, Cooper Z. Thinking afresh about the classification of eating disorders. Int J Eat Disord. 2007;40 Suppl:S107-110.

16. Fairburn CG, Cooper Z. Eating disorders, DSM–5 and clinical reality. The British Journal of Psychiatry. 2011;198:8–10.

17. Pope Z, Gao Y, Bolter N, Pritchard M. Validity and reliability of eating disorder assessments used with athletes: A review. Journal of Sport and Health Science. 2015;4:211–21.

18. Nagel DL, Black DR, Leverenz LJ, Coster DC. Evaluation of a Screening Test for Female College Athletes with Eating Disorders and Disordered Eating. J Athl Train. 2000;35:431–40.

19. Preti A, Girolamo G de, Vilagut G, Alonso J, Graaf R de, Bruffaerts R, Demyttenaere K, Pinto-Meza A, Haro JM, Morosini P, et al. The epidemiology of eating disorders in six European countries: results of the ESEMeD-WMH project. J Psychiatr Res. 2009;43:1125–32.

20. Hudson JI, Hiripi E, Pope HG, Kessler RC. The Prevalence and Correlates of Eating Disorders in the National Comorbidity Survey Replication. Biological Psychiatry. 2007;61:348–58.

21. Micali N, Hagberg KW, Petersen I, Treasure JL. The incidence of eating disorders in the UK in 2000-2009: findings from the General Practice Research Database. BMJ Open. 2013;3.

22. Volpe U, Tortorella A, Manchia M, Monteleone AM, Albert U, Monteleone P. Eating disorders: What age at onset? Psychiatry Res. 2016;238:225–7.

23. Kinasz K, Accurso EC, Kass AE, Le Grange D. Does Sex Matter in the Clinical Presentation of Eating Disorders in Youth? Journal of Adolescent Health. 2016;58:410–6.

24. Chao AM, Grilo CM, Sinha R. Food cravings, binge eating, and eating disorder psychopathology: Exploring the moderating roles of gender and race. Eating Behaviors. 2016;21:41–7.

25. Nagl M, Jacobi C, Paul M, Beesdo-Baum K, Höfler M, Lieb R, Wittchen H-U. Prevalence, incidence, and natural course of anorexia and bulimia nervosa among adolescents and young adults. Eur Child Adolesc Psychiatry. 2016;25:903–18.

26. Keski-Rahkonen A, Mustelin L. Epidemiology of eating disorders in Europe: prevalence, incidence, comorbidity, course, consequences, and risk factors. Current Opinion in Psychiatry. 2016;29:340.

27. Swanson SA. Prevalence and Correlates of Eating Disorders in Adolescents: Results From the National Comorbidity Survey Replication Adolescent Supplement. Archives of General Psychiatry. 2011;68:714.

28. Schuch JJJ, Roest AM, Nolen WA, Penninx BWJH, Jonge P de. Gender differences in major depressive disorder: Results from the Netherlands study of depression and anxiety. Journal of Affective Disorders. 2014;156:156–63.

29. Ulfvebrand S, Birgegård A, Norring C, Högdahl L, von Hausswolff-Juhlin Y. Psychiatric comorbidity in women and men with eating disorders results from a large clinical database. Psychiatry Res. 2015;230:294–9.

30. Hsu LKG. The gender gap in eating disorders: Why are the eating disorders more common among women? Clinical Psychology Review. 1989;9:393–407.

31. van den Berg PA, Mond J, Eisenberg M, Ackard D, Neumark-Sztainer D. The Link Between Body Dissatisfaction and Self-Esteem in Adolescents: Similarities Across Gender, Age, Weight Status, Race/Ethnicity, and Socioeconomic Status. Journal of Adolescent Health. 2010;47:290–6.

32. Paxton SJ, Neumark-Sztainer D, Hannan PJ, Eisenberg ME. Body Dissatisfaction Prospectively Predicts Depressive Mood and Low Self-Esteem in Adolescent Girls and Boys. Journal of Clinical Child & Adolescent Psychology. 2006;35:539–49.

33. Gual P, Pérez-Gaspar M, Martínez-González MA, Lahortiga F, Irala-Estévez J de, Cervera-Enguix S. Self-esteem, personality, and eating disorders: Baseline assessment of a prospective population-based cohort. International Journal of Eating Disorders. 2002;31:261–73.

34. Helfert S, Warschburger P. The face of appearance-related social pressure: gender, age and body mass variations in peer and parental pressure during adolescence. Child and Adolescent Psychiatry and Mental Health. 2013;7:16.

35. Brechan I, Kvalem IL. Relationship between body dissatisfaction and disordered eating: Mediating role of self-esteem and depression. Eating Behaviors. 2015;17:49–58.

36. Gale SM, Castracane VD, Mantzoros CS. Energy Homeostasis, Obesity and Eating Disorders: Recent Advances in Endocrinology. J Nutr. 2004;134:295–8.

37. Hypothalamic lesions and adiposity in the rat - Hetherington - 1940 - The Anatomical Record - Wiley Online Library [Internet]. [cited 2019 Mar 1]. Available from: https://onlinelibrary.wiley.com/doi/abs/10.1002/ar.1090780203

38. Mayer J, Thomas DW. Regulation of Food Intake and Obesity. Science. 1967;156:328–37.

39. Anand BK, Brobeck JR. Hypothalamic Control of Food Intake in Rats and Cats. Yale J Biol Med. 1951;24:123–40.

40. Teitelbaum P, Stellar E. Recovery from the Failure to Eat Produced by Hypothalamic Lesions. Science. 1954;120:894–5.

41. Sisó S, Jeffrey M, González L. Sensory circumventricular organs in health and disease. Acta Neuropathol. 2010;120:689–705.

42. Cone RD, Cowley MA, Butler AA, Fan W, Marks DL, Low MJ. The arcuate nucleus as a conduit for diverse signals relevant to energy homeostasis. International Journal of Obesity. 2002;25:S63–7.

43. Lemaire J-J, Frew AJ, McArthur D, Gorgulho AA, Alger JR, Salomon N, Chen C, Behnke EJ, De Salles AAF. White matter connectivity of human hypothalamus. Brain Research. 2011;1371:43–64.

44. Williams KW, Elmquist JK. From neuroanatomy to behavior: central integration of peripheral signals regulating feeding behavior. Nature Neuroscience. 2012;15:1350–5.

45. Luquet S, Marsollier N, Cruciani-Guglielmacci C, Magnan C. Les signaux de la régulation du comportement alimentaire. Obes. 2008;3:167–76.

46. Hennen G. Endocrinologie. De Boeck Supérieur; 2001. 524 p.

47. The impact of physical and sexual abuse on body image in eating disorders - Treuer - 2005 - European Eating Disorders Review - Wiley Online Library [Internet]. [cited 2018 Oct 30]. Available from: https://onlinelibrary.wiley.com/doi/abs/10.1002/erv.616

48. Wierup N, Richards WG, Bannon AW, Kuhar MJ, Ahrén B, Sundler F. CART knock out mice have impaired insulin secretion and glucose intolerance, altered beta cell morphology and increased body weight. Regulatory Peptides. 2005;129:203–11.

49. Huszar D, Lynch CA, Fairchild-Huntress V, Dunmore JH, Fang Q, Berkemeier LR, Gu W, Kesterson RA, Boston BA, Cone RD, et al. Targeted Disruption of the Melanocortin-4 Receptor Results in Obesity in Mice. Cell. 1997;88:131–41.

50. Schwartz MW, Woods SC, Porte D, Seeley RJ, Baskin DG. Central nervous system control of food intake. Nature. 2000;404:661–71.

51. Luquet S. NPY/AgRP Neurons Are Essential for Feeding in Adult Mice but Can Be Ablated in Neonates. Science. 2005;310:683–5.

52. Geerling JJ, Wang Y, Havekes LM, Romijn JA, Rensen PCN. Acute Central Neuropeptide Y Administration Increases Food Intake but Does Not Affect Hepatic Very Low-Density Lipoprotein (Vldl) Production in Mice. PLOS ONE. 2013;8:e55217.

53. Zheng F, Kim YJ, Chao P-T, Bi S. Overexpression of Neuropeptide Y in the Dorsomedial Hypothalamus Causes Hyperphagia and Obesity in Rats. Obesity. 2013;21:1086–92.

54. Kaga T, Inui A, Okita M, Asakawa A, Ueno N, Kasuga M, Fujimiya M, Nishimura N, Dobashi R, Morimoto Y, et al. Modest Overexpression of Neuropeptide Y in the Brain Leads to Obesity After High-Sucrose Feeding. Diabetes. 2001;50:1206–10.

55. Naveilhan P. Implication du récepteur Y1 du neuropeptide Y (NPY) dans la douleur et l'inflammation. médecine/sciences. 2001;17:519.

56. Pénicaud L, Meillon S, Brondel L. Leptin and the central control of feeding behavior. Biochimie. 2012;94:2069–74.

57. Luquet S, Cruciani-Guglielmacci C. Le contrôle central de la balance énergétique. Cahiers de Nutrition et de Diététique. 2009;44:17–25.

58. Shimizu N, Oomura Y, Plata-Salamán CR, Morimoto M. Hyperphagia and obesity in rats with bilateral ibotenic acid-induced lesions of the ventromedial hypothalamic nucleus. Brain Research. 1987;416:153–6.

59. Eskay RL, Giraud P, Oliver C, Brownstein MJ. Distribution of α-melanocyte-stimulating hormone in the rat brain: Evidence that α-MSH-containing cells in the arcuate region send projections to extrahypothalamic areas. Brain Research. 1979;178:55–67.

60. Sternson SM, Shepherd GMG, Friedman JM. Topographic mapping of VMH → arcuate nucleus microcircuits and their reorganization by fasting. Nature Neuroscience. 2005;8:1356–63.

61. Weinberg DH, Sirinathsinghji DJS, Tan CP, Shiao L-L, Morin N, Rigby MR, Heavens RH, Rapoport DR, Bayne ML, Cascieri MA, et al. Cloning and Expression of a Novel Neuropeptide Y Receptor. J Biol Chem. 1996;271:16435–8.

62. Neuropeptide Y Targets in the Hypothalamus: Nitric Oxide Synthesizing Neurones Express Y1 Receptor - Fetissov - 2003 - Journal of Neuroendocrinology - Wiley Online Library [Internet]. [cited 2019 Mar 6]. Available from: https://onlinelibrary.wiley.com/doi/abs/10.1046/j.1365-2826.2003.01051.x

63. Unger TJ, Calderon GA, Bradley LC, Sena-Esteves M, Rios M. Selective Deletion of Bdnf in the Ventromedial and Dorsomedial Hypothalamus of Adult Mice Results in Hyperphagic Behavior and Obesity. Journal of Neuroscience. 2007;27:14265–74.

64. Xu B, Goulding EH, Zang K, Cepoi D, Cone RD, Jones KR, Tecott LH, Reichardt LF. Brain-derived neurotrophic factor regulates energy balance downstream of melanocortin-4 receptor. Nature Neuroscience. 2003;6:736–42.

65. Mountjoy KG, Mortrud MT, Low MJ, Simerly RB, Cone RD. Localization of the melanocortin-4 receptor (MC4-R) in neuroendocrine and autonomic control circuits in the brain. Mol Endocrinol. 1994;8:1298–308.

66. Bi S. Role of dorsomedial hypothalamic neuropeptide Y in energy homeostasis. Peptides. 2007;28:352–6.

67. Odorizzi M, Max J-P, Tankosic P, Burlet C, Burlet A. Dietary preferences of Brattleboro rats correlated with an overexpression of galanin in the hypothalamus: Galanin and fat preference. European Journal of Neuroscience. 1999;11:3005–14.

68. Bai FL, Yamano M, Shiotani Y, Emson PC, Smith AD, Powell JF, Tohyama M. An arcuato-paraventricular and -dorsomedial hypothalamic neuropeptide Y-containing system which lacks noradrenaline in the rat. Brain Research. 1985;331:172–5.

69. Leibowitz SF, Hammer NJ, Chang K. Hypothalamic paraventricular nucleus lesions produce overeating and obesity in the rat. Physiology & Behavior. 1981;27:1031–40.

70. Aravich PF, Sclafani A. Paraventricular hypothalamic lesions and medial hypothalamic knife cuts produce similar hyperphagia syndromes. Behavioral Neuroscience. 1983;97:970–83.

71. Blevins JE, Eakin TJ, Murphy JA, Schwartz MW, Baskin DG. Oxytocin innervation of caudal brainstem nuclei activated by cholecystokinin. Brain Research. 2003;993:30–41.

72. Singru PS, Sánchez E, Fekete C, Lechan RM. Importance of Melanocortin Signaling in Refeeding-Induced Neuronal Activation and Satiety. Endocrinology. 2007;148:638–46.

73. Sánchez E, Singru PS, Acharya R, Bodria M, Fekete C, Zavacki AM, Bianco AC, Lechan RM. Differential Effects of Refeeding on Melanocortin-Responsive Neurons in the Hypothalamic Paraventricular Nucleus. Endocrinology. 2008;149:4329–35.

74. Nguyen AD, Mitchell NF, Lin S, Macia L, Yulyaningsih E, Baldock PA, Enriquez RF, Zhang L, Shi Y-C, Zolotukhin S, et al. Y1 and Y5 Receptors Are Both Required for the Regulation of Food Intake and Energy Homeostasis in Mice. PLOS ONE. 2012;7:e40191.

75. Leinninger GM. Lateral thinking about leptin: A review of leptin action via the lateral hypothalamus. Physiology & Behavior. 2011;104:572–81.

76. Bernardis LL, Bellinger LL. The lateral hypothalamic area revisited: Ingestive behavior. Neuroscience & Biobehavioral Reviews. 1996;20:189–287.

77. Chemelli RM, Willie JT, Sinton CM, Elmquist JK, Scammell T, Lee C, Richardson JA, Williams SC, Xiong Y, Kisanuki Y, et al. Narcolepsy in orexin Knockout Mice: Molecular Genetics of Sleep Regulation. Cell. 1999;98:437–51.

78. Nishino S, Ripley B, Overeem S, Lammers GJ, Mignot E. Hypocretin (orexin) deficiency in human narcolepsy. The Lancet. 2000;355:39–40.

79. Hara J, Beuckmann CT, Nambu T, Willie JT, Chemelli RM, Sinton CM, Sugiyama F, Yagami K, Goto K, Yanagisawa M, et al. Genetic Ablation of Orexin Neurons in Mice Results in Narcolepsy, Hypophagia, and Obesity. Neuron. 2001;30:345–54.

80. Qu D, Ludwig DS, Gammeltoft S, Piper M, Pelleymounter MA, Cullen MJ, Mathes WF, Przypek J, Kanarek R, Maratos-Flier E. A role for melanin-concentrating hormone in the central regulation of feeding behaviour. Nature. 1996;380:243.

81. Hu Y, Bloomquist BT, Cornfield LJ, DeCarr LB, Flores-Riveros JR, Friedman L, Jiang P, Lewis-Higgins L, Sadlowski Y, Schaefer J, et al. Identification of a Novel Hypothalamic Neuropeptide Y Receptor Associated with Feeding Behavior. J Biol Chem. 1996;271:26315–9.

82. Grill HJ, Hayes MR. Hindbrain Neurons as an Essential Hub in the Neuroanatomically Distributed Control of Energy Balance. Cell Metabolism. 2012;16:296–309.

83. Blouet C. Le rôle du noyau du tractus solitaire dans la détection et l'intégration de multiples signaux métaboliques. Med Sci (Paris). 2013;29:449–52.

84. Fan W, Ellacott KLJ, Halatchev IG, Takahashi K, Yu P, Cone RD. Cholecystokinin-mediated suppression of feeding involves the brainstem melanocortin system. Nature Neuroscience. 2004;7:335–6.

85. Lee CC, Miller RJ. Is there really an NPY Y3 receptor? Regulatory Peptides. 1998;75–76:71–8.

86. South EH, Ritter RC. Overconsumption of preferred foods following capsaicin pretreatment of the area postrema and adjacent nucleus of the solitary tract. Brain Research. 1983;288:243–51.

87. Brizzee KR, Klara PM. The structure of the mammalian area postrema. Fed Proc. 1984;43:2944–8.

88. Edwards GL, Ritter RC. Ablation of the area postrema causes exaggerated consumption of preferred foods in the rat. Brain Research. 1981;216:265–76.

89. Stricker EM, Curtis KS, Peacock KA, Smith JC. Rats with area postrema lesions have lengthy eating and drinking bouts when fed ad libitum: implications for feedback inhibition of ingestive behavior. Behav Neurosci. 1997;111:623–32.

90. Shah BP, Vong L, Olson DP, Koda S, Krashes MJ, Ye C, Yang Z, Fuller PM, Elmquist JK, Lowell BB. MC4R-expressing glutamatergic neurons in the paraventricular hypothalamus regulate feeding and are synaptically connected to the parabrachial nucleus. PNAS. 2014;111:13193–8.

91. Wirth MM, Giraudo SQ. Agouti-related protein in the hypothalamic paraventricular nucleus: effect on feeding. Peptides. 2000;21:1369–75.

92. Meye FJ, Adan RAH. Feelings about food: the ventral tegmental area in food reward and emotional eating. Trends in Pharmacological Sciences. 2014;35:31–40.

93. Abizaid A, Liu Z-W, Andrews ZB, Shanabrough M, Borok E, Elsworth JD, Roth RH, Sleeman MW, Picciotto MR, Tschöp MH, et al. Ghrelin modulates the activity and synaptic input organization of midbrain dopamine neurons while promoting appetite. J Clin Invest. 2006;116:3229–39.

94. Jerlhag E, Egecioglu E, Dickson SL, Douhan A, Svensson L, Engel JA. PRECLINICAL STUDY: Ghrelin administration into tegmental areas stimulates locomotor activity and increases extracellular concentration of dopamine in the nucleus accumbens. Addiction Biology. 2007;12:6–16.

95. Wang J, Yuan Z, Dong J, Zhang D, Usami T, Murata T, Narita K, Higuchi T. Neuropeptide Y Loses Its Orexigenic Effect in Rats with Lesions of the Hypothalamic Paraventricular Nucleus. Endocrine Research. 2013;38:8–14.

96. Kelley AE, Baldo BA, Pratt WE, Will MJ. Corticostriatal-hypothalamic circuitry and food motivation: integration of energy, action and reward. Physiol Behav. 2005;86:773–95.

97. Denis R-G, Cansell C, Castel J, Luquet S. Circuits de la récompense et prise alimentaire. Médecine des Maladies Métaboliques. 2013;7:13–21.

98. Stratford TR, Kelley AE. Evidence of a Functional Relationship between the Nucleus Accumbens Shell and Lateral Hypothalamus Subserving the Control of Feeding Behavior. J Neurosci. 1999;19:11040–8.

99. Vialou V. Dépression et régulation de l'activité dopaminergique. Med Sci (Paris). 2013;29:473–7.

100. de Castro JM, Bellisle F, Feunekes GIJ, Dalix A-M, De Graaf C. Culture and meal patterns: A comparison of the food intake of free-living American, Dutch, and French students. Nutrition Research. 1997;17:807–29.

101. Beaufrere B, Birgé J, Burlet C, Campillo B, Couet C, Fouque D, Guéant J-L, Hankard R, Jeammet P, Lairon D, et al. Carences nutritionnelles : étiologies et dépistage [Internet]. Institut national de la santé et de la recherche médicale(INSERM); 1999 p. 337 pages, figures, graphiques, références bibliographiques disséminées. Available from: https://hal-lara.archives-ouvertes.fr/hal-01570651/document

102. Mattes RD. Physiologic Responses to Sensory Stimulation by Food: Nutritional Implications. Journal of the American Dietetic Association. 1997;97:406–13.

103. Bellisle F. Faim et satiété, contrôle de la prise alimentaire. EMC - Endocrinologie. 2005;2:179–97.

104. Pavlov IP, Thompson WH. The work of the digestive glands; [Internet]. London, C. Griffin; 1910 [cited 2019 Apr 8]. 298 p. Available from: http://archive.org/details/workofdigestiveg00pavlrich

105. Giduck SA, Threatte RM, Kare MR. Cephalic Reflexes: Their Role in Digestion and Possible Roles in Absorption and Metabolism. The Journal of Nutrition. 1987;117:1191–6.

106. Linné Y, Barkeling B, Rössner S, Rooth P. Vision and Eating Behavior. Obesity Research. 2002;10:92–5.

107. Gnanapavan S, Kola B, Bustin SA, Morris DG, McGee P, Fairclough P, Bhattacharya S, Carpenter R, Grossman AB, Korbonits M. The Tissue Distribution of the mRNA of Ghrelin and Subtypes of Its Receptor, GHS-R, in Humans. J Clin Endocrinol Metab. 2002;87:2988–91.

108. Al Massadi O, Tschöp MH, Tong J. Ghrelin acylation and metabolic control. Peptides. 2011;32:2301–8.

109. Müller TD, Nogueiras R, Andermann ML, Andrews ZB, Anker SD, Argente J, Batterham RL, Benoit SC, Bowers CY, Broglio F, et al. Ghrelin. Molecular Metabolism. 2015;4:437–60.

110. Kojima M, Kangawa K. Ghrelin. Academic Press; 2012. 520 p.

111. Liu J, Prudom CE, Nass R, Pezzoli SS, Oliveri MC, Johnson ML, Veldhuis P, Gordon DA, Howard AD, Witcher DR, et al. Novel Ghrelin Assays Provide Evidence for Independent Regulation of Ghrelin Acylation and Secretion in Healthy Young Men. J Clin Endocrinol Metab. 2008;93:1980–7.

112. Cummings DE, Purnell JQ, Frayo RS, Schmidova K, Wisse BE, Weigle DS. A Preprandial Rise in Plasma Ghrelin Levels Suggests a Role in Meal Initiation in Humans. Diabetes. 2001;50:1714–9.

113. Delhanty PJD, Huisman M, Baldeon-Rojas LY, van den Berge I, Grefhorst A, Abribat T, Leenen PJM, Themmen APN, van der Lely A-J. Des-acyl ghrelin analogs prevent high-fat-diet-induced dysregulation of glucose homeostasis. The FASEB Journal. 2013;27:1690–700.

114. Patel AD, Stanley SA, Murphy KG, Frost GS, Gardiner JV, Kent AS, White NE, Ghatei MA, Bloom SR. Ghrelin stimulates insulin-induced glucose uptake in adipocytes. Regulatory Peptides. 2006;134:17–22.

115. Soares J-B, Leite-Moreira AF. Ghrelin, des-acyl ghrelin and obestatin: Three pieces of the same puzzle. Peptides. 2008;29:1255–70.

116. Heppner KM, Piechowski CL, Muller A, Ottaway N, Sisley S, Smiley DL, Habegger KM, Pfluger PT, DiMarchi R, Biebermann H, et al. Both Acyl and Des-Acyl Ghrelin Regulate Adiposity and Glucose Metabolism via Central Nervous System Ghrelin Receptors. Diabetes. 2014;63:122–31.

117. Murakami N, Hayashida T, Kuroiwa T, Nakahara K, Ida T, Mondal MS, Nakazato M, Kojima M, Kangawa K. Role for central ghrelin in food intake and secretion profile of stomach ghrelin in rats. J Endocrinol. 2002;174:283–8.

118. Nakazato M, Murakami N, Date Y, Kojima M, Matsuo H, Kangawa K, Matsukura S. A role for ghrelin in the central regulation of feeding. Nature. 2001;409:194–8.

119. Zigman JM, Jones JE, Lee CE, Saper CB, Elmquist JK. Expression of ghrelin receptor mRNA in the rat and the mouse brain. Journal of Comparative Neurology. 2006;494:528–48.

120. Matsuda K, Miura T, Kaiya H, Maruyama K, Shimakura S-I, Uchiyama M, Kangawa K, Shioda S. Regulation of food intake by acyl and des-acyl ghrelins in the goldfish. Peptides. 2006;27:2321–5.

121. Inhoff T, Mönnikes H, Noetzel S, Stengel A, Goebel M, Dinh QT, Riedl A, Bannert N, Wisser A-S, Wiedenmann B, et al. DESACYL GHRELIN INHIBITS THE OREXIGENIC EFFECT OF PERIPHERALLY INJECTED GHRELIN IN RATS. Peptides. 2008;29:2159–68.

122. Chen C-Y, Chao Y, Chang F-Y, Chien EJ, Lee S-D, Doong M-L. Intracisternal des-acyl ghrelin inhibits food intake and non-nutrient gastric emptying in conscious rats. International Journal of Molecular Medicine. 2005;16:695–9.

123. Poher A-L, Tschöp MH, Müller TD. Ghrelin regulation of glucose metabolism. Peptides. 2018;100:236–42.

124. Kirchner H, Gutierrez JA, Solenberg PJ, Pfluger PT, Czyzyk TA, Willency JA, Schürmann A, Joost H-G, Jandacek RJ, Hale JE, et al. GOAT links dietary lipids with the endocrine control of energy balance. Nature Medicine. 2009;15:741–5.

125. Nishi Y, Hiejima H, Hosoda H, Kaiya H, Mori K, Fukue Y, Yanase T, Nawata H, Kangawa K, Kojima M. Ingested Medium-Chain Fatty Acids Are Directly Utilized for the Acyl Modification of Ghrelin. Endocrinology. 2005;146:2255–64.

126. Louis-Sylvestre J, Le Magnen J. A fall in blood glucose level precedes meal onset in free-feeding rats. Neuroscience & Biobehavioral Reviews. 1980;4:13–5.

127. Bruce DG, Storlien LH, Furler SM, Chisholm DJ. Cephalic phase metabolic responses in normal weight adults. Metabolism. 1987;36:721–5.

128. Fantino M. Goût des aliments et comportement alimentaire. Médecine des Maladies Métaboliques. 2012;6:409–14.

129. Plasma Insulin Levels During Imaginary Food Ingestion Under Hypnosis - Ira D. Goldfine, Carlos Abraira, Doris Gruenewald, M. S. Goldstein, 1970 [Internet]. [cited 2019 Mar 25]. Available from: https://journals.sagepub.com/doi/abs/10.3181/00379727-133-34454

130. Sjöström L, Garellick G, Krotkiewski M, Luyckx A. Peripheral insulin in response to the sight and smell of food. Metabolism. 1980;29:901–9.

131. Sahakian BJ, Lean MEJ, Robbins TW, James WPT. Salivation and insulin secretion in response to food in non-obese men and women. Appetite. 1981;2:209–16.

132. Magnan C, Ktorza A. Production et sécrétion de l'insuline par la cellule β pancréatique. EMC - Endocrinologie. 2005;2:241–64.

133. Havrankova J, Roth J, Brownstein M. Insulin receptors are widely distributed in the central nervous system of the rat. Nature. 1978;272:827.

134. JCI - Saturable transport of insulin from plasma into the central nervous system of dogs in vivo. A mechanism for regulated insulin delivery to the brain. [Internet]. [cited 2019 Mar 21]. Available from: https://www.jci.org/articles/view/116773

135. Figlewicz DP, Evans SB, Murphy J, Hoen M, Baskin DG. Expression of receptors for insulin and leptin in the ventral tegmental area/substantia nigra (VTA/SN) of the rat. Brain Research. 2003;964:107–15.

136. Bruning JC. Role of Brain Insulin Receptor in Control of Body Weight and Reproduction. Science. 2000;289:2122–5.

137. McKibbin PE, McCarthy HD, Shaw P, Williams G. Insulin deficiency is a specific stimulus to hypothalamic neuropeptide Y: A comparison of the effects of insulin replacement and food restriction in streptozocin-diabetic rats. Peptides. 1992;13:721–7.

138. Gibbs J, Young RC, Smith GP. Cholecystokinin decreases food intake in rats. Journal of Comparative and Physiological Psychology. 1973;84:488–95.

139. Lieverse RJ, Jansen JB, Masclee AM, Lamers CB. Satiety effects of cholecystokinin in humans. Gastroenterology. 1994;106:1451–4.

140. Hopman WPM, Jansen JBMJ, Lamers CBHW. Comparative Study of the Effects of Equal Amounts of Fat, Protein, and Starch on Plasma Cholecystokinin in Man. Scandinavian Journal of Gastroenterology. 1985;20:843–7.

141. Moran TH, Kinzig KP. Gastrointestinal satiety signals II. Cholecystokinin. American Journal of Physiology-Gastrointestinal and Liver Physiology. 2004;286:G183–8.

142. Burton-Freeman B, Davis PA, Schneeman BO. Plasma cholecystokinin is associated with subjective measures of satiety in women. Am J Clin Nutr. 2002;76:659–67.

143. Liddle RA, Goldfine ID, Rosen MS, Taplitz RA, Williams JA. Cholecystokinin bioactivity in human plasma. Molecular forms, responses to feeding, and relationship to gallbladder contraction. J Clin Invest. 1985;75:1144–52.

144. Gerspach AC, Steinert RE, Schönenberger L, Graber-Maier A, Beglinger C. The role of the gut sweet taste receptor in regulating GLP-1, PYY, and CCK release in humans. American Journal of Physiology-Endocrinology and Metabolism. 2011;301:E317–25.

145. Beinfeld MC, Meyer DK, Brownstein MJ. Cholecystokinin in the central nervous system. Peptides. 1981;2:77–9.

146. Onaga T, Zabielski R, Kato S. Multiple regulation of peptide YY secretion in the digestive tract. Peptides. 2002;23:279–90.

147. Degen L, Oesch S, Casanova M, Graf S, Ketterer S, Drewe J, Beglinger C. Effect of Peptide YY3–36 on Food Intake in Humans. Gastroenterology. 2005;129:1430–6.

148. Lerch M, Mayrhofer M, Zerbe O. Structural Similarities of Micelle-bound Peptide YY (PYY) and Neuropeptide Y (NPY) are Related to their Affinity Profiles at the Y Receptors. Journal of Molecular Biology. 2004;339:1153–68.

149. Adrian TE, Ferri G-L, Bacarese-Hamilton AJ, Fuessl HS, Polak JM, Bloom SR. Human distribution and release of a putative new gut hormone, peptide YY. Gastroenterology. 1985;89:1070–7.

150. H Ballantyne G. Peptide YY(1-36) and Peptide YY(3-36): Part I. Distribution, Release and Actions. Obesity surgery. 2006;16:651–8.

151. Batterham RL, Cowley MA, Small CJ, Herzog H, Brynes AE, Low MJ, Ghatei MA, Cone RD, Bloom SR. Gut hormone PYY3-36 physiologically inhibits food intake. 2002;418:6.

152. Danger J-M, Leboulenger F, Guy J, Tonon M-C, Benyamina M, Martel J-C, Saint-Pierre S, Pelletier G, Vaudry H. Neuropeptide Y in the intermediate lobe of the frog pituitary acts as an α-MSH-release inhibiting factor. Life Sciences. 1986;39:1183–92.

153. Gutzwiller J, Goke B, Drewe J, Hildebrand P, Ketterer S, Handschin D, Winterhalder R, Conen D, Beglinger C. Glucagon-like peptide-1: a potent regulator of food intake in humans. Gut. 1999;44:81–6.

154. Kanoski SE, Fortin SM, Arnold M, Grill HJ, Hayes MR. Peripheral and Central GLP-1 Receptor Populations Mediate the Anorectic Effects of Peripherally Administered GLP-1 Receptor Agonists, Liraglutide and Exendin-4. Endocrinology. 2011;152:3103–12.

155. Turton MD, O'Shea D, Gunn I, Beak SA, Edwards CMB, Meeran K, Choi SJ, Taylor GM, Heath MM, Lambert PD, et al. A role for glucagon-like peptide-1 in the central regulation of feeding. Nature. 1996;379:69.

156. Brubaker PL, Drucker DJ. Structure-Function of the Glucagon Receptor Family of G Protein-Coupled Receptors: The Glucagon, GIP, GLP-1, and GLP-2 Receptors. Receptors and Channels. 2002;8:179–88.

157. Rask E, Olsson T, Söderberg S, Johnson O, Seckl J, Holst JJ, Ahrén B. Impaired Incretin Response After a Mixed Meal Is Associated With Insulin Resistance in Nondiabetic Men. Diabetes Care. 2001;24:1640–5.

158. Abot A, Murphy L, Knauf C. Axe intestin-cerveau et contrôle du métabolisme glucidique. Cahiers de Nutrition et de Diététique. 2018;53:53–61.

159. Ludwig DS. The glycemic index: physiological mechanisms relating to obesity, diabetes, and cardiovascular disease. JAMA. 2002;287:2414–23.

160. Steffens AB. Plasma insulin content in relation to blood glucose level and meal pattern in the normal and hypothalamic hyperphagic rat. Physiology & Behavior. 1970;5:147–51.

161. Tschöp M, Wawarta R, Riepl RL, Friedrich S, Bidlingmaier M, Landgraf R, Folwaczny C. Post-prandial decrease of circulating human ghrelin levels. J Endocrinol Invest. 2001;24:RC19-21.

162. Erdmann J, Töpsch R, Lippl F, Gussmann P, Schusdziarra V. Postprandial Response of Plasma Ghrelin Levels to Various Test Meals in Relation to Food Intake, Plasma Insulin, and Glucose. J Clin Endocrinol Metab. 2004;89:3048–54.

163. Flanagan DE, Evans ML, Monsod TP, Rife F, Heptulla RA, Tamborlane WV, Sherwin RS. The influence of insulin on circulating ghrelin. American Journal of Physiology-Endocrinology and Metabolism. 2003;284:E313–6.

164. Zhang Y, Proenca R, Maffei M, Barone M, Leopold L, Friedman JM. Positional cloning of the mouse obese gene and its human homologue. Nature. 1994;372:425.

165. Myers MG, Cowley MA, Münzberg H. Mechanisms of Leptin Action and Leptin Resistance. Annual Review of Physiology. 2008;70:537–56.

166. Elias CF, Aschkenasi C, Lee C, Kelly J, Ahima RS, Bjorbæk C, Flier JS, Saper CB, Elmquist JK. Leptin Differentially Regulates NPY and POMC Neurons Projecting to the Lateral Hypothalamic Area. Neuron. 1999;23:775–86.

167. O'Rahilly S. Leptin: Defining Its Role in Humans by the Clinical Study of Genetic Disorders. Nutr Rev. 2002;60:S30–4.

168. Koutsari C, Karpe F, Humphreys SM, Frayn KN, Hardman AE. Plasma leptin is influenced by diet composition and exercise. International Journal of Obesity. 2003;27:901.

169. Odeleye OE, Courten M de, Pettitt DJ, Ravussin E. Fasting Hyperinsulinemia Is a Predictor of Increased Body Weight Gain and Obesity in Pima Indian Children. Diabetes. 1997;46:1341–5.

170. Cummings DE. Ghrelin and the short- and long-term regulation of appetite and body weight. Physiology & Behavior. 2006;89:71–84.

171. Culbert KM, Racine SE, Klump KL. Hormonal Factors and Disturbances in Eating Disorders. Curr Psychiatry Rep. 2016;18:65.

172. Tortorella A, Brambilla F, Fabrazzo M, Volpe U, Monteleone AM, Mastromo D, Monteleone P. Central and Peripheral Peptides Regulating Eating Behaviour and Energy Homeostasis in Anorexia Nervosa and Bulimia Nervosa: A Literature Review. European Eating Disorders Review. 2014;22:307–20.

173. Clemente JC, Ursell LK, Parfrey LW, Knight R. The Impact of the Gut Microbiota on Human Health: An Integrative View. Cell. 2012;148:1258–70.

174. Qin J, Li R, Raes J, Arumugam M, Burgdorf KS, Manichanh C, Nielsen T, Pons N, Levenez F, Yamada T, et al. A human gut microbial gene catalogue established by metagenomic sequencing. Nature. 2010;464:59–65.

175. Mondot S, Wouters T de, Doré J, Lepage P. The Human Gut Microbiome and Its Dysfunctions. DDI. 2013;31:278–85.

176. Landman C, Quévrain E. [Gut microbiota: Description, role and pathophysiologic implications]. Rev Med Interne. 2016;37:418–23.

177. The Human Microbiome Project Consortium, Huttenhower C, Gevers D, Knight R, Abubucker S, Badger JH, Chinwalla AT, Creasy HH, Earl AM, FitzGerald MG, et al. Structure, function and diversity of the healthy human microbiome. Nature. 2012;486:207–14.

178. Rutayisire E, Huang K, Liu Y, Tao F. The mode of delivery affects the diversity and colonization pattern of the gut microbiota during the first year of infants' life: a systematic review. BMC Gastroenterology. 2016;16:86.

179. Mändar R, Mikelsaar M. Transmission of Mother's Microflora to the Newborn at Birth. NEO. 1996;69:30–5.

180. Mitsuoka T. Development of Functional Foods. Bioscience of Microbiota, Food and Health. 2014;2014–003.

181. Palmer C, Bik EM, DiGiulio DB, Relman DA, Brown PO. Development of the Human Infant Intestinal Microbiota. PLOS Biology. 2007;5:e177.

182. Vallès Y, Artacho A, Pascual-García A, Ferrús ML, Gosalbes MJ, Abellán JJ, Francino MP. Microbial Succession in the Gut: Directional Trends of Taxonomic and Functional Change in a Birth Cohort of Spanish Infants. PLOS Genetics. 2014;10:e1004406.

183. Chambers ES, Morrison DJ, Frost G. Control of appetite and energy intake by SCFA: what are the potential underlying mechanisms? Proceedings of the Nutrition Society. 2015;74:328–36.

184. Gaboriau-Routhiau V, Cerf-Bensussan N. Microbiote intestinal et développement du système immunitaire. Med Sci (Paris). 2016;32:961–7.

185. Polysaccharide A of Bacteroides fragilis: Actions on Dendritic Cells and T Cells: Molecular Cell [Internet]. [cited 2019 Apr 18]. Available from: https://www.cell.com/molecular-cell/fulltext/S1097-2765(14)00311-6

186. Gaboriau-Routhiau V, Rakotobe S, Lécuyer E, Mulder I, Lan A, Bridonneau C, Rochet V, Pisi A, De Paepe M, Brandi G, et al. The Key Role of Segmented Filamentous Bacteria in the Coordinated Maturation of Gut Helper T Cell Responses. Immunity. 2009;31:677–89.

187. Penders J, Thijs C, Vink C, Stelma FF, Snijders B, Kummeling I, Brandt PA van den, Stobberingh EE. Factors Influencing the Composition of the Intestinal Microbiota in Early Infancy. Pediatrics. 2006;118:511–21.

188. Claesson MJ, Wang Q, O'Sullivan O, Greene-Diniz R, Cole JR, Ross RP, O'Toole PW. Comparison of two next-generation sequencing technologies for resolving highly complex microbiota composition using tandem variable 16S rRNA gene regions. Nucleic Acids Res. 2010;38:e200–e200.

189. Yurkovetskiy L, Burrows M, Khan AA, Graham L, Volchkov P, Becker L, Antonopoulos D, Umesaki Y, Chervonsky AV. Gender Bias in Autoimmunity Is Influenced by Microbiota. Immunity. 2013;39:400–12.

190. Sex differences and hormonal effects on gut microbiota composition in mice: Gut Microbes: Vol 7, No 4 [Internet]. [cited 2019 Apr 19]. Available from: https://www.tandfonline.com/doi/abs/10.1080/19490976.2016.1203502

191. Mueller S, Saunier K, Hanisch C, Norin E, Alm L, Midtvedt T, Cresci A, Silvi S, Orpianesi C, Verdenelli MC, et al. Differences in Fecal Microbiota in Different European Study Populations in Relation to Age, Gender, and Country: a Cross-Sectional Study. Appl Environ Microbiol. 2006;72:1027–33.

192. Haro C, Rangel-Zúñiga OA, Alcalá-Díaz JF, Gómez-Delgado F, Pérez-Martínez P, Delgado-Lista J, Quintana-Navarro GM, Landa BB, Navas-Cortés JA, Tena-Sempere M, et al. Intestinal Microbiota Is Influenced by Gender and Body Mass Index. PLOS ONE. 2016;11:e0154090.

193. Fagerli RAa, Wandel M. Gender Differences in Opinions and Practices with Regard to a "Healthy Diet">. Appetite. 1999;32:171–90.

194. Zhang C, Zhang M, Wang S, Han R, Cao Y, Hua W, Mao Y, Zhang X, Pang X, Wei C, et al. Interactions between gut microbiota, host genetics and diet relevant to development of metabolic syndromes in mice. The ISME Journal. 2010;4:232–41.

195. David LA, Maurice CF, Carmody RN, Gootenberg DB, Button JE, Wolfe BE, Ling AV, Devlin AS, Varma Y, Fischbach MA, et al. Diet rapidly and reproducibly alters the human gut microbiome. Nature. 2014;505:559–63.

196. Wu GD, Chen J, Hoffmann C, Bittinger K, Chen Y-Y, Keilbaugh SA, Bewtra M, Knights D, Walters WA, Knight R, et al. Linking Long-Term Dietary Patterns with Gut Microbial Enterotypes. Science. 2011;334:105–8.

197. Ruppé E, de Lastours V. Entérobactéries résistantes aux antibiotiques et microbiote intestinal : la face cachée de l'iceberg. Réanimation. 2012;21:252–9.

198. Sullivan Å, Edlund C, Nord CE. Effect of antimicrobial agents on the ecological balance of human microflora. The Lancet Infectious Diseases. 2001;1:101–14.

199. Ruppé E. Sept questions autour du microbiote intestinal et de la résistance aux antibiotiques. Journal des Anti-infectieux. 2015;17:7–11.

200. Breton J, Déchelotte P, Ribet D. Intestinal microbiota and Anorexia Nervosa. Clinical Nutrition Experimental [Internet]. 2019 [cited 2019 Jun 20];0. Available from: https://www.clinicalnutritionexperimental.com/article/S2352-9393(18)30092-7/abstract

201. Kleiman SC, Watson HJ, Bulik-Sullivan EC, Huh EY, Tarantino LM, Bulik CM, Carroll IM. The Intestinal Microbiota in Acute Anorexia Nervosa and During Renourishment: Relationship to Depression, Anxiety, and Eating Disorder Psychopathology. Psychosom Med. 2015;77:969–81.

202. Morita C, Tsuji H, Hata T, Gondo M, Takakura S, Kawai K, Yoshihara K, Ogata K, Nomoto K, Miyazaki K, et al. Gut Dysbiosis in Patients with Anorexia Nervosa. PLOS ONE. 2015;10:e0145274.

203. Villanueva-Millán MJ, Pérez-Matute P, Oteo JA. Gut microbiota: a key player in health and disease. A review focused on obesity. J Physiol Biochem. 2015;71:509–25.

204. Sweeney TE, Morton JM. The Human Gut Microbiome: A Review of the Effect of Obesity and Surgically Induced Weight Loss. JAMA Surg. 2013;148:563–9.

205. Verdam FJ, Fuentes S, Jonge C de, Zoetendal EG, Erbil R, Greve JW, Buurman WA, Vos WM de, Rensen SS. Human intestinal microbiota composition is associated with local and systemic inflammation in obesity. Obesity. 2013;21:E607–15.

206. Rajilić–Stojanović M, Biagi E, Heilig HGHJ, Kajander K, Kekkonen RA, Tims S, Vos WM de. Global and Deep Molecular Analysis of Microbiota Signatures in Fecal Samples From Patients With Irritable Bowel Syndrome. Gastroenterology. 2011;141:1792–801.

207. Pickett-Blakely O. Obesity and Irritable Bowel Syndrome: A Comprehensive Review. Gastroenterol Hepatol (N Y). 2014;10:411–6.

208. Englyst HN, Hay S, Macfarlane GT. Polysaccharide breakdown by mixed populations of human faecal bacteria. FEMS Microbiol Ecol. 1987;3:163–71.

209. Vinolo MAR, Rodrigues HG, Nachbar RT, Curi R. Regulation of Inflammation by Short Chain Fatty Acids. Nutrients. 2011;3:858–76.

210. Rooks MG, Garrett WS. Gut microbiota, metabolites and host immunity. Nat Rev Immunol. 2016;16:341–52.

211. Breton J, Giallourou N, Nobis S, Morin A, Goichon A, Belmonte L, Dechelotte P, Do Rego J-L, Coeffier M, Swann J. Caractérisation des perturbations biochimiques dans un modèle murin d'anorexie (ABA) par résonance magnétique nucléaire -Etude métabonomique-. JFN; 2018;

212. Jimerson DC, Lesem MD, Kaye WH, Brewerton TD. Low Serotonin and Dopamine Metabolite Concentrations in Cerebrospinal Fluid From Bulimic Patients With Frequent Binge Episodes. Arch Gen Psychiatry. 1992;49:132–8.

213. Breton J, Tennoune N, Lucas N, Francois M, Legrand R, Jacquemot J, Goichon A, Guérin C, Peltier J, Pestel-Caron M, et al. Gut Commensal E. coli Proteins Activate Host Satiety Pathways following Nutrient-Induced Bacterial Growth. Cell Metabolism. 2016;23:324–34.

214. Tennoune N. Validation du concept du mimétisme moléculaire entre les protéines d'E. Coli K12 et l'α-MSH. 2013.

215. Fetissov SO, Hamze Sinno M, Coëffier M, Bole-Feysot C, Ducrotté P, Hökfelt T, Déchelotte P. Autoantibodies against appetite-regulating peptide hormones and neuropeptides: Putative modulation by gut microflora. Nutrition. 2008;24:348–59.

216. Zeng MY, Cisalpino D, Varadarajan S, Hellman J, Warren HS, Cascalho M, Inohara N, Núñez G. Gut Microbiota-Induced Immunoglobulin G Controls Systemic Infection by Symbiotic Bacteria and Pathogens. Immunity. 2016;44:647–58.

217. Takagi K, Legrand R, Asakawa A, Amitani H, François M, Tennoune N, Coëffier M, Claeyssens S, do Rego J-C, Déchelotte P, et al. Anti-ghrelin immunoglobulins modulate ghrelin stability and its orexigenic effect in obese mice and humans. Nature Communications. 2013;4:2685.

218. Breton J, Legrand R, Akkermann K, Järv A, Harro J, Déchelotte P, Fetissov SO. Elevated plasma concentrations of bacterial ClpB protein in patients with eating disorders. Int J Eat Disord. 2016;49:805–8.

219. Fadlallah J, Kafsi HE, Sterlin D, Juste C, Parizot C, Dorgham K, Autaa G, Gouas D, Almeida M, Lepage P, et al. Microbial ecology perturbation in human IgA deficiency. Science Translational Medicine. 2018;10:eaan1217.

220. Cunningham-Rundles C. Physiology of IgA and IgA Deficiency. J Clin Immunol. 2001;21:303–9.

221. Galmiche M, Déchelotte P, Lambert G, Tavolacci MP. Prevalence of eating disorders over the 2000–2018 period: a systematic literature review. Am J Clin Nutr. 2019;109:1402–13.

222. Garner DM, Olmstead MP, Polivy J. Development and validation of a multidimensional eating disorder inventory for anorexia nervosa and bulimia. Int J Eat Disord. 1983;2:15–34.

223. Thiel A, Paul T. Test–retest reliability of the Eating Disorder Inventory 2. Journal of Psychosomatic Research. 2006;61:567–9.

224. Dowson J, Henderson L. The validity of a short version of the Body Shape Questionnaire. Psychiatry Research. 2001;102:263–71.

225. Rousseau A, Knotter R-M, Barbe R-M, Raich R-M, Chabrol H. Étude de validation de la version française du Body Shape Questionnaire. L'Encéphale. 2005;31:162–73.

226. Mykletun A, Stordal E, Dahl AA. Hospital Anxiety and Depression (HAD) scale: Factor structure, item analyses and internal consistency in a large population. The British Journal of Psychiatry. 2001;179:540–4.

227. Nechvatal JM, Ram JL, Basson MD, Namprachan P, Niec SR, Badsha KZ, Matherly LH, Majumdar APN, Kato I. Fecal collection, ambient preservation, and DNA extraction for PCR amplification of bacterial and human markers from human feces. Journal of microbiological methods. 2008;72:124–32.

228. Costea PI, Zeller G, Sunagawa S, Pelletier E, Alberti A, Levenez F, Tramontano M, Driessen M, Hercog R, Jung F-E, et al. Towards standards for human fecal sample processing in metagenomic studies. Nature Biotechnology. 2017;35:1069–76.

229. Klindworth A, Pruesse E, Schweer T, Peplies J, Quast C, Horn M, Glöckner FO. Evaluation of general 16S ribosomal RNA gene PCR primers for classical and next-generation sequencing-based diversity studies. Nucleic Acids Res. 2013;41:e1–e1.

230. Addolorato G, Mirijello A, D'Angelo C, Leggio L, Ferrulli A, Abenavoli L, Vonghia L, Cardone S, Leso V, Cossari A, et al. State and trait anxiety and depression in patients affected by gastrointestinal diseases: psychometric evaluation of 1641 patients referred to an internal medicine outpatient setting. International Journal of Clinical Practice. 2008;62:1063–9.

231. Pimentel M, Chow EJ, Lin HC. Eradication of small intestinal bacterial overgrowth reduces symptoms of irritable bowel syndrome. Am J Gastroenterol. 2000;95:3503–6.

232. Biagi E, Nylund L, Candela M, Ostan R, Bucci L, Pini E, Nikkïla J, Monti D, Satokari R, Franceschi C, et al. Through Ageing, and Beyond: Gut Microbiota and Inflammatory Status in Seniors and Centenarians. PLOS ONE. 2010;5:e10667.

233. Vogelzangs N, de Jonge P, Smit JH, Bahn S, Penninx BW. Cytokine production capacity in depression and anxiety. Translational Psychiatry. 2016;6:e825.

234. James MJ, Gibson RA, Cleland LG. Dietary polyunsaturated fatty acids and inflammatory mediator production. Am J Clin Nutr. 2000;71:343s–8s.

235. van de Wouw M, Schellekens H, Dinan TG, Cryan JF. Microbiota-Gut-Brain Axis: Modulator of Host Metabolism and Appetite. The Journal of Nutrition. 2017;147:727–45.

236. Lewinsohn PM, Striegel-Moore RH, Seeley JR. Epidemiology and Natural Course of Eating Disorders in Young Women From Adolescence to Young Adulthood. Journal of the American Academy of Child & Adolescent Psychiatry. 2000;39:1284–92.

237. Nakamura K, Yamamoto M, Yamazaki O, Kawashima Y, Muto K, Someya T, Sakurai K, Nozoe S. Prevalence of anorexia nervosa and bulimia nervosa in a geographically defined area in Japan. Int J Eat Disord. 2000;28:173–80.

238. Nobakht M, Dezhkam M. An epidemiological study of eating disorders in Iran. Int J Eat Disord. 2000;28:265–71.

239. Rosenvinge JH, Sundgot Borgen J, Börresen R. The prevalence and psychological correlates of anorexia nervosa, bulimia nervosa and binge eating among 15-year-old students: a controlled epidemiological study. Eur Eat Disorders Rev. 1999;7:382–91.

240. Ghaderi A, Scott B. Prevalence, incidence and prospective risk factors for eating disorders. Acta Psychiatrica Scandinavica. 2001;104:122–30.

241. Mulholland AM, Mintz LB. Prevalence of Eating Disorders Among African American Women. Journal of Counseling Psychology. 2001;48:111–6.

242. Suhail K, Zaib-u-Nisa. Prevalence of eating disorders in Pakistan: Relationship with depression and body shape. Eat Weight Disord. 2002;7:131–8.

243. Woodside DB, Garfinkel PE, Lin E, Goering P, Kaplan AS, Goldbloom DS, Kennedy SH. Comparisons of Men With Full or Partial Eating Disorders, Men Without Eating Disorders, and Women With Eating Disorders in the Community. AJP. 2001;158:570–4.

244. Favaro A, Ferrara S, Santonastaso P. The Spectrum of Eating Disorders in Young Women: A Prevalence Study in a General Population Sample. Psychosomatic Medicine. 2003;65:701.

245. Patton GC, Coffey C, Sawyer SM. The outcome of adolescent eating disorders: findings from the Victorian Adolescent Health Cohort Study. European Child & Adolescent Psychiatry. 2003;12:i25–9.

246. Striegel-Moore RH, Dohm FA, Kraemer HC, Taylor CB, Daniels S, Crawford PB, Schreiber GB. Eating Disorders in White and Black Women. AJP. 2003;160:1326–31.

247. Kjelsås E, Bjørnstrøm C, Götestam KG. Prevalence of eating disorders in female and male adolescents (14–15 years). Eating Behaviors. 2004;5:13–25.

248. Beato-Fernández L, Rodríguez-Cano T, Belmonte-Llario A, Martínez-Delgado C. Risk factors for eating disorders in adolescents. European Child & Adolescent Psychiatry. 2004;13:287–94.

249. Hach I, Ruhl UE, Rentsch A, Becker ES, Türke V, Margraf J, Kirch W. Recognition and therapy of eating disorders in young women in primary care. J Public Health. 2005;13:160–5.

250. Cotrufo P, Gnisci A, Caputo I. Brief report: Psychological characteristics of less severe forms of eating disorders: an epidemiological study among 259 female adolescents. Journal of Adolescence. 2005;28:147–54.

251. Herscovici CR, Bay L, Kovalskys I. Prevalence of Eating Disorders in Argentine Boys and Girls, Aged 10 to 19, Who are in Primary Care. A Two-Stage Community-Based Survey. Eating Disorders. 2005;13:467–78.

252. Rodríguez-Cano T, Beato-Fernández L, Belmonte-Llario A. New contributions to the prevalence of eating disorders in Spanish adolescents: detection of false negatives. European Psychiatry. 2005;20:173–8.

253. Striegel-Moore RH, Dohm F-A, Hook JM, Schreiber GB, Crawford PB, Daniels SR. Night eating syndrome in young adult women: Prevalence and correlates. Int J Eat Disord. 2005;37:200–6.

254. Szumska I, Túry F, Csoboth CT, Réthelyi J, Purebl G, Hajnal Á. The prevalence of eating disorders and weight-control methods among young women: a Hungarian representative study. Eur Eat Disorders Rev. 2005;13:278–84.

255. Wade TD, Bergin JL, Tiggemann M, Bulik CM, Fairburn CG. Prevalence and long-term course of lifetime eating disorders in an adult Australian twin cohort. Australian and New Zealand Journal of Psychiatry. 2006;40:121–8.

256. Bulik CM, Sullivan PF, Tozzi F, Furberg H, Lichtenstein P, Pedersen NL. Prevalence, Heritability, and Prospective Risk Factors for Anorexia Nervosa. Archives of General Psychiatry. 2006;63:305.

257. Wells JE, Browne MAO, Scott KM, McGee MA, Baxter J, Kokaua J, for the New Zealand Mental Health Survey Research Team. Prevalence, interference with life and severity of 12 month DSM-IV disorders in Te Rau Hinengaro: The New Zealand Mental Health Survey. Australian and New Zealand Journal of Psychiatry. 2006;40:845–54.

258. Ackard DM, Fulkerson JA, Neumark-Sztainer D. Prevalence and utility of DSM-IV eating disorder diagnostic criteria among youth. Int J Eat Disord. 2007;40:409–17.

259. Alegria M, Woo M, Cao Z, Torres M, Meng X, Striegel-Moore R. Prevalence and Correlates of Eating Disorders in Latinos in the U.S. Int J Eat Disord. 2007;40:S15–21.

260. Gentile K, Raghavan C, Rajah V, Gates K. It Doesn't Happen Here: Eating Disorders in an Ethnically Diverse Sample of Economically Disadvantaged, Urban College Students. Eating Disorders. 2007;15:405–25.

261. Keski-Rahkonen A, Hoek HW, Susser ES, Linna MS, Sihvola E, Raevuori A, Bulik CM, Kaprio J, Rissanen A. Epidemiology and Course of Anorexia Nervosa in the Community. AJP. 2007;164:1259–65.

262. Machado PPP, Machado BC, Gonçalves S, Hoek HW. The prevalence of eating disorders not otherwise specified. Int J Eat Disord. 2007;40:212–7.

263. Mancilla-Diaz JM, Franco-Paredes K, Vazquez-Arevalo R, Lopez-Aguilar X, Alvarez-Rayon GL, Tellez-Giron MaTO. A two-stage epidemiologic study on prevalence of eating disorders in female university students in Mexico. Eur Eat Disorders Rev. 2007;15:463–70.

264. Sancho C, Arija MV, Asorey O, Canals J. Epidemiology of eating disorders. Eur Child Adolesc Psychiatry. 2007;16:495–504.

265. Taylor JY, Caldwell CH, Baser RE, Faison N, Jackson JS. Prevalence of eating disorders among blacks in the national survey of American life. Int J Eat Disord. 2007;40:S10–4.

266. Zini A, Siani R, Sandri M, Soardo F, Siciliani O. Partial syndromes in eating disorders: A prevalence study on a sample of Italian adolescents. Eat Weight Disord. 2007;12:125–31.

267. Chen H, Jackson T. Prevalence and sociodemographic correlates of eating disorder endorsements among adolescents and young adults from China. European Eating Disorders Review. 2008;16:375–85.

268. Keski-Rahkonen A, Hoek HW, Linna MS, Raevuori A, Sihvola E, Bulik CM, Rissanen A, Kaprio J. Incidence and outcomes of bulimia nervosa: a nationwide population-based study. Psychological Medicine. 2009;39:823–31.

269. Peláez-Fernández MA, Labrador FJ, Raich RM. Comparison of Single- and Double-Stage Designs in the Prevalence Estimation of Eating Disorders in Community Samples. The Spanish Journal of Psychology. 2008;11:542–50.

270. de Freitas SR, Appolinario JC, de Moura Souza A, Sichieri R. Prevalence of binge eating and associated factors in a Brazilian probability sample of midlife women. Int J Eat Disord. 2008;41:471–8.

271. Tholin S, Lindroos A, Tynelius P, Åkerstedt T, Stunkard AJ, Bulik CM, Rasmussen F. Prevalence of Night Eating in Obese and Nonobese Twins. Obesity. 2009;17:1050–5.

272. Thorsteinsdottir G, Ulfarsdottir L. Eating Disorders in College Students in Iceland. The European Journal of Psychiatry. 2008;22:107–15.

273. Zachrisson HD, Vedul-Kjelsås E, Götestam KG, Mykletun A. Time trends in obesity and eating disorders. Int J Eat Disord. 2008;41:673–80.

274. Raevuori A, Hoek HW, Susser E, Kaprio J, Rissanen A, Keski-Rahkonen A. Epidemiology of Anorexia Nervosa in Men: A Nationwide Study of Finnish Twins. PLOS ONE. 2009;4:e4402.

275. Reba-Harrelson L, Holle AV, Hamer RM, Swann R, Reyes ML, Bulik CM. Patterns and prevalence of disordered eating and weight control behaviors in women ages 25–45. Eat Weight Disord. 2009;14:e190–8.

276. Isomaa R, Isomaa A-L, Marttunen M, Kaltiala-Heino R, Björkqvist K. The prevalence, incidence and development of eating disorders in finnish adolescents—a two-step 3-year follow-up Study. Eur Eat Disorders Rev. 2009;17:199–207.

277. Mousa TY, Al-Domi HA, Mashal RH, Jibril MA-K. Eating disturbances among adolescent schoolgirls in Jordan. Appetite. 2010;54:196–201.

278. Nicdao EG, Hong S, Takeuchi DT. Prevalence and correlates of eating disorders among Asian Americans: Results from the national Latino and Asian American study. Int J Eat Disord. 2007;40:S22–6.

279. Stice E, Marti CN, Shaw H, Jaconis M. An 8-Year Longitudinal Study of the Natural History of Threshold, Subthreshold, and Partial Eating Disorders from a Community Sample of Adolescents. J Abnorm Psychol. 2009;118:587–97.

280. Hudson JI, Coit CE, Lalonde JK, Pope HG. By how much will the proposed new DSM-5 criteria increase the prevalence of binge eating disorder? Int J Eat Disord. 2012;45:139–41.

281. Vardar E, Erzengin M. The prevalence of eating disorders (EDs) and comorbid psychiatric disorders in adolescents: a two-stage community-based study. Turk Psikiyatri Derg. 2011;22:205–12.

282. Marques L, Alegria M, Becker AE, Chen C, Fang A, Chosak A, Diniz JB. Comparative prevalence, correlates of impairment, and service utilization for eating disorders across US ethnic groups: Implications for reducing ethnic disparities in health care access for eating disorders. Int J Eat Disord. 2011;44:412–20.

283. Nicoli MG, Junior RDRL. Binge Eating Disorder and body image perception among university students. Eating Behaviors. 2011;12:284–8.

284. Striegel-Moore RH, Rosselli F, Holtzman N, Dierker L, Becker AE, Swaney G. Behavioral symptoms of eating disorders in Native Americans: Results from the add health survey wave III. Int J Eat Disord. 2011;44:561–6.

285. Touchette E, Henegar A, Godart NT, Pryor L, Falissard B, Tremblay RE, Côté SM. Subclinical eating disorders and their comorbidity with mood and anxiety disorders in adolescent girls. Psychiatry Research. 2011;185:185–92.

286. Trace SE, Thornton LM, Root TL, Mazzeo SE, Lichtenstein P, Pedersen NL, Bulik CM. Effects of reducing the frequency and duration criteria for binge eating on lifetime prevalence of bulimia nervosa and binge eating disorder: Implications for DSM-5. Int J Eat Disord. 2012;45:531–6.

287. Semız M, Kavakcı Ö, Yağız A, Yontar G, Kuğu N. [The prevalence of eating disorders and comorbid psychiatric disorders in the Sivas Province]. Turk Psikiyatri Derg. 2013;24:149–57.

288. Garrusi B, Baneshi MR. Eating Disorders and Their Associated Risk Factors among Iranian Population – A Community Based Study. Glob J Health Sci. 2013;5:193–202.

289. Jaite C, Hoffmann F, Glaeske G, Bachmann CJ. Prevalence, comorbidities and outpatient treatment of anorexia and bulimia nervosa in German children and adolescents. Eat Weight Disord. 2013;18:157–65.

290. Kessler RC, Berglund PA, Chiu WT, Deitz AC, Hudson JI, Shahly V, Aguilar-Gaxiola S, Alonso J, Angermeyer MC, Benjet C, et al. The prevalence and correlates of binge eating disorder in the WHO World Mental Health Surveys. Biol Psychiatry. 2013;73:904–14.

291. Le Grange D, Swanson SA, Crow SJ, Merikangas KR. Eating disorder not otherwise specified presentation in the US population. Int J Eat Disord. 2012;45:711–8.

292. Allen KL, Byrne SM, Oddy WH, Crosby RD. Early Onset Binge Eating and Purging Eating Disorders: Course and Outcome in a Population-Based Study of Adolescents. J Abnorm Child Psychol. 2013;41:1083–96.

293. França GVA de, Gigante DP, Olinto MTA. Binge eating in adults: prevalence and association with obesity, poor self-rated health status and body dissatisfaction. Public Health Nutrition. 2014;17:932–8.

294. Machado PPP, Gonçalves S, Hoek HW. DSM-5 reduces the proportion of ednos cases: Evidence from community samples. Int J Eat Disord. 2013;46:60–5.

295. Runfola CD, Allison KC, Hardy KK, Lock J, Peebles R. Prevalence and clinical significance of night eating syndrome in university students. J Adolesc Health. 2014;55:41–8.

296. Stice E, Marti CN, Rohde P. Prevalence, incidence, impairment, and course of the proposed DSM-5 eating disorder diagnoses in an 8-year prospective community study of young women. J Abnorm Psychol. 2013;122:445–57.

297. Taylor JY, Caldwell CH, Baser RE, Matusko N, Faison N, Jackson JS. Classification and Correlates of Eating Disorders among Blacks: Findings from the National Survey of American Life. J Health Care Poor Underserved. 2013;24:289–310.

298. Carta MG, Preti A, Moro MF, Aguglia E, Balestrieri M, Caraci F, Dell'Osso L, Sciascio GD, Drago F, Faravelli C, et al. Eating disorders as a public health issue: Prevalence and attributable

impairment of quality of life in an Italian community sample. International Review of Psychiatry. 2014;26:486–92.

299. Zwaan M de, Müller A, Allison KC, Brähler E, Hilbert A. Prevalence and Correlates of Night Eating in the German General Population. PLOS ONE. 2014;9:e97667.

300. Flament MF, Buchholz A, Henderson K, Obeid N, Maras D, Schubert N, Paterniti S, Goldfield G. Comparative Distribution and Validity of DSM-IV and DSM-5 Diagnoses of Eating Disorders in Adolescents from the Community. Eur Eat Disorders Rev. 2015;23:100–10.

301. Lähteenmäki S, Saarni S, Suokas J, Saarni S, Perälä J, Lönnqvist J, Suvisaari J. Prevalence and correlates of eating disorders among young adults in Finland. Nordic Journal of Psychiatry. 2014;68:196–203.

302. Nakai Y, Nin K, Noma S. Eating disorder symptoms among Japanese female students in 1982, 1992 and 2002. Psychiatry Res. 2014;219:151–6.

303. Ribeiro M, Conceição E, Vaz AR, Machado PPP. The Prevalence of Binge Eating Disorder in a Sample of College Students in the North of Portugal. Eur Eat Disorders Rev. 2014;22:185–90.

304. Smink FRE, van Hoeken D, Oldehinkel AJ, Hoek HW. Prevalence and severity of DSM-5 eating disorders in a community cohort of adolescents. Int J Eat Disord. 2014;47:610–9.

305. Tong J, Miao S, Wang J, Yang F, Lai H, Zhang C, Zhang Y, Hsu LKG. A two-stage epidemiologic study on prevalence of eating disorders in female university students in Wuhan, China. Soc Psychiatry Psychiatr Epidemiol. 2014;49:499–505.

306. Compte EJ, Sepulveda AR, Torrente F. A two-stage epidemiological study of eating disorders and muscle dysmorphia in male university students in Buenos Aires. International Journal of Eating Disorders. 2015;48:1092–101.

307. Munn-Chernoff MA, Keel PK, Klump KL, Grant JD, Bucholz KK, Madden PAF, Heath AC, Duncan AE. Prevalence of and familial influences on purging disorder in a community sample of female twins. Int J Eat Disord. 2015;48:601–6.

308. Hay P, Girosi F, Mond J. Prevalence and sociodemographic correlates of DSM-5 eating disorders in the Australian population. Journal of Eating Disorders. 2015;3:19.

309. Mustelin L, Raevuori A, Hoek HW, Kaprio J, Keski-Rahkonen A. Incidence and weight trajectories of binge eating disorder among young women in the community. Int J Eat Disord. 2015;48:1106–12.

310. Rauof M, Ebrahimi H, Asghari Jafarabadi M, Malek A, Babapour Kheiroddin J. Prevalence of Eating Disorders Among Adolescents in the Northwest of Iran. Iran Red Crescent Med J [Internet]. 2015 [cited 2018 Feb 9];17. Available from: https://www.ncbi.nlm.nih.gov/pmc/articles/PMC4640058/

311. Rojo-Moreno L, Arribas P, Plumed J, Gimeno N, García-Blanco A, Vaz-Leal F, Vila ML, Livianos L. Prevalence and comorbidity of eating disorders among a community sample of adolescents: 2-year follow-up. Psychiatry Research. 2015;227:52–7.

312. Solmi F, Hotopf M, Hatch SL, Treasure J, Micali N. Eating disorders in a multi-ethnic inner-city UK sample: prevalence, comorbidity and service use. Soc Psychiatry Psychiatr Epidemiol. 2016;51:369–81.

313. Mustelin L, Lehtokari V-L, Keski-Rahkonen A. Other specified and unspecified feeding or eating disorders among women in the community. Int J Eat Disord. 2016;49:1010–7.

314. Cossrow N, Pawaskar M, Witt EA, Ming EE, Victor TW, Herman BK, Wadden TA, Erder MH. Estimating the Prevalence of Binge Eating Disorder in a Community Sample From the United States: Comparing DSM-IV-TR and DSM-5 Criteria. J Clin Psychiatry. 2016;77:e968-74.

315. Garrusi B, Baneshi MR, Pakgohar M. Eating Disorders among Iranian Male Adolescents. Iranian Journal of Psychiatry and Behavioral Sciences [Internet]. 2016 [cited 2018 Feb 8];10. Available from: http://ijpsychiatrybs.com/en/articles/5352.html

316. Hammerle F, Huss M, Ernst V, Bürger A. Thinking dimensional: prevalence of DSM-5 early adolescent full syndrome, partial and subthreshold eating disorders in a cross-sectional survey in German schools. BMJ Open. 2016;6:e010843.

317. Mohler-Kuo M, Schnyder U, Dermota P, Wei W, Milos G. The prevalence, correlates, and help-seeking of eating disorders in Switzerland. Psychological Medicine. 2016;46:2749–58.

318. Mustelin L, Silén Y, Raevuori A, Hoek HW, Kaprio J, Keski-Rahkonen A. The DSM-5 diagnostic criteria for anorexia nervosa may change its population prevalence and prognostic value. J Psychiatr Res. 2016;77:85–91.

319. Duncan AE, Ziobrowski HN, Nicol G. The Prevalence of Past 12-Month and Lifetime DSM-IV Eating Disorders by BMI Category in US Men and Women. European Eating Disorders Review. 2017;25:165–71.

320. Micali N, Martini MG, Thomas JJ, Eddy KT, Kothari R, Russell E, Bulik CM, Treasure J. Lifetime and 12-month prevalence of eating disorders amongst women in mid-life: a population-based study of diagnoses and risk factors. BMC Medicine. 2017;15:12.

321. Dakanalis A, Riva G, Serino S, Colmegna F, Clerici M. Classifying Adults with Binge Eating Disorder Based on Severity Levels. Eur Eat Disord Rev. 2017;25:268–74.

322. Ernst V, Bürger A, Hammerle F. Prevalence and severity of eating disorders: A comparison of DSM-IV and DSM-5 among German adolescents. Int J Eat Disord. 2017;50:1255–63.

323. He J, Huang F, Yan J, Wu W, Cai Z, Fan X. Prevalence, demographic correlates, and association with psychological distress of night eating syndrome among Chinese college students. Psychol Health Med. 2018;23:578–84.

324. Udo T, Grilo CM. Prevalence and Correlates of DSM-5-Defined Eating Disorders in a Nationally Representative Sample of U.S. Adults. Biol Psychiatry. 2018;

325. Jones JM, Bennett S, Olmsted MP, Lawson ML, Rodin G. Disordered eating attitudes and behaviours in teenaged girls: a school-based study. CMAJ. 2001;165:547–52.

326. Hoerr SL, Bokram R, Lugo B, Bivins T, Keast DR. Risk for disordered eating relates to both gender and ethnicity for college students. J Am Coll Nutr. 2002;21:307–14.

327. Tam CK, Ng CF, Yu CM, Young BW. Disordered eating attitudes and behaviours among adolescents in Hong Kong: Prevalence and correlates. Journal of Paediatrics and Child Health. 2007;43:811–7.

328. Austin SB, Ziyadeh NJ, Forman S, Prokop LA, Keliher A, Jacobs D. Screening high school students for eating disorders: results of a national initiative. Prev Chronic Dis. 2008;5:A114.

329. Hay PJ, Mond J, Buttner P, Darby A. Eating Disorder Behaviors Are Increasing: Findings from Two Sequential Community Surveys in South Australia. PLOS ONE. 2008;3:e1541.

330. Herpertz-Dahlmann B, Wille N, Hölling H, Vloet TD, Ravens-Sieberer U, Group the B study. Disordered eating behaviour and attitudes, associated psychopathology and health-related quality of life: results of the BELLA study. Eur Child Adolesc Psychiatry. 2008;17:82–91.

331. Hadjigeorgiou C, Tornaritis M, Savva S, Solea A, Kafatos A. Secular trends in eating attitudes and behaviours in children and adolescents aged 10–18 years in Cyprus: A 6-year follow-up, school-based study. Public Health. 2012;126:690–4.

332. Mak K-K, Lai C-M. The risks of disordered eating in Hong Kong adolescents. Eating Weight Disord. 2011;16:e289–92.

333. Eisenberg D, MD NEK. Eating Disorder Symptoms Among College Students: Prevalence, Persistence, Correlates, and Treatment-Seeking. Journal of American College Health. 2011;59:700–7.

334. Liao Y, Liu T, Cheng Y, Wang J, Deng Y, Hao W, Chen X, Xu Y, Wang X, Tang J. Changes in eating attitudes, eating disorders and body weight in Chinese medical university students. Int J Soc Psychiatry. 2013;59:578–85.

335. McBride O, McManus S, Thompson J, Palmer RL, Brugha T. Profiling disordered eating patterns and body mass index (BMI) in the English general population. Soc Psychiatry Psychiatr Epidemiol. 2013;48:783–93.

336. Aoun A, Garcia FD, Mounzer C, Hlais S, Grigioni S, Honein K, Déchelotte P. War stress may be another risk factor for eating disorders in civilians: a study in Lebanese University Students. General Hospital Psychiatry. 2013;35:393–7.

337. Ferreira JE de S, Souza PRB de, Costa RS da, Sichieri R, Veiga GV da. Disordered eating behaviors in adolescents and adults living in the same household in metropolitan area of Rio de Janeiro, Brazil. Psychiatry Research. 2013;210:612–7.

338. Lee H-J, Park S, Kim C, Choi D, Lee JS, Oh SM, Cho E, Park HK, Kwon K, Oh SW. The Association between Disturbed Eating Behavior and Socioeconomic Status: The Online Korean Adolescent Panel Survey (OnKAPS). PLOS ONE. 2013;8:e57880.

339. Tavolacci MP, Ladner J, Grigioni S, Richard L, Villet H, Dechelotte P. Prevalence and association of perceived stress, substance use and behavioral addictions: a cross-sectional study among university students in France, 2009–2011. BMC Public Health. 2013;13:724.

340. Mitchison D, Hay P, Slewa-Younan S, Mond J. The changing demographic profile of eating disorder behaviors in the community. BMC Public Health. 2014;14:943.

341. Watson HJ, Hamer RM, Thornton LM, Peat CM, Kleiman SC, Du S, Wang H, Bulik CM. Prevalence of Screening-Detected Eating Disorders in Chinese Females and Exploratory Associations with Dietary Practices. Eur Eat Disorders Rev. 2015;23:68–76.

342. Cheah WL, Hazmi H, Chang CT. Disordered eating and body image issues and their associated factors among adolescents in urban secondary schools in Sarawak, Malaysia. International Journal of Adolescent Medicine and Health [Internet]. 2015 [cited 2018 Feb 8];29. Available from: https://www.degruyter.com/view/j/ijamh.2017.29.issue-2/ijamh-2015-0044/ijamh-2015-0044.xml

343. Eik-Nes T, Romild U, Guzey I, Holmen T, Micali N, Bjørnelv S. Women's weight and disordered eating in a large Norwegian community sample: the Nord-Trøndelag Health Study (HUNT). BMJ Open. 2015;5:e008125.

344. Aoun A, Azzam J, Jabbour FE, Hlais S, Daham D, Amm CE, Honein K, Déchelotte P. Validation of the Arabic version of the SCOFF questionnaire for the screening of eating disorders. East Mediterr Health J. 2015;21:326–31.

345. Zeiler M, Waldherr K, Philipp J, Nitsch M, Dür W, Karwautz A, Wagner G. Prevalence of Eating Disorder Risk and Associations with Health-related Quality of Life: Results from a Large School-based Population Screening. Eur Eat Disord Rev. 2016;24:9–18.

346. Tavolacci MP, Grigioni S, Richard L, Meyrignac G, Déchelotte P, Ladner J. Eating Disorders and Associated Health Risks Among University Students. J Nutr Educ Behav. 2015;47:412-420.e1.

347. Querol SE, Alvira JMF, Graffe MIM, Rebato EN, Sánchez AM, Aznar LAM. Nutrient intake in Spanish adolescents SCOFF high-scorers: the AVENA study. Eat Weight Disord. 2016;21:589–96.

348. Feng T, Abebe DS. Eating behaviour disorders among adolescents in a middle school in Dongfanghong, China. Journal of Eating Disorders. 2017;5:47.

349. Abd El-Azeem Taha AA, Abu-Zaid HA, El-Sayed Desouky D. Eating Disorders Among Female Students of Taif University, Saudi Arabia. Arch Iran Med. 2018;21:111–7.

350. Sanlier N, Navruz Varli S, Macit MS, Mortas H, Tatar T. Evaluation of disordered eating tendencies in young adults. Eat Weight Disord. 2017;22:623–31.

351. Yu Z, Indelicato NA, Fuglestad P, Tan M, Bane L, Stice C. Sex differences in disordered eating and food addiction among college students. Appetite. 2018;

352. Leung SF, Lee KL, Lee SM, Leung SC, Hung WS, Lee WL, Leung YY, Li MW, Tse TK, Wong HK, et al. Psychometric properties of the SCOFF questionnaire (Chinese version) for screening eating disorders in Hong Kong secondary school students: a cross-sectional study. Int J Nurs Stud. 2009;46:239–47.

353. Mond JM, Myers TC, Crosby RD, Hay PJ, Rodgers B, Morgan JF, Hubert Lacey J, Mitchell JE. Screening for eating disorders in primary care: EDE-Q versus SCOFF. Behaviour Research and Therapy. 2008;46:612–22.

354. Siervo M, Boschi V, Papa A, Bellini O, Falconi C. Application of the SCOFF, Eating Attitude Test 26 (EAT 26) and Eating Inventory (TFEQ) questionnaires in young women seeking diet-therapy. Eat Weight Disord. 2005;10:76–82.

355. Ambrosini PJ, Metz C, Prabucki K, Lee J-C. Videotape Reliability of the Third Revised Edition of the K-SADS. Journal of the American Academy of Child & Adolescent Psychiatry. 1989;28:723–8.

356. Edelbrock C, Costello AJ. Structured psychiatric interviews for children. 1988;

357. Chambers WJ. The Assessment of Affective Disorders in Children and Adolescents by Semistructured Interview: Test-Retest Reliability of the Schedule for Affective Disorders and Schizophrenia for School-Age Children, Present Episode Version. Archives of General Psychiatry. 1985;42:696.

358. Openshaw C, Waller G. Psychometric properties of the Stirling Eating Disorder Scales with bulimia nervosa patients. Eating Behaviors. 2005;6:165–8.

359. Campbell M, Lawrence B, Serpell L, Lask B, Neiderman M. Validating the Stirling Eating Disorders Scales (SEDS) in an adolescent population. Eating Behaviors. 2002;3:285–93.

360. Maffei C, Fossati A, Agostoni I, Barraco A, Bagnato M, Deborah D, Namia C, Novella L, Petrachi M. Interrater Reliability and Internal Consistency of the Structured Clinical Interview for DSM-IV Axis II Personality Disorders (SCID-II), Version 2.0. Journal of Personality Disorders. 1997;11:279–84.

361. Brunault P, Gaillard P, Ballon N, Couet C, Isnard P, Cook S, Delbachian I, Réveillère C, Courtois R. Validation de la version française de la Binge Eating Scale : étude de sa structure factorielle, de sa consistance interne et de sa validité de construit en population clinique et non clinique. L'Encéphale. 2016;42:426–33.

362. Robert SA, Rohana AG, Suehazlyn Z, Maniam T, Azhar SS, Azmi KN. The validation of the malay version of binge eating scale: a comparison with the structured clinical interview for the DSM-IV. Journal of Eating Disorders. 2013;1:28.

363. Grupski AE, Hood MM, Hall BJ, Azarbad L, Fitzpatrick SL, Corsica JA. Examining the Binge Eating Scale in screening for binge eating disorder in bariatric surgery candidates. Obes Surg. 2013;23:1–6.

364. Tseng M-CM, Fang D, Lee M-B. Comparative validity of the chinese versions of the bulimic inventory test edinburgh and eating attitudes test for DSM-IV eating disorders among high school dance and nondance students in taiwan. Int J Eat Disord. 2014;47:105–11.

365. Orlandi E, Mannucci E, Cuzzolaro M, Psychometrics S-SG on. Bulimic Investigatory Test, Edinburgh (BITE). A validation study of the Italian version. Eat Weight Disord. 2005;10:e14–20.

366. Yang H-J, Soong W-T, Kuo P-H, Chang H-L, Chen WJ. Using the CES-D in a two-phase survey for depressive disorders among nonreferred adolescents in Taipei: a stratum-specific likelihood ratio analysis. Journal of Affective Disorders. 2004;82:419–30.

367. Gleaves DH, Pearson CA, Ambwani S, Morey LC. Measuring eating disorder attitudes and behaviors: a reliability generalization study. Journal of Eating Disorders. 2014;2:6.

368. Tinakon W, Nahathai W. A Comparison of Reliability and Construct Validity between the Original and Revised Versions of the Rosenberg Self-Esteem Scale. Psychiatry Investigation. 2012;9:54–8.

369. Rivas T, Bersabé R, Jiménez M, Berrocal C. The Eating Attitudes Test (EAT-26): Reliability and Validity in Spanish Female Samples. The Spanish Journal of Psychology. 2010;13:1044–56.

370. Dotti A, Lazzari R. Validation and reliability of the Italian EAT-26. Eat Weight Disord. 1998;3:188–94.

371. Tomioka M, Shimura M, Hidaka M, Kubo C. The reliability and validity of a Japanese version of symptom checklist 90 revised. BioPsychoSocial Medicine. 2008;2:19.

372. Jensen HH, Mortensen EL, Lotz M. Scl-90-R symptom profiles and outcome of short-term psychodynamic group therapy. ISRN Psychiatry. 2013;2013:540134.

373. Gigantesco A, Morosini P. Development, reliability and factor analysis of a self-administered questionnaire which originates from the World Health Organization's Composite International Diagnostic Interview – Short Form (CIDI-SF) for assessing mental disorders. Clinical Practice and Epidemiology in Mental Health. 2008;4:8.

374. Peterson CB, Crosby RD, Wonderlich SA, Joiner T, Crow SJ, Mitchell JE, Bardone-Cone AM, Klein M, le Grange D. Psychometric properties of the eating disorder examination-questionnaire: Factor structure and internal consistency. International Journal of Eating Disorders. 2007;40:386–9.

375. Luce KH, Crowther JH. The reliability of the eating disorder examination—Self-report questionnaire version (EDE-Q). Int J Eat Disord. 1999;25:349–51.

376. Stice E, Telch CF, Rizvi SL. Development and validation of the Eating Disorder Diagnostic Scale: a brief self-report measure of anorexia, bulimia, and binge-eating disorder. Psychol Assess. 2000;12:123–31.

377. Torstveit MK, Rosenvinge JH, Sundgot-Borgen J. Prevalence of eating disorders and the predictive power of risk models in female elite athletes: a controlled study. Scand J Med Sci Sports. 2008;18:108–18.

378. Schoemaker C, van Strien T, van der Staak C. Validation of the eating disorders inventory in a nonclinical population using transformed and untransformed responses. Int J Eat Disord. 1994;15:387–93.

379. Gapin JI, Petruzzello SJ. Athletic identity and disordered eating in obligatory and non-obligatory runners. Journal of Sports Sciences. 2011;29:1001–10.

380. Fichter MM, Elton M, Engel K, Meyer A-E, Mall H, Poustka F. Structured interview for anorexia and bulimia nervosa (SIAB): Development of a new instrument for the assessment of eating disorders. Int J Eat Disord. 1991;10:571–92.

381. Park JH, Ko HJ, Kim JB, Choi SY, Cho HC, Lee SK. Reliability and validity of the cognitive impairment diagnosing instrument (CIDI) in the elderly. J Korean Med Sci. 1995;10:287–93.

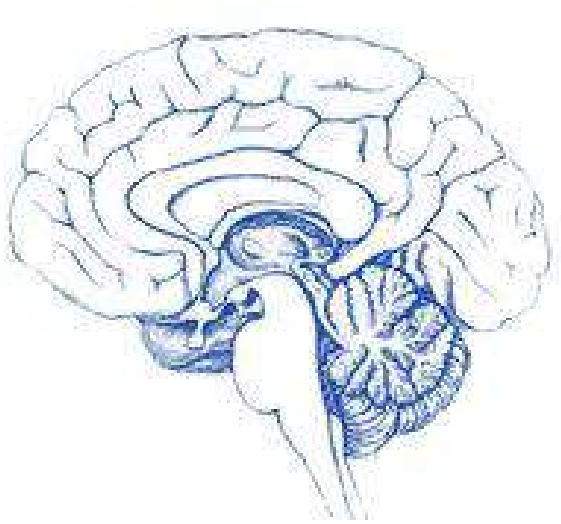
382. Gelaye B, Williams MA, Lemma S, Deyessa N, Bahretibeb Y, Shibre T, Wondimagegn D, Lemenih A, Fann JR, Stoep AV, et al. Diagnostic Validity of the Composite International Diagnostic Interview (CIDI) Depression Module in an East African Population. Int J Psychiatry Med. 2013;46:387–405.

383. H. Thelen M, Mintz L, Vander Wal J. The Bulimia Test - Revised: Validdation with DSM-IV criteria for Bulimia nervosa. Psychological Assessment. 1996;8:219–21.

384. Allison KC, Lundgren JD, O'Reardon JP, Martino NS, Sarwer DB, Wadden TA, Crosby RD, Engel SG, Stunkard AJ. The Night Eating Questionnaire (NEQ): Psychometric properties of a measure of severity of the Night Eating Syndrome. Eating Behaviors. 2008;9:62–72.

385. Clinton D, Norring C. The rating of anorexia and bulimia (RAB) interview: development and preliminary validation. Eur Eat Disorders Rev. 1999;7:362–71.

386. Nevonen L, Broberg AG, Clinton D, Norring C. A measure for the assessment of eating disorders: reliability and validity studies of the Rating of Anorexia and Bulimia interview - revised version (RAB-R). Scand J Psychol. 2003;44:303–10.



ANNEXES

ANNEXES 1-5 : Outils mis en place pour la cohorte EDILS :

Annexe 1 : Faciliter le suivi du diagnostic : Outils mis à disposition du médecin pour chaque dossier des patients inclus dans EDILS.

EDILS- Diagnostic DSM V- Juin 2016

Merci de ~~compléter~~ à chaque visite du patient inclus dans EDILS et laisser la fiche dans le dossier

Médecin : Numéro EDILS…… Nom …… Prénom…… Taille……

	Date	Poids (kg)	Restriction alimentaire (1)	Anorexie Typique (2)			Anorexie Atypique (3)	Boulimie Typique (4)	Boulimie Atypique (5)	Manœuvre de purge (6)	Hyperphagie Boulimique (7)	Hyperphagie Boulimique Atypique (8)	Night Eating Syndrome(9)	Mérycisme (10)	Autres (11)	Rémission Partielle/ Totale	
				Type		Sévérité		Sévérité			Sévérité						
M0				R	M	1 2 3 4		1 2 3 4			1 2 3 4					P	T
M3				R	M	1 2 3 4		1 2 3 4			1 2 3 4					P	T
M6				R	M	1 2 3 4		1 2 3 4			1 2 3 4					P	T
M9				R	M	1 2 3 4		1 2 3 4			1 2 3 4					P	T
M12				R	M	1 2 3 4		1 2 3 4			1 2 3 4					P	T
M18				R	M	1 2 3 4		1 2 3 4			1 2 3 4					P	T
M24				R	M	1 2 3 4		1 2 3 4			1 2 3 4					P	T
M30				R	M	1 2 3 4		1 2 3 4			1 2 3 4					P	T
M36				R	M	1 2 3 4		1 2 3 4			1 2 3 4					P	T

Note : Diagnostic à cocher sauf en cas de grade de sévérité où celui-ci sera à entourer.

1-Restriction alimentaire :
Perte de poids significative
ET/OU Carence nutritionnelle significative
ET/OU Dépendance à une nutrition entérale ou des compléments alimentaires
ET/OU Interférence nette avec le fonctionnement psychosocial.
La restriction ne s'explique pas par un manque de nourriture à disposition ou à des pratiques culturelle.

2-Anorexie mentale Typique :
Réduction des apports énergétiques en dessous des besoins, aboutissant à un IMC < 18,5
Peur intense de devenir gros, ou comportement persistent qui interfère avec la prise de poids.
Trouble de la perception du poids ou de l'image du corps, influence exagérée du poids sur l'estime de soi, ou absence de reconnaissance de la sévérité du problème pondéral.

1- *Type restrictif* : Au cours des 3 derniers mois, l'individu n'a pas eu de crises récurrentes de frénésie alimentaire ou de comportement de purge ➔ la perte de poids se fait principalement par un régime amaigrissant, le jeûne, et / ou l'exercice excessif.
2- *Type mixte* : Au cours des trois derniers mois, la personne a eu des crises récurrentes d'hyperphagie boulimique ou des comportements de purge.

Sévérité : 1=Faible: BMI>17 ; 2=Modérée: BMI=16-16.99 ; 3=Sévère: BMI=15-15.99 ; 4= Extrême: BMI < 15

3-Anorexie Atypique : Tous les critères de l'anorexie nerveuse, sauf la perte de poids significative (BMI > 18.5)

4-Boulimie Mentale Typique :

1- Sentiment de manque de contrôle sur l'alimentation pendant épisodes de binge eating
2- Tachyphagie > 1 fois par semaine
3- Comportements compensateurs inappropriés récurrents afin de prévenir d'un gain de poids (vomissement, laxatif, diurétiques…) > 1 fois par semaine
4- Estime de soi exagérément influencée par le poids ou la forme du corps

Sévérité : 1= Faible : 1-3 épisodes de comportements compensateurs par semaine ; 2=Modérée : 4-7 épisodes ; 2=Modérée : 4-7 épisodes ; 3=Sévère : 8-13 épisodes ; 4=Extrême : 14 épisodes

5-Boulimie Atypique:Tous les critères de la boulimie sauf que les épisodes de binge eating et les comportements compensateurs sont moins fréquents: moins d'une fois par semaine et/ou moins de 3 mois.

6-Manœuvre de purge :
Comportements de purge récurrents pour influence le poids ou la forme du corps mais en l'absence de comportements de binge eating

7-Hyperphagie Boulimique :
Tachyphagie
Sentiment de manque de contrôle sur l'alimentation pendant épisodes de binge eating
Consommation d'aliment jusqu'au mal-être/ Sentiment de gêne/dégout
Episodes de binge-eating au moins 1 fois par semaine pendant 3 mois
Frénésie alimentaire non associée à des comportements compensateurs
Sévérité : 1= Faible : 1-3 épisodes de binge eating par semaine ; 2=Modérée : 4-7 épisodes ; 3=Sévère : 8-13 épisodes ; 4=Extrême : 14 épisodes

8-Hyperphagie Boulimique Atypique : Tous les critères de l'hyperphagie boulimique sauf que les épisodes de binge eating sont moins d'une fois par semaine et/ou moins de 3 mois.

9-Night Eating Disorder : Alimentation le soir après le repas ou la nuit

10-Mérycisme : Régurgitations répétées de nourriture pendant une période d'au moins 1 mois (remâchée, re-ingérée, ou crachée)
11-Autres : Autres troubles du comportement alimentaire ne correspondant pas aux autres

Annexe 2 : Faciliter les inclusions dans l'étude

2a. Mise en place d'un rappel

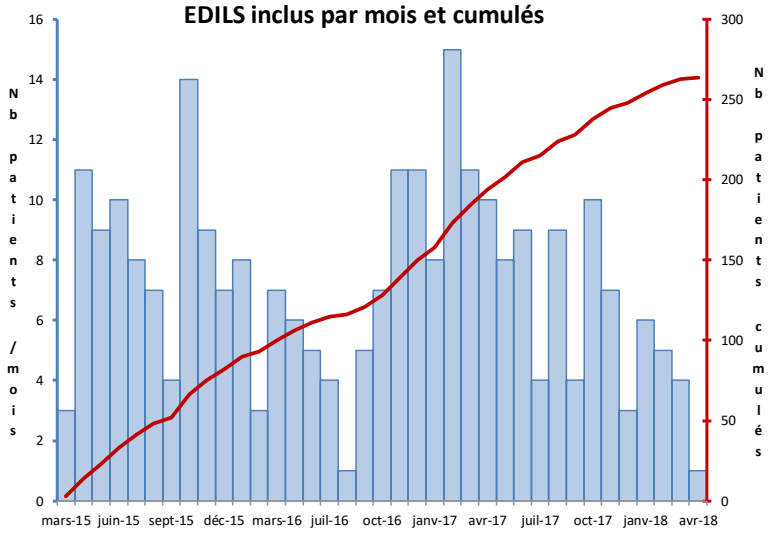
Dossier EDILS

- Si TCA, proposer l'étude au patient

Laisser le dossier EDILS dans le dossier patient sauf si vous le donnez directement au patient

Inclus :	**Incluables** :	**Non inclus :**
- Infos données aux patients - Signature consentements	- Le patient correspond aux critères EDILS **mais** kit non donné ou consentements non signés	**RAISONS : …..**

Etiquette insérée dans les dossiers de tous les patients venant pour la première fois dans le service de Nutrition et possiblement avec un TCA afin de faciliter l'inclusion et la traçabilité des patients.



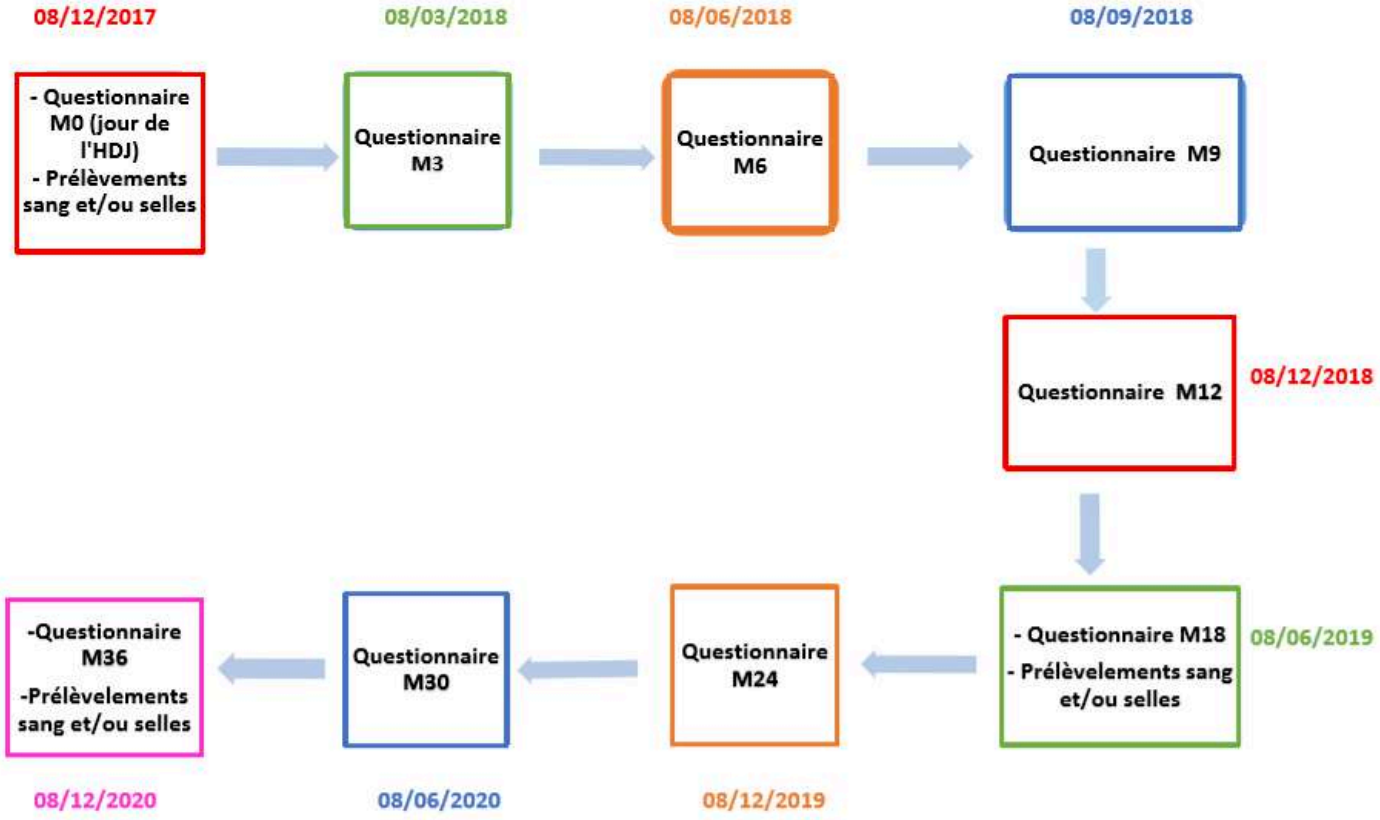
⇨ **Après mise en place des outils : + 18% d'inclusion**

Annexe 3 : Améliorer la compliance du patient à l'étude

3a. Calendrier prévisionnel fourni aux patients inclus

Nom: **Date:**

Calendrier prévisionnel EDILS



En cas de questions sur l'étude, n'hésitez pas à nous contacter au: 0608439992

3b. Récapitulatif des tests standardisés du premier questionnaire

Date du Mo: **Date du jour:**

Principaux résultats du premier questionnaire de

Test	Interprétation	Patient
Sentiment d'être malade:	Oui Non	
EDI 2 : description multi-dimensionnelle de la psychopathologie	Moyenne chez les volontaires sains pour chaque domaine :	
	Recherche de la minceur :**2,8**	/21
	Boulimie : **0,3**	/21
	Insatisfaction par rapport à son corps : **8,8**	/27
	Inefficacité : **2,1**	/30
	Perfectionnisme : **2,6**	/18
	Confiance interpersonnelle : **1,9**	/21
	Conscience intéroceptive) : **1,6**	/30
	Peur de la maturité: **3**	/24
	Ascétisme: **2,3**	/24
	Contrôle de pulsions: **1,9**	/33
	Insécurité sociale: **2,1**	/24
Score SF-36 : Détermine la qualité de vie	Moyenne chez les volontaires sains pour chaque domaine :	/100
	Activité physique (PF) : **84**	
	Limitations dues à l'état physique (RP) : **81**	
	Douleurs Physiques (BP) : **73**	
	Santé perçue (GH) : **69**	
	Vie et relation avec les autres (SF) : **81**	
	Santé psychique (MH) : **68**	
	Limitations dues à l'état psychique (RE) : **82**	
	Vitalité (VT): **60**	
	Rmq: Plus le score est élevé, meilleur est la "qualité de vie (échelle de 0 à 100)"	
Test AUDIT : détermine le risque lié à la consommation d'alcool	Score > ou = 5 : consommation à risque	
	Score > ou = 8 : usage nocif (7 chez la femme)	
	Score > ou = 12 : alcoolo dépendance probable (11 chez la femme	
Test d'ORMAN : détermine le risque d'addiction à internet	De 0 à 3 réponses positives : petite tendance à devenir addictif à Internet.	
	Entre 4 à 6 réponses positives : chance de développer cette conduite addictive.	
	Entre 7 à 9 réponses positives : forte tendance à devenir dépendant.	
Consommation de cannabis au cours des 30 derniers jours (en nombre de fois)	< 5 fois : consommation faible	
	Entre 6 et 20 fois : consommation modérée	
	> 20 fois: consommation forte	

Ce récapitulatif permet au patient d'avoir un retour personnalisé sur son questionnaire et ainsi de trouver un avantage supplémentaire à participer à l'étude.

3c. Newsletters

La mise en place de Newsletters tous les 6 mois a été instaurée afin de favoriser le contact avec la patient et l'impliquer d'avantage dans l'étude EDILS.

EDILS

CHU Hôpitaux de Rouen

Madame, Monsieur,

Nous vous remercions de participer à l'étude EDILS dirigée par le Pr P. Déchelotte, en collaboration avec le docteur MP Tavolacci et le centre d'investigation.

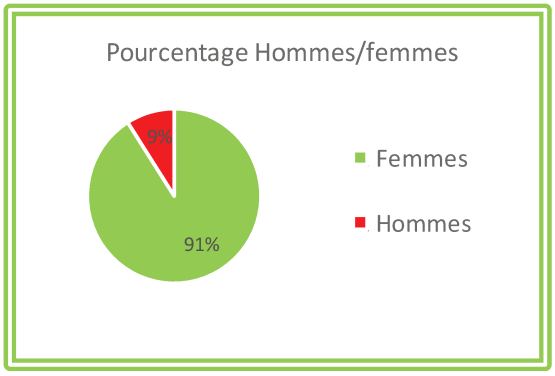
Cette étude permettra d'évaluer les déterminants et l'évolution des troubles du comportement alimentaire.

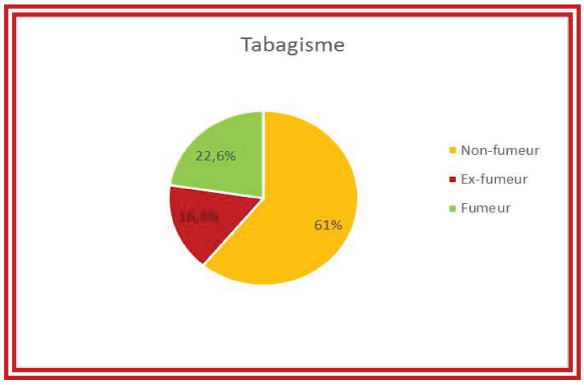
Nous avons conscience que les questionnaires peuvent vous paraître longs et complexes, c'est pourquoi nous vous remercions particulièrement du soin que vous apportez et que vous apporterez à leur bon remplissage.

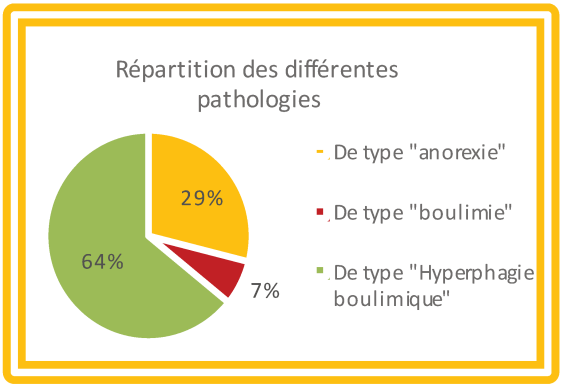
Nous comptons également sur vous pour le suivi des prélèvements de sang et/ou de selles, qui sont essentiels aux conclusions de l'étude.

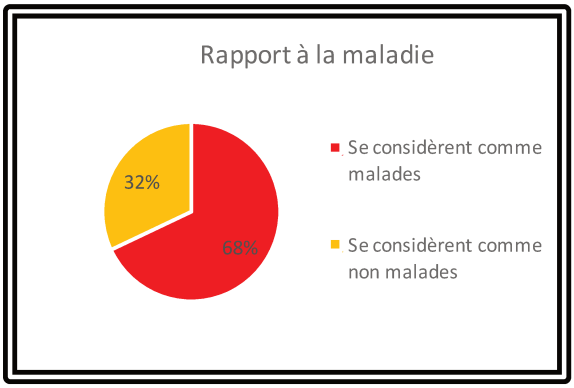
Votre contribution porte ces fruits et l'étude progresse de jours en jours. Nous souhaitons partager ces avancées avec vous ; ainsi vous trouverez ci-joint quelques informations sur l'avancement de l'étude.

<u>En Septembre 2016 :</u> Plus de **160 patients** inclus dans l'étude avec pour moyenne d'âge **36 ans**









<u>NOUVEAUTES :</u>

- Mise en place d'un **numéro de téléphone consacré à l'étude EDILS** : si vous avez la moindre question concernant l'étude n'hésitez pas à nous joindre au **06.08.43.99.92,** ou par email : edils@chu-rouen.fr ; Pour toutes autres questions (prise de rendez-vous) veuillez contacter le 02.32.88.56.70
- Mise en place de newsletters régulières (communiquées par mail ou courrier) pour vous permettre de suivre l'avancée de l'étude

3d. Contact téléphonique

⇨ Mise en place d'un numéro de téléphone consacré à l'EDILS afin de répondre au mieux aux questions des inclus.

⇨ Mise en place d'un rappel téléphonique :
- 2 semaines avant l'envoi des questionnaires afin de les prévenir
- 2 rappels téléphoniques si les patients n'ont pas complété le questionnaire

	M3	M6	M9	M12	M18	M24
Augmentation du taux de réponse selon le questionnaire	15,95%	12,87%	22,44%	24,38%	29,45%	11,73%

Tableau récapitulant l'augmentation des taux de réponse entre Mars 2016 et Aout 2019. Les données M30 et M36 ne sont pas représentées car peu ou pas de données.

Annexe 4 : Standardisation du recueil de selles

4a. Mise en place d'une notice de recueil de selles

Notice
d'utilisation du kit de recueil de selles

Afin de faciliter votre recueil de selles, nous mettons à votre disposition un kit constitué de :

- 2 flacons à bouchon rouge avec une spatule intégrée
- Un papier de recueil de selles (Daklapack France, ref : 483242)
- Une notice d'utilisation

Conseil : Lire l'ensemble de la procédure avant d'effectuer le recueil.

Remarques : Idéalement le recueil doit être réalisé le matin sinon la veille de votre venue au CHU et placé au **réfrigérateur**.

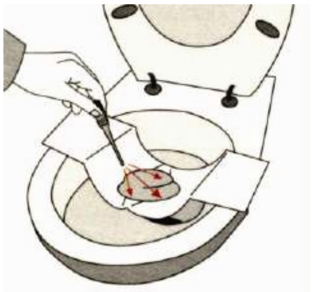
1- Faire pipi avant d'effectuer le recueil

2- Sortir le papier de recueil de selles et le **coller sur la lunette des toilettes** à l'aide des 3 autocollants (la partie avec des petits trous se situe à l'avant du siège)

3- Faire à l'aide de papier toilette un léger creux dans le papier de recueil de selles (éviter au maximum le contact du papier de recueil avec vos doigts)

4- Effectuer le recueil de selles.

5- Ouvrir le flacon. Réaliser en une seule fois le prélèvement de selles (l'équivalent d'une noisette) à l'aide de la spatule intégrée au bouchon rouge et replacer la spatule dans le flacon.



6- Revisser correctement le bouchon en place.

7- Répéter la même action avec le 2ème flacon.

8- Détacher le papier de la cuvette et le laisser tomber au fond des toilettes.

9- Attendre (environ 30 secondes) que le papier soit un peu ramolli et tirer la chasse d'eau (papier biodégradable).

4b. Ajout d'une étiquette sur flacon de recueil de selles

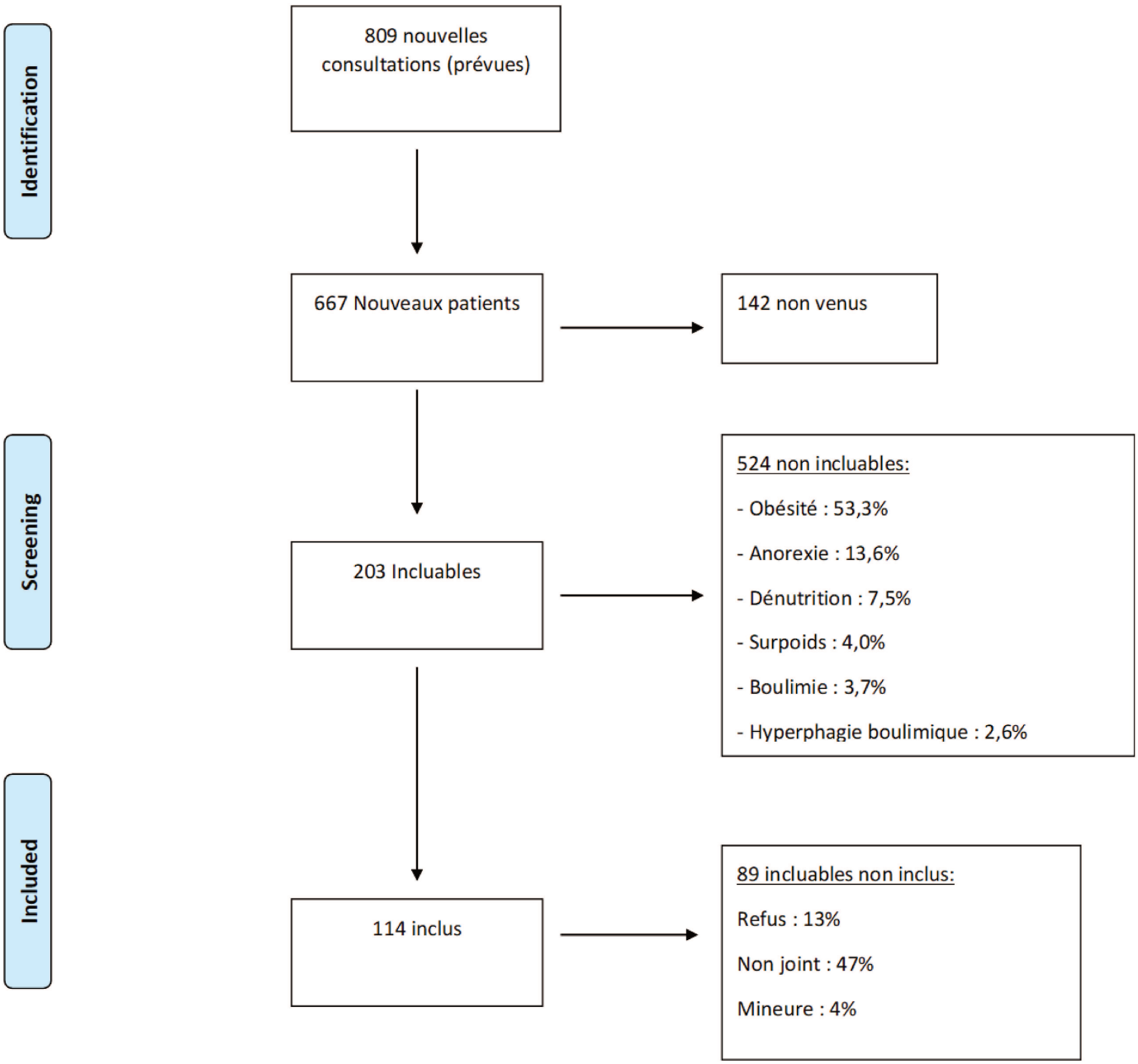
Date :

Heure du recueil :

Durée(h) depuis le précédent repas :

Durée depuis les précédentes selles :

Annexe 5 : Flowchart représentant 1 an d'inclusion dans la service Nutrition/ étude EDILS



ANNEXE 6: Autres articles associés

6a: Correlation between BMI and TLR4 and Ob-R expression on monocytes in patients with eating disorders.

Liliana Belmonte[1,2,3,4], Marie Pierre Tavolacci[1,2,4], Marie Galmiche[1,2,5], Najate Achamrah[1,2,3], Agnès Rimbert[3], Julie Delay[3], Christine Bole-Feysot[1,2] , Charlène Guérin[1,2] , Sébastien Grigioni[3], Vanessa Folope[3], [2]André Petit[3], Moise Coeffier[1,2,3], Pierre Déchelotte[1,2,3].

[1]Normandie Univ, URN, INSERM UMR 1073, Rouen, France ; [2] Institut de Recherche et d'Innovation Biomédicale (IRIB), Rouen, France ; [3]Département de Nutrition, CHU de Rouen, France ; [4]CIC-CRB 1404 - CHU de Rouen, France; [5]Société TargEDys, Rouen, France

Rationale: Eating disorders like Anorexia Nervosa, Bulimia and Binge Eating have been associated with low-grade inflammation. TLRs and Ob-R activation on monocytes is known to contribute to the regulation of inflammatory mediators, however, there is a paucity of data examining its potential involvement in eating disorders. We thus explored TLR2, TLR4 and Ob-R expression on monocytes in a cohort of patients with disturbed eating behavior.

Methods: Eighty seven patients fulfilling the DSM-V criteria were included. Patients were classified into 5 groups according to baseline BMI: ***<18,5***, n=16; ***18,5-24,9***, n=10; ***25-34,9***, n=16; ***35-39,9***, n=25 et ***≥40***, n=20. Peripheral blood was collected into EDTA tubes. TLR2, TLR4 and Ob-R expression were assessed by flow cytometry. Antibodies against CD14 and CD11b were used to identify peripheral monocytes. Flow cytometry analysis is expressed as MIF (mean fluorescence intensity). The results (mean ± standard error mean) were compared by ANOVA and the correlations were analyzed by the tests of Spearman or Pearson, as appropriate.

Results: TLR4 surface expression in monocytes was significantly different between the 5 groups BMI (*$p=0,008$). In particular, TLR4 was higher in monocytes from patients with BMI<18.5 than in patients with BMI>40 (36.9±8 vs 14.9±2, $p<0.05$). Additionally, a negative correlation was observed between TLR4 expression and BMI (*$p=0.0015$). By contrast, TLR2 expression in peripheral monocytes was not different between groups ($p>0.05$). Finally, Ob-R was also differentially expressed in monocytes of patients according to their BMI. Specifically, Ob-R expression was greater in BMI<18.5 than in BMI>40 (49.6±16 vs 13.6±1.7, $p<0.05$).

Conclusions : These results show a differential expression of two receptors of inflammation, TLR4 and Ob-R, at the cell surface of monocytes according to BMI. Additional studies are necessary to determine both the molecular mechanisms responsible for divergent expression and the role of these inflammatory receptors in the regulation of eating disorders

6b. . Sociodemographic correlates of eating disorder subtypes among men and women in France, with a focus on the role of age

Research report

Sociodemographic correlates of eating disorder subtypes among men and women in France, with a focus on age

Valentina A Andreeva,[1] Marie-Pierre Tavolacci,[2] Pilar Galan,[1] Joel Ladner,[4] Camille Buscail,[1] Sandrine Péneau,[1] Marie Galmiche,[4] Serge Hercberg,[1,3] Pierre Déchelotte,[4] Chantal Julia[1,3]

► Additional material is published online only. To view, please visit the journal online (http://dx.doi.org/10.1136/jech-2018-210745).

[1]Equipe de Recherche en Epidémiologie Nutritionnelle (EREN), CRESS, Université Paris 13/Inserm U1153/Inra U1125/Cnam, COMUE Sorbonne Paris Cité, Bobigny, France
[2]Centre d'Investigation Clinique, Centre Hospitalier Universitaire de Rouen, Inserm-CIC1404, Rouen, France
[3]Département de Santé Publique, Hôpital Avicenne, Bobigny, France
[4]Département de Nutrition, Centre Hospitalier Universitaire de Rouen, UMR Inserm U1073, Rouen, France

Correspondence to
Dr Valentina A Andreeva, Equipe de Recherche en Epidémiologie Nutritionnelle (EREN), SMBH Université Paris, Bobigny 93017, France; v.andreeva@eren.smbh.univ-paris13.fr

Received 8 March 2018
Revised 19 July 2018
Accepted 10 September 2018
Published Online First 9 October 2018

Check for updates

© Author(s) (or their employer(s)) 2019. No commercial re-use. See rights and permissions. Published by BMJ.

To cite: Andreeva VA, Tavolacci M-P, Galan P, *et al*. *J Epidemiol Community Health* 2019;**73**:56–64.

ABSTRACT

Background On the population level, the association of age and other sociodemographic factors with eating disorders (ED) is unclear.

Methods We used cross-sectional data from the French general population-based NutriNet-Santé e-cohort (n=49 603 adults; 76.3% women; mean age=50.4±14.6 years). ED were evaluated in 2014 with the 5-item SCOFF screening questionnaire and the Expali algorithmic tool. Likely cases of restrictive, bulimic, hyperphagic and other ED were the dependent variables. Age, marital status, education, occupation, physical activity and smoking were the independent variables. Associations were estimated via gender-stratified multivariable polytomous logistic regression.

Results Among women, age displayed inverse linear associations with both restrictive and bulimic ED, underscoring 18–25 years as the most vulnerable period (adjusted OR=3.37, 95% CI: 2.24 to 5.08 for restrictive ED; adjusted OR=2.98, 95% CI: 2.37 to 3.74 for bulimic ED, respectively). A similar association was observed in men regarding bulimic ED. In women, age was not associated with hyperphagic ED for which living alone, low education, low physical activity, being a homemaker/disabled/unemployed/retired, a manual worker or a former/current smoker had increased importance. In men, 18–39 years emerged as the least vulnerable period regarding hyperphagic ED (adjusted OR=0.74, 95% CI: 0.56 to 0.99). Across gender, having postsecondary education had significant inverse associations with all except restrictive ED, whereas being a student had a significant positive association with restrictive ED.

Conclusions The findings support gender-specific associations of age with four ED subtypes and could inform future prevention initiatives targeting specific ED among specific age groups.

Trial registration number NCT03335644; Pre-results.

INTRODUCTION

A group of mental illnesses known as eating disorders (ED) is considered insufficiently recognised and underdiagnosed in western countries,[1] yet is very important from a public health viewpoint because of high rates of comorbidity with many behavioural, physical and mental conditions (anxiety disorders, depression, alcohol use disorders, obesity, sleep disorders, gastrointestinal disorders, hypertension, etc)[1–4] and high rates of premature mortality.[5] From a healthcare utilisation viewpoint, the effects of ED might persist over the lifespan.[6] ED have distinct risk factors and onset patterns.[7–9] According to the fifth edition of the Diagnostic and Statistical Manual of Mental Disorders (DSM-5), the principal ED include binge eating disorder (BED), anorexia nervosa (AN) and bulimia nervosa (BN).[7] BED is defined as recurring episodes (≥once a week over ≥3 months) of eating a substantially larger amount of food over a short time compared with the amount most people would eat under similar circumstances.[7] BED, in comparison with other ED, might be more common among males and among older individuals.[10] Unlike BED, AN predominantly affects adolescent girls and young women and is characterised by distorted body image, excessive dieting, dangerously low calorie intake and severe underweight.[7] A recent meta-review highlighted AN as the mental illness associated with the highest premature mortality risk.[11] In turn, BN is characterised by weekly binge eating episodes followed by inappropriate behaviours to avoid weight gain, including self-induced vomiting.[7]

Regarding the prevalence of ED among adults in western countries, and in France in particular, there is notable paucity of data, coupled with heterogeneous assessment methods. Research conducted during 2001–2003 in six European countries reported that ED prevalence (any subtype, based on diagnostic interviews) among adults aged 18+ years ranged from 1.3% (Germany) to 4.2% (France).[12] More recent evidence from a representative German sample (aged 14–95 years) indicated that the point prevalence of ED (any subtype) was 10% based on self-reported data.[13] Next, a narrative review reported AN, BN and BED prevalence in the range of 1%–4%, 1%–2% and 1%–4%, respectively, among European women, and an overall 0.3%–0.7% ED prevalence among European men.[1] Finally, a meta-analysis of community surveys published through 2013 reported lifetime prevalence estimates for AN, BN and BED of 0.2%, 0.8% and 2.2%, respectively.[14] These authors, however, highlighted epidemiological data limitations, such as diagnostic criteria modifications and heterogeneity of analysed ED subtypes.[14] Recent evidence from a large sample of French university students suggested that the prevalence of ED (any subtype, based on self-reports) was 20.5%, with the

J Epidemiol Community Health: first published as 10.1136/jech-2018-210745 on 9 October 2018. Downloaded from http://jech.bmj.com/ on 14 August 2019 at Agence Bibliographique de l'Enseignement Supérieur (ABES). Protected by copyright.

6c. Changes in microbiota and bacterial protein Caseinolytic peptidase B during food restriction in mice: relevance for the onset and perpetuation of anorexia nervosa

Manon Dominique[1,2,3], Romain Legrand[1], Marie Galmiche[1,2,3], Saïda Azhar[1], Camille Deroissart[1], Charlène Guérin[2,3], Jean-Luc do Rego[3,5], Fatima Leon[3,5], Séverine Nobis[3,5], Grégory Lambert[1], Nicolas Lucas[1], Pierre Déchelotte[1,2,3 4*]

[1] TargEDys SA, Rouen, 76183, France;
[2] Inserm UMR1073, Nutrition, Gut and Brain Laboratory, University of Rouen Normandy, Rouen, 76183, France;
[3] Institute for Research and Innovation in Biomedicine (IRIB), University of Rouen Normandy, Rouen, 76183, France;
[4] Rouen University Hospital, CHU Charles Nicolle, 76183, Rouen, France
[5] Animal Behavior Platform, Service Commun d'Analyse Comportementale (SCAC), University of Rouen Normandy, 76183 Rouen, France.

ABSTRACT

Microbiota contributes to the regulation of eating behavior and might be implicated in the pathophysiology of anorexia nervosa. ClpB (Caseinolytic peptidase B) protein produced mainly by the *Enterobacteriaceae* family has been identified as a conformational mimetic of α-MSH, which could result in similar anorexigenic effects. The aim of this study was to highlight the role of the microbiome and the ClpB protein in deregulation and self-maintenance of anorexia pathology.

Male C57Bl/6 mice were undergone to the ABA (Activity-Based Anorexia) protocol: after 5 days of acclimatization, both ABA and LFA (Limited Food Access) mice had progressively limited access to food until D17. At the end of protocol, the plasma ClpB concentration and *Enterobacteriaceae* DNA in colonic content were measured.

As expected, dietary restriction induced lost weight in LFA and ABA mice. At D10, colonic permeability and plasma concentration of the ClpB protein were significantly increased in LFA and ABA mice *vs* controls. At D17, plasma concentration of ClpB was increased in LFA and ABA mice and, it was correlated with proportion of *Enterobacteriaceae* in the faeces.

These abnormally high ClpB concentrations and all associated factors, and therefore might contribute to the initiation and/or perpetuation of anorexia nervosa by interfering with satiety signaling.

Keywords: Anorexia, Food restriction, ClpB, microbiota, *Enterobacteriacea*

ANNEXE 7 : Données supplémentaires associées à l'article1-objectif 1

Supplemental Data 1: DSM-5 Classification

Avoidant/Restrictive Food Intake Disorder

A. An eating or feeding disturbance (e.g., apparent lack of interest in eating or food; avoidance based on the sensory characteristics of food; concern about aversive consequences of eating) as manifested by persistent failure to meet appropriate nutritional and/or energy needs associated with one (or more) of the following:

1. Significant weight loss (or failure to achieve expected weight gain or faltering

growth in children).

2. Significant nutritional deficiency.

3. Dependence on enteral feeding or oral nutritional supplements.

4. Marked interference with psychosocial functioning.

B. The disturbance is not better explained by lack of available food or by an associated culturally sanctioned practice.

C. The eating disturbance does not occur exclusively during the course of anorexia nervosa or bulimia nervosa, and there is no evidence of a disturbance in the way in which one's body weight or shape is experienced.

D. The eating disturbance is not attributable to a concurrent medical condition or not better explained by another mental disorder. When the eating disturbance occurs in the context of another condition or disorder, the severity of the eating disturbance exceeds that routinely associated with the condition or disorder and warrants additional clinical attention.

Anorexia Nervosa:

A. Restriction of energy intake relative to requirements, leading to a significantly low body weight in the context of age, sex, developmental trajectory, and physical health. *Significantly low weight* is defined as a weight that is less than minimally normal or, for children and adolescents, less than that minimally expected.

B. Intense fear of gaining weight or of becoming fat, or persistent behavior that interferes with weight gain, even though at a significantly low weight.

C. Disturbance in tlie way in which one's body weight or shape is experienced, undue influence of body weight or shape on self-evaluation, or persistent lack of recognition of the seriousness of the current low body weight.

1- **Restricting type:** During the last 3 months, the individual has not engaged in recurrent episodes of binge eating or purging behavior (i.e., self-induced vomiting or the misuse of laxatives, diuretics, or enemas). This subtype describes presentations in which weight loss is accomplished primarily through dieting, fasting, and/or excessive exercise.

2-Binge-eating/purging type: During the last 3 months, the individual has engaged in recurrent episodes of binge eating or purging behavior (i.e., self-induced vomiting or the misuse of laxatives, diuretics, or enemas).

Severity: Mild: BMI>17kg/m^2 Moderate: BM1=16-16.99 kg/m^2 Severe: BM1=15-15.99 kg/m^2

Extreme: BMI < 15 kg/m^2

Atypical Anorexia : All criteria for anorexia nervosa, except significant weight loss (BMI> 18.5).

Bulimia Nervosa

A. Recurrent episodes of binge eating. An episode of binge eating is characterized by both of the following:

1. Eating, in a discrete period of time (e.g., within any 2-hour period), an amount of food that is definitely larger than what most individuals would eat in a similar period of time under similar circumstances.

2. A sense of lack of control over eating during the episode (e.g., a feeling that one cannot stop eating or control what or how much one is eating).

B. Recurrent inappropriate compensatory behaviors in order to prevent weight gain, such as self-induced vomiting; misuse of laxatives, diuretics, or other medications; fasting; or excessive exercise.

C. The binge eating and inappropriate compensatory behaviors both occur, on average, at least once a week for 3 months.

D. Self-evaluation is unduly influenced by body shape and weight.

E. The disturbance does not occur exclusively during episodes of anorexia nervosa.

Severity:

Mild: An average of 1-3 episodes of inappropriate compensatory behaviors per week.

Moderate: An average of 4-7 episodes of inappropriate compensatory behaviors per week.

Severe: An average of 8-13 episodes of inappropriate compensatory behaviors per week.

Extreme: An average of 14 or more episodes of inappropriate compensatory behaviors per week.

Atypical Boulimia:

All of the criteria for bulimia nervosa are met, except that the binge eating and inappropriate compensatory behaviors occur, on average, less than once a week and/or for less than 3 months.

Purging :

Recurrent purging behavior to influence weight or shape (e.g., self-induced vomiting: misuse of laxatives, diuretics, or other medications) in the absence of binge eating.

Binge-Eating Disorder:

A. Recurrent episodes of binge eating. An episode of binge eating is characterized by both of the following:

1. Eating, in a discrete period of time (e.g., within any 2-hour period), an amount of food that is definitely larger than what most people would eat in a similar period of time under similar circumstances.

2. A sense of lack of control over eating during the episode (e.g., a feeling that one cannot stop eating or control what or how much one is eating).

B. The binge-eating episodes are associated with three (or more) of the following:

1. Eating much more rapidly than normal.

2. Eating until feeling uncomfortably full.

3. Eating large amounts of food when not feeling physically hungry.

4. Eating alone because of feeling embarrassed by how much one is eating.

5. Feeling disgusted with oneself, depressed, or very guilty afterward.

C. Marked distress regarding binge eating is present.

D. The binge eating occurs, on average, at least once a week for 3 months.

E. The binge eating is not associated with the recurrent use of inappropriate compensatory behavior as in bulimia and does not occur exclusively during the course of bulimia nervosa or anorexia nervosa.

Severity: Mild: 1-3 binge-eating (BE) episodes per week Moderate: 4-7 BE Severe: 8-13 BE Extreme: 14 or more BE

Atypical Binge-Eating Disorder: All criteria for binge-eating disorder are met, except that the binge eating occurs, on average, less than once a week and/or for less than 3 months.

9-Night Eating Disorder :

Recurrent episodes of night eating, as manifested by eating after awakening from sleep or by excessive food consumption after the evening meal. There Is awareness and recall of the eating. The night eating is not better explained by external influences such as changes in the individual's sleep-wake cycle or by local social norms. The night eating causes significant distress and/or impairment in functioning. The disordered pattern of eating is not better explained by binge-eating disorder or another mental disorder, including substance use, and is not attributable to another medical disorder or to an effect of medication.

Rumination disorder :

A. Repeated regurgitation of food over a period of at least 1 month. Regurgitated food may be re-chewed, re-swallowed, or spit out.

B. The repeated regurgitation is not attributable to an associated gastrointestinal or other medical condition (e.g., gastroesophageal reflux, pyloric stenosis).

C. The eating disturbance does not occur exclusively during the course of anorexia nervosa, bulimia nervosa, binge-eating disorder, or avoidant/restrictive food intake disorder.

D. If the symptoms occur in the context of another mental disorder (e.g., intellectual disability [Intellectual developmental disorder] or another neurodevelopmental disorder), they are sufficiently severe to warrant additional clinical attention.

UFED : do not meet the full criteria for any of the disorders in the feeding and eating disorders diagnostic class.

Supplemental Table 1: Prevalence of ED according to precise diagnosis : characteristics of studies (n=90)										
Author	**Country**	**Year**	**Title**	**Type of study**	**Origine of population**	**Population size (% women**	**Age Mean age (y)**	**Evaluation Tool**	**Classification tool**	**Evaluation method**
Lewinsohn P. (236)	USA	2000	Epidemiology and Natural Course of Eating Disorders in Young Women From Adolescence to Young Adulthood	Cohort study	Oregon Adolescent Depression Project (OADP) Adolescent from high School T1: n = 1.709 T2: n= 1.507 (Participation rate: 88%) T3: n = 1.101 (Participation rate: 85%). ==> randomization	T1: n = 891 T2: n = 810 T3: n = 538 (100%)	age= 19-23 y no mean	K-SADS	DSM-IV	Telephone
Nakamura K. (237)	Japan	2000	Prevalence of anorexia nervosa and bulimia nervosa in a geographically defined area in Japan	Cross-sectional study	From medical facilities Participation rate= 94.4% ==> volunteering	n= 100 000 (?)	age: 12 - 57 y mean= 23.6 y (SD= 9.1)	Clinical Diagnostic	DSM-IV	Face to face
Nobakht M (238)	Iran	2000	An Epidemiological Study of Eating Disorders in Iran	Cohort study	n= 3100 (Participation rate: 100%) adolescent from high school in 1998 ==> randomization	n=3100 (100%)	age: 15 - 18 y mean: 16.11 y (SD = 2.02)	EDDI	DSM-IV	Face to face

Rosenvinge J.H (239)	Norway	2000	The Prevalence and Psychological Correlates of Anorexia Nervosa, Bulimia Nervosa and Binge Eating Among 15-Year-Old Students: A Controlled Epidemiological tudy	Cross-sectional study	n=1000 15-year-old Participation rate? ==> randomisation	n= 678 (68%)	age: 15 y mean= 15.4 y (SD= 0.31).	EDI	DSM-IV	Face to face
Ghaderi A (240)	Swzeden	2001	Prevalence, incidence and prospective risk factors for eating disorders	Cross-sectional study	General population From 1997 in Sweden n= 1157 Participation rate= 73.6%) ==> randomization	n= 826 (100%)	age: 20- 32 y	SED	DSM-IV	Self-questionnaire
Mulholland A.M (241)	Colombia	2001	Prevalence of Eating Disorders Among African American Women	Cross-sectional study	n= 413 undergraduate women monetary compensation ($5) and an opportunity to participate in a second study for further monetary compensation ($10). N= 601. Participation rate= 69% ==> volunteering	n= 413 (100%)	age: 17 - 35 y	Q EDD	DSM-IV	Face to face

Suhail K. (242)	Pakistan	2001	Prevalence of eating disorders in Pakistan: Relationship with depression and body shape	Cross-sectional study	160 women post graduated Participation rate= 82.5% ==> volunteering	n= 111 (100%)	age: 18-24 y mean= 21	BSQ	DSM-IV	Face to face
Woodside B. (243)	USA	2001	Comparaisons of Men With Full or Partial Eating Disorders, Men Without Eating Disorders, and Women With Eating Disorders in the Community	Cross-sectional study	the Mental Health Supplement to the Ontario Health Surveyn=9.953 (Participation rate= 76%)==> randomization	N= 4043 (5%)	more than 15y(no mean)	WHO CIDI	DSM III	Face to face
Favaro A. (244)	Italy	2003	The Spectrum of Eating Disorders in Young Women: A Prevalence Study in a General Population Sample	Cross-sectional study	n=1306 women from electoral registers Participation rate 78% ==> volunteering	n= 934 (100%)	age: 18 to 25 y (no mean)	SCID--DSM-IV	DSM-IV	Face to face
Patton G. C. (245)	Australia	2003	The outcome of adolescent eating disorders: findings from the Victorian Adolescent Health Cohort Study	Cross-sectional study	cohort study of adolescent health in Victoria, Australia between August 1992 and July 1995. n=2032 (Participation rate= 95.8%) ==> randomization	n=982 (100%)	v1: mean= 14.5 y (SD=0.5) y v6: mean=17.4 y (SD=0.4) y. V7: mean=20.7 y (SD= 0.5)	BET	DSM-IV	Self-Questionnaire

Striegel-Moore R.H (246)	USA	2003	Eating Disorders in White and Black Women	Cohort study	National Heart. Lung. and Blood Institute (NHLBI) Growth and Health Study (children) n=2.379 (Participation rate 86%) ==>randomization	n=2046 (100%) 985 white women and 1 061 black women	age: 19 - 24 y mean: 21.4 y (SD= 0.7)	Screening Interview for Eating Disorders	//	Face to face
Kjelsås E. (247)	Norway	2004	Prevalence of eating disorders in female and male adolescents (14–15 years)	Cross-sectional study	1987 adolescents from middle school ==> volunteering Participation rate= 98.6%	n= 1960 adolescent (52%)	age: 14 - 15 y	SED	DSM III/ DSM-IV	Face to face
Beato-Fernández (248)	Spain	2004	Risk factors for eating disorders in adolescents	Cross-sectional study	Élèves de la deuxième année de l'enseignement secondaire obligato (1998-1999) n= 1766 (taux de réponse= 61?) ==> volunteering	n= 1076 (54%)	age: 12-13ans	BITE	DSM-IV	Face to face
Hach I (249)	Germany	2005	Recognition and therapy of eating disorders in young women in primary care	Cohort study	From the Dresden Government Register on Residents n= 5204 women Participation rate= 58.8% ==> volunteering	n= 1555 (100%)	age: 18 - 25 (no mean)	F-DIPS	DSM-IV	Face to face

Cotrufo P. (250)	Italy	2005	Brief report: Psychological characteristics of less severe forms of eatingdisorders: an epidemiological study among 259 female adolescents	Cross-sectional study	n= 259 femmes au lycée l'année précédente (Participation rate= 100%) ==> volunteering	n= 259 (100%)	age: 17–20 y	EDI 2	DSM-IV	Self-Questionnaire
Herscovici C.R (251)	Argentina	2005	Prevalence of Eating Disorders in Argentine Boys and Girls, Aged 10 to 19, Who are in Primary Care. A Two-Stage Community-Based Survey	Cross-sectional study	n= 3000 (taux de réponse = 66%)==> volunteering	n= 1971 (62%)	age: 10 - 19.9 ywomen: mean = 14.16y SD = 2.51men: mean = 14.12y SD = 2.44	EDE	DSM-IV	Face to face
Rodríguez-Cano T. (252)	Spain	2005	New contributions to the prevalence of eating disorders in Spanish adolescents: detection of false negatives	Cross-sectional study	Élèves de la deuxième année de l'enseignement secondaire obligato (1998-1999) n= 1766 (taux de réponse= 61?) ==> volunteering	n= 1076 (54%)	age= 12- 13 y	BITE	DSM-IV	Face to face
Striegel-Moore R.H (253)	USA	2005	Night eating syndrome in young adult women: Prevalence and correlates	Cross-sectional study	National Growth and Health Study-Wave II (NGHS-Wave II) n= 2375 (Participation rate= 79.9%) ==> volunteering	n= 1341 (100%)	age: 9-10 y mean= 21 y	SCID-DSM IV	//	Telephone

Szumska I. (254)	Hungary	2005	The Prevalence of Eating Disorders and Weight-Control Methods among Young Women: A Hungarian Representative Study	Cross-sectional study	national representative study conducted in 1998 in Hungary n= 3615 (whom 2016 students and 1599 not students) Participation rate= 96% ==> randomization	n= 3615 (100%)	age: 15-24 y student sample mean: 17.6 y (SD=2.13 y) non-student sample mean : 21.5 y (SD= 1.95 y)	Auto- questionnaire	DSM-IV	Self-Questionnaire
Wade T.D (255)	Australia	2006	Prevalence and long-term course of lifetime eating disorders in an adult Australian twin cohort	Cross-sectional study	2320 twins (1140 complete pairs) from Australian Twin Registry de 2001-2003 Participation rate: 47% (40.2% for the second wave) ==> volunteering	n=1002 (100%)	age: 28–39 y mean: 34.97 y (SD=2.11)	EDE	DSM-IV	Telephone
Bulik C.M (256)	Sweden	2006	Prevalence, Heritability, and Prospective Risk Factors for Anorexia Nervosa	Cross-sectional study	Swedish Twin Registry born january 1935 et december 1958 N=41 499 (Participation rate =75.7%) ==> valunteering	N=31 406 (50 6%)	mean= 54.6 y (interquartile range. 49.0-57.6 y)	SALT	DSM-IV	Face to face

Wells J.E (257)	New Zealand	2006	Prevalence, interference with life and severity of 12 month DSM-IV disorders in Te Rau Hinengaro: The New Zealand Mental Health Survey	Cross-sectional study	NZMHS: household survey Participation rate= 73.3% ==> volunteering	N = 7435 (?)	More than 16 y (no mean)	WHO CIDI	DSM IV	Face to face
Ackard D.M (258)	USA	2007	Prevalence and Utility of DSM-IV Eating Disorder Diagnostic Criteria among Youth	Cross-sectional study	Project EATn= 4746 (Participation rate= 81.5%)==> volunteering	n= 4 746 (50%)	mean= 14.9 y (SD = 1.7)	//	DSM-IV	Face to Face
Alegria M. (259)	USA	2007	Prevalence and correlates of eating disorders in Latinos in the United States	Cross-sectional study	National Latino and Asian American Study (NLAAS): Household survey Participation rate 75.5% n=? ==> volunteering	n= 2254 (63%)	age: more than 18 y (No mean)	WMH-CIDI	DSM IV	Algorithm
Gentile K. (260)	USA	2007	It Doesn't Happen Here: Eating Disorders in an Ethnically Diverse Sample of Economically Disadvantaged, Urban College Students	Cross-sectional study	study for dating violence in low income immigrant/ethnic minority. undergraduates.class credit for participation (Participation rate?) ==> volunteering	n= 884 (56%)	age: 18 - 19 y Mean=18.63 SD= 1.49	EDDS	DSM-IV	Self-Questionnaire

Hudson J.I (20)	USA	2007	The Prevalence and Correlates of Eating Disorders in the National Comorbidity Survey Replication	Cohort study	National Comorbidity Replication n=9282 Participation rate= 70.9% Financial incentive of $ 50 for participation ==> volunteering	n= 2980 (59%)	More than 18 y (no mean)	WMH-CIDI	DSM-IV	Algorithm
Keski-Rahkonen A. (261)	Finland	2007	Epidemiology and Course of Anorexia Nervosa in the Community	Cross-sectional study	1975–79 birth cohorts of Finnish twins n=2881 Participation rate: 90.4% ==> randomization	n= 2 881 women (100%)	age: 17. 18. 22 et 28 y mean= 24.4 y (SD=0.9)	SCID for DSM IV	DSM-IV	Face to face
Machado PPP (262)	Portugal	2007	The Prevalence of Eating Disorders Not Otherwise Specified	Cohort study	2028 female students (Participation rate= 87%) ==> randomization	n= 901 (100%)	age: 13-19 y mean=16.12 (SD = 1.18) y	EDE	DSM-IV	Face to face
Mancilla-Diaz J.M (263)	Mexico	2007	A Two-Stage Epidemiologic Study on Prevalence of Eating Disorders in Female University Students in Mexico	Cross-sectional study	Females students in their first and second year of university in 1995 and 2002 1995: n = 522; 2002: n= 880) ==> randomization	Total N = 1402 1995:n= 522 2002: n= 880 (100%)	mean= 19.4 ± 2.2 y (1995) mean=19.0 ± 2.5 y (2002)	BULIT	DSM-IV	Face to face
Sancho C. (264)	Spain	2007	Epidemiology of eating disorders: a two year follows up in an early adolescent school population.	Cross-sectional study	n= 1336 adolescents (taux de participation ?) ==> randomization	1336 (51%)	age: 9.4–13.5 y mean = 11.37 SD = 0.62	EDI 2	DSM-IV	Telephone

Taylor J.Y. (265)	USA	2007	Prevalence of Eating Disorders among Blacks in the Nationa l Survey of American Life	Cross-sectional study	National Survey of American Life (NSAL)Participation rate: 73% adults + 81% adon= ?==> randomization	n= 63615 191 adults (53%) and 1 170 adolescents (52%)	age: 18–94 for adultsage: 13–17 for adolescents	WHO-CIDI	DSM IV pour AN et BN	Telephone
Zini A. (266)	Italy	2007	Partial syndromes in eating disorders: a prevalence study on a sample of Italian adolescents	Cross-sectional study	n= 5172 students of second and third years (Participation rate= 92.7%) ==> randomization	n= 788 (49%)	age= 12-14 y	EDI 2	DSM-IV	Face to face
Chen H. (267)	China	2008	Prevalence and Sociodemographic Correlates of Eating Disorder Endorsements among Adolescents and Young Adults from China	Cross-sectional study	2292 adolescents and young adults Participation rate=? ==> volunteering	n= 2103 (63%)	age: 12 and 22 y Mean=16.94 y. SD=2.53	EDDS	DSM-IV	Face to face
Keski-Rahkonen A. (268)	Finland	2008	Incidence and outcomes of bulimia nervosa: a nationwide population-based study	Cohort study	1975–79 birth cohorts of Finnish twins n=2881 Participation rate: 85.2% ==> randomization	n= 2545 (100%)	age: 21-27 y mean: 24.4 y (S.D=0.9)	SCID - DSM IV	DSM-IV	Telephone

Peláez-Fernández M.A (269)	Spain	2008	Comparison of Single- and Double-Stage Designs in the Prevalence Estimation of Eating Disorders in Community Samples	Cross-sectional study	3rd and 4th grade of Compulsory Secondary Education. or 1st and 2nd grade of high school n= 559 ado (Participation rate= 48.2%) ==> randomization	n= 559 (?)	age: 14 to 18 y mean: ?	EAT	DSM-IV	Face to face
Regina de Freitas S. (270)	Brazil	2008	Prevalence of binge eating and associated factors in a Brazilian probability sample of midlife women Authors	Cross-sectional study	n=1500 household sample (Participation rate=86.5%) ==> volunteering	n= 1 298 (100%)	age: more than 35 y	SCID - DSM IV	DSM-IV	Face to face
Tholin S. (271)	Sweden	2008	Prevalence of Night Eating in Obese and Nonobese Twins	Cross-sectional study	n= 42.582 Swedish Twins reponse rate= 59.6% ==> volunteering	n= 21 741 (55.2%)	age: 20–47 y	STAGE		On line
Thorsteinsdottir G. (272)	Iceland	2008	Eating Disorders in College Students in Iceland	Cross-sectional study	3.052 students Participation rate= 55-99% (different college; mean= 74.5%) ==> volunteering	3052 students (60%)	15-20 y mean= 17.75 (SD=1.16).	EDDS	DSM-IV	Self-Questionnaire

Zachrisson H.D (273)	Norway	2008	Time Trends in Obesity and Eating Disorders	Cohort study	National study (women)1991: n=2500. Participation rate= 74.5%2002: n=3500. Participation rate= 45.8%==> volunteering	n=1 849 women (1991) n= 1 521 women (2004)	1991 mean age= 36.9 y (SD=11.9) 2004 mean age= 40.4 y (SD=12.7)	SED	DSM-III (1991) DSM-IV (2004)	Algorithm
Raevuori A. (274)	Finland	2009	Epidemiology of Anorexia Nervosa in Men: A Nationwide Study of Finnish Twins	Cohort study	The FinnTwin16 cohort n=2557 Participation rate:; 83%	n= 2122 (0%)	age: 22–28 y mean= 24.4y SD= 0.83	SCID - DSM IV	DSM-IV	Face to face
Reba-Harreleson L. (275)	USA	2009	Patterns and Prevalence of Disordered Eating and Weight Control Behaviors in Women Ages 25–45	Cross-sectional study	4.686 women Participation rate? ==> volunteering	n= 4023 (100%)	age: 25-45 y mean=35.2 y (SD = 5.9)	Auto-questionnaire	DSM-IV	Online
Isomaa R. (276)	Finland	2009	The prevalence, incidence and development of eating disorders in Finnish adolescents: a two-step 3-year follow-up study	Cohort study	606 adolescents : Questionnaire distributed in class Participation rate; 98.2% et 77.6% à T2 ==> volunteering	n= 595 (47%	age: 15-18 y T1: Mean =15.4. (SD = 0.3) T2: mean: 18.4 (SD= 0.3)	RAB et EDE	DSM-IV	Face to face + telephone
Mousa Y.T (277)	Jordan	2009	Eating disturbances among adolescent schoolgirls in Jordan	Cross-sectional study	n=432 adolescents (Participation rate = 75.5%) ==> randomization	n= 432 (100%)	age: 10-16 y	EHQ	DSM-IV	Face to face

Nicdao E.G (278)	USA	2009	Prevalence and correlates of eating disorders among Asian Americans: results from the National Latino and Asian American Study	Cross-sectional study	NLAAS: Household survey n= 2095 ==> volunteering Participation rate?	n= 2095 (52%)	More than 18 y (no mean)	WHO-CIDI	DSM IV	Algorithm
Preti A. (19)	Belgium.France. Germany. Italy. the Netherlands and Spain	2009	The epidemiology of eating disorders in six European countries: Results of the ESEMeD-WMH project	Cross-sectional study	People using computer help services 212 000 000 European citizens (21 425 responders) Participation rate: 61.2% (available by country) ==> randomization	n= 4139 (51.6%)	More than 18 y mean= 47.1 y	WHO CIDI	DSM IV	Algorithm
Stice E. (279)	US	2009	An 8-Year Longitudinal Study of the Natural History of Threshold, Subthreshold, and Partial Eating Disorders from a Community Sample of Adolescents	Cohort Study	Adolescent girls recruited from public and private middle schools Participation rate: 56% ➔Randomization	n= 496 (100%)	Age= 12-15 y Mean: 13 y	EDDI	DSM-IV	Face to face

Garcia F.D (12)	France	2010	Validation of the French version of SCOFF questionnaire for screening of eating disorders among adults	Cross-sectional study	n= 6386 students (Participation rate= 90.3%?) ==> volunteering	n= 400 (100%)	age: 18-35 y mean: 20.9 y (SD=2.5 y)	SCOFF	DSM-IV	Face to face
Hudson J.I (280)	USA	2012	By How Much Will the Proposed New DSM-5 Criteria Increase the Prevalence of Binge Eating Disorder	Cross-sectional study	n=1 192 first-degree relatives of probands Participation rate? ==> voluntering	n= 888 (?)	age: 18- 70 ymean: 46.7y (SD= 17.4)	SCID	DSM-IV	Face to face
Vardar E. (281)	Turkey	2011	The Prevalence of Eating Disorders (ED) and Comorbid Psychiatric Disorders in Adolescents: A Two-Stage Community-Based Study	Cross-sectional study	5183 students in the 10th and 11th grades (3000 selected) (Participation rate?) ==> randomization	n= 2907 (54%)	Mean age of the participants in the ED= 17.04 ± 0.8 y mean of control groups= 16.9 SD= 0.7 y.	SCID for DSM III	DSM-IV	Face to face

Marques L. (282)	USA	2011	Comparative Prevalence , Correlates of Impairment, and Service Utilization for Eating Disorders Across US Ethnic Groups: Implications for Reducing Ethnic Dispa rities in Health Care Access for Eating Disorders	Cross-sectional study	The National Survey of American Life (Participation rate of 74.3%) The National Latino and Asian American Study (NLAAS: Participation rate= 73.2% and the National Comorbidity Survey Replication (NCS-R: Participation rate = 70.9%) ==> volunteering	2 554 Latinos and 2 095 Asian American and 3 750 African Americans (?)	//	WMH-CIDI	DSM IV	Algorithm
Nicoli M.G (283)	Brazil	2011	Binge Eating Disorder and body image perception among university students	Cross-sectional study	n= 622 student from public higher education institution (Participation rate??) ==> volunteering	n= 217(81%)	age= 8 29 mean= 20.00 y	Binge Eating Scale (BES).	///	Self-Questionnaire
Striegel-Moore R.H (284)	USA	2011	Behavioral Symptoms of Eating Disorders in Native Americans: Results from the Add Health Survey Wave III	Cross-sectional study	ADDHealth Wave III n= 20.745 students in grades 7–12 (Participation rate ?) ==> randomization	n= 10 334 (?)	age:18-27 y mean = 21.93 y (SD = 1.8)	Auto-questionnaire	//	Online

Swanson S.A (27)	USA	2011	Prevalence and Correlates of Eating Disorders in Adolescents	Cross-sectional study	National Comorbidity Survey Replication Adolescent Supplement (National and school sample) Participation rate; 82.9% volunteering	n= 10123 (48 %)	age= 13 - 18 y (no mean)	WHO CIDI	DSM IV	Face to face
Touchette E. (285)	Canada	2011	Subclinical eating disorders and their comorbidity with mood and anxiety disorders in adolescent girls	Etude longitudinale prospactive	The Longitudinal Study of Kindergarten Children in Quebec3018 children (Participation rate?)==> randomization	n= 778 (100%)	age: 16 ymean: 15.7±0.5	DISC-2	DSM III	Online
Trace S.E (286)	USA	2011	Effects of reducing the frequency and duration criteria for binge eating on lifetime prevalence of bulimia nervosa and binge eating disorder: implications for DSM-5	Cross-sectional study	Swedish Twin study of Adults: Genes and Environment (STAGE)(From the register of Swedish twins born 1959-1985) 43 000 twins (Participation rate de 59.6%) ==> volunteering	n= 13295 female twins (100%)	age= 20-47 y (no mean)	SCID for DSMIV	DSM-IV	Online + telephone
Semiz M. (287)	Turkey	2012	The prevalence of eating disorders and comorbid psychiatric disorders in the Sivas Province	Cross-sectional study	n= 143693 ==> volunteering	n= 1122 (48.5%)	age:18-44 y mean= 30.12±7.13 y	SCID for DSM III and IV	DSM-IV	Face to face

Garrusi B. (288)	Iran	2012	Eating Disorders and Their Associated Risk Factors among Iranian Population-A Community Based Study	Cross-sectional study	Body satisfaction and related issues in Iran N=1181 (Participation rate= 98%) ==> randomization	n= 1204 (54%)	age= 15-55 mean: 31.06 (10.24)	EDDS	DSM-IV	Self-Questionnaire
Jaite C. (289)	Germany	2012	Prevalence, comorbidities and outpatient treatment of anorexia and bulimia nervosa in German children and adolescents	Cross-sectional study	Data from a health insurance register Participation rate: database n = 248558	n=248 558(79.9%)	age: 10 - 21 y mean age: 16.7; SD: 3.3 y)	/	ICD-10 criteria (codage professionnel)	Face to face
Kessler R.C (290)	USA	2012	The prevalence and correlates of binge eating disorder in the World Health Organization World Mental Health Surveys	Cross-sectional study	World Health Organization World Mental Health (WMH) Survey Initiative: 14 countries. From households Mean Participation rate= 68.8% (from 45 to 88%) ==> volunteering	view by country	More than 18 ys	WHO CIDI	DSM IV	Face to face
Le Grange D. (291)	USA	2012	Eating disorder not otherwise specified presentation in the US population	Cross-sectional study	NCS n= 10.123 adolescents (Participation rate= 83.3%) ==> randomization	n= 10 123 ado (49%) + 2980 adultes (46%)	ado= 13–18 (SD= 14.67) adults= 18–95 (SD= 42.44)	WHO CIDI	DSM-IV	Face to face

Allen K.L (292)	Australia	2013	Early Onset Binge Eating and Purging Eating Disorders: Course and Outcome in a Population-Based Study of Adolescents	Cohort study	Western Australian Pregnancy Cohort n= 2.868 live birth babies (Participation rate (59%) ==> volunteering	n= 1 383 (51%)	age: 14 y mean= 14.01 y (SD=0.19)	EDE-Q	DSM-IV	Self-Questionnaire
De Franca GVA (293)	Brazil	2013	Binge eating in adults: prevalence and association with obesity, poor self-rated health status and body dissatisfaction	Cross-sectional study	n= 2355 eligible adults (Participation rate= 89%) ==> volunteering	n= 2097 (56 6%)	age: 20–59 y no mean	QEWP		Face to face
Machado PPP (294)	Portugal	2013	DSM-5 Reduces the Proportion of EDNOS Cases: Evidence from Community Samples	Cohort study	3.048 high school female students (Participation rate: 91.8%) ==> volunteering	n= 2028 participants (100%)	age: 12-23 y mean: 16.19 (SD= 1.33)	EDE	DSM-IV DSM-5	Face to face
Runfola C.D (295)	USA	2014	Prevalence and clinical significance of night eating syndrome in university students	Cross-sectional study	The Stanford Athletic Training and Health: Lifestyle and Eating Tendencies in University Students (ATHLETICS n= 3.339 (number of consent view) (Participation rate= 50.6%) ==> randomization	n=1 636 (?)	age: 18-26 y Mean=20.9 SD=1.7	NEQ	//	Algorithme

Stice E. (296)	USA	2013	Prevalence, incidence, impairment, and course of the proposed DSM-5 eating disorder diagnoses in an 8-year prospective community study of young women	Cohort study	Adolescent from school (7 and 8th grade) Participation rate: 56% Patients received gift or money ==> volunteering	n= 496 (100%)	age: 12 - 15y Mean= 13y	EDDI	DSM-5	Face to face
Taylor J.Y. (297)	USA	2013	Classification and Correlates of eating Disorders among Blacks: Findings from the national Survey of american life	Cohort study	The National Survey of American Life (NSAL) ==> randomization Participation rate: 73% adults + 81% ado n= ?	5 191 adults (53%) and 1 170 adolescents (52%)	age: 18–94 for adults age: 13–17 for adolescents	WHO-CIDI	DSM-IV	Face to face
Carta MG (298)	Italy	2014	Eating disorders as a public health issue: prevalence and attributable impairment of quality of life in an Italian community sample.	Cross-sectional study	n= 4.999 Adults of municipal registersParticipation rate= 68%=> randomization	n= 3 398 (?)	age= 18-64	Advanced Neuropsychiatric Tools and Assessment Schedule (ANTAS)	DSM-IVexcept for BED (DSM-5)	Face to face
De Zwaan M. (299)	Germany	2014	Prevalence and Correlates of Night Eating in the German General Population	Cross-sectional study	general population (assistance of a demographic consulting company) n= 2.508 (Participation rate= 58%)	2456 (51 5%)	14-92 ans mean=48.1 y (SD 19.0 y)	EDE-Q	NES	Self-questionnaire

Flament M.F (300)	Canada	2014	Comparative Distribution and Validity of DSM-IV and DSM-5 Diagnoses of Eating Disorders in Adolescents from the Community	Cross-sectional study	REAL study (students in grades 7 through 12) Participation rate= 45% ==> volunteering	n= 3043 (41%)	mean= 14.19 y. SD = 1.61	EDDS	DSM-IV DSM-5	Algorithme
Lahtheenmaki S. (301)	Finland	2014	Prevalence and correlates of eating disorders among young adults in Finland	cross sectional study	The Mental Health in Early Adulthood in Finland (MEAF) n= 1863 (Participation rate= 70.6%) ==> volunteering	n= 1316 (?)	age: more than 18 y (No mean)	SCOFF	DSM-IV	Face to face
Nakai Y. (302)	Japan	2014	Eating disorder symptoms among Japanese female students in 1982,1992and2002	Cohort study	4500 étudiantes taux de réponse: 82% (1982) Participation rate : 85% (1992) Participation rate : 80% (2002) ==> volontariat	n=2002 (?)	age: 16 - 23 y 1982: mean= 17.5y (SD= 3.7) 1992: mean= 16.6y (SD= 1.2) 2002: mean= 17.2y (SD= 1.7)	Auto-Questionnaire	DSM-IV	Self-questionnaire
Ribeiro M. (303)	Portugal	2014	The Prevalence of Binge Eating Disorder in a Sample of College Students in the North of Portugal	Cross-sectional study	n= 805 undergraduate students (Participation rate=100%) ==> volunteering	n= 805 (60.9%)	age:18-49 ans mean= 24.75 (SD = 6.4)	EDE	DSM-IV	Face to face + telephone

Smink FRE (304)	Holland	2014	Prevalence and Severity of DSM-5 Eating Disorders in a Community Cohort of Adolescents	Cohort study	TRAILS (TRacking Adolescents' Individual Lives Survey)wave 1: n=2230 wave 2: n=2149. Participation rate= 96.4%.wave 3: n=1816. Participation rate 81.4%.wave 4: n=1881. Participation rate 84.3%.==> volunteering	n=1 597 (53.9% female)	mean age 19.1 y	SCID for DSM IV	DSM-5	Telephone
Tong J. (305)	China	2014	A two-stage epidemiologic study on prevalence of eating disorders in female university students in Wuhan, China	Cohort study	N = 8.521 students (women) (Participation rate= 99.1%) ==> randomization	n= 8444 (100%)	???	SCID for DSM IV	DSM-IV	Algorithme
Compte E.J (306)	Argentina	2015	A two-stage epidemiological study of eating disorders and muscle dysmorphia in male university students in Buenos Aires	Cohort study	n= 472 students ==> volunteering (school randlomization)	n= 472 (0%)	age: 18 - 28 y no mean	EDE	DSM-IV	Face to face

Munn-Chernoff (307)	USA	2015	Prevalence of and Familial Influences on Purging Disorder in a Community Sample of Female Twins	Cohort study	Missouri Adolescent Female Twin Study (MOAFTS) n= 3998 twins (Participation rate= 81%) ==> volunteering	1 790 monozygotic and 1 440 dizygotic	age: 18-29 y mean= 21.5	SSAGA	DSM-IV	Face to face
Flament M.F (300)	canada	2015	Weight Status and DSM-5 Diagnoses of Eating Disorders in Adolescents From the Community	Cross-sectional study	Study between 2006 and 2010 (classroom recruitment) Small gifts in compensation Participation rate: 45% ==> volunteering	n= 3043 (59%)	mean age = 14.19 y SD = 1.61 y	EDDS	DSM-5	Algorithme
Hay P. (308)	Australia	2015	Prevalence and sociodemographic correlates of DSM-5 eating disorders in the Australian population	Cohort study	Health Omnibus Surveys n= 6041 (Participation rate= 61%) ==> volunteering	n = 6041 (50%)	age: More than 15 y mean= 45.6 (18.9)	Based on EDE	DSM-5	Face to face
Mustelin L. (309)	Finland	2015	Incidence and Weight Trajectories of Binge EatingDisorder among Young Women in the Community	Cohort study	The FinnTwin16 cohort (born 1975–1979)n= 3243vague 1= 2996 (Participation rate 96%)vague 4= 2825 (Participation rate 87%)==> volunteering	n= 2825 women (100%)	age: 22-27 ymean= 24.4 y (SD 0.9)	SCID for DSM IV	DSM-5	Telephone

Nagl M. (25)	Germany	2015	Prevalence, incidence, and natural course of anorexia and bulimia	Cohort study	EDP study Participation rate at baseline (71%). 88% à T1 (n=1228). 84% à T2 (n=2548) et 73% à T3 (n=2210) ==> volunteering	n= 3021 (?)	age= 14-24 y (no mean at T0)	DIA-X/M-CIDI WMH-CIDI	DSM IV	Face to face
Rauof M. (310)	Iran	2015	Prevalence of Eating Disorders Among Adolescents in the Northwest of Iran	Cross-sectional study	n= 1990 ==> randomization	n= 1990 (52.2%)	age: 13 - 18 mean= 15.8 (SD = 1.24)	SCID for DSM IV	DSM-IV	Self-Questionnaire
Rojo-Moreno L. (311)	Spain	2015	Prevalence and comorbidity of eating disorders among a community sample of adolescents: 2-year follow-up	Cohort study	n= 993 students from public secondary schools (Participation rate?) ==> volunteering	n= 962 (47.8%)	age: 14- 16 ans mean= 14.97 ± 0.7	K SADS	DSM-IV	Face to face
Solmi F. (312)	UK	2015	Eating disorders in a multi-ethnic inner-city UK sample: prevalence, comorbidity and service use	Etude en 2 phases	South East London Boroughs of Lambeth and Southwark n= 1698 individuals (Participation rate= 54.9%) ==> randomization	n= 1698 individuals (66%) (145 follow up)	age: More than 16 y mean= 36.4 y	SCOFF	DSM-5	Face to face

Mustelin L. (313)	Finland	2016	Other Specified and Unspecified Feeding or Eating Disorders Among Women in the Community	Cohort study	The FinnTwin16 cohort (born 1975–1979) n= 3243 wave 1= 2996 (Participation rate 96%) wave 4= 2825 (Participation rate 87%) ==> volunteering	N=2825 (100%)	age =22–27 y mean 24.4 y (SD= 0.9).	SCID for DSM-IV	DSM-IV DSM-5	Telephone
Cossrow N. (314)	USA	2016	Estimating the Prevalence of Binge Eating Disorder in a Community Sample From the United States:	Cross-sectional study	National Health and Wellness Survey (NHWS):Internet survey N = 69.972 adults Against points for obtaining gifts Participation rate= 32% ==> randomization	n= 22 397 (54.4%)	mean = 51.12 y (SD=15.83 y)		DSM IV- DSM-5	Online
Garrusi B. (315)	Iran	2016	Eating Disorders among Iranian Male Adolescents	Cohort study	Body satisfaction and related issues in Iranian male adolescentsn= 433 (repsonse rate?)==> volunteering	433 (0%)	age: 14-18 y mean=15.99 y SD= 0.86 y.	EDDS	DSM-IV	Self-Questionnaire

Hammerle F. (316)	Germany	2016	Thinking dimensional: prevalence of DSM-5 early adolescent full syndrome, partial and subthreshold eating disorders in a cross-sectional survey disorders in a cross-sectional survey	Cross-sectional study	Department of Child and Adolescent Psychiatry and Psychotherapy n= 1775 students (Participation rate= 93.2%) ==> volunteering	n= 1654 (53%)	mean age=13.4 y	EDI 2	DSM-5	Self-Questionnaire
Mohler Kuo M. (317)	Switzerland	2016	The prevalence, correlates, and help-seeking of eating disorders in Switzerland	Cross-sectional study	Household survey n= 12 418 (Participation rate= 80.8%) ==> voluntering	n= 10 038(56%)	age: 15-60 y	WHO CIDI	DSM IV	Online
Mustelin L. (318)	Finland	2016	The DSM-5 diagnostic criteria for anorexia nervosa may change its population prevalence and prognostic value	Cohort study	The FinnTwin16 cohort (naissance de 1975–1979) n= 3243 wave 1= 2996 (Participation rate 96%) wave 4= 2825 (Participation rate 87%) ==> volunteering	n =2825 (100%)	age= 22 - 27 y mean= 24.4 y (SD= 0.9)	SCID for DSM IV	DSM-IV DSM-5	Telephone

Duncan A.E (319)	USA	2017	The Prevalence of Past 12-Month and Lifetime DSM-IV Eating Disorders by BMI Category in US Men and Women	Cross-sectional study	Collaborative Psychiatric Epidemiology Surveys : The National Survey of American Life The National Latino and Asian American Study (NLAAS and the National Comorbidity Survey Replication (NCS-R) n=12642 ==> randomization	n = 12 337 adults (59%)	age= 18 - 100 y (no mean)	WMH-CIDI	DSM IV ICD-10 criteria	Online+ Telephone
Micali N. (320)	UK	2017	Lifetime and 12-month prevalence of a population-based study of diagnoses a population-based study of diagnoses and risk factors	Cross-sectional study	UK Avon Longitudinal Study of Parents and Children (ALSPAC): étude de population n=14541 taux de réponse= 61.3% ==> volunteering	n= 5542 (100%)	mean= 47.78 y (SD= 4.5)	SCID for DSM IV	DSM-5	Face to face
Dakanalis A (321)	Italy	2017	Risk and maintenance factors for young women's DSM-5 eating disorders	Cohort study	All first-year female students identified through the University registry N=3554 Participation rate= 82.3% ➔Volunteering	N=2713 (100%)	Mean: 18.7 (±0..6)	EDDS	DSM-V	Face to face

Ernst V. (322)	Germany	2018	Prevalence and severity of eating disorders: A comparison of DSM-IV and DSM-5 among German adolescents	Cohort Study	7th and 8th grades ➔Volunteering	N=1654 (52.8%)	Mean: 13.35 (±0..76)	SIAB-S	DSM-IV DSM-V	Self report
He J. (323)	China	2018	Prevalence, demographic correlates, and association with psychological distress of night eating syndrome among Chinese college students	Cross-sectional study	University students ➔Volunteering	N=849 (65%)	Age: 16-25	NEQ	//	Self report
Udo T. (324)	US	2018	Prevalence and Correlates of DSM-5–Defined Eating Disorders in a Nationally Representative Sample of US Adults	Cohort study	From NESARC-III cohort (National Epidemiologic Survey Alcohol and Related Conditions) Participation rate: 60.1% ➔Randomization	N=36 306 (?)	Age: more than 18 y	AUDADIS-5	DSM-V	Face to face

upplemental Table 2: Prevalence of ED according to precise diagnosis: results (n=90)													
Author (REF= ANNEX 2)	**Year**	**Type of prevalence**	**All ED**	**AN**	**BN**	**BED**	**AN atypique**	**BN atypique**	**BED atypique**	**Purge**	**OSFED/ EDNOS**	**NES**	**Comment**
Lewinsohn P. (1)	2000	Point		Women: T1: 0% T2: 0% T3: 0%	Women: T1: 0.3% T2: 0.5% T3: 0.4%								Small sample size per ED Low Participation rate
		Lifetime		T1:0.6% T2: 0.9% T3: 1.7%	T1:0.8% T2: 1.5% T3: 3.3%		T1: 0.8% T2: 1.1% T3: 2.6%	T1: 1.5% T2: 2% T3: 3.2%					Low Participation rate

Nakamura K. (2)	2000	Point		2.6% total 4.8 % women et 0.4% men	0.5% total 1.0% women et 0% men						4% women		Prevalence per 100 000
Nobakht M (3)	2000	Lifetime		0.9%	3.2%		1.8%	4.8%					
Rosenvinge J.H (4)	2000	Point	women 0.4%men 0%Total 0.3%	women 1.1%men 0%Total 0.7%	Women 1.5%men 0%Total 1%		women 1.1%men 0%Total 0.7%						Low Participation rate
Ghaderi A (5)	2001	Point	Women: 3.1%	Women: 0.1%	Women: 1.3%	Women: 1.2%					Women: 0.5%		
Mulholland A.M (6)	2001	Point	Women: 2%										low Participation rate

Suhail K. (7)	2001	Point	3.6%		1.8%						1.8%		High social classes Western test used
Woodside B (8)	2001	Point	women: 4.8%men: 2%	women: 0.66%men: 0.16%	Women: 1.46%men: 0.13%		women: 1.15%men : 0.76%	women: 1.70%men : 0.95%					
Favaro A (9)	2003	Point	5%	0%	1.8%	0.1%	0.7%	2.4%					Low Participation rate
		Lifetime	11%	2%	4.6%	0.6%	2.6%	3.1%					Low Participation rate
Patton G. C (10)	2003	Point	mean= 2.4% point= 3%	point= 1.3%	mean=2.1 % point= 1.9%								

Striegel-Moore R.H (11)	2003	Lifetime		Women: 1.5%	Women: 1.3%	Women: 2.1%							
Kjelsås E. (12)	2004	Point	women : 8.4 (DSM-III)- 8% (DSM--IV) men: 2.5% (DSM-III) / 2.5% (DSM IV)	women: 0.6 (DSM-III)/ 0.6% (DSM-IV) men: 0.2 (DSM-III)/ 0.2% (DSM-IV)	women: 1.1% (DSM-III) / 0.5% (DSM-IV) men: 0.3 (DSM-III)/ 0.3% (DSM-IV)n	women: 0.4 (DSM-III)/ 0.4% (DSM-IV) men: 0.4 (DSM-III)/ 0.4% (DSM-IV)					women: 6.3 (DSM-III)/ 6.5% (DSM-IV) men: 1.7% (DSM-III)/ 1.7% (DSM-IV)		
		Lifetime	women: 18.6% (DSM-III) /17.9% (DSM-IV men:6.5% (DSM-III)/ 6.5% (DSM-IV) total:12.9 (DSM-III) /12.9% (DSM-IV)	women: 0.7% (DSM-III)/ 0.7% (DSM-IV)men:0.2%(DSM-III) / 0.2% (DSM-IV)	Women: 3.6%(DSM-III)/ 1.2% (DSM-IV)men:0.6% (DSM-III)/ 0.4% (DSM-IV)	women: 1.5%(DSM-III)/ 1.5% (DSM-IV)men:0.9 % (DSM-III) / 0.9% (DSM-IV)					women: 12.9% (DSM-III)/ 14.6% (DSM-IV) men:4.8 % (DSM-III)/ 5% (DSM-IV)		

Beato-Fernández (13)	2004	Point	3.7%	0.1%	0.7%						2.6%		Low Participation Rate
Hach I (14)	2005	Point		Women: 0.3-0.4%	Women: 0.5-0.7%								Low Participation rate
		Lifetime	Women: 3.3%	Women: 2.3%	Women: 1.1%								Low Participation rate
Cotrufo P (15)	2005	Point	Women: 2.6%	Women: 0%	Women: 0.8%	Women: 0%	Women: 0%	Women: 3.5%	Women: 0.4%				
Herscovici C.R (16)	2005	Point	6.9%	0%	0.05%	6.6%					0.3%		Low Participation rate

Rodríguez-Cano T (17)	2005	Point	3.7%	0.1%	0.7%						2.9%		Participation rate
Striegel-Moore R.H (18)	2005	Point										2.3% black women 0.3% white women 1.6% total	Age restricted
Szumska (19)	2005	Point	Women: 3.0%	Women: 0.03%	Women: 0.4%	Women: 2.7%	Women: 1.1	Women: 1.5%					No BMI available women at risk
Wade T.D (20)	2006	Lifetime	Women: 7%	Women: 1.9%	Women: 2.9%	Women: 2.9%	Women: 1.6%			Women: 5.3%			Only in female twins low Participation rate

Bulik C.M (21)	2006	Point		0.7%									Born before the resurgence of the ED retrospective In twins Low Participation rate
Wells J.E (22)	2006	12 months	0.5%	<1%	0.4%								Low Participation rate
Ackard D.M (23)	2007	Point		0.04% women 0% men	0.3% women 0.2% men	1.9% women 0.3%men							
Alegria M (24)	2007	12 months			0.9% women 0.7% men 0.8% total	1.2% women 0.6% men 0.9% total	0.02% women 0.03% men 0.02% total						Retrospective evaluation
		Lifetime		0.1% women 0.03% men 0.08% total	1.9% women 1.3% men 1.6% total	2.3% women 1.5% men 1.9% total	0.1% women 0.03% men 0.08% total						Retrospective evaluation

Gentile K (25)	2007	Point	12.2% women 7.3% men 10% total										
Hudson J.I (26)	2007	12 months			women 0.5 % men 0.1% Total 0.3%	women 1.6% men 0.8% Total 1.2%			women 0.4 % men 0.8% Total 0.6%				Low Participation rate
		Lifetime		women 0.9% men0.3%Total 0.6%	women 1.5 %men0.5%Total 1%	women 3.5 %men 2%Total 2.8%			women 0.6 %men 1.9%Total 1.2%				Low Participation rate

Keski-Rahkonen A. (27)	2007	Point		2.20%									Only in twins
Machado PPP (28)	2007	Point	3.06%	0.4%	0.3%		0.2%	0.9%	0.1%		2.4%		
Mancilla-Diaz J.M (29)	2007	Point	1995: 0.5% 2002: 1.1%	1995:0.1% 2002: 0.2%							1995:0.3 % 2002: 0.9%		
Sancho C. (30)	2007	Point	3.44% DICA-C 3.81% DICA-A	0%	0%				0.07%		2.3%		No full ED (subclinical)
Taylor J.Y. (31)	2007	12 months		0/0% women/ girls 0.1/0.1% men/boys 0.05/0.07% total adults/ ado	1.0/0.4%% women/ girls 0.3/0.4% men/boys 0.7/0.4% total adults/ ado	Binge eating w/hierarchy 1.1/0.5% women/ girls 0.4/0% men/ boys 0.8/ 0.3% total adults/ado							
		Lifetime		0.1% women 0.2% men 0.2% total	1.9% women 1.0 % men 1.5% total	Binge eating w/hierarchy 2.4% women 0.8% men 1.7% total							Selection bias (parent study) Participation rate?

Zini A. (32)	2007	Point	7.40%	0%	0%	4.2%	0.8%	3.4%	9.4%				problem of understanding questionnaire (EDI2)
Chen H. (33)	2008	Point	2.2% women 0.9% men	0%	0.3%	0.4%	1.4%	0.3%			1.1%		BMI Criteria
Keski-Rahkonen A. (34)	2008	Lifetime			2.3% (Broad)			1.7% (narrow)					Atypical cases Only in twins
Peláez-Fernández M.A (35)	2008	Point	3% - 6.2%	0%	1.5% - 2.1%						1.5% - 4.2%		no anonymous protocol low Participation rate
Raevuori A. (36)	2009	Lifetime		0.2%									Only in twins (male)
Regina de Freitas S. (37)	2008	Point				9.8%							

Tholin S. (38)	2008	Point										Broad: 4.6% men ; 1.7% women Narrow: 2.5% men; 1.7% women	Only amoung twins Definition of night eating disorder
Thorsteinsdottir G. (39)	2008	Point	9.8%	0.7%	3.7%	0.4%	3%	1.8%	0.2%				Low Participation rate
Zachrisson H.D (40)	2008	Point	Women: 1991: 9.7% 2004:10%	Women: 1991: 0.1% 2004:0.2%	Women: 1991: 2% 2004:4.1%	Women: 1991: 0.9% 2004:0.7%					Women: 1991: 6.3% 2004:5%		Low Participation rate
		Lifetime	Women: 1991: 9.7% 2004: 10%	Women: 1991: 0.1% 2004: 0.2%	Women: 1991: 2% 2004: 4.1%	Women: 1991: 0.9% 2004: 0.7%					Women: 1991: 6.3% 2004: 5%		Low Participation rate
Reba-Harreleson L. (41)	2009	Point		0.3%	8.4%	1.7%					31.1%		selection bias (Need internet access)

Isomaa R. (42)	2009	Point		15y- women 0.7% NA 18y women	NA 15y women 18y-women 0.4%		15y-women 1.8% 18y-women 0.4%	15y-women 0.4% 18y-women 0.9%			15y-women 5.3% 18y-women 8.1%		Low Participation rate
		Lifetime	7.1% Among 15-year-old women 12% Among 18-year-old women (DSM IV)	1.8% Among 15-year-old women 2.6% Among 18-year-old women	0.4% Among 18-year-old women		4.9% Among 15-year-old women 7.7% Among 18-year-old women	0.4%Among 15-year-old women 1.3% Among 18-year-old women			5.7% Among 15-year-old women 8.5% Among 18-year-old women		Participation rate
Mousa Y.T (43)	2009	Point			0.6%	1.8%	0%				31%		
Nicdao E.G (44)	2009	12 months		0% women0.05% men0.02% total	0.5% women0.2% men0.36% total	1.4% women 0.5% men 1.0% total							

		Lifetime		0.1% women 0.05% men 0.08% total	1.4% women 0.7% men 1.1% total	2.7% women 1.3% men 2.0% total							
Preti A. (45)	2009	12 months	0.8% women 0.3% men 0.6% total	0.01% women 0% men 0% total	0.3% women 0.01% men 0.1% total	0.5% women 0.07% men 1.1% total			0% women 0.2% men 0.1% total				Low Participation rate
		Lifetime	3.3% women 1.2% men 2.5% total	0.9% women 0% men 0.5% total	0.9% women 0.1% men 0.5% total	1.9% women 0.3% men 1.1% total			0.5% women 0.9% men 0.7% total				Low Participation rate
Stice E. (46)	2009	Lifetime by age 20		0.6% women	1.6% women	1% women	0.6% women	6.1% women	4.6 women	4.4% women			Retrospective Small sample size Low Participation rate
Garcia F.D (47)	2010	Point	Women: 9.3%	Women: 2%	Women: 7.3%								

Hudson J.I (48)	2010	Point				7.7% women 0% men							Selection bias : BMI : 27 for men; 25 for women
Vardar E. (49)	2011	Point	4.0 women 0.6% men2.3% total	0.07 women 0% men0.03% total	1.6 % women 0% men0.8% total	1.4 % women 0.5% men 1% total					2.4 % women 0.6% men1.5% total		Low Participation rate
Marques L. (50)	2011	12 months		0.03% - 0.06%	0.2 - 1.0%	0.5 - 1.1%							Retrospective
		Lifetime		0.08% - 0.6%	0.5 - 2.0%	1.2% -2.1%							Retrospective
Nicoli M.G (51)	2011	Point				12.9%							Small Sample size
Striegel-Moore R.H (52)	2011	point											No classification used
Swanson S.A (53)	2011	12 months		women 0.1% men 0.2% Total 0.2%	women 0.9% men 0.3% Total 0.6%	women 1.4% men 0.4% Total 0.9%			women 1.2% men 1% Total 1.1%				

		Lifetime		women 0.3%men 0.3%Total 0.3%	Women 0.3%men 0.5%Total 0.3%	women 2.3%men 0.8%Total 0.3%	women 0.2%men 0.04%Total 0.1%		women 2.3%men 2.6%Total 2.5%				
Touchette E. (54)	2011	Point		Women: 0.6%	Women: 0%		Women: 16.5%	Women: 13.6%					Selection bias (Caucasian)
Trace S.E (55)	2011	Lifetime				Women: 5.8%							In female twins Partipants with loss of control
Semiz M. (56)	2012	Point	2.8% women 2.4% men 1.5% total	0%	0.6%						0.9%		
Garrusi B. (57)	2012	Point	11.5%	women: 1.4% men: 0%	6.2%								
Jaite C. (58)	2012	Point	women:0.91% men: 0.2% total:0.6%	women:0.3% men: 0.02% total:0.1%	women:0.2% men: 0.02% total:0.1%								Data from a single insurance company

Kessler R.C (59)	2012	12 months			0%	0.8%							Retrospective
		Lifetime			mean= 1% (0% Roumania) - (2% Brazil)	mean= 1.9% (0.2% Roumania) (4.7% Brazil)							retrospective
Le Grange D. (60)	2012	point									4.8% chez les ado 4.6% chez les adultes		Combination of all EDNOS (no detail) Definition of atypical behaviors
Allen K.L (61)	2013	Point	5.4%	<1%	0.6%	0.4%	2.3%	0.6%	0.9%	1.7% (+1.1% partiel)			Low Participation rate
De Franca GVA (62)	2013	Point				7.9%							
Machado PPP (63)	2013	Point	Women: 3.9% (DSM-IV) 3.9% (DSM-5)	Women: 0.6% (DSM-IV) 0.7% (DSM-5)	Women: 0.5% (DSM-IV) 0.6% (DSM-5)	Women: / (DSM-IV) 0.6% (DSM-5)					Women: 2.8% (DSM-IV) 2.0% (DSM-5)		
Stice E. (64)	2013	Lifetime		0.8%	2.6%	3%	2.8%	4.4%	3.6%	3.4%	11.5%		Gift

Taylor J.Y. (65)	2013	Point		Adults: 0.1% ado: 0.1%	adults: 0.2% ado: 0.3%	adults: 0.4% ado: 0.6%							Selection bias: parent study
Carta MG (66)	2014	Point		0.7 % (1.2% women. 0% men)	0.6% (0.8 % women. 0.3 %men)	0.5% (0.6% women. 0.3% men)							Low Participation rate
		Lifetime	1.7%	women: 1.2% men:0% Total: 0.7%	women: 0.8% men:0.3% Total: 0.6%	women: 0.6% men:0.3% Total: 0.5%							Low Participation rate
Runfola C.D (67)	2014	Point										4.2 % & 12.9% (less binge eating)	Selection bias: internet recruitment No classification tool Low Participation rate
De Zwaan M (68)	2014	Point										1.1%	
Flament M.F (69)	2014	Point	6.9% (DSM-IV) 7.4% (DSM-5)	0% (DSM-IV) 0.1% (DSM-5)	1.4% (DSM-IV) 1.6% (DSM-5)	0.4% (DSM-IV) 0.5% (DSM-5)				/ (DSM-IV) 1.4% (DSM-5)	5.7% (DSM-IV) 3.4% (DSM-5)		Low Participation rate
Lahtheenmaki S.	2014	Point	2.3%	0.3%	1.4%						0.2		low Participation rate

(70)		Lifetime	6%	2.1%	2.3%						2%		low Participation rate
Nakai Y. (71)	2014	Point	1982: 1.2%1992: 4.5%2002: 12.7%	1982: 0.1%1992: 0.1%2002: 0.4	1982: 0%1992: 0.4%2002: 2.3%	1982:0.1 1992: 0.5 2002: 3.8	1982: 0.9% 1992: 1.4 2002: 3.3%	1982: 0.1%1992: 2.1%2002: 2.8%					
Ribeiro M. (72)	2014	Point				0.5%							Student from a single university
Smink F (73)	2014	Lifetime	4.4% (DSM IV)/ 5.7% women (DSM-5) 1% (DSM IV)/ 1.2% men (DSM-5)	1.2% (DSM IV) / 1.7% women (DSM-5) ? (DSM IV)/ 0.1% men (DSM-5)	0.6% (DSM IV) / 0.8% women (DSM-5) ? (DSM IV) / 0.1% men (DSM-5)	2.7% (DSM IV)/ 2.3% women (DSM-5) 0.8% (DSM IV) / 0.7% men (DSM-5)					0.6% women 0.3% men		More than 15% of non-responders (mostly men) Group at Risk
Tong J. (74)	2014	Point		1.0%	3.0%	3.5%							No age Low Participation rate

Compte E.J (75)	2015	Point	Men: 1.9%	Men: 0%	Men: 0%		Men: 0.8%	Men: 1.1%			Men: 1.9%		Small sample size
Munn-Chernoff . (76)	2015	Point		Women: 1.4% (DSM-5)	Women: 0.7%	Women: 0.1%				Women : 3.7%			Underestimated Estimation of purge Only in female twins
Flament M.F (69)	2015	Point	women 4.5% men 2.2%	women: 0.1% men: 0%	Women: 2.0% men: 1.3%	women: 0.7% men: 0.2%	women: 1.3% men: 0.4%	women: 3.7% men: 0.7%		women: 1.5% men: 0.7%			Low Participation rate
Hay P. (77)	2015	Point	16.3%	0.5%	0.7%	5.6%		0.7%	6.9%	0.6%	1.4%		Low Participation rate
Mustelin L. (78)	2015	Lifetime				Women: 0.7%							Only in female twins
Nagl M. (79)	2015	12 months	women: 2.7% men: 0.5% Total: 1.6%	0.4%	0.3%		0.3%	0.5%			0.8%		Data from a cohort on mental problems No diagnosis validation per clinician

		Lifetime	women: 5.1% men: 0.8% total: 3%	0.8%	0.9%		0.6%	0.9%			1.5%		Data from a cohort on mental problems No diagnosis validation per clinician
Rauof M. (80)	2015	Point	0.2%	1.3 % women et 0% men	1.4 % women et 0.1% men						1.7 % women et 0.3% men		Self reportretrospective
Rojo-Moreno L. (81)	2015	Point	3.6%										Small sample size
Solmi F. (82)	2015	Point	4.4%	0.0%	0.8%	3.6%		6.6%		0.6%	2.4%		Low Participation rate
Mustelin L. (78)	2016	Lifetime									3.9% (DSM-IV) 1.5% (DSM-5)		Only in twins retrospective
Mustelin L. (88)	2016	Lifetime		2.2% (DSM-IV) 3.6% (DSM-5)									Only in twins retrospective

Cossrow N. (84)	2016	12 months				1.5%- 2% women 0.7%- 1.2% men							by internet: selection biais retrospective Very low Participation rate
		Lifetime				2.1% (DSM-IV) - 2.6% 5DSM-5) women et 0.9 (DSM-IV)- 1.4% (DSM-5) men							by internet: selection biais retrospective Very low Participation rate
Garrusi B. (85)	2016	Point	Men: 15%	Men: 0%	Men: 7.4%	Men: 0%	Men: 0%	Men: 0.7%	Men: 6.5%	Men: 0.0%	Men: 0%	Men: 0.0%	narrow age range of the participants
Hammerle F. (86)	2016	Point		0.3%	0.4%	0.5%		0%	0%	1.9%	3.6%		

Mohler Kuo M. (87)	2016	12 months	women: 1.5% men: 0.8% total: 1.1%	women: 0.07% (DSM-5: 0.07%) men: 0.03% (DSM-5: 0.03) total: 0.05% (DSM-5: 0.05%)	women: 0.6% men: 0.5% total: 0.5%	women: 0.9% men: 0.3% total: 0.6%			women: 0.4% men: 0.5% total: 0.4%				no assessment of medical history retrospective
		Lifetime	women: 5.3% men: 1.5% total: 3.5%	2%	women: 2.4% men: 0.9% total: 1.7%	women: 2.4% men: 0.7% total: 1.6%			women: 0.9% men: 1.6% total: 1.2%				no assessment of medical history retrospective
Mustelin L. (83)	2016	lifetime									3.9% (DSM-IV) 1.5% (DSM-5)		Only in twins retrospective
Duncan A.E (89)	2017	12 months	2.1% women 0.9% men	0% women 0.02% men	0.7% women 0.2% men	3.0% women 0.7% men							

		Lifetime	4.9% women 2.2% men	0.7% women 0.2% men	1.7% women 0.5% men	3.0% women 1.6% men							
Micali N. (90)	2017	12 months	3.6%	0.2%	0.4%	1.0%	0.3%	0.4%	0.4%	0.2%	0.3%		Mother with children retrospective Low Participation rate
		Lifetime	15.3%	3.6%	2.1%	2.0%	1.7%	1.4%	0.9%	1.3%	2.1%		Mother with children retrospective Low Participation rate
Dakanalis A (91)	2017	Point 1) 2) (4 y follow-up)	1) 13.1% 2) 7.6%	1) 0.8% 2) 0.6%	1) 2.2% 2) 0.9%	1) 2.6% 2) 0.8%	1) 1.5 % 2) 0.7%	1) 2.4% 2) 0.9%	1) 2.5% 2) 0.8%	1) 1.1% 2) 0.4%			Self Report
Ernst V. (92)	2018	Point		O.2% (DSM-IV) 0.3 %(DSM-V)	O.2% (DSM-IV) 0.4% (DSM-V)	0.5% (DSM-V)	3.5% (DSM-V)	0% (DSM-V)	0% (DSM-V)	2.7% (DSM-V)	2.9% (DSM-IV) 6.2% (DSM-V)		
He J. (93)	2018	Point										2.4%	Self Report

Udo T. (94)	2018	Lifetime		0.8%	0.3%	0.8%							

Supplemental Table 3: Prevalence studies according to broad categories or total ED : general characteristics (n=24)

Author	Country	Year	Title	Type of study	Origin of population	Population size (% women	Age Mean age (y)	Evaluation Tool	Classification tool	Evaluation method
Jones JM. (325)	USA	2001	Disordered eating attitudes and behaviours in teenaged girls: a school-based study	Cross-sectional	Adolescents from schools in Toronto. Hamilton and Ottawa ➔ volunteering Participation rate=70%	N=1739 (100%)	Age= 12-18y Mean= 14.6 (±1.9)	EAT-26	//	Self-report

Hoerr SL. (326)	USA	2002	Risk for Disordered Eating Relates to both Gender and Ethnicity for College Students	Cross-sectional	students living in five co-educational residence halls. 14 sororities and four upper level. academic classes Participation rate= 67% ➔ volunteering	N= 1899 (74%)	Age: first and second year	EAT-26	//	Self-report
Tam KMC (327)	China	2007	Disordered eating attitudes and behaviours among adolescents in Hong Kong: prevalence and correlates	Cross-sectional	Three secondary schools from Eastern District of Hong Kong ➔ volunteering	N= 2382 (44%)	Age= 10-21y	EAT-26	//	Self-Report
Austin SB (328)	US	2008	Screening High School Students for Eating Disorders: Results of a National Initiative	2 stage	Students from high school ➔ randomizayion	N=5567 (58%)	Age= ?	EAT-26	//	Self-report

Hay PJ (329)	Australia	2008	Eating Disorder Behaviors Are Increasing: Findings from Two Sequential Community Surveys in South Australia	Cohort Study	in consecutive general population surveys of men and women conducted in 1995 and 2005 ➔ randomization Participation rate (1995)= 72% Participation rate (2005)= 63.1%	n (1995)= 3001 (50.8%) n (2005)= 3047 (51.0%)	Age= more than 15y Mean (1995)= 43.4y (±19.2) Mean (2005)= 45.1y (±24.5)	Based on EDE	//	Interview
Herpertz-Dahlmann B. (330)	Germany	2008	Disordered eating behaviour and attitudes, associated psychopathology and heath-related quality of life: results of BELLA study	Cross-sectional	Adolescents from national representative sample of families (KiGGS) ➔ randomization Participation rate= 66.6%	N= 1895 (48.7%)	Age= 11-17y Mean= 14.6 (± 2)	SCOFF	//	Self-report
Hadjigeorgiou A. (331)	Cyprus	2011	Secular trends in eating attitudes and behaviours in children and adolescents aged 10-18 years in Cyrpus: A 6-year follow-up, school based study	Cohort study	Children and adolescents ➔ randomization	N (2003)=2033 (53%) N (2010)= 1128 (65%)	Age= 10-18y Mean (2003)= 14.5y ± 2.2 Mean (2010)= 12y ± 3.5	EAT-26	//	Self-report

Mak KK. (332)	China	2011	The risks of disordered eating in Hong Kong adolescents	Cross-sectional	Chinese Students from Hong Kong ➔ volunteering	N= 893 (43.8%)	Age= 12-18y Mean girls= 14.9y (±1.6) Mean boys= 14.6y ± 1.9	EAT-26	//	Self-report
Eisenberg D. (333)	USA	2011	Eating disorder symptoms among college students: prevalence, persistence, correlates, and treatment-seeking	Cross-sectional study	5.021 students (Participation rate= 56.2%) ==> randomization	n= 2 822 students (?)	Age: more than 18 y	SCOFF	DSM-IV	Online
Liao Y. (334)	China	2012	Changes in eating attitudes, eating disorders and body weight in Chinese medical university students	Cross-sectional study	n=500 first-year medical students==> volunteering	N = 486 (63%)	age: 18 to 23 mean = 20.49. SD = 0.86	EAT	DSM-IV	Self-Questionnaire
McBride O. (335)	UK	2012	Profiling disordered eating patterns and body mass index (BMI) in the English general population	Cross-sectional study	National Adult Psychiatric Morbidity Survey 2007 n= 13.171 (Participation rate= 57%) ==> randomization	n = 7 001 (56%)	age: More than 16 y	SCOFF		Face to face

Aoun A. (336)	Lebanon	2013	War stress may be another risk factor for eating disorders in civilians: a study in Lebanese University Students	Cross-sectional	Undergraduate young adult Students ➔ volunteering	N=303 (73.9%)	Age= 18-20 Mean (women)= 18.9y ±1.3 Mean (men)= 19.1y ±1.1	SCOFF	//	In class/ by mail
Ferreira J. (337)	Brazil	2013	Disordered eating behaviors in adolescents and adults living in the same household in metropolitan area of Rio de Janeiro, Brazil	Cross-sectional	Adolescents and adults living in the metropolitan area of Rio de Janeiro Participation rate= 91% for ado and 97.8% for adults ➔ randomization	N= 511 adolescents and 1254 adults	Age (ado) = 12-18y Age (adults)= 18-99y	Questionnaire	//	Self- report
Lee HJ (338)	Korea	2013	The Association between Disturbed Eating Behavior and Socioeconomic Status: The Online Korean Adolescent Panel Survey (OnKAPS)	Cohort Study	Online Korean Adolescent Panel Survey (OnKAPS) == >randomization Participation rate: 48%	3476 boys and 3467 girls	Age: 12–18 y	EAT- 26	//	Online

Tavolacci (339)	France	2013	Prevalence and association of perceived stress, substance use and behavioral addictions: a cross-sectional study among university students in France, 2009–2011	Cohort study	university student volunteers from Upper Normandy (France) ➔ volunteering	N=1876 (66.1%)	Mean Age= 20.8 (SD:2.1)	SCOFF	//	Self-report
Mitchison D. (340)	Australia	2014	The changing demographic profile of eating disorder behaviors In the community	Cohort study	From general population surveys in 1998 and 2008	N (1998)= 3010 (51.4%) N (2008)= 3034 (51.3%)	Age= 15-99y	Based on EDE	//	Face to face
Watson H.J (341)	China	2015	Prevalence of screening-detected eating disorders in chinese females and exploratory associations with dietary practices	Cross-sectional study	CHNS n= 26.000 individuals ==> randomization (Participation rate= 99%)	n= 259 Adolescents and 979 adults (100%)	age= 12-35 mean Ado= 14.41 y (SD = 1.63) mean adults= 28.18 y (SD = 5.09)	SCOFF	//	Face to face

Cheah WL. (342)	Malaysia	2015	Disordered eating and body image issues and their associated factors among adolescents in urban secondary schools in Sarawak, Malaysia	Cross-sectional	Four publics schools in Kuching ➔ volunteering Participation rate= 82.3%	N= 329 (59%)	Age= 13-17 Mean= ?	EAT-26	//	Self-report
Eik-Nes T. (343)	Norway	2015	Women's weight and disordered eating in a large Norwegian community sample: the nord-trondelag Health Study (HUNT)	Cross-sectional	From the HUNT survey Participation rate= 58.7% ➔ volunteering	N= 27 252 (100%)	Age= 19-99y	EAT-8	//	Self-report
Aoun A. (344)	Libanon	2015	Validation of the Arabic version of the SCOFF questionnaire for the screening of eating disorders	Cross-sectional	female patients visiting primary health-care centres in Beirut ➔ randomization	N=123 (100%)	Age= 15-55y Mean= 32 ± 8.8	SCOFF	DSM-IV	Self-report

Zeiler M. (345)	Austria	2015	Prevalence of Eating Disorder Risk and Associations with Healthrelated Quality of Life: Results from a Large School-based Population Screening	Cross-sectional study	from 261 schools representative for the Austrian population == > randomization Participation rate= 47.3%	n= 3610 adolescents (55.3%)	Age= 10–18 years	SCOFF	//	Self questionnaire or Online
Tavolacci MP. (346)	France	2015	Eating Disorders and Associated Health Risks Among University Students	Cross-sectional study	Students from university campuses n= 3457 ==> volunteering	n=3457	age= 18-25 y mean= 20.5 y (SD. 2.2 years)	SCOFF	//	Self-Questionnaire
Estecha Querol S. (347)	Spain	2016	Nutrient intake in Spanish adolescents SCOFF high-scorers: the AVENA study	Cross-sectional	adolescents from Zaragoza (Spain) ➔ randomization	n= 235 (61.2%)	Age=13-18y	SCOFF	//	NA
Feng T. (348)	China	2017	Eating Behaviour disorders among adolescents in a middle school in Dongfanghong, China	Cross-Sectional	Students from middle school in rural China Participation rate= 83.5% ➔ volunteering	n= 389 (48.8%)	Age: 11-18 y Mean= 15.1y(± 1.7)	SCOFF	//	self-report
Taha A. (349)	Saudi Arabia	2018	Eating Disorders Among Female Students of Taif University, Saudi Arabia	Cross-Sectional	Undergraduate volunteer students from the female university ➔Volunteering	N=1200 (100%)	Age: 17-33 y	EAT-26	//	Self-report

Sanlier N. (350)	Turkey	2018	Evaluation of disordered eating tendencies in young adults	Cross-Sectional	young adult from 4 educational institutions ➔Volunteering	N=1359 (60%)	Mean: 22.4 (± 2.84 y)	EAT-26	//	Face to face
Yu Z. (351)	US	2018	Sex differences in disordered eating and food addiction among college students	Cross-Study	Undergraduate students at a midsize public university Participation rate: 50% ➔Volunteering	N=1423 (72.8%)	Age: 18-25 y	EAT-26	//	Self-report

Supplemental Table 4: Prevalence studies according to broad categories or total ED : results (n=24)

Author	Year	Type of prevalence	All ED	Broad AN	Broad BN	Broad BED	Purge	OSFED/ EDNOS	Comment
Jones JM. (95)	2001	Point	12-14y: 13% 15-18: 16%						
Tam KMC (97)	2007	Point	Girls: 6.5% Boys: 3.9% Total: 5.1%						Adolescents with academics abilities
Herpertz-Dahlmann B. (100)	2008	Point	Girls= 29.4% Boys= 14.4% Total= 21.7%						

Hay PJ. (99)	2008	Point		1995: Women= 2.5% Men= 0.6% Total= 1.6% 2005: Women= 5.2% Men= 3.9% Total= 4.6%		1995: Women= 3.2% Men= 3.1% Total= 3.1% 2005: Women= 7.5% Men= 7.8% Total= 7.2%	1995: Women= 1.3% Men= 0% Total= 0.7% 2005: Women= 2.1% Men= 1% Total= 1.5%		
Bryan Austin S (98)	2008	Point	Girls: from 7.9% to 25.7% Boys: from 2.8% to 11.8%						
Mak KK. (102)	2011	Point	Girls= 26.6% Boys= 18.5%						

Eisenberg D. (103)	2011	Point	13.5% women 3.6% men						Low Participation rate
Hadjigeorgiou A. (101)	2012	Point	Boys: (2003 & 2010)= 18.8% Girls (2003)= 34.4% & (2010)35.9 %						
Liao Y. (104)	2012	Point	0.9% - 1.4%	0.4%	0.9% - 1.03%				Bias selection: medical students Small sample size
McBride O. (105)	2012	point	women : 9.1% Men: 3.4 % Total=6.3%						Low Participation Rate

De Souza Ferreira J. (107)	2013	Point		Ado: 18.9% Adult: 2.4%		Ado: 20% Adults: 8.4%	Ado: 3.3% Adults: 2.2%		
Lee (108)	2013	Point	Girls: 14.8% Boys: 10.5%						
Aoun A. (106)	2013	Point	Women: 34.8% Men: 21.5%						
Tavolacci (109)	2013	Point	23.2%						

Mitchison D. (110)	2014	Point		Women: 2.4% (1998) 4.3% (2008] Men: 0.5% (1998) 2.4% (2008]		Women: 2.7% (1998) 5.7% (2008] Men: 2.6% (1998) 4.1% (2008]	Women: 1.7% (1998) 1.5% (2008] Men: 0.1% (1998) 0.5% (2008]		Two sequential cross-sectional surveys
Hoerr SL . (96)	2014	Point	Women= 10.9% Men= 4%						
Watson H.J (111)	2014	Point	Women: 7.8% ado 6.3% adults						Bias selection: province
Cheah WL. (112)	2015	Point	Girls= 18% Boys= 19.3% Total= 18.5%						

Eik- Nes T. (113)	2015	Point	Women aged < 30y= 11.8 Women aged > 30y= 12%						
Tavolacci MP. (116)	2015	Point	26.4% women 10.3% men 20.5% Total						
Zeiter M. (115)	2015	Point	Girls : 30.9% Boys : 14.6%						
Aoun A. (114)	2015	Point	42.3%						

Estecha Querol S. (117)	2016	Point	Girls= 28.1% Boys= 11.2% Total= 21.7%						the distribution of the sample according to gender was not balanced
Feng T. (118)	2017	Point	Girls: 30.5% Boys: 27.1% Total: 28.8%						
Taha A. (119)	2018	Point	35.4% girls						

Sanlier N. (120)	2018	Point	19.3% women 19.4% men						
Yu Z. (121)	2018	Point	11.6% women 5.7% men						

Supplementary Table 5 : Reliability of ED evaluation tools				
	Reliability Cronbach's Alphas	**Population**	**Country**	**Sources**
SCID I	NA			
SCAN	NA			
DEMQ	NA			
BET	NA			
SALT	NA			
ANTAS	NA			
F-DIPS	NA			
DSED	NA			
SCOFF	0,44- 0,57 (3 different times/population)	high school student	China	(352)
	0,44	Women from primary care	USA	(353)
	0,47	Young Women	Italy	(354)
	0,432	Student	France	(12)
K-SADS	0,76-0,89 (Scales)	outpatients attending a specialty child depression clinic	USA	(355)
	0,66	disturbed children and their parents		(356)

	0,65-0,84 (Scale)	Children/ adolescent (6-17)	USA	(357).
SED	0,84	women with a diagnosis of bulimia nervosa	UK	(358)
	0,7- 0,9 (Scale)	patients (eating disorders service) and age-matched controls	UK	(359)
SCID II	0,71-0,94 (Scale)	patients admitted to the Medical Psychology and Psychotherapy Unit and inpatients	Italy	(360)
BES	0.93 0.88	non-clinical population and obese morbid patients candidates for bariatric surgery	France	(361)
	0.89	patients ambulatoires et bénévoles adultes en bonne santé	Malaysia	(362)
	0.87	patients who presented for a psychological evaluation prior to undergoing Roux-en-Y gastric bypass	USA	(363)
BITE	Symptom-Severity 0,78-0,52 0,81-0,49	Nondance Student dance student	Taiwan	(364)
	0,73 (men) - 0,8 (women)	general population	Italy	(365)
EDI 2	0,85	female athletes student	USA	(18)

	0,74-0,90 (Scale)	Eating disorders patients, psychiatric outpatients and normal controls	Sweden	(137)
Eat 40	0,81	Student	China	(366)
	0,81	generalization procedures		(367).
Rosenberg Self-Esteem Scale	0,64-0,86 (2 samples)	Adults students	thailand	(368)
	0,81			(140)
Eat 26	0,80 0,83	Nondance Student dance student	Taiwan	(364)
	0,85 0,86	High school Student University Student	Croatia	(140)
	Study 1: 0,904 Study 2: 0,938	Young Women	Spain	(369)
	0,77	male Cyclists	France	(17)
	0,86	generalization procedures	Australia	(367)
	0,85	Young Women	Italy	(354)
	0,86	Student	Italy	(370)
SCL-90-R	0.76-0.86	healthy undergraduate students	Japan	(371)
	0.83	Danish norm population	Denmark	(372)

CIDI SF	0,89	general hospital	Italy	(373)
EDE-Q	0,96	Women from primary care	USA	(353)
	0,9	women with bulimic symptoms	Midwestern communities	(374)
	0,84 : Restrain 0,93: Shape concern 0,89: Weight concern 0,98: Eating concern	female undergraduates	USA	(375).
EDDS	0,91	Women	USA	(376)
	0,91	generalization procedures	Autralia	(367)
EDI	0,9 0,89	Athlets Control	Norway	(377)
	<0,7: Interoceptive Awareness, Maturity, Fears, perfectionism 0,7-0,8: Interpersonal Distrust, boulimia >0,8= Drive for Thinness, Body Dissatisfaction, Ineffectiveness	female school population	Germany	(378)

	0,75-0,83 (Scale)	runners	USA	(379)
	0,8 for AN sample 0,65- 0,91 (Scales) for control froup	female primary anorexia nervosa and female comparison group	Canada	(222)
	0,91	generalization procedures	Australia	(367)
BSQ	0,93	Student	France	(225)
	0,93	patients with psychogenic low weight and a history of full or partial anorexia nervosa	UK	(224)
SIAB	0,93	eating-disordered patients	Germany	(380)
CIDI	0,93	ederly people	Korea	(381)
	0,97	patients attending a major referral hospital	Ethiopia	(382)
BULIT-R	0,87	Male collegiate athletes: Football, basketball, track and field	USA	(158)
	0,85	female athletes student	USA	(18)

	0,98	Females Bulimic and controls	Colombia	(383)
NEQ	0.7	3 populations : -persons who completed the NEQ on internet - persons diagnosed with NES -bariatric surgery candidates	Different countries	(384)
RAB	0.80	patients participating in the Swedish multi-centre study of eating disorders	Swenden	(385)
	0.42- 0.86 (Scales)	clinical sample of eating disorder patients and a sample of randomly drawn female controls	Sweden	(386)

Bibliography

1. Lewinsohn PM, Striegel-Moore RH, Seeley JR. Epidemiology and Natural Course of Eating Disorders in Young Women From Adolescence to Young Adulthood. Journal of the American Academy of Child & Adolescent Psychiatry. 2000;39:1284–92.

2. Nakamura K, Yamamoto M, Yamazaki O, Kawashima Y, Muto K, Someya T, Sakurai K, Nozoe S. Prevalence of anorexia nervosa and bulimia nervosa in a geographically defined area in Japan. Int J Eat Disord. 2000;28:173–80.

3. Nobakht M, Dezhkam M. An epidemiological study of eating disorders in Iran. Int J Eat Disord. 2000;28:265–71.

4. Rosenvinge JH, Sundgot Borgen J, Börresen R. The prevalence and psychological correlates of anorexia nervosa, bulimia nervosa and binge eating among 15-year-old students: a controlled epidemiological study. Eur Eat Disorders Rev. 1999;7:382–91.

5. Ghaderi A, Scott B. Prevalence, incidence and prospective risk factors for eating disorders. Acta Psychiatrica Scandinavica. 2001;104:122–30.

6. Mulholland AM, Mintz LB. Prevalence of Eating Disorders Among African American Women. Journal of Counseling Psychology. 2001;48:111–6.

7. Suhail K, Zaib-u-Nisa. Prevalence of eating disorders in Pakistan: Relationship with depression and body shape. Eat Weight Disord. 2002;7:131–8.

8. Woodside DB, Garfinkel PE, Lin E, Goering P, Kaplan AS, Goldbloom DS, Kennedy SH. Comparisons of Men With Full or Partial Eating Disorders, Men Without Eating Disorders, and Women With Eating Disorders in the Community. AJP. 2001;158:570–4.

9. Favaro A, Ferrara S, Santonastaso P. The Spectrum of Eating Disorders in Young Women: A Prevalence Study in a General Population Sample. Psychosomatic Medicine. 2003;65:701.

10. Patton GC, Coffey C, Sawyer SM. The outcome of adolescent eating disorders: findings from the Victorian Adolescent Health Cohort Study. European Child & Adolescent Psychiatry. 2003;12:i25–9.

11. Striegel-Moore RH, Dohm FA, Kraemer HC, Taylor CB, Daniels S, Crawford PB, Schreiber GB. Eating Disorders in White and Black Women. AJP. 2003;160:1326–31.

12. Kjelsås E, Bjørnstrøm C, Götestam KG. Prevalence of eating disorders in female and male adolescents (14–15 years). Eating Behaviors. 2004;5:13–25.

13. Beato-Fernández L, Rodríguez-Cano T, Belmonte-Llario A, Martínez-Delgado C. Risk factors for eating disorders in adolescents. European Child & Adolescent Psychiatry. 2004;13:287–94.

14. Hach I, Ruhl UE, Rentsch A, Becker ES, Türke V, Margraf J, Kirch W. Recognition and therapy of eating disorders in young women in primary care. J Public Health. 2005;13:160–5.

15. Cotrufo P, Gnisci A, Caputo I. Brief report: Psychological characteristics of less severe forms of eating disorders: an epidemiological study among 259 female adolescents. Journal of Adolescence. 2005;28:147–54.

16. Herscovici CR, Bay L, Kovalskys I. Prevalence of Eating Disorders in Argentine Boys and Girls, Aged 10 to 19, Who are in Primary Care. A Two-Stage Community-Based Survey. Eating Disorders. 2005;13:467–78.

17. Rodríguez-Cano T, Beato-Fernández L, Belmonte-Llario A. New contributions to the prevalence of eating disorders in Spanish adolescents: detection of false negatives. European Psychiatry. 2005;20:173–8.

18. Striegel-Moore RH, Dohm F-A, Hook JM, Schreiber GB, Crawford PB, Daniels SR. Night eating syndrome in young adult women: Prevalence and correlates. Int J Eat Disord. 2005;37:200–6.

19. Szumska I, Túry F, Csoboth CT, Réthelyi J, Purebl G, Hajnal Á. The prevalence of eating disorders and weight-control methods among young women: a Hungarian representative study. Eur Eat Disorders Rev. 2005;13:278–84.

20. Wade TD, Bergin JL, Tiggemann M, Bulik CM, Fairburn CG. Prevalence and long-term course of lifetime eating disorders in an adult Australian twin cohort. Australian and New Zealand Journal of Psychiatry. 2006;40:121–8.

21. Bulik CM, Sullivan PF, Tozzi F, Furberg H, Lichtenstein P, Pedersen NL. Prevalence, Heritability, and Prospective Risk Factors for Anorexia Nervosa. Archives of General Psychiatry. 2006;63:305.

22. Wells JE, Browne MAO, Scott KM, McGee MA, Baxter J, Kokaua J, for the New Zealand Mental Health Survey Research Team. Prevalence, interference with life and severity of 12 month DSM-IV disorders in Te Rau Hinengaro: The New Zealand Mental Health Survey. Australian and New Zealand Journal of Psychiatry. 2006;40:845–54.

23. Ackard DM, Fulkerson JA, Neumark-Sztainer D. Prevalence and utility of DSM-IV eating disorder diagnostic criteria among youth. Int J Eat Disord. 2007;40:409–17.

24. Alegria M, Woo M, Cao Z, Torres M, Meng X, Striegel-Moore R. Prevalence and Correlates of Eating Disorders in Latinos in the U.S. Int J Eat Disord. 2007;40:S15–21.

25. Gentile K, Raghavan C, Rajah V, Gates K. It Doesn't Happen Here: Eating Disorders in an Ethnically Diverse Sample of Economically Disadvantaged, Urban College Students. Eating Disorders. 2007;15:405–25.

26. Hudson JI, Hiripi E, Pope HG, Kessler RC. The Prevalence and Correlates of Eating Disorders in the National Comorbidity Survey Replication. Biological Psychiatry. 2007;61:348–58.

27. Keski-Rahkonen A, Hoek HW, Susser ES, Linna MS, Sihvola E, Raevuori A, Bulik CM, Kaprio J, Rissanen A. Epidemiology and Course of Anorexia Nervosa in the Community. AJP. 2007;164:1259–65.

28. Machado PPP, Machado BC, Gonçalves S, Hoek HW. The prevalence of eating disorders not otherwise specified. Int J Eat Disord. 2007;40:212–7.

29. Mancilla-Diaz JM, Franco-Paredes K, Vazquez-Arevalo R, Lopez-Aguilar X, Alvarez-Rayon GL, Tellez-Giron MTO. A two-stage epidemiologic study on prevalence of eating disorders in female university students in Mexico. Eur Eat Disorders Rev. 2007;15:463–70.

30. Sancho C, Arija MV, Asorey O, Canals J. Epidemiology of eating disorders. Eur Child Adolesc Psychiatry. 2007;16:495–504.

31. Taylor JY, Caldwell CH, Baser RE, Faison N, Jackson JS. Prevalence of eating disorders among blacks in the national survey of American life. Int J Eat Disord. 2007;40:S10–4.

32. Zini A, Siani R, Sandri M, Soardo F, Siciliani O. Partial syndromes in eating disorders: A prevalence study on a sample of Italian adolescents. Eat Weight Disord. 2007;12:125–31.

33. Chen H, Jackson T. Prevalence and sociodemographic correlates of eating disorder endorsements among adolescents and young adults from China. European Eating Disorders Review. 2008;16:375–85.

34. Keski-Rahkonen A, Hoek HW, Linna MS, Raevuori A, Sihvola E, Bulik CM, Rissanen A, Kaprio J. Incidence and outcomes of bulimia nervosa: a nationwide population-based study. Psychological Medicine. 2009;39:823–31.

35. Peláez-Fernández MA, Labrador FJ, Raich RM. Comparison of Single- and Double-Stage Designs in the Prevalence Estimation of Eating Disorders in Community Samples. The Spanish Journal of Psychology. 2008;11:542–50.

36. de Freitas SR, Appolinario JC, de Moura Souza A, Sichieri R. Prevalence of binge eating and associated factors in a Brazilian probability sample of midlife women. Int J Eat Disord. 2008;41:471–8.

37. Tholin S, Lindroos A, Tynelius P, Åkerstedt T, Stunkard AJ, Bulik CM, Rasmussen F. Prevalence of Night Eating in Obese and Nonobese Twins. Obesity. 2009;17:1050–5.

38. Thorsteinsdottir G, Ulfarsdottir L. Eating Disorders in College Students in Iceland. The European Journal of Psychiatry. 2008;22:107–15.

39. Zachrisson HD, Vedul-Kjelsås E, Götestam KG, Mykletun A. Time trends in obesity and eating disorders. Int J Eat Disord. 2008;41:673–80.

40. Raevuori A, Hoek HW, Susser E, Kaprio J, Rissanen A, Keski-Rahkonen A. Epidemiology of Anorexia Nervosa in Men: A Nationwide Study of Finnish Twins. PLOS ONE. 2009;4:e4402.

41. Reba-Harrelson L, Holle AV, Hamer RM, Swann R, Reyes ML, Bulik CM. Patterns and prevalence of disordered eating and weight control behaviors in women ages 25–45. Eat Weight Disord. 2009;14:e190–8.

42. Isomaa R, Isomaa A-L, Marttunen M, Kaltiala-Heino R, Björkqvist K. The prevalence, incidence and development of eating disorders in finnish adolescents—a two-step 3-year follow-up Study. Eur Eat Disorders Rev. 2009;17:199–207.

43. Mousa TY, Al-Domi HA, Mashal RH, Jibril MA-K. Eating disturbances among adolescent schoolgirls in Jordan. Appetite. 2010;54:196–201.

44. Nicdao EG, Hong S, Takeuchi DT. Prevalence and correlates of eating disorders among Asian Americans: Results from the national Latino and Asian American study. Int J Eat Disord. 2007;40:S22–6.

45. Preti A, Girolamo G de, Vilagut G, Alonso J, Graaf R de, Bruffaerts R, Demyttenaere K, Pinto-Meza A, Haro JM, Morosini P, et al. The epidemiology of eating disorders in six European countries: results of the ESEMeD-WMH project. J Psychiatr Res. 2009;43:1125–32.

46. Stice E, Marti CN, Shaw H, Jaconis M. An 8-Year Longitudinal Study of the Natural History of Threshold, Subthreshold, and Partial Eating Disorders from a Community Sample of Adolescents. J Abnorm Psychol. 2009;118:587–97.

47. Garcia FD, Grigioni S, Chelali S, Meyrignac G, Thibaut F, Dechelotte P. Validation of the French version of SCOFF questionnaire for screening of eating disorders among adults. The World Journal of Biological Psychiatry. 2010;11:888–93.

48. Hudson JI, Coit CE, Lalonde JK, Pope HG. By how much will the proposed new DSM-5 criteria increase the prevalence of binge eating disorder? Int J Eat Disord. 2012;45:139–41.

49. Vardar E, Erzengin M. The prevalence of eating disorders (EDs) and comorbid psychiatric disorders in adolescents: a two-stage community-based study. Turk Psikiyatri Derg. 2011;22:205–12.

50. Marques L, Alegria M, Becker AE, Chen C, Fang A, Chosak A, Diniz JB. Comparative prevalence, correlates of impairment, and service utilization for eating disorders across US ethnic groups: Implications for reducing ethnic disparities in health care access for eating disorders. Int J Eat Disord. 2011;44:412–20.

51. Nicoli MG, Junior RDRL. Binge Eating Disorder and body image perception among university students. Eating Behaviors. 2011;12:284–8.

52. Striegel-Moore RH, Rosselli F, Holtzman N, Dierker L, Becker AE, Swaney G. Behavioral symptoms of eating disorders in Native Americans: Results from the add health survey wave III. Int J Eat Disord. 2011;44:561–6.

53. Swanson SA. Prevalence and Correlates of Eating Disorders in Adolescents: Results From the National Comorbidity Survey Replication Adolescent Supplement. Archives of General Psychiatry. 2011;68:714.

54. Touchette E, Henegar A, Godart NT, Pryor L, Falissard B, Tremblay RE, Côté SM. Subclinical eating disorders and their comorbidity with mood and anxiety disorders in adolescent girls. Psychiatry Research. 2011;185:185–92.

55. Trace SE, Thornton LM, Root TL, Mazzeo SE, Lichtenstein P, Pedersen NL, Bulik CM. Effects of reducing the frequency and duration criteria for binge eating on lifetime prevalence of bulimia nervosa and binge eating disorder: Implications for DSM-5. Int J Eat Disord. 2012;45:531–6.

56. Semız M, Kavakcı Ö, Yağız A, Yontar G, Kuğu N. [The prevalence of eating disorders and comorbid psychiatric disorders in the Sivas Province]. Turk Psikiyatri Derg. 2013;24:149–57.

57. Garrusi B, Baneshi MR. Eating Disorders and Their Associated Risk Factors among Iranian Population – A Community Based Study. Glob J Health Sci. 2013;5:193–202.

58. Jaite C, Hoffmann F, Glaeske G, Bachmann CJ. Prevalence, comorbidities and outpatient treatment of anorexia and bulimia nervosa in German children and adolescents. Eat Weight Disord. 2013;18:157–65.

59. Kessler RC, Berglund PA, Chiu WT, Deitz AC, Hudson JI, Shahly V, Aguilar-Gaxiola S, Alonso J, Angermeyer MC, Benjet C, et al. The prevalence and correlates of binge eating disorder in the WHO World Mental Health Surveys. Biol Psychiatry. 2013;73:904–14.

60. Le Grange D, Swanson SA, Crow SJ, Merikangas KR. Eating disorder not otherwise specified presentation in the US population. Int J Eat Disord. 2012;45:711–8.

61. Allen KL, Byrne SM, Oddy WH, Crosby RD. Early Onset Binge Eating and Purging Eating Disorders: Course and Outcome in a Population-Based Study of Adolescents. J Abnorm Child Psychol. 2013;41:1083–96.

62. França GVA de, Gigante DP, Olinto MTA. Binge eating in adults: prevalence and association with obesity, poor self-rated health status and body dissatisfaction. Public Health Nutrition. 2014;17:932–8.

63. Machado PPP, Gonçalves S, Hoek HW. DSM-5 reduces the proportion of ednos cases: Evidence from community samples. Int J Eat Disord. 2013;46:60–5.

64. Runfola CD, Allison KC, Hardy KK, Lock J, Peebles R. Prevalence and clinical significance of night eating syndrome in university students. J Adolesc Health. 2014;55:41–8.

65. Stice E, Marti CN, Rohde P. Prevalence, incidence, impairment, and course of the proposed DSM-5 eating disorder diagnoses in an 8-year prospective community study of young women. J Abnorm Psychol. 2013;122:445–57.

66. Taylor JY, Caldwell CH, Baser RE, Matusko N, Faison N, Jackson JS. Classification and Correlates of Eating Disorders among Blacks: Findings from the National Survey of American Life. J Health Care Poor Underserved. 2013;24:289–310.

67. Carta MG, Preti A, Moro MF, Aguglia E, Balestrieri M, Caraci F, Dell'Osso L, Sciascio GD, Drago F, Faravelli C, et al. Eating disorders as a public health issue: Prevalence and attributable impairment of quality of life in an Italian community sample. International Review of Psychiatry. 2014;26:486–92.

68. Zwaan M de, Müller A, Allison KC, Brähler E, Hilbert A. Prevalence and Correlates of Night Eating in the German General Population. PLOS ONE. 2014;9:e97667.

69. Flament MF, Buchholz A, Henderson K, Obeid N, Maras D, Schubert N, Paterniti S, Goldfield G. Comparative Distribution and Validity of DSM-IV and DSM-5 Diagnoses of Eating Disorders in Adolescents from the Community. Eur Eat Disorders Rev. 2015;23:100–10.

70. Lähteenmäki S, Saarni S, Suokas J, Saarni S, Perälä J, Lönnqvist J, Suvisaari J. Prevalence and correlates of eating disorders among young adults in Finland. Nordic Journal of Psychiatry. 2014;68:196–203.

71. Nakai Y, Nin K, Noma S. Eating disorder symptoms among Japanese female students in 1982, 1992 and 2002. Psychiatry Res. 2014;219:151–6.

72. Ribeiro M, Conceição E, Vaz AR, Machado PPP. The Prevalence of Binge Eating Disorder in a Sample of College Students in the North of Portugal. Eur Eat Disorders Rev. 2014;22:185–90.

73. Smink FRE, van Hoeken D, Oldehinkel AJ, Hoek HW. Prevalence and severity of DSM-5 eating disorders in a community cohort of adolescents. Int J Eat Disord. 2014;47:610–9.

74. Tong J, Miao S, Wang J, Yang F, Lai H, Zhang C, Zhang Y, Hsu LKG. A two-stage epidemiologic study on prevalence of eating disorders in female university students in Wuhan, China. Soc Psychiatry Psychiatr Epidemiol. 2014;49:499–505.

75. Compte EJ, Sepulveda AR, Torrente F. A two-stage epidemiological study of eating disorders and muscle dysmorphia in male university students in Buenos Aires. International Journal of Eating Disorders. 2015;48:1092–101.

76. Munn-Chernoff MA, Keel PK, Klump KL, Grant JD, Bucholz KK, Madden PAF, Heath AC, Duncan AE. Prevalence of and familial influences on purging disorder in a community sample of female twins. Int J Eat Disord. 2015;48:601–6.

77. Hay P, Girosi F, Mond J. Prevalence and sociodemographic correlates of DSM-5 eating disorders in the Australian population. Journal of Eating Disorders. 2015;3:19.

78. Mustelin L, Raevuori A, Hoek HW, Kaprio J, Keski-Rahkonen A. Incidence and weight trajectories of binge eating disorder among young women in the community. Int J Eat Disord. 2015;48:1106–12.

79. Nagl M, Jacobi C, Paul M, Beesdo-Baum K, Höfler M, Lieb R, Wittchen H-U. Prevalence, incidence, and natural course of anorexia and bulimia nervosa among adolescents and young adults. Eur Child Adolesc Psychiatry. 2016;25:903–18.

80. Rauof M, Ebrahimi H, Asghari Jafarabadi M, Malek A, Babapour Kheiroddin J. Prevalence of Eating Disorders Among Adolescents in the Northwest of Iran. Iran Red Crescent Med J [Internet]. 2015 [cited 2018 Feb 9];17. Available from: https://www.ncbi.nlm.nih.gov/pmc/articles/PMC4640058/

81. Rojo-Moreno L, Arribas P, Plumed J, Gimeno N, García-Blanco A, Vaz-Leal F, Vila ML, Livianos L. Prevalence and comorbidity of eating disorders among a community sample of adolescents: 2-year follow-up. Psychiatry Research. 2015;227:52–7.

82. Solmi F, Hotopf M, Hatch SL, Treasure J, Micali N. Eating disorders in a multi-ethnic inner-city UK sample: prevalence, comorbidity and service use. Soc Psychiatry Psychiatr Epidemiol. 2016;51:369–81.

83. Mustelin L, Lehtokari V-L, Keski-Rahkonen A. Other specified and unspecified feeding or eating disorders among women in the community. Int J Eat Disord. 2016;49:1010–7.

84. Cossrow N, Pawaskar M, Witt EA, Ming EE, Victor TW, Herman BK, Wadden TA, Erder MH. Estimating the Prevalence of Binge Eating Disorder in a Community Sample From the United States: Comparing DSM-IV-TR and DSM-5 Criteria. J Clin Psychiatry. 2016;77:e968-74.

85. Garrusi B, Baneshi MR, Pakgohar M. Eating Disorders among Iranian Male Adolescents. Iranian Journal of Psychiatry and Behavioral Sciences [Internet]. 2016 [cited 2018 Feb 8];10. Available from: http://ijpsychiatrybs.com/en/articles/5352.html

86. Hammerle F, Huss M, Ernst V, Bürger A. Thinking dimensional: prevalence of DSM-5 early adolescent full syndrome, partial and subthreshold eating disorders in a cross-sectional survey in German schools. BMJ Open. 2016;6:e010843.

87. Mohler-Kuo M, Schnyder U, Dermota P, Wei W, Milos G. The prevalence, correlates, and help-seeking of eating disorders in Switzerland. Psychological Medicine. 2016;46:2749–58.

88. Mustelin L, Silén Y, Raevuori A, Hoek HW, Kaprio J, Keski-Rahkonen A. The DSM-5 diagnostic criteria for anorexia nervosa may change its population prevalence and prognostic value. J Psychiatr Res. 2016;77:85–91.

89. Duncan AE, Ziobrowski HN, Nicol G. The Prevalence of Past 12-Month and Lifetime DSM-IV Eating Disorders by BMI Category in US Men and Women. European Eating Disorders Review. 2017;25:165–71.

90. Micali N, Martini MG, Thomas JJ, Eddy KT, Kothari R, Russell E, Bulik CM, Treasure J. Lifetime and 12-month prevalence of eating disorders amongst women in mid-life: a population-based study of diagnoses and risk factors. BMC Medicine. 2017;15:12.

91. Dakanalis A, Riva G, Serino S, Colmegna F, Clerici M. Classifying Adults with Binge Eating Disorder Based on Severity Levels. Eur Eat Disord Rev. 2017;25:268–74.

92. Ernst V, Bürger A, Hammerle F. Prevalence and severity of eating disorders: A comparison of DSM-IV and DSM-5 among German adolescents. Int J Eat Disord. 2017;50:1255–63.

93. He J, Huang F, Yan J, Wu W, Cai Z, Fan X. Prevalence, demographic correlates, and association with psychological distress of night eating syndrome among Chinese college students. Psychol Health Med. 2018;23:578–84.

94. Udo T, Grilo CM. Prevalence and Correlates of DSM-5-Defined Eating Disorders in a Nationally Representative Sample of U.S. Adults. Biol Psychiatry. 2018;

95. Jones JM, Bennett S, Olmsted MP, Lawson ML, Rodin G. Disordered eating attitudes and behaviours in teenaged girls: a school-based study. CMAJ. 2001;165:547–52.

96. Hoerr SL, Bokram R, Lugo B, Bivins T, Keast DR. Risk for disordered eating relates to both gender and ethnicity for college students. J Am Coll Nutr. 2002;21:307–14.

97. Tam CK, Ng CF, Yu CM, Young BW. Disordered eating attitudes and behaviours among adolescents in Hong Kong: Prevalence and correlates. Journal of Paediatrics and Child Health. 2007;43:811–7.

98. Austin SB, Ziyadeh NJ, Forman S, Prokop LA, Keliher A, Jacobs D. Screening high school students for eating disorders: results of a national initiative. Prev Chronic Dis. 2008;5:A114.

99. Hay PJ, Mond J, Buttner P, Darby A. Eating Disorder Behaviors Are Increasing: Findings from Two Sequential Community Surveys in South Australia. PLOS ONE. 2008;3:e1541.

100. Herpertz-Dahlmann B, Wille N, Hölling H, Vloet TD, Ravens-Sieberer U, Group the B study. Disordered eating behaviour and attitudes, associated psychopathology and health-related quality of life: results of the BELLA study. Eur Child Adolesc Psychiatry. 2008;17:82–91.

101. Hadjigeorgiou C, Tornaritis M, Savva S, Solea A, Kafatos A. Secular trends in eating attitudes and behaviours in children and adolescents aged 10–18 years in Cyprus: A 6-year follow-up, school-based study. Public Health. 2012;126:690–4.

102. Mak K-K, Lai C-M. The risks of disordered eating in Hong Kong adolescents. Eating Weight Disord. 2011;16:e289–92.

103. Eisenberg D, MD NEK. Eating Disorder Symptoms Among College Students: Prevalence, Persistence, Correlates, and Treatment-Seeking. Journal of American College Health. 2011;59:700–7.

104. Liao Y, Liu T, Cheng Y, Wang J, Deng Y, Hao W, Chen X, Xu Y, Wang X, Tang J. Changes in eating attitudes, eating disorders and body weight in Chinese medical university students. Int J Soc Psychiatry. 2013;59:578–85.

105. McBride O, McManus S, Thompson J, Palmer RL, Brugha T. Profiling disordered eating patterns and body mass index (BMI) in the English general population. Soc Psychiatry Psychiatr Epidemiol. 2013;48:783–93.

106. Aoun A, Garcia FD, Mounzer C, Hlais S, Grigioni S, Honein K, Déchelotte P. War stress may be another risk factor for eating disorders in civilians: a study in Lebanese University Students. General Hospital Psychiatry. 2013;35:393–7.

107. Ferreira JE de S, Souza PRB de, Costa RS da, Sichieri R, Veiga GV da. Disordered eating behaviors in adolescents and adults living in the same household in metropolitan area of Rio de Janeiro, Brazil. Psychiatry Research. 2013;210:612–7.

108. Lee H-J, Park S, Kim C, Choi D, Lee JS, Oh SM, Cho E, Park HK, Kwon K, Oh SW. The Association between Disturbed Eating Behavior and Socioeconomic Status: The Online Korean Adolescent Panel Survey (OnKAPS). PLOS ONE. 2013;8:e57880.

109. Tavolacci MP, Ladner J, Grigioni S, Richard L, Villet H, Dechelotte P. Prevalence and association of perceived stress, substance use and behavioral addictions: a cross-sectional study among university students in France, 2009–2011. BMC Public Health. 2013;13:724.

110. Mitchison D, Hay P, Slewa-Younan S, Mond J. The changing demographic profile of eating disorder behaviors in the community. BMC Public Health. 2014;14:943.

111. Watson HJ, Hamer RM, Thornton LM, Peat CM, Kleiman SC, Du S, Wang H, Bulik CM. Prevalence of Screening-Detected Eating Disorders in Chinese Females and Exploratory Associations with Dietary Practices. Eur Eat Disorders Rev. 2015;23:68–76.

112. Cheah WL, Hazmi H, Chang CT. Disordered eating and body image issues and their associated factors among adolescents in urban secondary schools in Sarawak, Malaysia. International Journal of Adolescent Medicine and Health [Internet]. 2015 [cited 2018 Feb 8];29. Available from: https://www.degruyter.com/view/j/ijamh.2017.29.issue-2/ijamh-2015-0044/ijamh-2015-0044.xml

113. Eik-Nes T, Romild U, Guzey I, Holmen T, Micali N, Bjørnelv S. Women's weight and disordered eating in a large Norwegian community sample: the Nord-Trøndelag Health Study (HUNT). BMJ Open. 2015;5:e008125.

114. Aoun A, Azzam J, Jabbour FE, Hlais S, Daham D, Amm CE, Honein K, Déchelotte P. Validation of the Arabic version of the SCOFF questionnaire for the screening of eating disorders. East Mediterr Health J. 2015;21:326–31.

115. Zeiler M, Waldherr K, Philipp J, Nitsch M, Dür W, Karwautz A, Wagner G. Prevalence of Eating Disorder Risk and Associations with Health-related Quality of Life: Results from a Large School-based Population Screening. Eur Eat Disord Rev. 2016;24:9–18.

116. Tavolacci MP, Grigioni S, Richard L, Meyrignac G, Déchelotte P, Ladner J. Eating Disorders and Associated Health Risks Among University Students. J Nutr Educ Behav. 2015;47:412-420.e1.

117. Querol SE, Alvira JMF, Graffe MIM, Rebato EN, Sánchez AM, Aznar LAM. Nutrient intake in Spanish adolescents SCOFF high-scorers: the AVENA study. Eat Weight Disord. 2016;21:589–96.

118. Feng T, Abebe DS. Eating behaviour disorders among adolescents in a middle school in Dongfanghong, China. Journal of Eating Disorders. 2017;5:47.

119. Abd El-Azeem Taha AA, Abu-Zaid HA, El-Sayed Desouky D. Eating Disorders Among Female Students of Taif University, Saudi Arabia. Arch Iran Med. 2018;21:111–7.

120. Sanlier N, Navruz Varli S, Macit MS, Mortas H, Tatar T. Evaluation of disordered eating tendencies in young adults. Eat Weight Disord. 2017;22:623–31.

121. Yu Z, Indelicato NA, Fuglestad P, Tan M, Bane L, Stice C. Sex differences in disordered eating and food addiction among college students. Appetite. 2018;

122. Leung SF, Lee KL, Lee SM, Leung SC, Hung WS, Lee WL, Leung YY, Li MW, Tse TK, Wong HK, et al. Psychometric properties of the SCOFF questionnaire (Chinese version) for screening eating disorders in Hong Kong secondary school students: a cross-sectional study. Int J Nurs Stud. 2009;46:239–47.

123. Mond JM, Myers TC, Crosby RD, Hay PJ, Rodgers B, Morgan JF, Hubert Lacey J, Mitchell JE. Screening for eating disorders in primary care: EDE-Q versus SCOFF. Behaviour Research and Therapy. 2008;46:612–22.

124. Siervo M, Boschi V, Papa A, Bellini O, Falconi C. Application of the SCOFF, Eating Attitude Test 26 (EAT 26) and Eating Inventory (TFEQ) questionnaires in young women seeking diet-therapy. Eat Weight Disord. 2005;10:76–82.

125. Ambrosini PJ, Metz C, Prabucki K, Lee J-C. Videotape Reliability of the Third Revised Edition of the K-SADS. Journal of the American Academy of Child & Adolescent Psychiatry. 1989;28:723–8.

126. Edelbrock C, Costello AJ. Structured psychiatric interviews for children. 1988;

127. Chambers WJ. The Assessment of Affective Disorders in Children and Adolescents by Semistructured Interview: Test-Retest Reliability of the Schedule for Affective Disorders and Schizophrenia for School-Age Children, Present Episode Version. Archives of General Psychiatry. 1985;42:696.

128. Openshaw C, Waller G. Psychometric properties of the Stirling Eating Disorder Scales with bulimia nervosa patients. Eating Behaviors. 2005;6:165–8.

129. Campbell M, Lawrence B, Serpell L, Lask B, Neiderman M. Validating the Stirling Eating Disorders Scales (SEDS) in an adolescent population. Eating Behaviors. 2002;3:285–93.

130. Maffei C, Fossati A, Agostoni I, Barraco A, Bagnato M, Deborah D, Namia C, Novella L, Petrachi M. Interrater Reliability and Internal Consistency of the Structured Clinical Interview for DSM-IV Axis II Personality Disorders (SCID-II), Version 2.0. Journal of Personality Disorders. 1997;11:279–84.

131. Brunault P, Gaillard P, Ballon N, Couet C, Isnard P, Cook S, Delbachian I, Réveillère C, Courtois R. Validation de la version française de la Binge Eating Scale : étude de sa structure factorielle, de sa consistance interne et de sa validité de construit en population clinique et non clinique. L'Encéphale. 2016;42:426–33.

132. Robert SA, Rohana AG, Suehazlyn Z, Maniam T, Azhar SS, Azmi KN. The validation of the malay version of binge eating scale: a comparison with the structured clinical interview for the DSM-IV. Journal of Eating Disorders. 2013;1:28.

133. Grupski AE, Hood MM, Hall BJ, Azarbad L, Fitzpatrick SL, Corsica JA. Examining the Binge Eating Scale in screening for binge eating disorder in bariatric surgery candidates. Obes Surg. 2013;23:1–6.

134. Tseng M-CM, Fang D, Lee M-B. Comparative validity of the chinese versions of the bulimic inventory test edinburgh and eating attitudes test for DSM-IV eating disorders among high school dance and nondance students in taiwan. Int J Eat Disord. 2014;47:105–11.

135. Orlandi E, Mannucci E, Cuzzolaro M, Psychometrics S-SG on. Bulimic Investigatory Test, Edinburgh (BITE). A validation study of the Italian version. Eat Weight Disord. 2005;10:e14–20.

136. Nagel DL, Black DR, Leverenz LJ, Coster DC. Evaluation of a Screening Test for Female College Athletes with Eating Disorders and Disordered Eating. J Athl Train. 2000;35:431–40.

137. Yang H-J, Soong W-T, Kuo P-H, Chang H-L, Chen WJ. Using the CES-D in a two-phase survey for depressive disorders among nonreferred adolescents in Taipei: a stratum-specific likelihood ratio analysis. Journal of Affective Disorders. 2004;82:419–30.

138. Gleaves DH, Pearson CA, Ambwani S, Morey LC. Measuring eating disorder attitudes and behaviors: a reliability generalization study. Journal of Eating Disorders. 2014;2:6.

139. Tinakon W, Nahathai W. A Comparison of Reliability and Construct Validity between the Original and Revised Versions of the Rosenberg Self-Esteem Scale. Psychiatry Investigation. 2012;9:54–8.

140. Rivas T, Bersabé R, Jiménez M, Berrocal C. The Eating Attitudes Test (EAT-26): Reliability and Validity in Spanish Female Samples. The Spanish Journal of Psychology. 2010;13:1044–56.

141. Pope Z, Gao Y, Bolter N, Pritchard M. Validity and reliability of eating disorder assessments used with athletes: A review. Journal of Sport and Health Science. 2015;4:211–21.

142. Dotti A, Lazzari R. Validation and reliability of the Italian EAT-26. Eat Weight Disord. 1998;3:188–94.

143. Tomioka M, Shimura M, Hidaka M, Kubo C. The reliability and validity of a Japanese version of symptom checklist 90 revised. BioPsychoSocial Medicine. 2008;2:19.

144. Jensen HH, Mortensen EL, Lotz M. Scl-90-R symptom profiles and outcome of short-term psychodynamic group therapy. ISRN Psychiatry. 2013;2013:540134.

145. Gigantesco A, Morosini P. Development, reliability and factor analysis of a self-administered questionnaire which originates from the World Health Organization's Composite International Diagnostic Interview – Short Form (CIDI-SF) for assessing mental disorders. Clinical Practice and Epidemiology in Mental Health. 2008;4:8.

146. Peterson CB, Crosby RD, Wonderlich SA, Joiner T, Crow SJ, Mitchell JE, Bardone-Cone AM, Klein M, le Grange D. Psychometric properties of the eating disorder examination-questionnaire: Factor structure and internal consistency. International Journal of Eating Disorders. 2007;40:386–9.

147. Luce KH, Crowther JH. The reliability of the eating disorder examination—Self-report questionnaire version (EDE-Q). Int J Eat Disord. 1999;25:349–51.

148. Stice E, Telch CF, Rizvi SL. Development and validation of the Eating Disorder Diagnostic Scale: a brief self-report measure of anorexia, bulimia, and binge-eating disorder. Psychol Assess. 2000;12:123–31.

149. Torstveit MK, Rosenvinge JH, Sundgot-Borgen J. Prevalence of eating disorders and the predictive power of risk models in female elite athletes: a controlled study. Scand J Med Sci Sports. 2008;18:108–18.

150. Schoemaker C, van Strien T, van der Staak C. Validation of the eating disorders inventory in a nonclinical population using transformed and untransformed responses. Int J Eat Disord. 1994;15:387–93.

151. Gapin JI, Petruzzello SJ. Athletic identity and disordered eating in obligatory and non-obligatory runners. Journal of Sports Sciences. 2011;29:1001–10.

152. Garner DM, Olmstead MP, Polivy J. Development and validation of a multidimensional eating disorder inventory for anorexia nervosa and bulimia. Int J Eat Disord. 1983;2:15–34.

153. Rousseau A, Knotter R-M, Barbe R-M, Raich R-M, Chabrol H. Étude de validation de la version française du Body Shape Questionnaire. L'Encéphale. 2005;31:162–73.

154. Dowson J, Henderson L. The validity of a short version of the Body Shape Questionnaire. Psychiatry Research. 2001;102:263–71.

155. Fichter MM, Elton M, Engel K, Meyer A-E, Mall H, Poustka F. Structured interview for anorexia and bulimia nervosa (SIAB): Development of a new instrument for the assessment of eating disorders. Int J Eat Disord. 1991;10:571–92.

156. Park JH, Ko HJ, Kim JB, Choi SY, Cho HC, Lee SK. Reliability and validity of the cognitive impairment diagnosing instrument (CIDI) in the elderly. J Korean Med Sci. 1995;10:287–93.

157. Gelaye B, Williams MA, Lemma S, Deyessa N, Bahretibeb Y, Shibre T, Wondimagegn D, Lemenih A, Fann JR, Stoep AV, et al. Diagnostic Validity of the Composite International Diagnostic Interview (CIDI) Depression Module in an East African Population. Int J Psychiatry Med. 2013;46:387–405.

158. H. Thelen M, Mintz L, Vander Wal J. The Bulimia Test - Revised: Validdation with DSM-IV criteria for Bulimia nervosa. Psychological Assessment. 1996;8:219–21.

159. Allison KC, Lundgren JD, O'Reardon JP, Martino NS, Sarwer DB, Wadden TA, Crosby RD, Engel SG, Stunkard AJ. The Night Eating Questionnaire (NEQ): Psychometric properties of a measure of severity of the Night Eating Syndrome. Eating Behaviors. 2008;9:62–72.

160. Clinton D, Norring C. The rating of anorexia and bulimia (RAB) interview: development and preliminary validation. Eur Eat Disorders Rev. 1999;7:362–71.

161. Nevonen L, Broberg AG, Clinton D, Norring C. A measure for the assessment of eating disorders: reliability and validity studies of the Rating of Anorexia and Bulimia interview - revised version (RAB-R). Scand J Psychol. 2003;44:303–10