



HAL
open science

Impact des psychotraumatismes sur l'expression des troubles du comportement alimentaire

Rami Bou Khalil

► **To cite this version:**

Rami Bou Khalil. Impact des psychotraumatismes sur l'expression des troubles du comportement alimentaire. Médecine humaine et pathologie. Université de Montpellier, 2022. Français. NNT : 2022UMONT058 . tel-04090148

HAL Id: tel-04090148

<https://theses.hal.science/tel-04090148>

Submitted on 5 May 2023

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.

**THÈSE POUR OBTENIR LE GRADE DE DOCTEUR
DE L'UNIVERSITÉ DE MONTPELLIER**

En Biologie Santé

École doctorale : Sciences Chimiques et Biologiques pour la Santé (CBS2)

Unité de recherche « Institute of Functional Genomics » (IGF)

**Impact des psycho-traumatismes sur l'expression des
troubles du comportement alimentaire**

Présentée par Rami BOU KHALIL

Le [12 Décembre 2022]

Sous la direction de Pr Sébastien GUILLAUME

Devant le jury composé de

Sébastien GUILLAUME, Pr, Université de Montpellier

Wissam EL HAGE, Pr, Université de Tours

Emilie OLIÉ, Pr, Université de Montpellier

Sami RICHA, Pr, Université Saint-Joseph

Mouna HANACHI-GUIDOUM, Pr, Université Paris Saclay

Nathalie GODART, Pr, Université de Versailles

Directeur de thèse

Examineur

Examinatrice

Examineur

Rapporteur

Rapporteur



**UNIVERSITÉ
DE MONTPELLIER**

Remerciements

A la fin du parcours menant à rédiger cette thèse, j'aimerais remercier toutes les personnes qui ont aidé, même avec les improbabilités, à faire émerger de nouvelles réalités. Je tiens à remercier Monsieur Sébastien GUILLAUME, Professeur de psychiatrie à l'Université de Montpellier, qui m'a encadré tout au long de cette thèse. Je lui exprime ma reconnaissance pour sa disponibilité, sa patience, son encouragement et ses brillantes intuitions.

Je tiens à remercier aussi Mme Émilie OLIÉ, Professeur de psychiatrie à l'Université de Montpellier pour avoir accepté de faire partie des membres du jury. Je suis reconnaissant pour ses efforts de collaboration.

Je tiens à remercier Monsieur Sami RICHA, Professeur de psychiatrie à l'Université Saint-Joseph de Beyrouth et chef de service de psychiatrie à l'Hôtel Dieu de France pour son soutien et son encouragement durant tout ce parcours. J'exprime ici toute ma reconnaissance envers lui pour sa guidance fructueuse depuis de nombreuses années.

Je remercie Monsieur Wissam El HAGE, Professeur de psychiatrie à l'Université de Tours pour son aide avant et durant les années de cette thèse. C'est grâce à sa contribution que ce projet a pu voir le jour !

J'adresse tous mes remerciements à Madame Mouna HANACHI-GUIDOUM, Professeur de nutrition clinique à l'Université Paris-Saclay ainsi qu'à Madame Nathalie GODART, Professeur de psychiatrie à l'Université Paris-Descartes et à l'Université de Versailles pour l'honneur qu'elles m'ont fait en acceptant d'être rapporteurs de cette thèse.

Je remercie également Monsieur Phillippe COURTET, Professeur de psychiatrie à l'Université de Montpellier et chef de service d'urgences et post-urgences psychiatriques au CHU de Montpellier pour m'avoir donné et facilité la possibilité de faire partie de son équipe de recherche. Je suis reconnaissant pour son aide et ses efforts de collaboration.

Je tiens à remercier plusieurs collaborateurs dans les différents travaux de recherche effectués au cours de cette thèse. Je remercie surtout Madame Rachel RODGER (Professeur de psychologie à L'Université Northeastern de Boston aux Etats-Unis), Monsieur Ghassan SLEILATY (Directeur du centre de recherche clinique de la faculté de médecine de l'Université Saint-Joseph), Madame Maude SÉNÈQUE, Monsieur Adrian ALACREU-CRESPO et Monsieur Nathan RISCH pour leur disponibilité et leur guidance.

Finalement, c'est à ma famille que je dois mon espérance et ma persévérance. Je tiens à remercier Zeina, mon épouse, avec qui j'ai sereinement partagé cette expérience dans toutes ses dimensions. Je suis reconnaissant pour son enthousiasme inlassable et son soutien indéfectible de mes projets.

Résumé

Les troubles du comportement alimentaires (TCA) sont des pathologies mentales fréquentes ayant un impact important en termes de morbidité et de mortalité. Le psychotraumatisme (PT) ainsi que l'une de ses formes les plus précoces que constitue la maltraitance infantile (MI) sont des facteurs fréquemment associés à des formes de TCA plus sévères et plus difficiles à traiter. Notre hypothèse postule que la présence d'un PT en général et d'une MI en particulier prédéterminent un « écophénotype maltraité » manifestant des formes particulières de TCA à prendre en considération dans l'évaluation et la prise en charge. Dans un premier volet, une évaluation des données de sujets inclus dans deux cohortes de 600 participants a été menée. C'est dans ce cadre que l'addiction alimentaire (AA) a été démontrée comme étant un médiateur entre la sévérité de la MI et la sévérité clinique du TCA avec un intérêt particulier pour la négligence physique dans l'effet de médiation. C'est aussi dans ce cadre que nous avons démontré que chez les sujets avec une anorexie mentale (AM), la variabilité du ratio neutrophiles/lymphocytes comme marqueur d'inflammation de bas grade est associée à la présence d'un abus émotionnel significatif au cours de l'enfance/adolescence. Du point de vue variabilité du poids, nous avons démontré que la sévérité de la MI, notamment l'abus sexuel, était significativement corrélée à la suppression du poids au poids minimal (SP-PM) chez les sujets avec AM et boulimie nerveuse. De même, la SP-PM qui par ailleurs serait un marqueur d'un TCA plus sévère, était un médiateur entre la sévérité de la MI et la sévérité clinique du TCA. Finalement, nous avons démontré que les sujets avec AM et un antécédent d'abus sexuel, avaient une perception plus perturbée de leur cohérence centrale impliquant la présence d'une tendance à faire plus attention aux détails comme style de traitement des informations. Dans un deuxième volet, une étude comparative (étude ATAC) est en cours. Cette étude vise à comparer deux groupes (un groupe avec PT et un groupe sans PT) de sujets ayant une AM par rapport à leurs fonctions exécutives, la variabilité de leur rythme cardiaque ainsi que leur métabolisme du tryptophane et des taux de neurokinines avant et après une exposition à une épreuve de stress psychologique. En conclusion, nous recommandons que la présence d'un PT soit d'une part dépistée systématiquement en pratique clinique courante et, d'autre part, soit à l'origine d'une catégorisation des TCA facilitant le classement des patients dans un groupe de sujets présentant un trouble probablement plus sévère et plus difficile à traiter.

Abstract

Eating disorders (ED) are common mental illnesses that have a significant impact regarding morbidity and mortality. Psychological trauma (PT) and one of its earliest forms, childhood maltreatment (CM), are factors frequently associated with more severe and more difficult to treat forms of ED. We hypothesize that the presence of a PT in general and a CM in particular predetermines a “maltreated ecophenotype” characterized by a specific form of ED that needs to be specially considered in assessment and management. In a first part of this thesis, an evaluation of the data of subjects included in two cohorts of 600 participants was carried out. In this context, food addiction has been demonstrated to be a mediator between the severity of CM and the clinical severity of ED with a particular interest to physical neglect in this mediation effect. We have also demonstrated that, in subjects with anorexia nervosa (AN), the variability of the neutrophils to lymphocytes ratio, as a marker of low-grade inflammation, is associated with the presence of an emotional abuse during childhood or adolescence. From a weight variability perspective, we have demonstrated that the severity of CM, most importantly sexual abuse, was significantly correlated with weight suppression at lowest weight (WS-LW) in subjects with AN and bulimia nervosa. Similarly, WS-LW, which would be otherwise a marker of a more severe ED, was a mediator between the severity of CM and the clinical severity of ED. Finally, we have demonstrated that subjects with AN and a history of sexual abuse had a more disturbed perception of their central coherence, implying the presence of a tendency to pay more attention to details as an information processing style. In a second part, an ongoing comparative study between subjects with and without PT (the ATAC study) will be described. During this study, both groups of patients with AN are compared with respect to their executive functions and then exposed to a psychological stress test in order to assess their heart rate variability as well as their tryptophan metabolism and neurokinins’ level before and after the exposure. In conclusion, we recommend that the presence of a PT should be on the one hand systematically screened in current clinical practice and on the other hand should be at the origin of a subcategory of ED that facilitates the classification of patients in a group that probably implies a more clinically severe and difficult to treat disorder.

Table des matières

| | |
|---|----|
| Remerciements..... | 1 |
| Résumé..... | 2 |
| Abstract..... | 3 |
| Table des matières..... | 4 |
| Liste des tableaux..... | 8 |
| Liste des figures..... | 10 |
| Liste des abréviations..... | 12 |
| Introduction générale | 16 |
| | |
| 1. Partie théorique..... | 19 |
| 1.1 Les troubles du comportement alimentaire : Généralités..... | 19 |
| 1.2 Les troubles du comportement alimentaire dans l’histoire et la sélection naturelle..... | 19 |
| 1.3 Les psychotraumatismes : Définition..... | 20 |
| 1.4 Données de la littérature sur la maltraitance infantile dans les troubles du comportement alimentaire..... | 21 |
| 1.5 Données de la littérature sur le psychotraumatisme chez les adultes avec trouble du comportement alimentaire..... | 22 |
| 1.6 Les facteurs médiateurs entre le psychotraumatisme et les troubles du comportement alimentaire..... | 23 |
| 1.7 Résumé des données de la littérature sur les psychotraumatismes et les troubles du comportement alimentaire..... | 24 |
| 1.8 Les conséquences du psychotraumatisme dans l’anorexie mentale..... | 24 |
| 1.8.1 Définition de l’anorexie mentale..... | 24 |
| 1.8.2 Données de la littérature sur le psychotraumatisme et l’anorexie mentale..... | 25 |
| 1.8.3 Facteurs médiateurs entre psychotraumatisme et anorexie mentale..... | 26 |
| 1.8.4 Etat de stress post-traumatique et anorexie mentale..... | 26 |
| 1.8.5 Données diverses de la littérature sur le psychotraumatisme et l’anorexie mentale..... | 27 |
| 1.8.6 Résumé des données sur les conséquences du psychotraumatisme sur l’anorexie mentale..... | 28 |
| 1.9 Les conséquences du psychotraumatisme dans la boulimie nerveuse..... | 28 |
| 1.9.1 Définition de la boulimie nerveuse..... | 28 |
| 1.9.2 Données de la littérature sur le psychotraumatisme et la boulimie nerveuse..... | 29 |
| 1.9.3 Facteurs médiateurs entre le psychotraumatisme et la boulimie nerveuse..... | 30 |
| 1.9.4 Données sur des échantillons non-cliniques..... | 31 |
| 1.9.5 Résumé des conséquences du psychotraumatisme sur la boulimie nerveuse..... | 31 |
| 1.10 Les conséquences du psychotraumatisme dans l’hyperphagie boulimique..... | 32 |
| 1.10.1 Définition de l’hyperphagie boulimique..... | 32 |
| 1.10.2 Données de la littérature sur les conséquences du psychotraumatisme sur l’hyperphagie boulimique..... | 33 |
| 1.10.3 Facteurs de médiation entre le psychotraumatisme et l’hyperphagie boulimique..... | 35 |
| 1.10.4 Résumé des données de la littérature sur les conséquences du psychotraumatisme sur | |

| | |
|--|----|
| l'hyperphagie boulimique..... | 35 |
| 1.11 Approche transnosographique des troubles du comportement alimentaire..... | 36 |
| 1.12 L'écophénotype des sujets maltraités avec un trouble du comportement alimentaire..... | 38 |
| 1.12.1 Données générales sur l'« écophénotype maltraité »..... | 38 |
| 1.12.2 Données d'études descriptives sur l'« écophénotype maltraité » dans les troubles du comportement alimentaire..... | 39 |
| 1.12.3 Données d'études expérimentales sur l'« écophénotype maltraité » dans les troubles du comportement alimentaire..... | 40 |
| 1.12.4 Résumé des données de la littérature sur l'« écophénotype maltraité » dans les troubles du comportement alimentaire..... | 41 |
| 1.13 La relation entre l'addiction alimentaire et l'« écophénotype maltraité » chez les sujets avec un trouble du comportement alimentaire..... | 42 |
| 1.14 La restriction alimentaire et la variation du poids dans l'« écophénotype maltraité » avec un trouble du comportement alimentaire..... | 44 |
| 1.15 Les fonctions cognitives de l'« écophénotype maltraité » dans les troubles du comportement alimentaire..... | 47 |
| 1.16 La variabilité du rythme cardiaque dans l'« écophénotype maltraité » chez les sujets avec un trouble du comportement alimentaire..... | 48 |
| 1.17 L'inflammation et ses marqueurs dans l'«écophénotype maltraité » avec un trouble du comportement alimentaire..... | 51 |
| 1.18 Le métabolisme du tryptophane et les neurokinines dans l'« écophénotype maltraité » chez les sujets avec un trouble du comportement alimentaire..... | 52 |
| | |
| 2. Partie Pratique..... | 55 |
| 2.1 Hypothèse générale, déroulement du travail de recherche et description des cohortes..... | 55 |
| 2.1.1 Hypothèse générale..... | 55 |
| 2.1.2 Déroulement du travail de recherche..... | 55 |
| 2.1.3 Description des cohortes..... | 57 |
| 2.1.3.1 Cohorte 1..... | 57 |
| 2.1.3.2 Cohorte 2..... | 58 |
| 2.2 Etude de la différence entre l'Anorexie mentale avec un/des antécédent(s) de Traumatisme psychologique (AM-T) et l'Anorexie mentale Classique (AM-C) sur le plan neurocognitif et neurophysiologique (Etude : ATAC)..... | 59 |
| 2.2.1 Investigateurs..... | 59 |
| 2.2.2 Justification de l'étude..... | 59 |
| 2.2.3 Hypothèse..... | 60 |
| 2.2.4 Objectif principal..... | 60 |
| 2.2.5 Objectifs secondaires..... | 61 |
| 2.2.6 Méthodologie..... | 61 |
| 2.2.6.1 Type d'étude..... | 61 |
| 2.2.6.2 Population cible..... | 62 |
| 2.2.6.2.1 Critères d'inclusion..... | 62 |

| | |
|---|----|
| 2.2.6.2.2 Critères de non inclusion..... | 62 |
| 2.2.6.3 Critères de jugement et outils d'évaluation..... | 63 |
| 2.2.6.3.1 Critère de jugement principal..... | 63 |
| 2.2.6.3.2 Critères de jugement secondaires..... | 63 |
| 2.2.6.3.3 Autres données recueillies et méthode de recueil..... | 65 |
| 2.2.6.4 Statistiques..... | 65 |
| 2.2.6.4.1 Nombre prévu de personnes à inclure dans l'étude..... | 65 |
| 2.2.6.4.2 Description du plan d'analyse statistique..... | 66 |
| 2.2.7 Déroulement pratique de l'étude..... | 67 |
| 2.2.7.1 Recrutement..... | 67 |
| 2.2.7.2 Contenu des visites des sujets..... | 68 |
| 2.2.8 Situation actuelle de l'étude..... | 70 |
| 2.3 Etude de l'impact de la maltraitance infantile sur les troubles du comportement alimentaire médié par l'addiction alimentaire..... | 70 |
| 2.3.1 Introduction..... | 70 |
| 2.3.2 Hypothèse..... | 72 |
| 2.3.3 Matériels et méthodes..... | 72 |
| 2.3.3.1 Participants..... | 72 |
| 2.3.3.2 Instruments de mesures..... | 72 |
| 2.3.3.3 Analyses statistiques..... | 73 |
| 2.3.4 Résultats..... | 74 |
| 2.3.4.1 Description de l'échantillon..... | 74 |
| 2.3.4.2 Comparaison entre les groupes avec et sans addiction alimentaire..... | 76 |
| 2.3.4.3 Analyse de médiation..... | 77 |
| 2.3.5 Conclusion..... | 81 |
| 2.4 Etude de l'inflammation de bas grade, la maltraitance infantile et les troubles du comportement alimentaire..... | 81 |
| 2.4.1 Introduction..... | 82 |
| 2.4.2 Hypothèse..... | 86 |
| 2.4.3 Matériels et méthodes..... | 86 |
| 2.4.3.1 Participants..... | 86 |
| 2.4.3.2 Instruments de mesure..... | 86 |
| 2.4.3.3 Analyse statistique..... | 87 |
| 2.4.4 Résultats..... | 89 |
| 2.4.4.1 Description de l'échantillon..... | 89 |
| 2.4.4.2 Analyse bivariée..... | 89 |
| 2.4.4.3 Analyse multivariée..... | 90 |
| 2.4.5 Conclusion..... | 90 |
| 2.5 Etude de la relation médiée par la suppression du poids entre la maltraitance infantile et la sévérité des dimensions cliniques des troubles du comportement alimentaire..... | 95 |
| 2.5.1 Introduction..... | 95 |

| | | |
|---------|---|-----|
| 2.5.2 | Hypothèse..... | 97 |
| 2.5.3 | Matériels et Méthodes..... | 97 |
| 2.5.3.1 | Participants..... | 97 |
| 2.5.3.2 | Instruments de mesures..... | 98 |
| 2.5.3.3 | Analyse statistique..... | 98 |
| 2.5.4 | Résultats..... | 99 |
| 2.5.4.1 | Description de l'échantillon..... | 99 |
| 2.5.4.2 | Analyses bivariée et ROC..... | 100 |
| 2.5.4.3 | Analyse de médiation..... | 103 |
| 2.5.5 | Conclusion..... | 105 |
| 2.6 | Etude de l'effet de l'abus sexuel sur l'attention aux détails et la cohérence centrale perçus chez les patients avec une anorexie mentale..... | 105 |
| 2.6.1 | Introduction..... | 105 |
| 2.6.2 | Hypothèse..... | 107 |
| 2.6.3 | Matériels et méthodes..... | 108 |
| 2.6.3.1 | Participants..... | 108 |
| 2.6.3.2 | Instruments de mesures..... | 108 |
| 2.6.3.3 | Analyses statistiques..... | 110 |
| 2.6.4 | Résultats..... | 111 |
| 2.6.4.1 | Caractéristiques de l'échantillon..... | 111 |
| 2.6.4.2 | Comparaison entre les groupes avec et sans maltraitance infantile par rapport aux tests neuropsychologiques..... | 112 |
| 2.6.4.3 | Analyse bivariée avec $DFlex_{ACC}$ | 112 |
| 2.6.4.4 | Analyse multivariée..... | 113 |
| 2.6.5 | Conclusion..... | 113 |
| 2.7 | Discussion et conclusions..... | 119 |
| 2.7.1 | Intérêt général du travail de recherche..... | 119 |
| 2.7.2 | L'addiction alimentaire comme médiateur entre la sévérité de la maltraitance infantile et la sévérité clinique du trouble du comportement alimentaire..... | 120 |
| 2.7.3 | Etude de l'inflammation de bas grade, la maltraitance infantile et les troubles du comportement alimentaire..... | 125 |
| 2.7.4 | Etude de la relation médiée par la suppression de poids entre la maltraitance infantile et la sévérité des dimensions cliniques des troubles du comportement alimentaire..... | 129 |
| 2.7.5 | Etude de l'effet de l'abus sexuel sur l'attention aux détails et la cohérence centrale perçus chez les patients avec anorexie mentale..... | 134 |
| 2.7.6 | Conclusion..... | 139 |
| | Références..... | 142 |
| | Annexes..... | 177 |

Liste des tableaux

| | |
|---|------------|
| Tableau 1 : Tableau récapitulatif des cohortes utilisées dans les différentes études du travail de recherche de cette thèse..... | 56 |
| Tableau 2 : Paramètres cliniques et sociodémographiques ainsi que les scores des sous-échelles du CTQ et de l'EDI-2 dans tout l'échantillon sélectionné..... | 75 |
| Tableau 3 : Comparaison entre les groupes AA(+) et AA(-) par rapport aux paramètres sociodémographiques, le diagnostic et le BMI..... | 76 |
| Tableau 4 : Comparaison entre les groupes AA(-) et AA(+) concernant les sous-échelles du CTQ et de l'EDI-2..... | 77 |
| Tableau 5 : Corrélations entre le score total du YFAS 2.0., les sous-échelles du CTQ et le score total de l'EDI-2..... | 78 |
| Tableau 6 : Analyse de l'effet total, direct et indirect (via YFAS 2.0) des sous-échelles du CTQ sur le score total de l'EDI-2..... | 79 |
| Tableau 7 : Description des données sociodémographiques, cliniques et biologiques des sujets dans l'échantillon..... | 91 |
| Tableau 8 : Comparaison du RNL, RPL et RML entre les deux groupes MI(+) et MI(-)..... | 92 |
| Tableau 9 : Analyse bivariée entre le RNL d'une part et les variables sociodemographiques et cliniques évaluées dans l'échantillon..... | 93 |
| Tableau 10 : Modèles 1,2 et 3 de régression linéaire avec RNL comme variable dépendante et MI, abus émotionnel et négligence physique comme variable indépendante dans chacun des modèles respectivement..... | 94 |
| Tableau 11 : Description des variables évaluées dans l'échantillon..... | 100 |
| Tableau 12 : Comparaisons et corrélations bi variées entre SP et SP-PM d'une part et l'âge, le sexe, la consommation de tabac, le BMI actuel, la dépression actuelle, le score total de l'EDE-Q et le score total du CTQ..... | 102 |
| Tableau 13 : Analyse de médiation par la SP-PM de l'effet de la MI (score total du CTQ) sur la sévérité clinique des TCA (score total de l'EDE-Q) avec un modèle sans ajustement (Modèle 1) et un autre modèle ajusté à l'âge, le sexe, le BMI, la dépression et le diagnostic TCA actuels (Modèle 2)..... | 103 |
| Tableau 14 : Caractéristiques sociodémographiques, cliniques et neuropsychologiques de l'échantillon complet..... | 114 |
| Tableau 15 : Analyse bivariée des tests neuropsychologiques entre les deux groupes MI(+) et MI(-). | 115 |

Tableau 16 : Analyse bivariée avec $DFlex_{ACC}$ comme variable dépendante testée avec toutes les autres variables des caractéristiques sociodémographiques, cliniques et psychologiques..... **116**

Tableau 17 : Analyse multivariée avec $DFlex_{ACC}$ comme variable indépendante. Le modèle 1 inclus toutes les variables indépendantes ayant une association avec la variabilité du $DFlex_{ACC}$ et les modèles 2, 3, 4 et 5 incluent les sous-types de MI dont la présence est significativement associée à un score $DFlex_{ACC}$ plus élevé..... **117**

Liste des figures

- Figure 1 :** Schéma représentant l'effet d'un événement traumatisant sur le développement d'une AM et l'interaction entre les symptômes d'ESPT et d'AM dans le maintien et l'aggravation de l'état psychopathologique..... **27**
- Figure 2 :** Schéma montrant les voies étiopathogéniques communs aux TCA essentiels par rapport à l'histoire de PT permettant de les placer sur un continuum nosographique..... **37**
- Figure 3 :** Schémas cognitifs empruntés par les individus qui pratiquent la restriction alimentaire pouvant aboutir au développement d'un TCA ou d'un control efficace du poids..... **45**
- Figure 4 :** Représentation du concept de la VRC comme étant un index de changement au niveau des intervalles de temps entre deux battements de cœur consécutifs..... **49**
- Figure 5 :** Schéma représentant le métabolisme du TRP et les différentes voies menant à la régulation de l'humeur ainsi que d'autres paramètres de l'homéostasie ou au développement de pathologies mentales..... **54**
- Figure 6 :** Schéma représentant l'hypothèse générale ainsi que les différentes méthodes appliquées pour la tester..... **56**
- Figure 7 :** Schéma montrant le déroulement des différentes étapes de l'évaluation dans le cadre du travail de recherche..... **69**
- Figure 8 :** Les corrélations directes et indirectes (à travers le YFAS 2.0) entre les différents types de MI (sous-échelles du CTQ) et le score total de l'EDI-2. L'effet indirect le plus grand est pour la négligence physique suivie de celui de l'abus émotionnel..... **80**
- Figure 9:** Schéma triangulaire montrant l'effet indirect de la négligence émotionnelle sur la sévérité clinique des TCA à travers l'AA..... **81**
- Figure 10 :** Schéma montrant la cascade potentielle causale d'événements impliquant le PT et l'inflammation dans le développement, le maintien et l'aggravation des TCA..... **85**
- Figure 11 :** Comparaison du RNL entre les sujets avec MI en general ainsi qu'avec chaque type de MI..... **95**
- Figure 12 :** Courbe ROC indiquant le seuil de SP-PM pouvant différencier entre TCA cliniquement sévères ou non sévère..... **101**
- Figure 13 :** Schéma représentant les résultats significatifs du modèle 2 de l'analyse de médiation..... **104**
- Figure 14:** Comparaison des résultats du $DFlex_{ACC}$ entre les deux groupes MI(-) et MI(+) ainsi que dans tous les sous-groupes de MI..... **118**

Figure 15 : Arbre décisionnel récapitulant l'intérêt pratique de l'ensemble des résultats des études menées sur les cohortes de patients avec TCA..... **141**

Liste des abréviations

AA : Addiction Alimentaire

ADN : Acide DesoxyriboNucleique

AM : Anorexie Mentale

AM-BP : Anorexie Mentale avec crise de Boulimie et conduite de Purge

AM-C : Anorexie Mentale Classique

AM-R : Anorexie Mentale Restrictive pure

AM-T : Anorexie Mentale avec histoire personnelle de PT

ANOVA : *ANalysis Of Variances*

ASR : Arythmie Respiratoire Sinusal

AUC : *Area Under the Curve*

BDNF : *Brain Derived Neurotrophic Factor*

BN : Boulimie Nerveuse

CHU : Centre Hospitalo-Universitaire

CIQ : Critère d'Information d'Akaïke

CPP : Comité de la Protection des Personnes

CRH : *Corticotropine Releasing Hormone*

CRP : *C-Reactive Protein*

CTQ : *Child Trauma Questionnaire*

ddl : degré de liberté

DDT : *Delay Discounting Test*

DERS-F : Echelle de Régulation Emotionnelle – version Française

DFlex : *Detail and Flexibility Questionnaire*

DFlex_{ACC} : *DFlex attention to details/lack of central coherence subscale*

DFlex_{RIG} : *DFlex cognitive rigidity subscale*

DS : Déviation Standard

DS-RR : Différence Standard de l'intervalle R-R

EDE-Q : Eating Disorder Examination – Questionnaire

EDI-2 : *Eating Disorder Inventory – 2*

EMDR : *Eye Movement Desensitization and Reprocessing*

ESPT : Etat de Stress Post-Traumatique

FIV : Facteur d'Inflation de la Variance

FB-VRC : Fréquence basse de la VRC

FTB-VRC : Fréquence Très Basse de la VRC

GGT : *Gamma glutamyl transpeptidase*

GLP-1 : *Glucagon-Like Peptide 1*

HB : Hyperphagie Boulimique

HFhz : Pic le plus haut de la haute fréquence

HHS : Hypothalamo-Hypophyso-Surrénalien

IAPS : *International Affective Picture System*

IC : Intervalle de Confiance

IDO : Indolamine 2,3 Dioxygénase

IGT : *Iowa Gambling Task*

IL-1 : Interleukine-1

IL-6 : Interleukine-6

IMC : Indice de Masse Corporelle

INF- γ : Interferon- γ

KYN : Kynurénine

LEC : *Life Event Checklist*

KW : Kruskal-Wallis

MI : Maltraitance Infantile

MINI: *Mini-International Neuropsychiatric Interview*

NADH : Nicotinamide Adenine Dinucleotide

NART: *National Adult Reading Test*

NCS-R : *National Comorbidity Survey – Replicated*

NMDA : N-Methyl D-Aspartate

NSN: Nombre de Sujets Necessaires

MWU : Mann-Whitney-U

OMS : Organisation Mondiale de la santé

PCL-5 : *PTSD Checklist for DSM-5*

PT : Psychotraumatisme

RBANS : *Repeatable Battery for the Assessment of Neuropsychological Status*

RPL : Ratio des Plaquettes/Lymphocytes

RML : Ratio des Monocytes/Lymphocytes

RMSSD: *Root Mean Square of the Successive Difference*

RNL : Ratio des Neutrophiles/Lymphocytes

ROC : *Receiver Operating Characteristic*

R-R : Intervalle entre les pics R

SP : Suppression du poids

SP-PM : Surpression du poids au poids minimal

TCA : Troubles du comportement alimentaire

TDO : Tryptophan 2,3-dioxygenase

TMT : *Trail Making Test*

TNF- α : *Tumor Necrosis Factor- α*

TP: Taux de prothrombine

TPH : Tryptophane hydroxylase

TRP: Tryptophane

TSH: *Thyroid Stimulating Hormone*

TSST : *Trier Social Stress Test*

TUS : Trouble de l'Usage de Substances

VRC : Variabilité du Rythme Cardiaque

WCST : *Wisconsin Card Sorting Test*

YFAS : *Yale Food Addiction Scale*

Introduction générale

Depuis que Richard Morton décrit pour la première fois en 1689 l'anorexie mentale (AM) d'une façon scientifique comme étant une « atrophie nerveuse » résultant d'un état de mal-être psychologique, l'intérêt de la relation du stress psychologique aux troubles du comportement alimentaire (TCA) ne cesse de s'accroître (Pearce J, 2004). Cette relation entre le stress psychologique vécu et l'image du corps beau et/ou mince, composantes essentielles de l'AM contemporaine, s'est concrétisée pour la première fois avec l'impératrice Elizabeth de l'Autriche au cours du XIX^{ème} siècle (Rossner S., 2011). Plus récemment, les études épidémiologiques ont mis en évidence plusieurs aspects importants de l'évolution des TCA au cours des dernières décennies. Du point de vue de leur prévalence, les données des études épidémiologiques montrent une augmentation notable de la prévalence des TCA de plusieurs causes (Galmiche et al., 2019). Du point de vue de leur impact sur la survie, les taux de mortalité associés à ces troubles en général et à l'AM en particulier sont élevés d'une façon inquiétante (Arcelus et al., 2011 ; Ben-Tovim et al., 2001). Le pronostic de ces troubles dépend de la difficulté à faire entrer les patients dans un projet thérapeutique et de les maintenir dans ce projet ainsi que de leur trouver des modalités thérapeutiques efficaces (Andersen et al., 2021; Ben-Tovim et al., 2001).

Au cours des dernières décennies, deux grands changements au niveau des représentations mentales sociétales ont eu lieu, marquant profondément la compréhension et par conséquent l'approche thérapeutique à adopter dans le cadre des TCA. L'objectification du corps de la femme (et plus tardivement de l'homme) est l'un des facteurs pouvant expliquer la prévalence élevée des TCA. D'après la théorie de l'objectification du corps selon Fredrickson et Roberts (1997), les filles et les femmes sont généralement acculturées pour intérioriser la

perspective d'un observateur externe en tant que vision principale de leur identité physique. Cette perspective sur soi peut conduire à une surveillance corporelle habituelle, qui, à son tour, pourrait augmenter le sentiment de honte et d'anxiété chez les femmes, réduire le sentiment de motivation et de conscience en soi et diminuer la conscience des états corporels internes favorisant ainsi le développement de troubles mentaux tels que les TCA (Fredrickson & Roberts, 1997). Le deuxième changement important des représentations mentales sociétales eut lieu au niveau de la représentation de l'héroïsme et son remplacement par un vécu de victimisation. L'héroïsme en tant qu'objectif et ressenti ainsi que son corollaire plus réaliste que forme l'altruisme sont devenus de moins en moins rencontrés dans nos sociétés dans l'aire de la globalisation (Frisk K, 2018). De même, une tendance à la victimisation dans sa forme vécue ou perçue devient de plus en plus présente et pesante sur la prise en charge des sujets souffrant de pathologies mentales (Gollwitzer et al., 2015 ; Hiddink-Til et al., 2021).

Dans cette perspective, les TCA, historiquement perçus d'une façon mystique, se colorient depuis quelques décennies par un effet de l'objectification du corps et du vécu de victimisation les rendant des pathologies mentales fréquentes, dangereuses sur la santé et difficiles à traiter dans une proportion considérable. En vue d'améliorer les modalités disponibles de leur prise en charge, cette thèse abordera principalement la partie étiopathogénique en relation avec le vécu de victimisation dans ses deux composantes vécues ou perçues sous la forme d'événements traumatisants au niveau psychologique. Le but de ce travail de recherche est de démontrer que les sujets avec TCA ayant vécu ou perçu un ou des événements traumatisants au niveau psychologique, constituent une catégorie spéciale d'individus qui diffèrent des autres sujets avec TCA au niveau clinique, neurobiologique et neuropsychologique. Ainsi, les modalités de prise en charge classique pourront être ajustées en fonction de la catégorisation des sujets avec TCA en ceux qui ont vécu/perçu un ou

plusieurs événements traumatisants au niveau psychologique et ceux qui ne l'ont pas vécu/perçu. Nous commençons par l'exposition des données de la littérature sur la comorbidité entre les TCA et les traumatismes psychologiques et plus particulièrement ce qui est connu sur l'« écophénotype maltraité » des sujets avec TCA. Nous nous intéressons particulièrement à la spécificité que pourrait avoir cet écophénotype au niveau de certaines manifestations cliniques phénotypiques, au niveau neuropsychologique ainsi qu'au niveau biologique. Nous exposons ensuite la méthodologie de l'étude expérimentale (étude ATAC) ayant pour but de vérifier chez des patientes avec AM la présence de différences au niveau clinique, neuropsychologique et neurobiologique entre les patientes avec et sans histoire personnelle de traumatisme psychologique. Nous enchaînons vers quatre travaux de recherche faits sur des bases de données de patients avec TCA dans le but de mettre en évidence une association entre le traumatisme psychologique et d'autres paramètres tels que l'addiction alimentaire (AA), l'inflammation de bas grade, la variabilité du poids et le manque de cohérence centrale. Finalement, nous retirons des conclusions basées sur nos constatations ainsi que des recommandations pour les études futures.

1. Partie Théorique

1.1 Les troubles du comportement alimentaire : Généralités

Les TCA constituent un groupe de pathologies mentales sérieuses englobant, d'après le manuel de diagnostic et de statistique (DSM-5-TR) l'AM, la boulimie nerveuse (BN), l'hyperphagie boulimique (HB) ainsi que plusieurs autres formes cliniques diverses, le tout occupant une place grandissante dans la pratique clinique courante (American Psychiatric Association, 2022). L'intérêt pour les TCA ne cesse de croître vu la prévalence importante de ces troubles en population générale d'une part, et d'autre part, vu la mortalité élevée qu'ils imposent chez les sujets qui en souffrent (Smink et al., 2012). Il s'agit de troubles qui occupent une place singulière à la limite entre le développement psychologique individuel, la dynamique familiale, la représentation du corps et de son image et les aspects neurobiologiques aboutissant à leur déclenchement ainsi qu'à leur maintien. Globalement, les TCA sont des troubles complexes caractérisés par une préoccupation par le poids et un contrôle inapproprié sur les habitudes alimentaires pouvant potentiellement endommager la santé ou menacer la vie (American Psychiatric Association, 2013). L'éthiopathogénie des TCA est complexe et multifactorielle résultant de l'interaction de facteurs de prédisposition génétique avec des facteurs environnementaux et psychosociaux. Les comorbidités psychiatriques sont retrouvées chez plus que 70% des sujets avec TCA. Ces comorbidités sont composées de troubles de l'humeur, de troubles anxieux, de troubles neuro-développementaux, de troubles de l'usage de substances et de troubles de personnalité. L'âge de début des TCA est vers l'adolescence avec une augmentation de l'incidence de ces troubles au cours des dernières décennies et un taux de mortalité dans l'AM d'environ 6 fois plus élevé que les sujets de la population générale (Treasure et al., 2020).

1.2 Les troubles du comportement alimentaire dans l'histoire et la sélection naturelle

L'évolution naturelle des êtres humains met en évidence une association étroite entre la capacité d'adaptation au stress psychologique et la capacité de faire le jeûne prolongé. La sélection naturelle a permis aux individus qui supportaient mieux la privation de nourriture, de subsister et de mieux se reproduire s'ils conservaient leurs capacités cognitives et physiques

(Mattson M., 2019). Selon l'hypothèse de fuite de la famine, les individus qui se sont exposés, dans l'évolution naturelle de l'humanité, à un niveau plus important de précarité (tel que c'est le cas au cours d'une période de famine) ont développé une stratégie d'adaptation qui comprend une hyperactivité physique permettant de continuer à se déplacer à la recherche de ressources, un manque d'appétit permettant l'accumulation de réserves alimentaires et un déni de l'anorexie y compris de l'image du corps maigre permettant de garder leur optimisme par rapport à l'avenir (Guisinger S., 2003). D'un point de vue spirituel, le jeûne ascétique/mystique a été motivé par des concepts religieux sur la dualité du corps et de l'esprit. Le jeûne vise à purifier l'esprit en mortifiant le corps. D'après cette conceptualisation, les événements stressants rencontrés dans la vie courante sont traités par une fortification de l'esprit grâce au déni des besoins du corps (Habermas T., 2015). Ainsi, l'AM a été associée au stress psychologique et aux événements de la vie courante pouvant aboutir à la mort. Une forme particulière de stress psychologique est constituée par les événements traumatisants sur le plan psychologique.

1.3 Les psychotraumatismes : Définition

Un événement traumatique aboutissant à un traumatisme psychologique est défini d'après le DSM-5-TR comme une exposition à une menace de mort, de blessure grave ou de violence sexuelle que ce soit en subissant personnellement les conséquences de l'événement traumatisant, ou en témoignant de cet événement ou en apprenant que cet événement est arrivé à un proche (American Psychiatric Association, 2022). Cette définition des traumatismes psychologiques n'est pas suffisante pour englober des formes de traumatismes psychologiques « cachés » souvent moins spectaculaires et par conséquent plus compliquées à évaluer ayant été aussi impliquées dans le développement de TCA. Ces formes de traumatismes psychologiques peuvent inclure à titre d'exemple le fait de grandir dans des environnements avec une dynamique familiale dysfonctionnelle, un niveau d'attachement parents-enfant faible, une perte précoce d'un parent ou une exposition à un risque d'une telle perte, une violence psychologique, une intimidation, etc. Vu que ces traumatismes psychologiques « cachés » ont un impact plus important sur les enfants et les adolescents, ces événements/circonstances peuvent être mieux regroupés par la définition de l'organisation mondiale de la santé (OMS) de la maltraitance infantile (MI). D'après l'OMS, « la maltraitance à enfant désigne les violences et la négligence envers toute personne de moins de 18 ans. Elle s'entend de toutes les formes de mauvais

traitements physiques et/ou affectifs, de sévices sexuels, de négligence ou de traitement négligent, ou d'exploitation commerciale ou autre, entraînant un préjudice réel ou potentiel pour la santé de l'enfant, sa survie, son développement ou sa dignité, dans le contexte d'une relation de responsabilité, de confiance ou de pouvoir. Parfois, on considère aussi comme une forme de maltraitance le fait d'exposer l'enfant au spectacle de violences entre partenaires intimes » (World Health Organisation, 2020).

Bien que cela ne soit pas clairement explicité dans la littérature médicale, la notion de psychotraumatismes (PT) pourrait être perçue comme étant une réponse à des événements de vie stressants sur le plan psychologique ayant lieu au cours de l'enfance (terme mieux connu sous l'appellation de MI) ainsi que les événements traumatisants ayant lieu à la vie adulte. Ce PT pourrait aboutir selon sa nature et les caractéristiques de l'individu qui le vit au développement d'un état de stress post-traumatique (ESPT). Les études faites sur des sujets ayant développé un ESPT montrent que ces sujets présentent des formes plus sévères et cliniquement différentes du trouble (marquées par plus de violence) quand ils rapportent une histoire personnelle de MI comportant des formes de maltraitance non considérées jusqu'à présent comme étant des causes directes et suffisantes pour le développement d'un ESPT tels que l'abus émotionnel et la négligence physique (Dias et al., 2017 ; Rameckers et al., 2021 ; Wilkinson et al., 2019). Sur le plan neurobiologique, des altérations au niveau de la fonction de l'axe hypothalamus-hypophyse-surrénales (HHS) et du système nerveux autonome ainsi que des anomalies au niveau de certaines structures cérébrales telles que l'hippocampe, les amygdales, le corps calleux et le cortex préfrontal marquent les sujets ayant été exposés au PT quelque soit l'expression clinique de leur trouble psychiatrique ultérieurement (Bremner & Wittbrodt, 2020). Ainsi, pour toutes ces raisons et en vue d'aborder le sujet du PT dans les TCA d'une façon pragmatique, le concept de PT sera considéré dans les travaux de recherche suivants indépendamment de l'âge de survenue de l'événement traumatisant. De même, le concept de MI fera référence aux événements traumatiques survenant exclusivement au cours de l'enfance et de l'adolescence.

1.4 Données de la littérature sur la maltraitance infantile dans les troubles du comportement alimentaire

L'implication des traumatismes psychologiques dans le développement des TCA a été décrite d'une façon extensive dans la littérature (Brewerton T., 2007 ; Briere & Scott 2007 ;

Madowitz et al., 2015 ; Trottier & MacDonald 2017). Plusieurs études transversales ont évalué d'une façon rétrospective l'association d'une MI avec des dimensions psychopathologiques manifestes au moment de l'évaluation des sujets qui en souffrent. Cette approche a permis de mettre en évidence le rôle des différentes formes d'abus (émotionnel, physique et sexuel) sur le développement psycho-pathogénique des TCA (Caslini et al., 2016 ; Trottier & MacDonald 2017). Deux méta-analyses de haute qualité ont été publiées et ont confirmé ces données. Dans une première méta-analyse, la probabilité d'avoir un TCA a été trouvée de 3.21 plus élevée chez les sujets qui ont subi n'importe quelle forme d'abus (sexuel, physique ou émotionnel) au cours de l'enfance. Bien que la BN et l'HB soient associées à toutes les formes d'abus au cours de l'enfance, l'AM n'était associée qu'à l'abus physique (Caslini et al., 2016). Dans la deuxième méta-analyse, les mêmes résultats ont été confirmés mais l'AM était associée aussi bien à l'abus physique qu'à l'abus émotionnel. L'abus sexuel était aussi associé au sous-type d'AM avec crise de boulimie et conduite de purge (AM-BP) mais pas au sous-type restrictif (AM-R). Plus spécifiquement, les sujets avec TCA et histoire personnelle de MI avaient un âge plus précoce d'apparition du TCA ainsi qu'une psychopathologie plus sévère marquée par la fréquence plus augmentée de crises de boulimies avec conduite de purge (Molendijk et al., 2017). Finalement, dans une revue systématique et une méta-analyse ayant pour but d'évaluer la prévalence de la négligence chez les sujets avec TCA, l'étude a montré que la prévalence de la négligence émotionnelle dans cette population est de 53.3% et la prévalence de la négligence physique est de 45.4% (Pignatelli et al., 2017).

1.5 Données de la littérature sur le psychotraumatisme chez les adultes avec trouble du comportement alimentaire

Les études qui ont évalué l'impact du traumatisme psychologique vécu à l'âge adulte sur les TCA sont moindres par rapport à celles évaluant l'impact de la MI sur les TCA. Ces études ont mis en évidence un effet important du traumatisme sexuel sur le développement de comportements boulimiques avec conduites de purge chez des sujets de sexe féminin (Forman-Hoffman et al., 2012 ; Kothari et al., 2015 ; Muyan et al., 2015). D'une façon longitudinale, certaines études ont mis en évidence une relation temporelle entre l'occurrence de l'événement traumatique et le déclenchement ou l'aggravation des dimensions cliniques d'un TCA. Ainsi, la présence d'un ESPT peut prédire le développement d'un TCA après une période allant de

quelques mois jusqu'à 3 ans (Collins et al., 2014 ; Mitchell et al., 2016a). Un des mécanismes pouvant expliquer la relation psychopathologique entre la survenue d'un événement traumatisant et le développement d'un TCA serait lié à l'inhibition des pensées intrusives faisant suite au traumatisme par des conduites en relation avec l'alimentation. Ainsi, vu le fait que le TCA pourrait se développer à distance d'un traumatisme psychologique en tant que stratégie d'inhibition des pensées intrusives et des émotions négatives conséquentes, certains chercheurs préfèrent ne pas dissocier la MI des traumatismes psychologiques survenant à l'âge adulte et d'évaluer les sujets avec TCA pour des événements traumatisants et/ou une maltraitance vécus au cours de toute leur vie. De même, certaines données de la littérature tendent à considérer que ce sont certains symptômes comme l'évitement et l'hypervigilance survenant suite à un traumatisme psychologique, plutôt que la survenue d'un ESPT en soi ou la présence d'une histoire personnelle d'un traumatisme qui seraient plus étroitement associés au développement d'un TCA (Holzer et al., 2008).

1.6 Les facteurs médiateurs entre le psychotraumatisme et les troubles du comportement alimentaire

La présence d'un TCA avec une histoire personnelle positive d'un MI ou d'un traumatisme psychologique implique la présence d'autres comorbidités fréquemment retrouvées chez les sujets ayant vécu un ou plusieurs événements traumatisants comme le trouble de personnalité borderline, la dépression, le trouble de l'usage de substances et les conduites auto-agressives et suicidaires (Gordon et al., 2016 ; Killeen et al., 2015 ; Litwack et al., 2014 ; Utzinger et al., 2016). Les facteurs médiateurs entre la MI et le développement d'un TCA ont été largement évalués. La dysrégulation émotionnelle, la colère, la dissociation, l'impulsivité et la compulsivité semblent être les dimensions les plus impliquées dans la médiation entre une MI et le TCA (Dodd et al., 2022 ; Feinson et al., 2016 ; Moulton et al., 2015). D'autres facteurs médiateurs sur le plan cognitif existent comme l'excès d'autocritique, d'inefficacité et du sens de perte de contrôle sur les émotions (Groleau et al., 2012). Sur le plan biologique, plusieurs médiateurs entre la MI et les TCA sont décrits dans la littérature. Les sujets avec une histoire personnelle de MI ont présenté une baisse du pic de cortisol matinal par rapport aux sujets avec TCA et sans histoire de MI ce qui témoigne d'un axe HHS en réactivité réduite (Monteleone et al., 2014). Ce genre d'études va dans le sens de l'hypothèse postulant que les sujets avec TCA et

histoire de MI constitueraient un écophénotype spécial au niveau biologique nécessitant une prise en charge différente que l'écophénotype de sujets avec TCA sans histoire de MI (Teicher & Samson, 2013). D'autres études ont démontré que les sujets avec MI et TCA peuvent présenter des variations biologiques dues, par exemple, à la méthylation de l'ADN au niveau du gène promoteur du récepteur D2 de la dopamine, la méthylation de l'ADN au niveau du gène codant pour le facteur neurotrophe dérivé du cerveau (brain derived neurotrophic factor BDNF) ou au portage d'un allèle court du gène qui code pour le transporteur de la sérotonine (Groleau et al., 2014 ; Thaler et al., 2014 ; Rozenblat et al., 2016).

1.7 Résumé des données de la littérature sur les psychotraumatismes et les troubles du comportement alimentaire

En résumé, la présence d'une MI ou d'une expérience traumatisante à l'âge adulte est associée à un risque plus élevé de TCA. Des facteurs émotionnels, cognitifs et biologiques sous-tendent cette association. La présence de cette association implique que le TCA est plus sévère, d'apparition plus précoce avec plus de crises de boulimie et de conduites de purge. Les conséquences spécifiques du PT sur chaque TCA, notamment l'AM, la BN et l'HB seront abordées séparément dans les paragraphes suivants.

1.8 Les conséquences du psychotraumatisme dans l'anorexie mentale

1.8.1 Définition de l'anorexie mentale

L'AM est un TCA, d'apparition au cours de l'adolescence, qui atteint plus de femmes que d'hommes et qui implique une mortalité élevée (Treasure et al., 2020). L'AM se manifeste notamment par un refus catégorique de maintenir un poids corporel normal et par des mesures extrêmes et intentionnelles visant à perdre du poids ou à ne pas en prendre en période de croissance. Les critères de diagnostic du DSM-5-TR (2022) de l'AM sont les suivants :

1. Restriction des apports alimentaires résultant en un amaigrissement avec un poids ou une corpulence significativement inférieurs par rapport à l'âge, le sexe, la trajectoire de développement et la santé physique ;

2. Peur intense de prendre du poids ou de devenir gros, ou comportements persistants visant à prévenir la prise du poids alors que le poids est inférieur à la normale;
3. Perturbation de la perception du poids ou de la forme de son propre corps, influence excessive du poids ou de la forme corporelle sur l'estime de soi, ou absence persistante de reconnaissance de la maigreur actuelle.

1.8.2 Données de la littérature sur le psychotraumatisme et l'anorexie mentale

Les études évaluant les conséquences du PT sur l'AM sont, dans leur grande majorité, de nature transversale. De même, par comparaison au nombre d'études faites sur la BN et l'HB, il y a moins d'études qui se sont intéressées aux conséquences du PT dans l'AM. Néanmoins, la plupart des études disponibles se sont concentrées sur la prévalence de l'abus sexuel chez les patients avec AM. De même, plusieurs études ont comparé la prévalence de la présence d'une histoire personnelle de MI entre des sujets avec TCA, y compris des sujets avec AM, à des échantillons de sujets de la population générale et ont trouvé que plusieurs formes de MI sont plus rapportées chez les sujets avec TCA (Meltzer-Brody et al. 2011 ; Tasca et al., 2013). Quand la prévalence du PT a été comparée entre des patients avec TCA et des patients avec des pathologies mentales diverses telles que le trouble de personnalité borderline, les données montrent que le PT n'est pas un facteur de risque spécifique d'AM par comparaison aux autres pathologies mentales (Laporte & Guttman, 2001).

Une constatation importante des études faites sur l'AM consiste à ce que les sujets avec AM-R rapportent moins de PT lorsqu'on les compare aux sujets avec AM-BP. Ceci a été démontré dans l'abus sexuel et, d'une façon moins puissante, dans l'abus physique plus particulièrement que dans d'autres formes de MI (Schmidt et al., 1993; Steiger et al., 2010). L'abus et la négligence émotionnelle ainsi que la négligence physique ont été associés dans la littérature à l'AM d'autant plus que l'anorexie était accompagnée de comportement impulsif tel que les crises de boulimie et les vomissements induits (Corstorphine et al., 2007 ; Pignatelli et al., 2017). Dans ce sens, le style de parentage comprenant une indifférence de la part des parents a été décrit dans l'AM (Connan et al., 2007 ; Monteleone et al., 2020 c). Cependant, les données contradictoires concernant l'hyperprotection et le contrôle excessif des parents sur les sujets qui ont développé une AM nécessiteraient plus d'investigations (Connan et al., 2007 ; Monteleone et al., 2020 c; Swanson et al., 2010 ; Wester & Palmer, 2000). Les conflits parentaux et la

dysharmonie familiale ont constitué aussi un facteur associé au vécu des sujets qui ont développé une AM (Machado et al., 2014 ; Pike et al., 2008). La critique des parents concernant le poids et la quantité d'ingestion alimentaire a été de même mentionnée parmi les facteurs associés au développement d'une AM (Machado et al., 2014 ; Wade et al., 2007). Inversement, la négligence des besoins alimentaires de l'enfant a été démontrée comme étant associée à une augmentation d'environ trois fois du risque de développer une AM dans une étude épidémiologique aux Etats-Unis (Coffino et al., 2020).

1.8.3 Facteurs médiateurs entre psychotraumatisme et anorexie mentale

Plusieurs études se sont intéressées aux facteurs médiateurs entre le PT et le développement d'un TCA. Outre l'impulsivité, la dysrégulation émotionnelle constitue un des médiateurs importants de la sévérité des dimensions psychopathologiques de l'AM (Racine & Wildes, 2015). De même, d'autres entités et dimensions cliniques telles que la dissociation, l'intéroception et l'inefficacité ont été considérées comme médiateurs entre le PT et le développement d'un TCA (Wallet et al., 2001 ; Monteleone et al., 2019 a).

1.8.4 Etat de stress post-traumatique et anorexie mentale

Quelques études se sont concentrées sur la prévalence de l'ESPT et de ses symptômes chez les sujets avec AM. Dans une étude incluant 753 femmes avec un diagnostic d'AM de toutes les formes cliniques, 39% ont rapporté la présence d'un événement traumatisant dans leur vie et 13.7% répondaient aux critères de diagnostic de l'ESPT (Reyes-Rodriguez et al., 2011). Dans cette même étude, l'ESPT était deux fois plus repéré chez les sujets avec AM-BP par rapport aux sujets avec AM-R. Les mécanismes possibles associant le traumatisme psychologique avec l'AM sont l'autocritique, la faible estime de soi, la culpabilité, la honte, la dépression, l'anxiété, la colère, la dysrégulation émotionnelle et l'impulsivité/compulsion. La restriction alimentaire suivie de crises de boulimie et de conduite de purge pourrait servir comme moyen de défense contre l'hypervigilance survenant dans le cadre de l'ESPT. Ces symptômes peuvent maintenir le TCA ainsi que l'ESPT (Mitchell et al., 2021) (Figure 1).

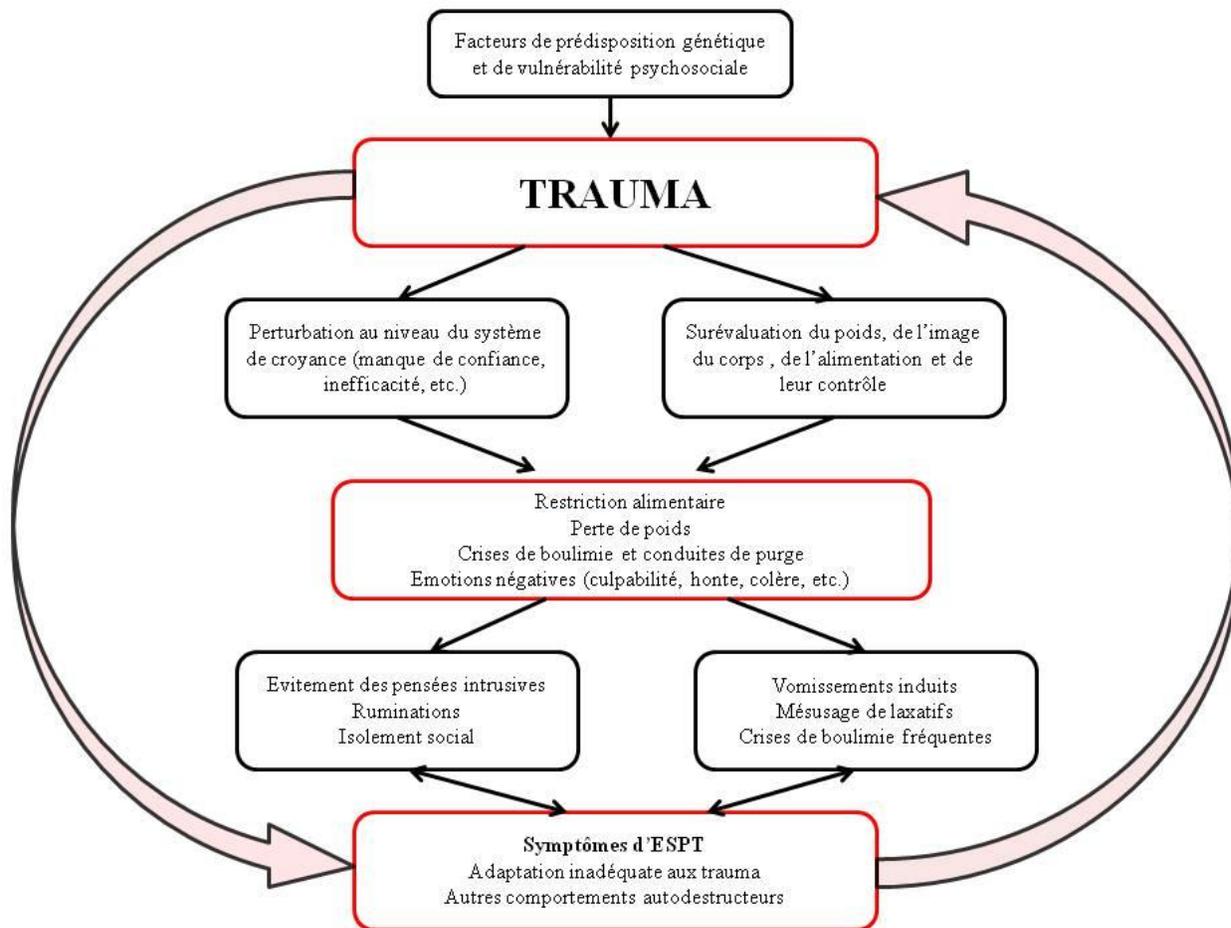


Figure 1 : Schéma représentant l'effet d'un événement traumatisant sur le développement d'une AM et l'interaction entre les symptômes d'ESPT et d'AM dans le maintien et l'aggravation de l'état psychopathologique.

1.8.5 Données diverses de la littérature sur le psychotraumatisme et l'anorexie mentale

Certaines données de la littérature concernant les conséquences du PT sur l'AM sont particulièrement importantes à mentionner. Dans une des rares études comparant 45 paires de sœurs qui sont discordantes par rapport au diagnostic d'AM, les sœurs avec AM présentaient, en plus de l'histoire personnelle positive d'abus sexuel, des traits de personnalité en faveur d'une vulnérabilité aux critiques, un perfectionnisme parental et une mauvaise alimentation au cours de l'enfance (Karwautz et al, 2001).

Paradoxalement, une étude comparant 51 adolescentes avec AM-R à des sujets contrôle n'a pas démontré que les sujets avec AM présentaient une histoire personnelle positive d'abus

sexuel (Wentz et al., 2005). D'autres études incluant des échantillons plus larges n'ont pas trouvé une différence entre les groupes de sujets souffrant de TCA (AM, BN et HB) concernant l'histoire de PT mais ont confirmé l'association du PT à des dimensions cliniques plus sévères du TCA (Backholm et al., 2013 ; Hepp et al., 2007). Plus récemment, une étude prospective et rétrospective a montré que dans le volet prospectif, les sujets ayant subi une MI n'avaient pas développé une AM ultérieurement tandis que, rétrospectivement, les sujets avec AM rapportaient une notion de MI plus fréquemment (Talmon & Widom, 2022).

1.8.6 Résumé des données sur les conséquences du psychotraumatisme sur l'anorexie mentale

La plupart des études évaluant les conséquences du PT sur l'AM sont de nature transversale. Dans de nombreuses études, l'attention a été portée principalement sur l'abus sexuel et d'une façon moindre sur l'abus émotionnel et l'abus physique. Les études qui ont pris en considération l'histoire personnelle d'événements traumatisants sont plus rares. Les données montrent une prévalence plus élevée de PT dans l'AM par comparaison aux sujets sains mais pas à ceux souffrant de certaines pathologies mentales telles que le trouble de personnalité borderline. Les sujets avec AM et histoire personnelle de PT présentent une forme plus sévère de leur AM ainsi qu'une tendance à avoir des crises de boulimie et des conduites de purge. Certains médiateurs comme la dysrégulation émotionnelle, l'impulsivité, l'interoception, l'AA, le style d'attachement aux parents, la nutrition au cours de l'enfance, etc. semblent jouer un rôle important entre PT et AM. Finalement, la forme clinique AM-BP semble comprendre plus fréquemment une histoire personnelle positive de PT.

1.9 Les conséquences du psychotraumatisme dans la boulimie nerveuse

1.9.1 Définition de la boulimie nerveuse

La BN est un TCA caractérisé, selon le DSM-5-TR (American Psychiatric Association, 2022) par les critères de diagnostic suivants :

1. Survenue récurrente de crises de boulimie. Une crise de boulimie répond aux deux caractéristiques suivantes : absorption en une période de temps limité (par exemple moins de 2 heures) d'une quantité de nourriture largement supérieure à ce que la plupart des

gens absorberaient en une période de temps similaire et dans les mêmes circonstances ; sentiment d'une perte de contrôle sur le comportement alimentaire pendant la crise (par exemple sentiment de ne pas pouvoir s'arrêter de manger ou de ne pas pouvoir contrôler ce que l'on mange ou la quantité que l'on mange).

2. Comportements compensatoires inappropriés et récurrents visant à prévenir la prise de poids, tels que vomissements provoqués, emploi abusif de laxatifs, diurétiques, lavements ou autres médicaments, jeûne, exercice physique excessif.
3. Les crises de boulimie et les comportements compensatoires inappropriés surviennent tous deux, en moyenne, au moins une fois par semaine pendant trois mois.
4. L'estime de soi est influencée de manière excessive par le poids et la forme corporelle.
5. Le trouble ne survient pas exclusivement pendant les épisodes d'AM.

1.9.2 Données de la littérature sur le psychotraumatisme et la boulimie nerveuse

Comme c'est le cas pour l'AM, les études qui se sont intéressées au PT dans la BN sont transversales. Quand ces études ont comparé plusieurs types de TCA par rapport à la présence d'une histoire personnelle de PT, les résultats montrent systématiquement que la prévalence de PT est significativement plus élevée chez les patients ayant des crises de boulimie et des conduites de purge par comparaison aux sujets avec AM-R (Caslini et al., 2016 ; Grilo & Masheb, 2002 ; Mitchell et al., 2012 ; Rayworth et al., 2004 ; Striegel-Moore et al., 2002). Plus particulièrement, les données des études confirment le fait que la MI est plus associée à un comportement comprenant des crises de boulimie et des conduites de purge (Smyth et al., 2008). Bien que la relation entre le PT et la BN ait été largement étudiée dans la littérature, la plupart des études ont évalué la relation de la BN avec l'abus physique et sexuel alors que peu d'études ont évalué la présence d'un abus émotionnel ou d'une négligence. Dans l'une des études pionnières sur le sujet, 24.6% de femmes avec BN ont été abusées sexuellement et 31.1% ont été abusées physiquement (Steiger et al., 1996). Des chiffres de prévalence allant jusqu'à 61% ont été aussi rapportés (Anderson et al., 1997 ; Sullivan et al., 1995). Les études comparatives cas-témoins confirment que, par rapport aux sujets sains en population générale, les sujets avec BN présentent plus d'histoire personnelle d'abus physique et sexuel (Friedman et al., 1997 ; Mahon et al., 2001 ; Nickel et al., 2006 ; Steiger et al., 2008). L'abus et la négligence émotionnels ont été étudiés mais d'une façon moins importante (Webster & Palmer, 2000; Groleau et al., 2012).

Quelques résultats dans la littérature méritent un intérêt particulier. L'abus sexuel n'a pas été démontré comme étant associé à la BN mais à d'autres psychopathologies telles que la dépression, le suicide et l'impulsivité (Casper & Lyubomirsky, 1997). De même, les données d'une autre étude n'ont pas confirmé le fait que les sujets avec BN avaient plus d'histoire personnelle d'abus sexuel que dans la population générale ni un TCA aussi sévère que la sévérité de l'abus sexuel rapporté (Pope et al., 1994). Dans une étude comparant entre eux un groupe de 102 sujets avec BN, un groupe de 102 sujets avec d'autres troubles psychiatriques et un groupe de 204 sujets sains, les sujets avec BN ont rapporté plus d'abus sexuel, d'abus physique et d'intimidation que le groupe de sujets sains. Cependant, aucune différence concernant l'histoire de MI n'a été repérée entre le groupe de sujets avec BN et le groupe de sujets avec d'autres pathologies mentales (Fairburn et al., 1998). Dans une autre perspective, un antécédent d'une expérience sexuelle non désirée dans un échantillon de 40 femmes avec BN a été associé à plus d'hyperphagie que de vomissement. Ceci était d'autant plus vrai que l'abus sexuel était intrafamilial, incluant un abus physique ou se déroulant avant l'âge de 14 ans (Waller G., 1992). Cependant, une étude sur 123 patients avec BN utilisant l'évaluation momentanée écologique (recueil des données en temps réel dans les environnements naturels des participants) a montré que l'abus sexuel a été associé à une augmentation de la fréquence des conduites de purge quotidiennes plutôt qu'à un comportement d'hyperphagie boulimique (Wonderlich et al., 2017). Quant aux sujets de sexe masculin, il a été prouvé que ceux avec une histoire personnelle positive d'abus sexuel avaient plus d'association avec une BN infraclinique par rapport aux sujets sans cet antécédent (Feldman & Meyer, 2007). D'autre part, une étude a montré que la présence d'une violence physique vécue à l'âge adulte était plus associée à un diagnostic de BN tandis que les abus physique et/ou sexuel vécus avant l'âge de 18 ans étaient associés aussi bien à la BN qu'à l'AM (Favaro et al., 2003). Finalement, l'étude récente de Talmon et Widom (2022) n'a pas démontré prospectivement ni rétrospectivement que la MI était plus associée à la BN.

1.9.3 Facteurs médiateurs entre le psychotraumatisme et la boulimie nerveuse

Plusieurs facteurs médiateurs ont été étudiés dans la relation entre le PT et le développement d'une BN. Parmi ces facteurs résident le sentiment de honte du corps, le sentiment d'inefficacité, l'instabilité affective, la culpabilisation, l'image négative de soi, la

dépression, la dissociation et le manque de soutien familial (Andrews B., 1997 ; Groleau et al., 2012 ; Waller et al., 2001 ; Vanderlinden et al., 1995). Les sujets avec BN qui rapportent une histoire personnelle positive de PT présentent un risque plus élevé de manifester des comorbidités psychiatriques y compris des comportements auto-agressifs, un trouble de l'usage de substances, des traits de caractère borderline, des symptômes dissociatifs, une anxiété et une dépression (Claes & Muehlenkamp, 2014 ; Mahon et al., 2001 ; Matsunaga et al., 1999 ; Richardson et al., 2008 ; Utzinger et al., 2016, Rabito-Alcon et al., 2021). Plus récemment, tous les types de MI ont été trouvés liés aux symptômes de BN à travers l'abus émotionnel. L'association entre l'abus émotionnel et les symptômes de BN (crises de boulimie et insatisfaction par rapport à l'image du corps) passait par le sentiment d'inefficacité et par la conscience intéroceptive (Monteleone et al., 2022).

1.9.4 Données sur des échantillons non-cliniques

Certaines études sur la relation entre le PT et la BN ont été réalisées dans des échantillons non-cliniques. Dans une étude canadienne incluant 8116 sujets, les sujets avec BN étaient plus à risque d'avoir été victime d'un abus sexuel (Garfinkel et al., 1995). De plus, dans une étude longitudinale comportant 1936 sujets, l'incidence d'une BN au cours de l'adolescence était 2.5 fois plus élevée chez les sujets ayant une histoire d'un seul épisode d'abus sexuel et de 4.9 fois plus élevée chez les sujets ayant une histoire de deux épisodes d'abus sexuel ou plus (Sanci et al., 2008). Dans une autre grande étude comportant 1987 sujets, l'histoire d'abus émotionnel, physique et sexuel était considérée comme étant un facteur de risque spécifique pour le développement d'une BN (Schoemaker et al., 2002). Dans cette dernière étude, il a été considéré que l'exposition à un abus multiple ou émotionnel était un facteur spécifique de BN comorbide avec un trouble anxio-dépressif et un abus de substance. Ces résultats sont en faveur de l'hypothèse de l'auto-assistance par des conduites boulimiques chez les sujets ayant subi une dose importante de MI.

1.9.5 Résumé des conséquences du psychotraumatisme sur la boulimie nerveuse

La grande majorité des études faites sur les conséquences du PT sur la BN sont de nature transversale. De même, la majorité de ces études ont été faites chez des sujets de sexe féminin

bien que les rares études faites chez des sujets de sexe masculin n'aient pas trouvé de différences importantes entre les deux sexes. Les données des échantillons cliniques et non cliniques montrent qu'entre 30 et 60% des sujets avec BN signalent avoir eu une forme d'abus ce qui serait significativement plus élevé que la prévalence de l'abus chez les sujets contrôles. Cette différence significative n'a pas été mise en évidence quand les sujets avec BN ont été comparés avec des sujets ayant d'autres pathologies mentales. La présence d'une histoire de MI chez les sujets avec BN augmente le risque de comorbidités. Ces comorbidités comprennent des comportements auto-agressifs et impulsifs. Finalement, plusieurs médiateurs entre le PT et la BN ont été repérés tels que la culpabilisation, la honte, l'inefficacité, la conscience intéroceptive, la dépression, la dissociation, etc.

1.10 Les conséquences du psychotraumatisme dans l'hyperphagie boulimique

1.10.1 Définition de l'hyperphagie boulimique

L'HB était considéré avant le DSM-5 comme un TCA non spécifiques mais est actuellement l'un des TCA essentiels les plus fréquents et les plus importants de point de vue dépistage et prise en charge (American Psychiatric Association, 2013). Ce trouble est caractérisé par une surconsommation alimentaire avec perte de contrôle mais sans adoption de stratégie de contrôle de poids. Le développement de ce trouble mène les sujets au surpoids ou à l'obésité avec le temps. Les critères de diagnostic du DSM-5-TR (2022) du trouble consistent en :

1. Survenue récurrente de crises de boulimie (*Binge Eating*). Une crise de boulimie répond aux deux caractéristiques suivantes :
 - a- Absorption en une période de temps limité (par exemple, moins de 2 heures) une quantité de nourriture supérieure à ce que la plupart des gens absorberaient en une période de temps similaire et dans les mêmes circonstances
 - b- Sentiment de perte de contrôle sur le comportement alimentaire pendant la crise (par exemple, sentiment de ne pas pouvoir s'arrêter de manger ou de ne pas pouvoir contrôler ce que l'on mange ou la quantité que l'on mange)
2. Les crises de boulimie sont associées à trois (ou plus) des caractéristiques suivantes :
 - a- Manger beaucoup plus rapidement que la normale
 - b- Manger jusqu'à éprouver une sensation pénible de distension abdominale

- c- Manger de grandes quantités de nourriture en l'absence d'une sensation physique de faim
 - d- Manger seul parce que l'on est gêné de la quantité de nourriture que l'on absorbe
 - e- Se sentir dégoûté de soi-même, déprimé ou très coupable après avoir trop mangé
3. Le comportement boulimique est source d'une souffrance très marquée
 4. Le comportement boulimique survient au moins un jour par semaine pendant trois mois
 5. Le comportement boulimique n'est pas associé au recours régulier à des comportements compensatoires inappropriés et ne survient pas exclusivement au cours d'une AM ou d'une BN.

1.10.2 Données de la littérature sur les conséquences du psychotraumatisme sur l'hyperphagie boulimique

Environ 30% des sujets obèses répondent aux critères de diagnostic d'HB (de Zwaan, 2001 ; Hsu et al., 2002) alors que moins de 50% des sujets avec HB présentent une obésité (Hudson et al., 2007). Bien que l'HB ne soit considérée comme une entité nosographique séparée que depuis 2013, un nombre important d'études sur sa relation avec le PT existe. Dans l'ensemble, la MI au cours de l'enfance semble être deux à trois fois plus fréquente chez les sujets avec HB par comparaison aux sujets contrôles (Becker & Grilo, 2011 ; Grilo & Masheb 2002). La négligence et l'abus émotionnels sont les plus fréquemment rapportés (66% et 52% respectivement) (Becker & Grilo, 2011). Dans l'une des premières études cas-témoins faites sur ce sujet, un PT sévère du type inceste, viol, abus physique ou négligence a été rapporté par 41% des sujets avec HB alors que seuls 14% des sujets contrôles avec obésité ont rapporté de tels événements (Dalle Grave et al., 1997). Dans une étude intéressante faite par Fairburn et ses collaborateurs (1998), 102 femmes avec BN ont été comparées à 40 femmes avec HB, 102 femmes avec d'autres troubles mentaux et 104 femmes ne souffrant pas de pathologies mentales. D'après les résultats de cette étude, les sujets avec HB étaient plus à risque de rapporter un abus sexuel, un abus physique sévère et répété ou une intimidation que les sujets sains. Les sujets avec HB étaient différents des sujets ayant d'autres troubles mentaux par le fait que les sujets avec HB étaient plus exposés à des critiques concernant leur forme, poids et conduites alimentaires (Fairburn et al., 1998). Ce résultat a été confirmé ultérieurement dans une étude qui a démontré

que les femmes avec HB étaient plus exposées, durant l'année qui a précédé le déclenchement du TCA, à des événements de vie stressants tels que des critiques concernant la forme du corps, le poids et l'alimentation, des changements majeurs dans les circonstances de vie et les relations, un abus physique, etc. (Pike et al., 2006). Dans cette étude, l'accent a été mis sur des événements traumatiques considérés comme « mineurs » tels que des modifications dans la structure familiale et des séparations.

L'exploitation des données de l'étude nationale répliquée sur les comorbidités (NCS-R) aux Etats-Unis chez 2382 hommes et 3310 femmes a montré que les hommes et femmes avec HB (105 sujets) ont rapporté plus d'exposition à toutes les formes de PT notamment le viol et la violence physique (Mitchell et al., 2012). Dans une étude comparative cas-témoins portant sur 162 femmes avec HB, 57% des cas avaient rapporté un abus sexuel, 65% un abus physique et 65% une intimidation de la part des pairs à l'école (Streigel-Moore et al., 2002). Dans une autre étude comparative incluant 176 femmes avec HB, 57 femmes avec syndrome d'ingestion alimentaire nocturne et 37 femmes avec obésité, les sujets avec HB ont rapporté plus fréquemment une négligence/abus émotionnels ainsi qu'une négligence physique (prévalence entre 50 et 69%) tandis que les prévalences de l'abus physique et sexuel étaient inférieures (aux alentours de 30%) (Allison et al., 2007). Dans cette même étude, alors que les taux d'abus sexuel et physique n'étaient pas significativement différents entre les groupes, la négligence et l'abus émotionnels étaient significativement plus élevés dans les groupes de sujets avec HB et syndrome d'ingestion alimentaire nocturne par comparaison aux sujets avec obésité. Le fait que l'abus/négligence émotionnels ainsi que la négligence physique sont les formes les plus rapportées de MI chez les sujets avec HB et qu'ils sont deux à trois fois plus prévalents dans le groupe de sujets avec HB par comparaison à des sujets sains, a été confirmé par deux autres études comparatives (Grilo & Masheb, 2001 ; Grilo & Masheb, 2002). Cependant, aucune des cinq formes de MI n'a été associée à l'âge de début de l'HB ni à la sévérité de ses symptômes (Grilo & Masheb, 2001). Dans une autre étude sur le sujet, les femmes qui ont rapporté un antécédent d'abus sexuel, physique et/ou émotionnel avaient un indice de masse corporelle (IMC) plus élevé que les femmes avec obésité et sans histoire personnelle de MI (Becker & Grilo, 2011).

Les études à large échantillon telles que celle qui a été faite en Angleterre dans le cadre de l'étude nationale sur la santé des femmes (*National Women's Health Study*; N=53006 participantes) a montré que les femmes avec HB d'installation plus précoce (au cours de l'enfance ou de l'adolescence) avaient rapporté plus d'abus sexuel et physique ainsi que d'ESPT que les femmes avec HB d'installation à l'âge adulte (Brewerton et al., 2014). Les données sur les femmes enceintes montrent que, dans un échantillon représentatif de la population de femmes enceintes au Norvège (N=45664 participantes), l'abus physique et sexuel étaient 1.68 et 1.57 fois respectivement plus associés au diagnostic d'HB par rapport aux femmes enceintes sans ce diagnostic (Knoph Berg et al., 2011).

1.10.3 Facteurs de médiation entre le psychotraumatisme et l'hyperphagie boulimique

Les facteurs de médiation entre le PT et l'HB ne sont pas bien étudiés. Certaines formes de MI telles que l'abus sexuel ou physique ont été considérées comme des facteurs prédictifs de l'insatisfaction corporelle et les symptômes dépressifs chez les sujets avec HB à travers l'autocritique (Dunkley et al., 2010). L'insatisfaction corporelle a été démontrée comme étant un médiateur entre l'histoire personnelle d'abus sexuel et les symptômes d'HB (Preti et al., 2006). La présence d'expériences dissociatives suite à la MI pourrait être un médiateur de la symptomatologie de l'HB d'autant plus que le spectre de ces expériences a été élargi pour englober certains comportement impulsifs (Palmisano et al., 2018 ; Waller et al., 2001).

1.10.4 Résumé des données de la littérature sur les conséquences du psychotraumatisme sur l'hyperphagie boulimique

La plupart des études sur les conséquences du PT sur l'HB sont de nature transversale. La prévalence de MI a été deux à trois fois rapportée chez les sujets avec HB par comparaison aux sujets sains. L'abus physique et sexuel ne sont pas les seules formes de MI à être associés à l'HB. La négligence physique et émotionnelle ainsi que l'intimidation par rapport à la forme du corps, au poids et aux conduites alimentaires sont aussi associées à l'HB. Les facteurs de médiation entre PT et HB ont été peu étudiés dans la littérature. La dissociation, l'impulsivité,

l'autocritique et l'insatisfaction corporelle sont les facteurs médiateurs les plus mentionnés dans les études déjà faites sur ce sujet.

1.11 Approche transnosographique des troubles du comportement alimentaire

L'un des principaux problèmes à résoudre en matière de TCA est celui de la définition du diagnostic des patients. En effet, les critères de diagnostic actuels n'ont pas la validité et la fiabilité requises. Cela affecte leur utilité lorsqu'on tente de les appliquer en pratique clinique ou de planifier une prise en charge thérapeutique (Rojo Moreno et al., 2012). Pour résoudre le problème de la stabilité diagnostique, Fairburn et Cooper (2007) ont proposé d'adopter un modèle transdiagnostique des TCA. Ce modèle est structuré autour d'une catégorie diagnostique unique, définie par la présence de soucis surévalués liés à l'alimentation, au contrôle du poids et à la silhouette. Bien que ce modèle représente une avancée notable dans la conceptualisation des TCA, le modèle transdiagnostique a une limite fondamentale qui découle de la prévalence élevée de ses composantes cliniques parmi la population de sujets adolescents (Neumark-Sztainer et al., 2006 ; Tremblay & Lariviere 2009). Ainsi, des données telles que le fonctionnement prémorbide et le degré d'impact du TCA semblent être cruciales à tout modèle transdiagnostique (Wade et al., 2006). Un autre modèle de classification dimensionnel avait considéré les TCA comme étant des dimensions perturbées faisant partie des troubles anxieux avec une peur de prendre du poids, une interaction entre l'image de soi et la performance sociale ainsi qu'un évitement des stimuli anxiogènes (Waller G, 2008). De même, dans une perspective addictologique, les TCA ont été abordés d'une façon transnosographique comme étant des entités se plaçant sur un continuum allant de la recherche du plaisir en pratiquant le jeûne (dans l'AM) ou la crise d'hyperphagie (dans la BN et l'HB) à la tolérance et au sevrage de ce plaisir (Wilson G.T., 2010). Finalement, plusieurs modèles transnosographiques ont essayé d'aborder les TCA en les positionnant sur des dimensions qui suivent les dimensions de personnalité des patients (Krug et al., 2011 ; Penas-Lledo et al., 2009). Le plus intéressant parmi ces modèles considère que les patientes avec TCA présentent trois sous-types : 1) le sous-type perfectionniste ; 2) le sous-type surcontrôlé et contraint ; 3) le sous-type impulsif avec dysrégulation émotionnelle. D'après ce modèle, les antécédents personnels d'abus sexuel à l'enfance détermineraient une quatrième dimension étiopathogénique (Westen & Harnden-Fischer, 2001). Ainsi, d'après ces données de la littérature, nous proposons une conceptualisation de chemins étiopathogénique influencés par le

PT qui permet de situer l'AM, la BN et l'HB sur un continuum nosographique facilitant leur évaluation et leur prise en charge (Figure 2). Dans cette perspective, nous aurons recours à l'approche transdiagnostique dans certaines analyses pouvant impliquer la relation entre le PT et les TCA d'une façon indifférenciée.

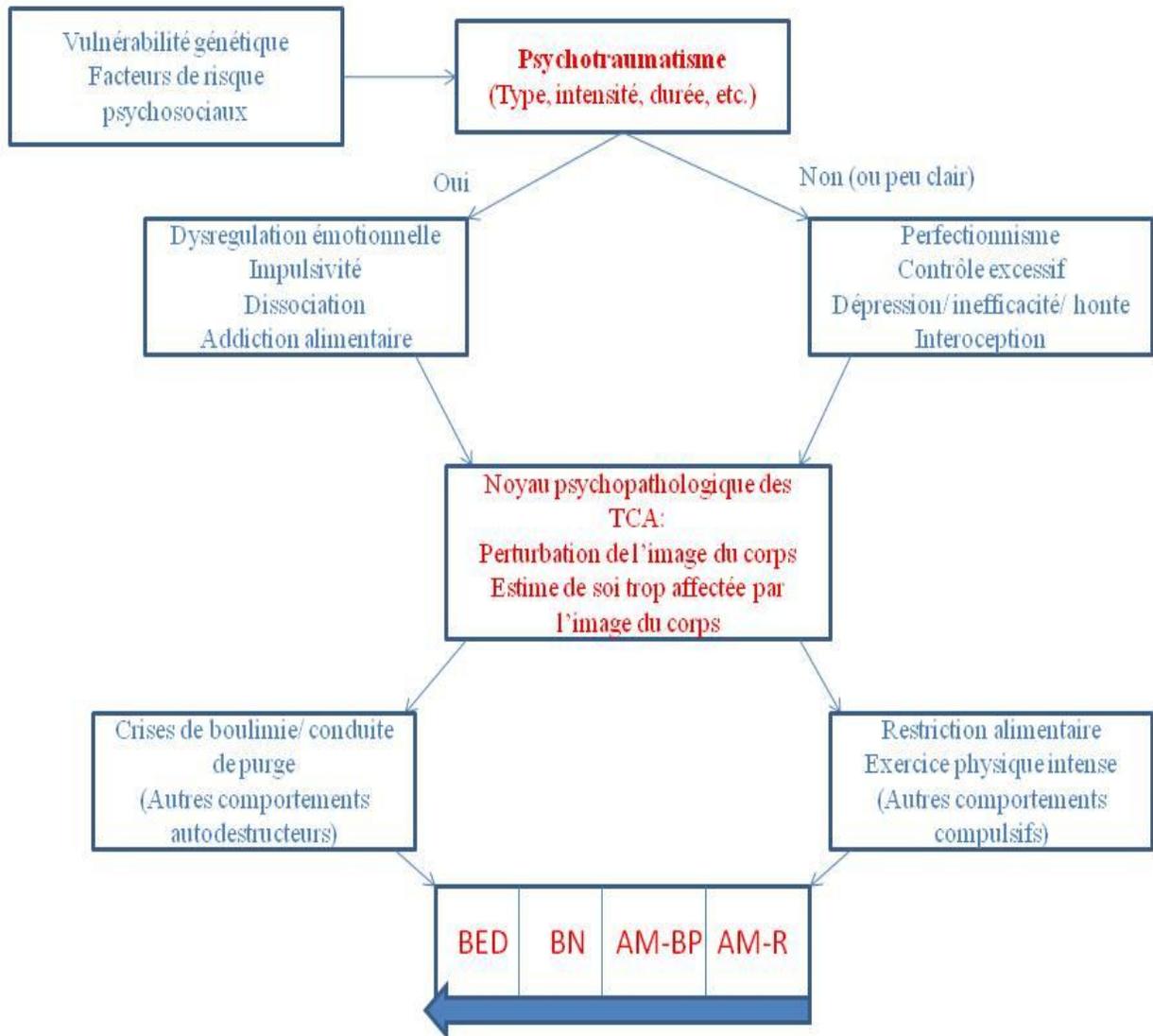


Figure 2 : Schéma montrant les voies étiopathogéniques communes aux TCA essentiels par rapport à l'histoire de PT permettant de les placer sur un continuum nosographique.

1.12 L'écophénotype des sujets maltraités avec un trouble du comportement alimentaire

1.12.1 Données générales sur l'« écophénotype maltraité »

La MI comprend des expériences négatives perçues comme des menaces directes à la survie, à l'intégrité corporelle et au sens de l'existence, ou comme des expériences de privation et de négligence aboutissant indirectement à la perception de menace (McLaughlin et al., 2014). La MI est un facteur de risque associé à plusieurs troubles psychiatriques tels que les troubles de l'humeur, les troubles anxieux, les troubles de personnalité, les troubles de l'usage de substances, etc. Les sujets ayant vécu une MI sont susceptibles de développer, d'une part, des troubles psychiatriques à un âge plus bas et, d'autre part, une plus grande sévérité clinique de ces troubles accompagnée d'une résistance au traitement (Teicher & Samson 2013 ; Alvarez et al., 2011 ; Nanni et al., 2012).

Dans leur revue de la littérature, Teicher & Samson (2013) ont émis une recommandation aux cliniciens et aux chercheurs concernant l'intérêt à identifier un « écophénotype maltraité » à travers les sujets souffrant de troubles psychiatriques divers (troubles anxieux, troubles dépressifs et troubles de l'usage de substances) afin de mieux classer les patients ayant des manifestations cliniques, des données génétiques, biologiques et neuroanatomiques différentes ainsi que des réponses thérapeutiques différentes. A titre d'exemple, la classification des patients avec épisode dépressif caractérisé suivant la présence ou l'absence d'un « écophénotype maltraité » pourrait guider la prise en charge thérapeutique tout en offrant une perspective sur le pronostic. Au niveau de la recherche, ce facteur pourrait modérer plusieurs caractéristiques cliniques et biologiques ce qui nécessite son contrôle de la même façon que les chercheurs contrôlent systématiquement des facteurs phénotypiques tels que l'âge et le sexe. Au niveau épidémiologique, les campagnes de prévention en santé publique pourront mieux faire passer un message éducatif quand l'impact de cet écophénotype sera suffisamment bien délimité (Teicher et al., 2022). D'ailleurs, les données de la recherche évoquant des perturbations plus accentuées au niveau de la régulation de la réponse immunitaire au stress psychologique chez les sujets avec un épisode dépressif semblent être prometteuses (Jovanovic et al., 2021). Ceci est en faveur de la présence d'un « écophénotype maltraité » dans cette catégorie de patients.

Dans le cadre de cette hypothèse de présence d'un « écophénotype maltraité », différentes anomalies des structures et des fonctions cérébrales ont été trouvées chez des patients souffrant

de pathologies mentales ayant une histoire de MI par comparaison aux patients non maltraités (Teicher et al., 2016). Plus précisément, la MI est associée à des anomalies structurales au niveau de l'hippocampe, du cortex cingulaire antérieur, du cortex orbitofrontal et du cortex préfrontal dorsolatéral. Des anomalies fonctionnelles ont été repérées au niveau des amygdales devant l'exposition à des visages exprimant des émotions ainsi qu'au niveau du striatum devant l'exposition à des situations comportant une récompense. La résultante de ces modifications va de paire avec l'hypothèse d'adaptation aux événements stressants vécus puisque ces anomalies favorisent le comportement d'évitement par rapport à l'exposition/expérimentation (Teicher et al., 2016). Ainsi, la MI semble affecter le développement des circuits neuronaux impliqués dans la réponse aux stimuli menaçants et influencer la réponse aux facteurs de stress ultérieurs. De ce fait, des altérations de la réponse du système nerveux autonome et de l'axe HHS à des facteurs de stress psychosociaux aigus ont été détectées chez des sujets avec histoire personnelle de MI ayant une dépression, un trouble bipolaire, un ESPT ou aussi une absence de pathologies mentales cliniquement manifestes (Carpenter et al., 2007 ; Heim et al., 2000 ; Heim et al., 2008 ; MacMillan et al., 2009 ; Monteleone et al., 2020 a).

1.12.2 Données d'études descriptives sur l'« écophénotype maltraité » dans les troubles du comportement alimentaire

Etant donné que tous les types de TCA sont associés à une histoire de MI plus fréquente que dans la population générale, il serait important de considérer la présence d'un « écophénotype maltraité » dans cette catégorie de sujets souffrant de pathologies mentales (Caslini et al., 2016 ; Molendijk et al., 2017). Une des caractéristiques importantes de cet écophénotype serait liée au fait que les sujets avec TCA et MI présentent un âge de début plus précoce de leur TCA, ainsi qu'une présentation clinique plus sévère avec plus de risque de manifester une comorbidité psychiatrique (Molendijk et al., 2017). Une relation dose-dépendante entre le nombre des différents types de MI subits et la sévérité clinique des symptômes chez les sujets avec TCA a été mise en évidence (Guillaume et al., 2016). Dans une étude comparative incluant 21 femmes avec TCA et MI et 14 femmes avec TCA sans MI, les sujets appartenant au groupe avec MI avaient une réduction du cortisol et de l'alpha-amylase salivaire au réveil (Monteleone et al., 2020 b). Ces deux paramètres reflétaient une réduction de l'activité de l'axe HHS et du système nerveux autonome à l'état de base chez les sujets avec une MI. Certaines

données ont comparé l'effet de la MI sur les structures cérébrales de patients avec un TCA par rapport à des sujets sains. D'après ces données, le volume de la substance grise est significativement réduit dans le lobule paracentral droit et le gyrus temporal inférieur gauche des sujets avec MI. De même, l'intégrité de la substance blanche a été réduite au niveau du corps calleux, de la capsule interne, de la corona radiata et de la projection thalamique postérieure. Le degré d'importance de ces anomalies étaient corrélé à la sévérité de la MI (Monteleone et al., 2017). Sur le plan psychopathologique, la dysrégulation émotionnelle, les expériences dissociatives et l'impulsivité ont été considérées comme des médiateurs importants entre la MI et le développement d'un TCA (Mills et al., 2015 ; Moulton et al., 2015 ; Racine & Wildes, 2015 ; Schaefer et al., 2021). Dans une méta-analyse évaluant les voies de médiation entre la MI et les dimensions psychopathologiques des TCA, tous les types de MI étaient connectés aux symptômes de TCA à travers l'abus émotionnel. La voie de médiation la plus courte dans l'AM-R passait de l'abus émotionnel à travers la conscience intéroceptive vers la tendance à la minceur. La voie la plus courte dans le groupe avec crises de boulimie et conduites de purge passait de l'abus émotionnel vers les symptômes de TCA à travers l'inefficacité et la conscience intéroceptive (Monteleone et al., 2019 a). Dans une deuxième méta-analyse sur le même sujet, l'impulsivité a été mise en évidence comme médiateur entre l'abus émotionnel et les symptômes d'HB (Monteleone et al., 2022).

1.12.3 Données d'études expérimentales sur l' « écophénotype maltraité » dans les troubles du comportement alimentaire

Expérimentalement, deux études sont importantes à noter dans ce sujet. Dans la première étude expérimentale évaluant les implications de l' « écophénotype maltraité », des sujets de sexe féminin avec AM avec et sans MI ont été comparées à des sujets témoins. Les participantes ont été exposées à une épreuve de stress psychologique (Trier Social Stress Test : TSST). Par comparaison aux sujets avec AM et sans MI et aux sujets sains, les sujets avec AM et MI avaient une réponse diminuée de cortisol salivaire. Alors que les sujets avec AM avaient une anxiété plus élevée avant le TSST, les sujets avec AM et MI ont manifesté une réduction de leur anxiété directement après l'épreuve de stress par comparaison aux autres groupes (Monteleone et al., 2018 b). Dans une deuxième étude, des sujets de sexe féminin avec AM et BN ayant une histoire de MI ainsi que des sujets avec AM et BN sans MI ont été comparés par rapport à la réponse de

leur axe HHS suite au TSST. Après l'exposition à l'épreuve de stress, l'étude a montré que les sujets avec MI ont présenté une réactivité émotionnelle élevée, un niveau d'appétit réduit et une insatisfaction corporelle élevée par rapport aux sujets sans MI. Les sujets avec AM avaient une sécrétion de cortisol salivaire plus élevée que le reste des sous-groupes indépendamment de la présence de MI. Le sous-groupe de sujets avec BN et maltraitance émotionnelle (abus et négligence) avait aussi une sécrétion de cortisol salivaire plus élevée. La maltraitance émotionnelle a été retenue comme facteur de différenciation entre les paramètres mesurés dans le groupe avec MI par rapport au groupe sans MI (Monteleone et al., 2021).

1.12.4 Résumé des données de la littérature sur l' « écophénotype maltraité » dans les troubles du comportement alimentaire

L' « écophénotype maltraité » a été décrit comme étant des manifestations cliniques et biologiques différentes ainsi qu'une réponse thérapeutique moins sûre chez des sujets ayant été victime d'une MI. Chez les sujets avec TCA, cet écophénotype se traduit par une réduction des substances grise et blanche au niveau cérébral. De même, l'axe HHS et le système nerveux autonome semblent en hypoactivité basale. Cliniquement, les sujets présenteraient, en plus du début précoce du TCA et de sa plus grande sévérité, une tendance à avoir plus de conduites de purge et de crises de boulimie médiée, entre autres, par la dysrégulation émotionnelle, la dissociation, l'impulsivité, etc. L'abus émotionnel aurait un rôle plus important à jouer dans l'impact sur les TCA que les autres types de MI.

Les enjeux visant à mieux caractériser l' « écophénotype maltraité » chez les sujets avec TCA sont multiples. Il serait plus avantageux d'approfondir les études sur les perturbations neuro-hormonales notamment au niveau de l'axe HHS. Il serait aussi essentiel de mieux comprendre la réactivité du système immunitaire à un stress psychologique chronique tel que celui imposé par un PT. Il est aussi important de comprendre les modifications structurelles et fonctionnelles au niveau cérébral survenant dans cet écophénotype. De même, l'interaction gène-environnement présente, chez les sujets ayant cet écophénotype, un modèle typique sur lequel il faudra se pencher dans les études génétiques futures. Sur le plan clinique, les dimensions cliniques accompagnant cet écophénotype dans le cadre du TCA ou d'une comorbidité psychiatrique/organique doivent être élucidées. Finalement, la réponse thérapeutique aux

modalités de prise en charge classiques ainsi que des modalités de prise en charge spécifiquement conçues pour les sujets avec TCA et ayant cet écophénotype doivent faire l'objet d'études ultérieures. En ce qui concerne cette thèse, nous nous intéresserons plus particulièrement à la description des dimensions nous permettant d'établir un cadre conceptuel aux travaux de recherche déjà menés ou en cours de finalisation. Ces dimensions seront choisies soit par convenance de moyens (vu l'accessibilité à leur étude à travers les bases de données telles que l'addiction alimentaire, l'inflammation de bas grade, la variabilité du poids et les tests neuropsychologiques), soit par intérêt scientifique en fonction des moyens disponibles (les fonctions exécutives, la variabilité du rythme cardiaque et le métabolisme du tryptophane/neurokinines évalués dans l'étude expérimentale ATAC).

1.13 La relation entre l'addiction alimentaire et l' « écophénotype maltraité » chez les sujets avec un trouble du comportement alimentaire

Les données d'études ayant évalué les risques encourus chez les sujets ayant vécu une MI pointent vers la présence d'une prévalence plus élevée de troubles de l'usage de substances chez cette population (Anda et al., 2006 ; Dube et al., 2003 ; Lansford et al., 2010). De ce fait, une question importante se pose chez les sujets avec PT (y compris la MI) qui développeront un TCA ultérieurement : Y-a-t-il un rôle de l'AA en tant que construit clinique en relation avec le PT et jouant un rôle dans le déclenchement, le maintien et l'aggravation des TCA ?

L'AA est un construit clinique qui a commencé à être évalué assez récemment et qui se caractérise par un rapport mal contrôlé aux aliments préférés. Ces aliments ont été considérés comme étant des substances qui agissent au niveau du cerveau comme font les substances psychoactives (Brewerton T., 2017). Cliniquement, l'AA se manifeste par une appétence (*craving*) sévère pour certains types d'aliments dans le but de les consommer pour atteindre un plaisir élevé, une énergie, une excitation ou pour éliminer des émotions négatives ou des sensations physiques perturbantes (Parylak et al., 2011). La définition la plus admise actuellement consiste à appliquer la définition du DSM-5 (American Psychiatric Association, 2013) concernant les troubles de l'usage de substances au cas particulier de l'AA. Des données de plus en plus croissantes montrent que les changements biologiques et comportementaux survenant en réponse à l'ingestion de certains aliments calorifiques ou désirés (telles que la prédisposition génétique, les modifications au niveau du circuit de récompense, la perte de

contrôle, l'impulsivité, la sensibilisation à l'aliment/substance, etc.) sont suffisantes pour considérer l'AA comme étant une forme complète d'addiction (Gordon et al., 2018). L'AA est de plus en plus considérée comme une importante dimension clinique qui conduit les sujets ayant une histoire de PT à développer des TCA et plus spécifiquement la BN et l'HB (Brewerton T., 2017). Cependant, même avec un TCA n'incluant pas de crises de boulimie et des conduites de purge tel que l'AM-R, les études montrent que l'AA est présente chez 61.5% ce qui témoigne du fait que l'AA pourrait être une entité étiopathogénique commune à tous les types de TCA, tout en faisant le lien avec d'autres comportements addictifs tels que l'addiction au jeûne et l'addiction à l'effort physique (Fauconnier et al., 2020).

Les données concernant la relation entre la MI et l'AA sont peu nombreuses dans la littérature. Dans une étude transversale portant sur 57321 participants, l'AA a été repérée chez 8% des sujets évalués. Les abus sexuel et/ou physique étaient associés à environ 90% d'AA. La présence d'un abus sexuel et/ou physique augmentait le risque relatif à 2.4 par rapport aux sujets qui n'avaient pas d'histoire personnelle d'abus (Mason et al., 2013). Dans une autre étude portant sur 301 femmes avec surpoids et obésité, la sévérité de la MI était positivement associée à la sévérité de l'AA ainsi qu'à la sévérité clinique des symptômes d'HB. De même, dans les MI sévères, l'association avec une AA comorbide avec l'HB était plus importante (Imperatori et al., 2016). Finalement, dans une étude transversale incluant 49408 participantes, la prévalence de l'AA était de 8%. Cette prévalence augmentait avec le nombre de symptômes d'ESPT présents au moment de l'évaluation. Chez les femmes présentant le plus grand nombre de symptômes d'ESPT, la prévalence de l'AA était le double de celle des femmes sans symptômes d'ESPT. Les symptômes d'ESPT étaient plus étroitement associés à l'AA d'autant plus que le traumatisme a eu lieu à un âge précoce. La relation entre l'AA et les symptômes d'ESPT ne dépendait pas du type de traumatisme rapporté (Mason et al., 2014). Les études sur l'AA et les PT mettent en évidence un facteur étiopathogénique commun qui serait la dysrégulation émotionnelle fréquemment retrouvée chez les sujets ayant les deux dimensions cliniques perturbées (Carlson et al., 2018 ; Hardy et al., 2018).

En résumé, l'AA est un construit clinique récent permettant d'établir une analogie entre la pathogenèse des TCA et des troubles de l'usage de substances (TUS). L'AA est associée à tous les types de TCA y compris l'AM-R bien que la présence d'une AA se manifeste

théoriquement par des crises de boulimie. L'AA pourrait être une conséquence d'un PT en général et d'une MI en particulier. La sévérité du PT pourrait expliquer l'évolution de l'AA vers un TCA notamment l'HB. Sur le plan clinique, l'AA associée à un PT est fréquemment associée à des manifestations de dysrégulation émotionnelle aussi bien qu'à des symptômes de dépression et d'ESPT. Sur le plan neurobiologique, des modifications cérébrales faisant suite à une MI peuvent entraîner une diminution du contrôle inhibiteur et une augmentation du plaisir devant un aliment désiré.

1.14 La restriction alimentaire et la variation du poids dans l'« écophénotype maltraité » avec un trouble du comportement alimentaire

Des données de la littérature postulent que la restriction alimentaire peut prédire la prise de poids dans l'avenir grâce à un sentiment perçu de privation et de frustration rendant les individus vulnérables à l'hyperphagie. D'autres données considèrent que les personnes en surpoids ou qui sont en train de gagner du poids sont plus susceptibles de pratiquer des restrictions alimentaires au fil du temps, ce qui pourrait expliquer une partie de la relation entre la restriction alimentaire et la prise de poids ultérieure (Shaumburg et al, 2016). Les schémas cognitifs adoptés sont différents entre les sujets qui pratiquent la restriction alimentaire et développent un TCA et ceux qui pratiquent la restriction alimentaire et contrôlent leur poids d'une façon saine (Figure 3).

Dans cette perspective, la suppression du poids (SP) fait référence à la différence entre le poids le plus élevé d'un individu depuis qu'il a atteint l'âge adulte (en dehors de la période de grossesse) et son poids actuel (Lowe & Kleifield, 1988). La SP dans le domaine des TCA a gagné de l'intérêt récemment vu qu'elle a été associée au fait que les sujets avec TCA vont être plus à risque de manifester la composante boulimique de ces troubles aboutissant à une forme de TCA nécessitant une prise en charge spéciale (Jenkins et al., 2018). D'un point de vue biologique, la SP est considérée comme un facteur qui fait baisser le taux de leptine circulante ce qui va aboutir à des taux postprandiaux plus bas de peptide 1 apparenté au glucagon (GLP-1). La diminution de la leptine et du GLP-1 contribue à l'altération de deux composantes de la récompense : 1) la valorisation de la récompense et 2) le rassasiement dû à la récompense. Cet état aboutit d'une part à un effort plus augmenté de recherche des aliments (à cause de la valorisation diminuée de la récompense) et d'autre part à une diminution de la capacité de la

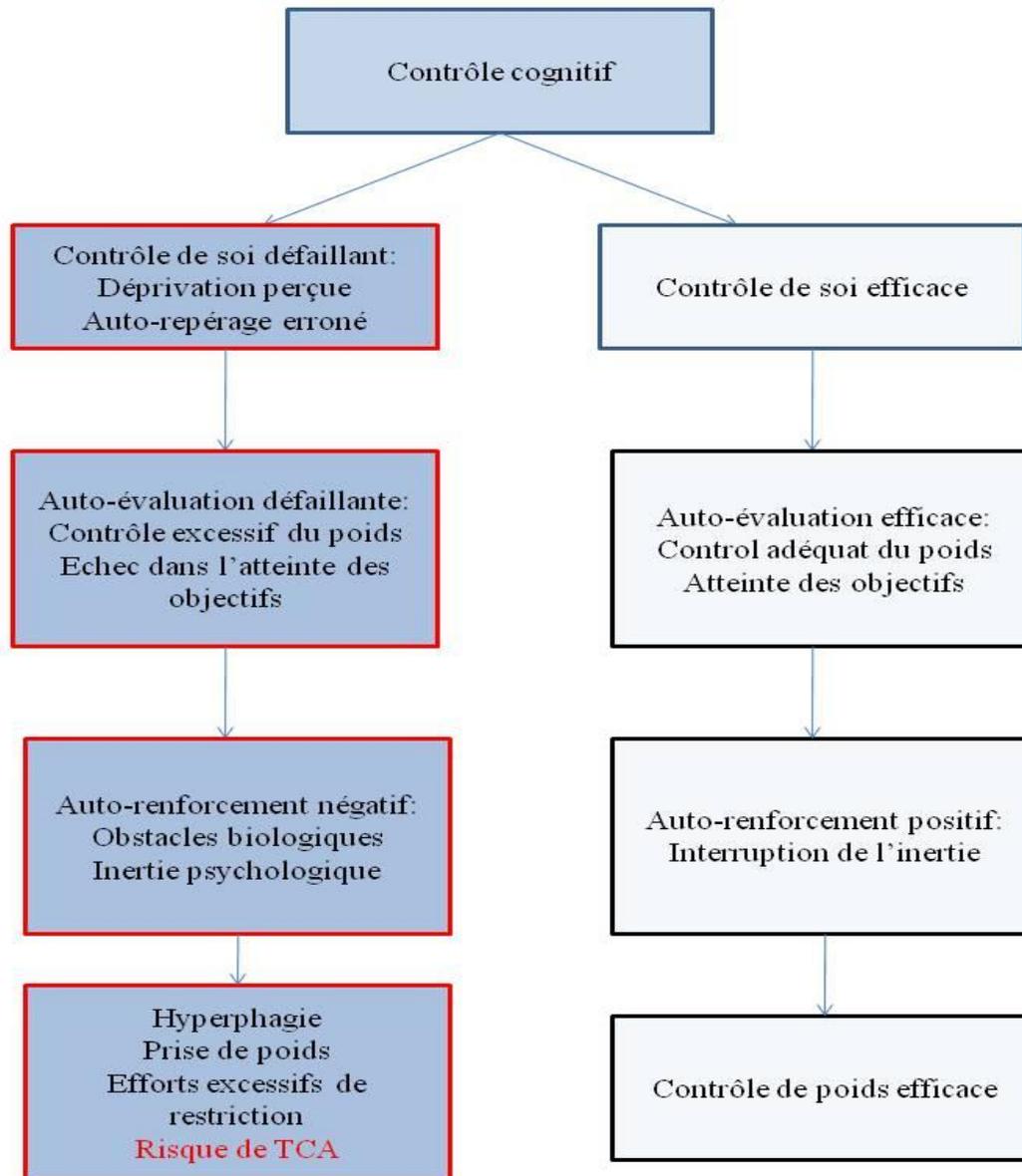


Figure 3 : Schémas cognitifs empruntés par les individus qui pratiquent la restriction alimentaire pouvant aboutir au développement d'un TCA ou d'un contrôle efficace du poids.

consommation alimentaire à rassasier l'individu (à cause de la baisse du rassasiement due à la sensation de récompense). Ce phénomène mènerait au développement de crises de boulimie ce qui pourrait se traduire cliniquement par une aggravation des symptômes du TCA et par sa chronicisation (Keel et al., 2019).

La SP comme variable clinique émanant de la relation entre la restriction alimentaire et le développement de crises de boulimie a été bien étudiée dans le domaine des TCA (Gorrell et al. 2019). L'importance de cette variable dans les TCA réside dans le fait qu'elle pourrait être utilisée dans la prédiction de la sévérité du TCA ainsi que de sa réponse thérapeutique. En effet, une étude longitudinale sur 1165 jeunes femmes a montré que celles qui avaient la SP la plus élevée étaient 1.32 fois plus à risque de développer un TCA et plus particulièrement une AM au cours des 3 ans de suivi (Stice et al., 2020). De plus, dans la BN et l'HB, des taux plus élevés de SP étaient plus associés à un abandon de la prise en charge, à une augmentation de la fréquence des symptômes de boulimie ainsi qu'à un pronostic plus sombre (Butryn et al., 2006 ; Herzog et al., 2010). Dans le cas de l'AM, la SP a été positivement corrélée à plusieurs dimensions de la maladie telles que les soucis concernant la forme, les soucis concernant l'alimentation, la restriction alimentaire, la dépression, la tendance à la boulimie, la tendance à la minceur ainsi qu'à la psychopathologie globale du TCA (Lowe et al., 2018). Dans une étude prospective, l'interaction de la SP avec le BMI des sujets avec AM était un facteur prédictif important de la prise de poids. Une SP élevée était de meilleur pronostic chez les sujets avec un BMI très bas à l'entrée dans le traitement alors que la SP élevée était de mauvais pronostic chez les sujets avec un BMI plus élevé (Burner et al., 2013). Ainsi, théoriquement, la SP chez les sujets avec AM permet plus de prédire la prise de poids à la fin d'une prise en charge que de prédire l'évolution des symptômes du TCA (Carter et al., 2015).

En résumé, la SP est une variable clinique en relation avec l'histoire de restriction alimentaire et le risque d'aggravation des crises de boulimie suite à la prise en charge. Aucune étude permettant de comprendre le rôle de la SP comme facteur médiateur entre le PT et les TCA n'existe. En effet, vu que le PT s'accompagne d'une symptomatologie plus sévère et d'un risque de crises de boulimie plus important, il serait intéressant de tester si cela se manifeste par une SP plus élevée.

1.15 Les fonctions cognitives de l'« écophénotype maltraité » dans les troubles du comportement alimentaire

La présence de modifications au niveau neurobiologique inhérentes à l'« écophénotype maltraité » chez les sujets avec TCA permet de spéculer que ces modifications altèrent certaines fonctions cognitives. L'effet du PT sur le cerveau des sujets avec TCA a été bien documenté dans la littérature médicale notamment au niveau des fonctions cérébrales importantes pour le sentiment de récompense et de satisfaction corporelle (Monteleone et al., 2017).

D'une façon générale, les enfants exposés à un PT semblent avoir une intelligence globale plus basse avec des déficits spécifiques prédominant au niveau des compétences verbales, visuospatiales, du traitement de l'information, des capacités d'apprentissage, de la mémoire et des fonctions exécutives (Malabri et al., 2017). Parmi les effets sélectifs les plus consistants du PT sur les fonctions cérébrales se trouvent les difficultés dans le traitement des informations en relation avec les émotions et la récompense. Le PT semble accélérer la maturation du traitement des émotions et retarder la maturation de la sensibilité à la récompense (Teicher & Samson, 2016). Ces déficits sont le plus probablement liés au fait que les patients avec MI présentent des altérations morphologiques au niveau du cortex cingulaire antérieur, du cortex orbitofrontal, du corps calleux et de l'hippocampe (Herzberg & Gunnar, 2020). En ce qui concerne la fonction des structures cérébrales, la MI est accompagnée d'une augmentation de la réponse des amygdales aux visages chargés d'émotions ainsi qu'une diminution de la réponse du striatum à la récompense anticipée (Herzberg & Gunnar, 2020). De même, la MI est classiquement incriminée dans le déclenchement de mécanismes moléculaires qui affectent les réseaux neuronaux centraux entraînant, entre autres, un dérèglement au niveau neuroendocrinien (fonction de l'axe HHS), neurovégétatif (système nerveux autonome) et immunitaire (inflammation de bas grade) (Berens et al., 2017). Finalement, la MI peut affecter la méthylation de l'ADN jouant un rôle dans la vie neuronale et aboutissant à un défaut de neuroplasticité qui sous-tend plusieurs phénotypes comportementaux (Mariani Wigley et al., 2021).

Par comparaison aux sujets témoins, les patients avec AM symptomatique ont des performances plus faibles sur les tests neuropsychologiques tels que le TMT (*Trail Making Test*) et le WCST (*Wisconsin Card Sorting Test*) (Harper et al., 2017 ; Jauregui-Lobera et al., 2013). Les sujets avec AM-R présentent des difficultés cognitives plus importantes sur la RBANS

(*Repeatable Battery for the Assessment of Neuropsychological Status*) que les sujets avec AM-BP (Rylander et al., 2020). La sévérité de l'impact neurocognitif est corrélée avec la durée de l'AM, surtout au niveau de la flexibilité mentale et de la cohérence centrale (Grau et al., 2019 ; Berthoz et al., 2022). De même, des anomalies de l'attention chez les sujets avec AM ont persisté après la restauration d'un poids normal ce qui témoigne que ces anomalies sont intrinsèques à l'AM et ne sont pas liées uniquement à la malnutrition (Weinbach et al., 2018). Les sujets avec BN semblent avoir des difficultés au niveau de l'inhibition et de la prise de décision ainsi qu'un biais attentionnel et de rappel quand les stimuli concernent le poids et l'image du corps (Jauregui-Lobera et al., 2013). Les sujets avec HB présentent une atteinte cognitive globale quand ils sont comparés à des sujets sains. De même, ils présentent des faiblesses plus sélectives au niveau des tests évaluant la flexibilité cognitive, l'inhibition, l'attention et la planification (Iceta et al., 2021).

En résumé, le cerveau des sujets avec TCA pourrait être affecté par le déficit nutritionnel ou par des déterminants en relation avec le phénotype pathologique ce qui se manifeste par une faiblesse au niveau des performances cognitives en général. Dans l'AM, la BN et l'HB les difficultés cognitives atteignent l'attention, la mémoire et les fonctions exécutives à des degrés différents selon la pathologie. Le PT implique aussi des répercussions au niveau des fonctions cognitives. Il serait d'ailleurs associé à des comorbidités ayant un impact sur les fonctions cognitives. Aucune étude n'a fait le lien entre la présence d'un PT et les fonctions cognitives perturbées chez les sujets avec TCA.

1.16 La variabilité du rythme cardiaque dans l'« écophénotype maltraité » chez les sujets avec un trouble du comportement alimentaire

Les TCA sont des maladies mentales graves qui sont fréquemment associées à des complications au niveau physique et psychologique vu la chronicité des troubles ainsi que le taux élevé d'abandon et de non-réponse aux différentes modalités de prise en charge (Jenkins et al., 2011 ; Steinhausen & Weber, 2009). Des efforts récents se sont concentrés sur le développement des traitements basés sur les mécanismes neurobiologiques sous-jacents aux TCA dans le but d'augmenter les taux de réponse thérapeutique et de faciliter aux patients l'adhérence, au long cours, au traitement (Frank G, 2019). La variabilité du rythme cardiaque (VRC) offre un index

non-invasif de l'activation parasympathique du système nerveux autonome (Shaffer & Ginsberg, 2017). La VRC est constituée par le changement au niveau des intervalles de temps entre deux battements de cœur consécutifs. En effet, les oscillations des battements du cœur sont complexes et permettent au système cardiovasculaire de s'adapter rapidement à des perturbations physiques et psychologiques de l'homéostasie. De ce fait, la VRC est physiologiquement plus élevée avec l'augmentation des capacités physiques et diminuée avec le vieillissement. Plusieurs paramètres de la VRC peuvent être mesurés notamment des paramètres liés au domaine du temps (niveau de variabilité des mesures des intervalles entre les battements comme par exemple la déviation standard de l'intervalle R-R) et au domaine de la fréquence (estimation de la distribution de la charge électrique au niveau de quatre bandes de fréquence, les plus intéressantes étant la haute fréquence HF-VRC et la basse fréquence BF) (Figure 4).

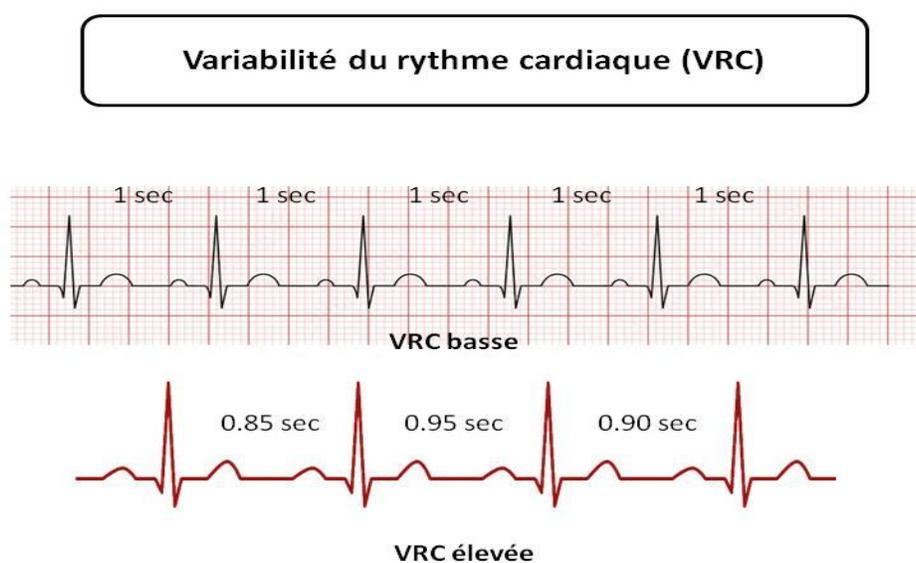


Figure 4 : Représentation du concept de la VRC comme étant un index de changement au niveau des intervalles de temps entre deux battements de cœur consécutifs.

Dans les TCA, l'activation vagale (ou parasympathique) est un état physiologique qui pourrait être d'une part lié à des perturbations au niveau biologique local, vu la relation importante du tube digestif et des centres cérébraux qui régulent l'appétit, et d'autre part à des perturbations au niveau psychopathologique, vu la relation des TCA avec des entités cliniques en lien avec le système nerveux autonome telles que la dysrégulation émotionnelle (Berthoud &

Morrison, 2008 ; Lavender et al., 2015 ; Patron et al., 2014 ; Tanaka et al., 2006). Les indices qui mesurent l'activation vagale concernent surtout ceux qui détectent une variabilité rapide au niveau du rythme cardiaque tels que la HF-VRC, l'arythmie sinusale respiratoire (ASR : variation de la fréquence cardiaque influencée par la respiration normale) et le paramètre RMSSD (*root mean square of the successive difference*) (Malik M, 1996). Dans une méta-analyse évaluant ces paramètres dans les TCA, la présence d'une activation vagale plus importante chez les sujets avec TCA par comparaison aux sujets sains a été récemment confirmée (Watford et al., 2020).

Chez les sujets sains, la VRC est augmentée suite à une restriction alimentaire (Stein et al., 2012). Dans une revue récente de la littérature, la VRC a été proposée comme un marqueur biologique de l'AM (Peyser et al., 2021). D'après les résultats de cette revue de la littérature, la majorité des études suggèrent que les sujets avec AM ont une VRC nettement et systématiquement élevée par rapport aux sujets contrôles. De même, les niveaux de VRC dans l'AM dépassent même ceux des jeunes athlètes ce qui permet de distinguer biologiquement les sujets avec AM. Finalement, la VRC semble baisser suite au traitement des sujets avec AM (Peyser et al., 2021). De même une revue systématique récente sur le sujet indique que l'élévation de la VRC est liée à une augmentation de l'activité parasympathique et à une diminution de l'activité sympathique (Jenkins et al., 2021). Les études sur la réponse de la VRC au cours d'une épreuve de stress psychologique sont peu nombreuses. Cette réponse paraissait, dans l'une des études récentes sur le sujet, atténuée chez les sujets avec AM par comparaison aux sujets témoins au cours d'une épreuve TSST ce qui témoigne de la réduction de la réactivité du système nerveux autonome (Schmalbach et al., 2021).

Dans la BN, une revue systématique de la littérature a permis de synthétiser les données de la littérature concernant la VRC (Peschel et al., 2016). Malgré certains résultats contradictoires, la BN est caractérisée par une augmentation de la VRC médiée par le nerf vague au repos. La réponse aux épreuves de stress psychologique semble être altérée chez les sujets avec BN (diminution de la réduction de la réactivité vagale durant l'exposition au stress).

Dans l'HB, les études sur la VRC sont rares. Dans une étude comparative, les sujets avec HB ne différaient pas des sujets témoins concernant la VRC. Cependant, une augmentation de la réduction de la HF-VRC durant une épreuve de stress mental a été mise en évidence chez les

sujets HB par comparaison aux sujets témoins à l'encontre de ce qui est noté dans la BN (Friederich et al., 2006). En considérant que l'activation vagale est un signe de contrôle frontal sur le tube digestif inhibant la prise alimentaire et servant de régulateur émotionnel, la VRC augmentée a été prouvée comme impliquée dans la régulation émotionnelle au cours d'une crise de boulimie chez les sujets avec HB (Bottera et al., 2021).

Les données sur la relation entre la VRC et le PT existent. Une méta-analyse récente a démontré que les sujets avec ESPT présentent une activité parasympathique réduite reflétée par la HF-VRC. Au cours d'une épreuve de stress psychologique, la HF-VRC était encore plus diminuée (Schneider & Schwedtfeger, 2020). Cependant, une comparaison entre des groupes de sujets avec un ESPT, avec un trouble de personnalité borderline et des témoins, montre que la VRC est plutôt liée à la présence d'une histoire personnelle de MI sous-jacente aux diagnostics psychiatriques (Meyer et al., 2016). Aucune étude n'existe jusqu'à nos jours évaluant la différence de la VRC entre les sujets avec TCA dépendamment de la présence ou de l'absence d'un PT.

En résumé, la VRC reflète l'activité vagale parasympathique et est facilement évaluée d'une façon non-invasive. Chez les sujets avec AM, la VRC est nettement plus élevée que chez les sujets témoins. Dans la BN, les données sont similaires concernant la VRC au repos. Dans l'HB, les données sont insuffisantes. Cette VRC semble être réduite chez les sujets avec PT. De ce fait, il serait intéressant d'étudier la VRC chez les sujets avec TCA et PT et les comparer aux sujets avec TCA sans PT.

1.17 L'inflammation et ses marqueurs dans l'«écophénotype maltraité» avec un trouble du comportement alimentaire

Les investigations portant sur les taux de marqueurs inflammatoires dans les TCA émanent de plusieurs facteurs. En plus des perturbations au niveau des neurotransmetteurs et au niveau neuroendocrinien pouvant affecter l'immunité au cours des TCA, l'inflammation agit de plusieurs façons différentes. Elle est intéressante pour sa responsabilité du comportement de maladie (*Sickness behavior*), pour son effet direct sur le poids, pour son effet sur le tissu adipeux, pour sa perturbation de l'appétit, et, finalement, pour son activation au cours de certaines maladies connues pour leurs comorbidités importantes avec les TCA telles que les maladies

auto-immunes. Dans cette perspective, vu que les TCA sont des pathologies couramment associées à des comorbidités psychiatriques telles que la dépression et l'ESPT faisant suite à un PT, il serait intéressant d'étudier le profil inflammatoire chez les sujets avec un TCA et un « écophénotype maltraité ». La dépression et l'ESPT sont des pathologies ayant été décrites comme étant accompagnées d'états inflammatoires chroniques. Dans une méta-analyse sur 82 études portant sur les marqueurs inflammatoires dans la dépression, plusieurs interleukines (6, 10, 12, 13 et 18) ainsi que la TNF- α ont été trouvées augmentées (Kohler et al., 2017). Plusieurs cytokines ont été associées à la présence de symptômes dépressifs tels que l'isolement social, la suicidalité, la sédation, les troubles cognitifs et la baisse de l'appétit (Lichtblau et al., 2013). Concernant l'ESPT, une méta-analyse de 20 études a trouvé que les taux d'IL-1, IL-6 et d'interféron- γ (INF- γ) sont augmentés (Passos et al., 2015). D'après cette méta-analyse, plusieurs autres interleukines, la TNF- α et la CRP n'étaient pas élevées dans l'ESPT. Un rôle particulier de l'IL-1 β serait à investiguer dans le développement et le maintien de l'ESPT (Waheed et al., 2018). De même, une méthylation sélective de certaines régions de gènes codants pour des cytokines proinflammatoires pourrait expliquer leur taux élevé chez les sujets avec un ESPT (Bam et al., 2016). Dans la même perspective, plusieurs études ont démontré que la MI est accompagnée d'un état inflammatoire de bas grade. L'état d'hypo- ou d'hypercortisolisme induit par la MI entraîne une réduction du nombre de lymphocytes circulants ainsi qu'une modification au niveau de la sensibilité des leucocytes périphériques aux glucocorticoïdes. De même, chez cette catégorie de patients, les taux de cytokines proinflammatoires telles que IL-1, IL-6 et TNF α ainsi que ceux de la CRP sont augmentés (Coelho et al., 2014 ; Wieck et al., 2014).

1.18 Le métabolisme du tryptophane et les neurokinines dans l'« écophénotype maltraité » chez les sujets avec un trouble du comportement alimentaire

L'inflammation de bas grade est une condition incriminée actuellement dans la physiopathologie de plusieurs maladies mentales dont les TCA et l'ESPT (Caroleo et al., 2019 ; Speer et al., 2018). La voie du métabolisme du tryptophane (TRP) vers la kynurénine (KYN) est un régulateur immun qui gagne de l'importance dans la pathogenèse de certaines maladies telles que le cancer et les troubles psychiatriques. Le TRP est un acide aminé essentiel utilisé dans la biosynthèse de plusieurs enzymes ainsi que dans la voie de synthèse de la sérotonine qui est un neurotransmetteur étroitement impliqué dans la gestion de la peur et la gestion des menaces.

Parmi les métabolites du TRP, la voie de formation de la KYN est activée par l'inflammation. Des niveaux élevés de cytokines proinflammatoires induisent l'activité de l'indolamine 2,3-dioxygénase (IDO) qui est une première enzyme limitante dans la voie de dégradation du TRP. Un des rôles majeurs de la KYN serait la tolérance immunitaire et la neuroprotection (Tanaka et al., 2021). La KYN est convertie en plusieurs métabolites dont les acides quinolinique et kynurénique qui sont respectivement agoniste et antagoniste du N-méthyl-D-aspartate (NMDA) (Figure 6). En présence de cytokines proinflammatoires, l'acide quinolinique a un effet neurotoxique via l'activation des macrophages et des cellules microgliales ainsi que via l'activation de cascades de stress oxydatif (Lee et al., 2022). Ainsi, il serait difficile de concevoir des pathologies mentales dans lesquelles des états d'inflammation de bas grade ont été bien documentés telles que les TCA, l'ESPT et les sujets avec histoire de MI, sans que cet état inflammatoire ne soit accompagné de répercussion au niveau de la voie du métabolisme du TRP vers la KYN.

La substance P est un neuropeptide faisant partie de la famille des tachykinines qui joue un rôle de neurotransmetteur et de neuromodulateur. La substance P est très proche de la neurokinine A puisqu'elles proviennent toutes les deux d'une même protéine. Leur récepteur neurokinine 1 a un rôle immunomodulateur (Zieglgänsberger W., 2019). L'axe substance P / Neurokinine-1 joue un rôle important dans l'inflammation et la douleur au niveau du système nerveux. Plusieurs données précliniques lient l'axe de la substance P / Neurokinine-1 à la pathogenèse du PT. Les taux de substance P ont été trouvés augmentés dans le liquide céphalo-rachidien des sujets avec ESPT (Geraciotti et al., 2006). La sérotonine et l'axe substance P / Neurokinine-1 ont été couplés ensemble sur les résultats d'imagerie cérébrale de sujets avec ESPT ce qui témoigne de leur relation étroite avec la physiopathologie du trouble (Frick et al., 2016). Un antagoniste du récepteur de la neurokinine-1 a été testé chez les sujets avec ESPT et a prouvé son efficacité dans la potentialisation de la réponse du cortex préfrontal aux stimuli aversifs ce qui pourrait être en faveur d'un renforcement des mécanismes d'extinction de la peur (Kwako et al., 2015).

En résumé, l'axe du métabolisme du TRP vers la KYN d'une part, et l'axe de la substance P / Neurokinine-1 d'autre part, sont en relation avec l'inflammation de bas grade et le métabolisme de la sérotonine. Les deux axes ont un rôle, parmi d'autres, dans la régulation de

l'anxiété chez les sujets avec PT. Aucune étude n'a évalué ces deux axes chez les sujets avec TCA souffrant de PT jusqu'à nos jours. Cependant, une seule étude génétique a montré qu'un récepteur important de la tachykinine 1, préalablement incriminé dans la physiopathologie des troubles anxieux, serait impliqué dans la physiopathologie de l'AM (Negraes et al., 2017 ; Figure 5).

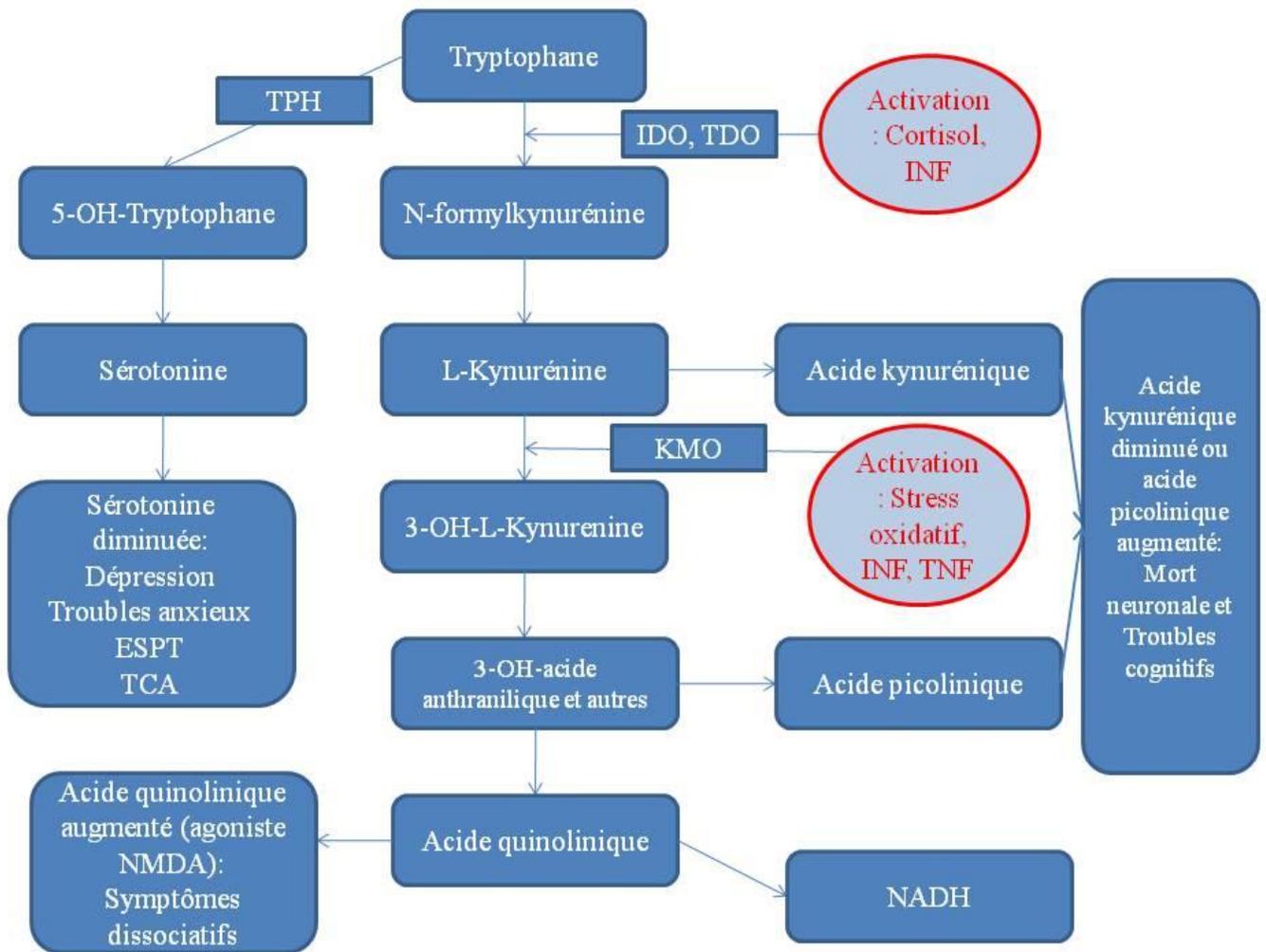


Figure 5 : Schéma représentant le métabolisme du TRP et les différentes voies menant soit à la régulation de l'humeur (ainsi que d'autres paramètres de l'homéostasie) soit au développement de pathologies mentales. TDO : Tryptophan 2,3-dioxygénase; TPH : Tryptophane hydroxylase ; NADH : Nicotinamide adénine dinucléotide.

2. Partie Pratique

2.1 Hypothèse générale, déroulement du travail de recherche et description des cohortes

2.1.1 Hypothèse générale

La présence d'antécédents de PT chez les sujets avec TCA induirait des modifications de la réponse neurophysiologique (inflammation de bas grade, VRC différente par rapport aux sujets sans PT face aux épreuves de stress psychologique, déviation du métabolisme du TRP de la voie de la kynurénine, et une augmentation de la sécrétion de substance P et de la neurokinine-1). Au niveau neurocognitif, cela serait marqué par des difficultés au niveau des fonctions exécutives notamment au niveau de l'attention, de la cohérence centrale, de la flexibilité mentale et de la prise de décision. Sur le plan clinique, une variabilité plus importante du poids est attendue au cours de la maladie chez les sujets avec AM et histoire de PT en plus d'une tendance à l'AA rendant les symptômes du TCA plus sévères. Ainsi, nous essayons de prouver que les sujets avec TCA et PT présentent un « écophénotype maltraité » important à mettre en évidence sur plusieurs plans dans le but de rendre la prise en charge plus ciblée.

2.1.2 Déroulement du travail de recherche

Le travail de recherche qui a été fait pour tester notre hypothèse générale se divise en deux parties. Une partie composée d'une étude expérimentale du type cas-témoins qui sera décrite dans sa partie méthodologique vu que le recrutement de patients est toujours en cours (Etude ATAC : partie 2.2). Une partie comprenant une série d'analyses de données rétrospectives en explorant des bases de données de sujets avec TCA évalués à l'hôpital de jour du CHU de Montpellier (parties 2.3 à 2.6) (Figure 6). Dans les parties de 2.3 à 2.6, l'hypothèse spécifique, les objectifs, la méthodologie et les résultats seront exposés séparément pour chaque travail de recherche. Cependant, vu qu'il s'agit d'études faites sur des bases de données correspondant à des cohortes de patients avec TCA, la description de ces cohortes sera faite dans le présent chapitre pour plus de clarté (Tableau 1).

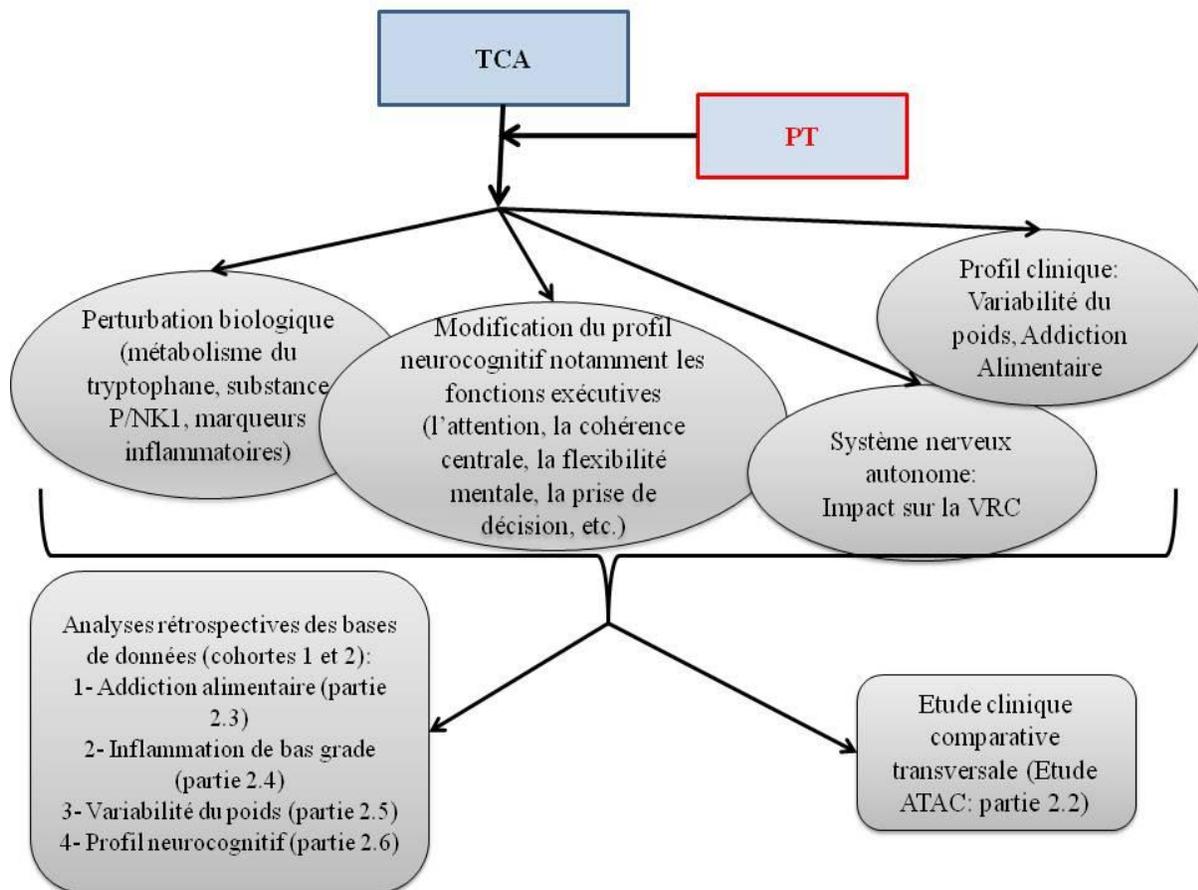


Figure 6 : Schéma représentant l’hypothèse générale ainsi que les différentes méthodes appliquées pour la tester.

| Etude | Cohorte 1 | Cohorte 2 | Recrutement spécial |
|--|-----------|-----------|---------------------|
| Etude de la différence entre l’Anorexie mentale avec un/des antécédent(s) de Traumatisme psychologique (AM-T) et l’Anorexie mentale Classique (AM-C) sur le plan neurocognitif et neurophysiologique (Etude : ATAC) : Partie 2.2 | | | X |
| Etude de l’impact de la MI sur les TCA médié par l’AA : Partie 2.3 | | X | |
| Etude de l’inflammation de bas grade, la MI et les TCA : Partie 2.4 | X | X | |
| Etude de la relation médiée par la SP entre la MI et la sévérité des dimensions cliniques du TCA : Partie 2.5 | X | X | |
| Etude de l’effet de la MI sur l’attention aux détails et la cohérence centrale perçues chez les patients avec AM : Partie 2.6 | | X | |

Tableau 1: Tableau récapitulatif des cohortes utilisées dans les différentes études du travail de recherche de cette thèse.

2.1.3 Description des cohortes

2.1.3.1 Cohorte 1

Il s'agit d'une cohorte incluant tous les patients suivis en ambulatoire pour un TCA entre février 2012 et octobre 2014 selon les critères de diagnostic du DSM-5 dans l'unité spécialisée des TCA au CHU de Montpellier (American Psychiatric Association, 2013). Le diagnostic des patients avec TCA inclus avant la publication du DSM-5 a été révisé dans le but de confirmer leur inclusion dans la base de données sous cette catégorie. Ces patients ont été référés à l'hôpital de jour pour une évaluation multidisciplinaire, la confirmation du diagnostic et la prise en charge. L'évaluation des patients et l'inclusion de leurs données dans la cohorte étaient faites au cours de la première rencontre avec l'équipe soignante et avant tout autre type d'intervention de la part de cette dernière. Un consentement éclairé signé a été obtenu de tous les participants (ou des parents des participants mineurs).

Les critères d'inclusion dans cette cohorte étaient les suivants:

- 1- Etre âgé de plus de 15 ans
- 2- Maîtriser la langue française
- 3- Avoir un diagnostic de TCA selon les critères de diagnostic du DSM-5
- 4- Avoir accepté de participer aux modalités d'évaluation de la cohorte
- 5- Avoir une affiliation à la sécurité sociale ou à un organisme équivalent

Les critères d'exclusion de cette cohorte étaient les suivants :

- 1- La présence d'un handicap au niveau mental tel qu'un déficit intellectuel ou un trouble psychotique empêchant les participants à consentir
- 2- La présence d'une comorbidité sévère nécessitant des soins spécifiques et/ou urgents dans une unité autre que l'hôpital de jour
- 3- Patiente enceinte ou allaitante

Les données utilisées dans le cadre de cette étude proviennent de deux grandes études de cohorte approuvées par le comité d'éthique du CPP Sud Méditerranée IV (numéro de référence 11-04-SC). Le recrutement de patients a été réalisé conformément à la déclaration d'Helsinki. Le nombre total de sujets inclus dans la cohorte 1 était N = 353 participants.

2.1.3.2 Cohorte 2

Il s'agit d'une cohorte incluant tous les patients suivis en ambulatoires pour un TCA entre mai 2017 et janvier 2020 selon les critères de diagnostic du DSM-5 dans l'unité spécialisée des TCA au CHU de Montpellier (American Psychiatric Association, 2013). Comme dans la cohorte 1, ces patients ont été référés à l'hôpital de jour pour une évaluation multidisciplinaire, la confirmation du diagnostic et la prise en charge. L'évaluation des patients et l'inclusion de leurs données dans la cohorte étaient faites au cours de la première rencontre avec l'équipe soignante et avant tout autre type d'intervention de la part de cette dernière. Un consentement éclairé signé a été obtenu de tous les participants (ou des parents des participants mineurs). Les mêmes critères d'inclusion et d'exclusion que ceux de la cohorte 1 ont été appliqués.

Les données utilisées dans le cadre de cette cohorte ont été approuvées par le comité d'éthique du Comité de Protection des Personnes (CPP) Sud-Est VI de l'Université de Clermont Ferrand (CPP : AU 1313 ; ID-RCB : 207- A00269-44 ; N° Essai Clinique : NCT03160443). Le recrutement de patients a été réalisé conformément à la déclaration d'Helsinki. Le nombre total de sujets inclus dans la cohorte 2 était N = 247 participants (Tableau 1).

Dans les parties suivantes, l'étude expérimentale (étude ATAC) est présentée dans son cadre conceptuel et son état d'avancement. Le cadre conceptuel des autres études faites ainsi que leurs résultats respectifs (portant sur l'AA, l'inflammation de bas grade, la variabilité du poids et les fonctions neuropsychologiques) sont présentés en suivant l'ordre chronologique de leur finalisation. En se basant sur chacune de ces études, une discussion et une conclusion de l'ensemble du travail de recherche est faite dans une partie spéciale à la fin de la thèse.

2.2 Etude de la différence entre l’Anorexie mentale avec un/des antécédent(s) de Traumatisme psychologique (AM-T) et l’Anorexie mentale Classique (AM-C) sur le plan neurocognitif et neurophysiologique (Etude : ATAC)

2.2.1 Investigateurs

Dr Rami BOU KHALIL est l’investigateur principal du projet de recherche et le rédacteur principal du protocole de recherche. Les investigateurs et collaborateurs associés sont : Dr Charles CHATENET, M. Jonathan DUBOIS, Pr Antoine AVIGNON, Pr Ariane SULTAN, Pr Eric RENARD, Pr Patrick LEFEBVRE, Pr Laurent MAIMOUN, Pr Sébastien GUILLAUME.

2.2.2 Justification de l’étude

Parmi les TCA, l’AM est un trouble qui affecte la qualité de vie tant des personnes atteintes que de leurs proches et les gens souffrant de TCA présentent un taux d'utilisation des services de santé particulièrement élevé engendrant des coûts de soins de santé également élevés (Erskine et al., 2016 ; Mitchell et al., 2009; Santomauro et al., 2021 ; Striegel-Moore et al. 2008, Stuhldreher et al. 2012 ; Zabala et al., 2009). La prise en charge d’une AM est difficile et peu de traitements ont montré leur efficacité particulièrement chez l’adulte (Haute Autorité de Santé, 2019). Le pronostic de l’AM demeure sombre, avec une mortalité 6 fois supérieure à celle observée dans la population générale du même âge (Treasure et al. 2020). Un tiers des malades ne guériront pas de leur maladie, avec des complications somatiques et psychiatriques nombreuses et graves qui peuvent survenir au cours de la maladie. La physiopathologie de l’AM demeure mal connue ce qui explique en partie cette morbi-mortalité quasi-inchangée malgré tous les efforts dépensés à plusieurs niveaux. Des modèles étiologiques robustes pour guider le traitement font ainsi défaut.

La relation entre le(s) antécédents de PT et le développement d’un TCA est bien établie comme le démontrent les deux grandes méta-analyses menées dans ce domaine que nous avons déjà décrites dans les chapitres précédents (Caslini et al. 2016, Molendijk et al. 2017). Des études récentes proposent que les patients avec des antécédents de trauma puissent représenter un sous type spécifique d’AM, l’«écophénotype maltraité», sous-tendu par des mécanismes neurobiologiques et psychopathologiques spécifiques et donc justifiant une prise en charge

spécifique (Monteleone et al., 2018 b). Ainsi, il serait intéressant d'évaluer l'AM avec antécédents de traumatisme psychologique (AM-T) comme entité clinico-pathologique potentiellement différente de l'AM classique (AM-C). En effet, les sujets ayant subi un PT peuvent manifester un profil neurocognitif perturbé au niveau des fonctions exécutives (Woon et al., 2017). De même, les sujets qui ont vécu un PT présentent une faible VRC au repos et une grande réactivité cardiaque au cours des épreuves de laboratoire évoquant le traumatisme (Gillie & Thayer, 2014). D'après l'étude de Gillie et Thayer (2014), l'inhibition en tant que fonction exécutive, joue un rôle important dans le contrôle des symptômes d'ESPT en relation avec la VRC. Enfin, les sujets ayant subi un PT auraient tendance à manifester un métabolisme plus accéléré du TRP en kynurénine et un couplage perturbé entre la substance P et la neurokinine-1 (Frick et al. 2016, Michels et al. 2018). De ce fait, les sujets AM-T manifesteraient des caractéristiques neurocognitives (perturbation des fonctions exécutives) et neurobiologiques (VRC, métabolisme du TRP et sécrétion de neurokinines) différentes que celles des sujets AM-C.

2.2.3 Hypothèse

La présence d'antécédents de PT chez les sujets avec AM induirait des modifications de la réponse neurophysiologique (marquée par une réactivité du système nerveux sympathique face à des indices rappelant le traumatisme ainsi qu'une accélération du métabolisme du TRP et un profil spécifique de sécrétion de la substance P et de la neurokinine-1). Au niveau neurocognitif, la présence d'une histoire personnelle de PT serait marquée par des difficultés au niveau des fonctions exécutives. Il pourrait donc y avoir un profil neurophysiologique et neurocognitif spécifique aux sujets AM-T confirmant l'hypothèse de la présence d'un « écophénotype maltraité » dans cette population.

2.2.4 Objectif principal

L'objectif principal de cette étude consiste à évaluer si les patientes AM-T présentent une modification de la HF-VRC avant, pendant et suite à l'exposition à des photos à valence émotionnelle neutre, positive ou négative (test d'exposition) par rapport à des patientes AM-

C. L'HF est le seul paramètre qui reflète, parmi les paramètres de la VRC du domaine de la fréquence, l'activité du système parasympathique (Laborde et al., 2017).

2.2.5 Objectifs secondaires

Les objectifs secondaires de cette étude consistent à évaluer si les patientes souffrant d'AM-T présentent un profil différent des patientes AM-C, avant, pendant et suite au test d'exposition concernant :

- D'autres mesures de la VRC
- Le profil clinique (type d'AM, BMI, présence de comorbidités psychiatriques, etc.)
- Les fonctions exécutives
- Les paramètres biologiques de la voie du métabolisme du TRP ainsi que la sécrétion de la neurokinine-1.

2.2.6 Méthodologie

2.2.6.1 Type d'étude

Il s'agit d'une étude comparative cas-témoins (AM-T vs AM-C) en ouvert. Une patiente appartient au groupe AM-T s'il s'agit d'une patiente avec AM ayant vécu ou ayant été témoin d'évènements particulièrement violents tels que définis ci-dessous :

- 1- « Avoir répondu à au moins un des items grisés de la LEC-5 (*Life events checklist-5*) c'est-à-dire avoir répondu « cela m'est arrivée » à au moins un des items 1 à 13 ou à l'item 16 » **et/ou** avoir répondu « j'ai été témoin » à au moins un des items 14 et 15 » (Gray et al., 2004).
- 2- Avoir une histoire personnelle positive de MI selon le questionnaire de traumatisme infantile (CTQ) en dépassant le seuil de sévérité modérée à au moins un des 5 sous-types de MI dépistés par l'auto-questionnaire (Bernstein et al., 1997).

Une patiente AM-C rapporte ne pas « avoir vécu » ou ne pas « avoir été témoin » d'évènements mentionnés dans l'échelle LEC-5 et ne pas avoir de MI de niveau modéré ou sévère sur l'échelle CTQ.

2.2.6.2 Population cible

2.2.6.2.1 Critères d'inclusion

Les critères d'inclusion communs aux 2 groupes AM-T et AM-C sont :

- Le sexe féminin.
- Présenter un diagnostic d'AM selon les critères de diagnostic du DSM-5-TR.
- Etre âgée de 18 à 55 ans.
- Présenter un BMI > 14.
- Ne pas présenter de problèmes de vue ou être corrigée de façon adaptée par le port de lunettes ou de lentilles.
- Etre affiliée à un à régime de sécurité sociale, ou bénéficiaire d'un tel régime.
- Etre capable de comprendre la nature, le but et la méthodologie de l'étude.

2.2.6.2.2 Critères de non inclusion

Les critères de non inclusion dans l'étude sont :

- Présenter une pathologie mentale sévère instable selon l'avis de l'investigateur.
- Présenter des idées suicidaires actives.
- Avoir consommé des substances psycho-actives dans les 24 heures avant l'évaluation.
- Présenter un épisode dépressif majeur sévère incompatible avec l'évaluation, de l'avis de l'investigateur.
- Présenter, de l'avis de l'investigateur, un état somatique instable (par exemple trouble métabolique sévère rendant impossible, ou pouvant altérer, la fiabilité des évaluations neuropsychologiques et cardiaques).
- Prendre un traitement médicamenteux agissant sur le système cardiovasculaire.
- Refus de la patiente que ses données cliniques soient utilisées à des fins de recherche.
- Etre protégée par la loi (tutelle ou curatelle).

- Etre privée de liberté par décision administrative.
- Etre une femme enceinte ou allaitante selon l'article L1121-5 du CSP. Un dosage de β -HCG sera réalisé pour s'assurer de l'absence de grossesse

2.2.6.3 Critères de jugement et outils d'évaluation

2.2.6.3.1 Critère de jugement principal

Le critère de jugement principal portera sur la différence de variabilité cardiaque de haute fréquence (HF-VRC) au repos entre sujets AM-T et sujets AM-C. L'outil de mesure est l'appareil Biopac MP160 connecté à la participante pendant 7 minutes avant, pendant et après le test d'exposition aux photos de l'IAPS (*International Affective Picture System*) qui est une série de photos ayant une valence émotionnelle positive, négative ou neutre (Lang et al., 2005).

2.2.6.3.2 Critères de jugement secondaires

Les critères de jugements secondaires porteront sur :

- 1- Le profil neurophysiologique : La VRC au repos par des paramètres liés, d'une part, au domaine de la fréquence cardiaque [la fréquence basse (FB-VRC), la fréquence très basse (FTB-VRC), le pic plus haut de la haute fréquence (HFhz)] et, d'autre part, au domaine temporel [l'intervalle entre les pics R (R-R), la différence standard de l'intervalle R-R (DS-RR) et la « *root mean successive squared differences* » de l'intervalle R-R (RMSSD)].
- 2- Le profil clinique :
 - a) Le profil du contrôle émotionnel grâce à un auto-questionnaire de 36 items : La version en français de l'échelle de régulation émotionnelle (DERS-F) (Dan-Glauser & Scherer, 2013).
 - b) La présence d'une comorbidité avec des symptômes dépressifs grâce à la version en français de l'auto-questionnaire inventaire de Beck de la dépression (BDI-II) (Bourque & Baudette, 1982).
 - c) La présence d'autres comorbidités psychiatriques selon le Mini-International Neuropsychiatric Interview (M.I.N.I. ; Sheehan et al., 1998).

- d) Les dimensions psychopathologiques de l'anorexie mentale grâce à l'échelle EDE-Q (*Eating Disorder Examination Questionnaire*) qui est un auto-questionnaire évaluant l'intensité des symptômes alimentaires sur les 28 derniers jours. Un score total ainsi que 4 sous-scores (restriction, alimentation, poids, forme) variant de 0 à 6 sont ainsi obtenus (Fairburn & Beglin, 1994 ; Luce & Crowther, 1999). De même, l'échelle EDI-2 (*Eating Disorder Inventory-2*) sera présentée aux participantes. Il s'agit d'un auto-questionnaire de 91 items visant à évaluer les attitudes et les comportements liés à l'alimentation. 11 dimensions se dégagent : recherche de la minceur, boulimie, insatisfaction par rapport au corps, inefficacité, perfectionnisme, méfiance interpersonnelle, conscience intéroceptive, peur de la maturité, ascétisme, contrôle des pulsions, insécurité sociale (Garner DM, 1991).
- e) L'histoire de MI grâce au CTQ (*Childhood Trauma Questionnaire*). Il s'agit d'un auto-questionnaire de 28 items qui évalue l'histoire passée de MI. Cinq formes de maltraitance sont évaluées : l'abus physique, l'abus sexuel, l'abus émotionnel, la négligence émotionnelle ainsi que la négligence physique (Bernstein et al. 1997, Paquette et al., 2004).
- f) L'existence d'un ESPT grâce au PCL-5 (*Post-Traumatic Stress Disorder Checklist*) qui est un auto-questionnaire de 20 items évaluant les 20 critères de diagnostic d'ESPT du DSM-5. Chaque item est coté de 0 à 4 permettant le calcul d'un score de sévérité total variant de 0 à 80 (Ashbaugh et al., 2016 ; Gray et al., 2004).
- 3- Le profil neurocognitif (score aux différents tests neuropsychologiques) :
- a) Le WCST (*Wisconsin Card Sorting Test*) à 64 réponses pour évaluer la flexibilité mentale, la mémoire de travail et l'inhibition (Greve KW, 2001 ; Nyhus & Barcelo, 2009) ;
- b) Le TMT (*Trail Making Test*) pour évaluer la flexibilité mentale, l'attention visuo-spatiale, l'inhibition, la vitesse de traitement (Sanchez-Cubillo et al., 2009) ;
- c) Le Test de Stroop pour évaluer les capacités d'inhibition et d'attention sélective (Scarpina & Tagini, 2017 ; Stroop J.R., 1935) ;
- d) Le DDT (*Delay Discounting Task*) de la monnaie et de la nourriture pour évaluer la prise de décision rapide (Kirby et al., 1999).

- 4- Les paramètres biologiques : réalisation de deux prélèvements salivaires, avant et après l'exposition aux photos de l'IAPS pour établir des dosages du tryptophane, de la kynurénine, de la substance P et de la neurokinine-1.

2.2.6.3.3 Autres données recueillies et méthode de recueil

Les données sociodémographiques et morphométriques suivantes seront recueillies:

- 1- L'âge, le sexe, l'activité professionnelle, le statut marital et le niveau éducatif.
- 2- Le poids, la taille, le BMI, la tension artérielle systolique et diastolique (au début de l'évaluation).
- 3- Les données pouvant influencer les mesures électro-physiologiques telles que la consommation de tabac et horaire de la dernière cigarette, la prise de médicaments psychotropes, la prise éventuelle de café ou de thé, l'horaire de la dernière prise alimentaire.

2.2.6.4 Statistiques

2.2.6.4.1 Nombre prévu de personnes à inclure dans l'étude

Etant donné l'analyse statistique du critère principal envisagé, les effectifs nécessaires (NSN) sont estimés par simulation pour une taille d'effet donnée (d de Cohen variant de 0.2 à 0.5). N'ayant que peu d'informations sur la variance de la variable HF-VRC, nous fixons l'écart-type à 1. Ceci permet également d'interpréter les coefficients de régression comme des d de Cohen. La variance totale est répartie entre individus (variance interindividuelle) et entre les mesures par individu (variance intra-individuelle). La répartition de la variance totale entre ces deux composantes affecte le NSN. N'ayant pas d'information sur cette répartition, nous proposons une variation partagée moitié intra-individuelle, moitié inter-individuelle. Nous vérifions la sensibilité du NSN estimée à cette répartition en considérant une répartition de 20% interindividuelle et 80% intra-individuelle. Compte tenu de la taille d'effet retrouvé dans des populations cliniques avec ou sans trauma (Krause-Utz et al., 2018), nous anticipons un effet de l'ordre de 0.3 (d de Cohen). De ce fait, nous prévoyons inclure 50 patients par groupe.

2.2.6.4.2 Description du plan d'analyse statistique

Le critère de jugement principal sera modélisé avant, pendant et après la tâche par un modèle mixte incluant comme effet fixe le groupe d'exposition, l'état de la tâche (avant, pendant et après) et potentiellement leur interaction. Un effet individuel sera déclaré en effet aléatoire afin de prendre en compte la corrélation intra-individuelle. Les mesures étant espacées dans le temps, une structure de corrélation plus poussée (type AR1) prenant en compte la corrélation temporelle pourra être utilisée.

Cette approche permettra de tester :

- 1- l'existence d'une différence globale de la VRC entre les groupes d'exposition (test de l'effet principal groupe).
- 2- l'existence d'un effet de la tâche d'exposition aux photographies sur la VRC (effet de l'exposition aux photographies et effet après exposition aux photographies).
- 3- l'existence d'un effet de la tâche sur la VRC dépendant du groupe (test de l'interaction groupe x exposition aux photographies).

La significativité des effets principaux et de l'interaction sera établie par un test ANOVA de type III sur mesures répétées (test F). Ces effets pourront également être ajustés sur différentes variables sociodémographiques, cliniques biologiques ou neurocognitives.

D'autre part, l'étude de l'existence d'une médiation biologique, clinique et/ou neurocognitive de l'effet de l'exposition aux photographies pourra être effectuée dans ce même cadre. Prenant l'exemple d'une médiation biologique, il est possible de comparer un modèle du type de celui présenté précédemment avec un même modèle incluant une variable représentant soit l'état initial soit la variation d'une variable biologique avant et après la tâche d'exposition. Sous réserve de l'existence d'un lien entre paramètres biologiques et variabilité cardiaque, une altération significative dans le deuxième modèle des paramètres associés à l'exposition aux photographies indiquerait que cet effet est médié par l'état initial ou la variation de la variable biologique ajoutée. Tester l'interaction entre variable biologique et groupes d'exposition permettrait de vérifier que cette médiation est équivalente ou différente entre les deux groupes. De la même façon, une médiation clinique ou neurocognitive de l'effet de la tâche d'exposition sur la neurophysiologie pourra être évaluée. Les hypothèses d'indépendance et de normalité des

résidus et des effets aléatoires seront vérifiées ainsi que l'hypothèse d'homogénéité de la variance. En cas de non-respect de ces hypothèses une transformation log de la variable HF-VRC pourra être envisagée.

Les relations entre la neurophysiologie estimée à partir des données cardiologiques (principalement domaine de la fréquence cardiaque hors HF) avant, pendant et après la tâche d'exposition aux photographies, les profils du contrôle émotionnel, les dimensions physiopathologiques de l'AM, les profils neurocognitifs et les paramètres biologiques seront évaluées par corrélation (paramétrique ou non paramétrique) en accord avec la distribution des variables. Enfin, concernant les fonctions exécutives et les dimensions cliniques, les performances/ scores seront comparés en fonction des groupes de façon brute ainsi qu'ajustée dans des modèles multivariés.

2.2.7 Déroulement pratique de l'étude

2.2.7.1 Recrutement

Les patientes sont recrutées à partir des consultations psychiatriques du département d'urgences et post urgences psychiatriques et de l'unité d'hospitalisation de jour du service de maladies métaboliques. L'information complète sur cette étude sera délivrée à la patiente par l'investigateur, préalablement à toute inclusion. De même, la fiche d'information leur sera systématiquement remise. L'entretien initial visera à répondre à toutes les interrogations que peuvent émettre les patientes. Il est notamment précisé que la participation ou la non-participation à l'étude n'interfère pas avec la prise en charge thérapeutique, et que cette étude respecte les règles de confidentialité. La signature du formulaire de consentement se fera suite au consentement verbal. L'ensemble de l'évaluation sera encadrée par des professionnels formés aux TCA. A la fin du protocole, les évaluations seront débriefées avec la patiente afin de s'assurer que les tests et les questionnaires ne constituent pas une source de détresse psychologique.

2.2.7.2 Contenu des visites des sujets

Ce projet de recherche se compose d'une visite unique comprenant:

- 1- L'inclusion par un médecin investigateur
- 2- L'entretien médical par un psychiatre : recueil des données sociodémographiques et cliniques, évaluation des caractéristiques du TCA, etc.
- 3- La passation d'hétéro-questionnaires : M.I.N.I.
- 4- La passation d'auto-questionnaires visant à évaluer le comportement alimentaire (EDE-Q, EDI-2), l'histoire personnelle de PT (LEC-5), le niveau de dysrégulation émotionnelle (DERS-F), le niveau de dépression (BDI-II), l'histoire de MI (CTQ), l'existence de symptômes d'un ESPT (PCL-5).
- 5- L'évaluation neuropsychologique par un neuropsychologue: Le Wisconsin Card Sorting Test-64, le Trail Making Test, le test de Stroop, le Delay Discounting Test de la monnaie et de la nourriture.
- 6- Premier prélèvement salivaire : ce recueil sera réalisé à l'aide d'une salivette, après un minimum de 5 minutes de repos strict dans une pièce au calme.
- 7- L'enregistrement de la VRC pré-test : enregistrement de 5 minutes, au repos, dans un environnement calme afin de relever les paramètres reflétant la variabilité du rythme cardiaque.
- 8- Le test d'exposition au stress psychologique : Durant ce test, d'une durée totale de 7 minutes, les participantes seront exposées à des photos évoquant des émotions positives ou négatives (colère, dégoût, tristesse et peur) entrecoupées par des photos émotionnellement neutres. La séquence du test est composée de trois blocs comme suit :
 - a. 12 photos évoquant des émotions positives (durée 2 minutes)
 - b. Pause de 30 secondes (écran blanc)
 - c. 12 photos présentant une valence émotionnelle neutre (durée 2 minutes)
 - d. Pause de 30 secondes (écran blanc)
 - e. 12 photos évoquant des émotions négatives (durée 2 minutes)

Dans chaque bloc, les photos seront sélectionnées et seront présentées à la participante de façon randomisée et séquentielle. Au total, 30 photos seront présentées en 7 minutes à chaque participante (10 secondes par photo). La participante devra être au repos devant l'écran de

l'ordinateur au cours de ces 7 minutes avec une visibilité optimale (résolution des images 1024x728 et angle de visibilité 7°x9°). Les photos seront présentées de façon séquentielle grâce à un défilé sur un document powerpoint. Au cours de ce test d'exposition, un enregistrement du rythme cardiaque sera réalisé à l'aide d'un système d'enregistrement BIOPAC MP160.

9- Deuxième prélèvement salivaire juste après la fin du test d'exposition.

10- L'enregistrement de la VRC post-test : enregistrement de 5 minutes, au repos, dans un environnement calme afin de relever les paramètres reflétant la VRC.

11- Debriefing : discussion avec la patiente quant à son ressenti suite à la passation du protocole. Si les évaluations ont conduit à une détresse psychologique, un entretien médical de réassurance sera proposé (Figure 7).

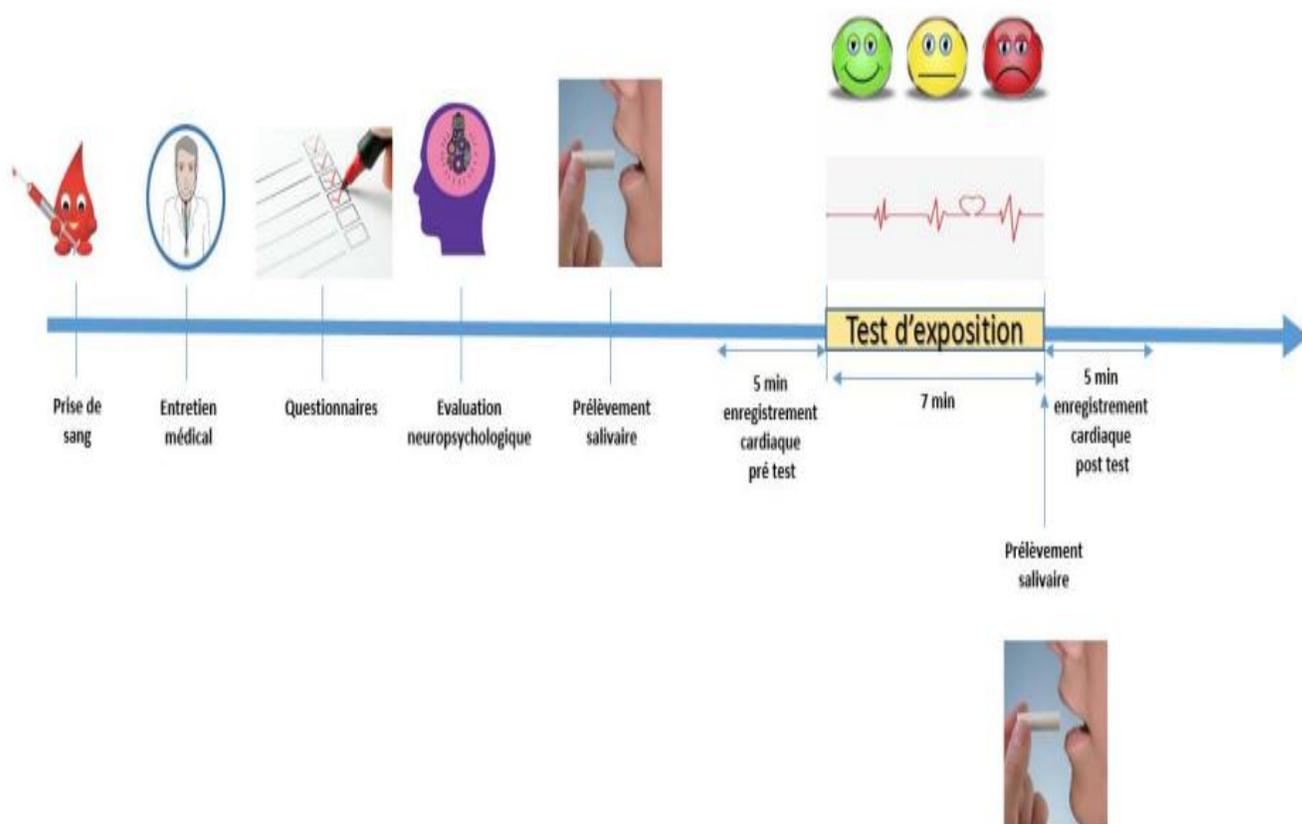


Figure 7 : Schéma montrant le déroulement des différentes étapes de l'évaluation dans le cadre du travail de recherche.

2.2.8 Situation actuelle de l'étude

Le protocole de recherche de l'étude ATAC (ATAC/RECHMPL20_0186) enregistré sous le numéro (N° ID RCB : 2020-A02652-37) à l'agence nationale de sécurité du médicament et des produits de santé en France, a obtenu l'accord (Référence 201154 ; Référence CNRIPH : 20.09.30.41229) du comité d'éthique CPP Ile de France 8.

Concernant le recrutement de patientes, une phase pilote d'inclusion de patientes est en cours en vue d'optimiser la performance des investigateurs, des machines et des outils d'évaluation. Plusieurs facteurs ont retardé l'inclusion de patientes au cours de la période prévue pour la partie pratique de ce travail de recherche. Parmi ces facteurs nous citons la pandémie du COVID-19 et ses implications sur le système de santé en général. Plus particulièrement, un ralentissement des processus liés à l'accord du comité d'éthique et au fonctionnement de l'hôpital de jour a eu lieu. Finalement, la pandémie du COVID-19 ainsi que la crise économique au Liban m'ont empêché de me déplacer facilement de la façon qui était prévue au moment de la conceptualisation initiale de ce travail de recherche de façon à assurer un recrutement optimal.

2.3 Etude de l'impact de la maltraitance infantile sur les troubles du comportement alimentaire médié par l'addiction alimentaire

Ce chapitre constitue une partie de la publication: Bou Khalil, R., Sleilaty, G., Richa, S., Seneque, M., Iceta, S., Rodgers, R., Alacreu-Crespo, A., Maimoun, L., Lefebvre, P., Renard, E., Courtet, P., & Guillaume, S. (2020). The Impact of Retrospective Childhood Maltreatment on Eating Disorders as Mediated by Food Addiction: A Cross-Sectional Study. *Nutrients*, 12(10), 2969. <https://doi.org/10.3390/nu12102969> (Annexe A).

2.3.1 Introduction

Les TCA sont des maladies associées à une mortalité plus élevée que celle des sujets du même âge en population générale (Treasure et al., 2020). De même, la sévérité clinique de ces maladies semble être en relation avec la présence ou l'absence de MI (Molendijk et al., 2017 ; Guillaume et al., 2016). Les efforts de recherche se sont concentrés pour trouver les facteurs qui peuvent médier la relation entre la MI et sa sévérité d'une part, et les TCA et leur sévérité clinique d'autre part. Certains médiateurs tels que l'interoception, la dysrégulation émotionnelle,

l'impulsivité, la dépression, la culpabilité, l'inefficacité, la dissociation, etc. sont déjà repérés dans la littérature médicale (Andrews B., 1997 ; Dodd et al., 2022 ; Feinson et al., 2016 ; Groleau et al., 2012 ; Moulton et al., 2015; Vanderlinden et al., 1995 ; Waller et al., 2001). Cependant, l'effet de la MI sur le risque addictif, notamment en augmentant le risque et la sévérité d'une AA, n'a jamais été lié à la sévérité clinique des TCA.

L'ESPT a été trouvé, dans plusieurs études, plus fréquemment associé à l'AA (Mason et al., 2014 ; Van Dam et al., 2014 ; Imperatori et al., 2016). Les mécanismes physiopathologiques qui lient le PT à l'AA comprennent une déshinhibition liée aux aliments et à la nourriture. Sur le plan neurobiologique, les circuits responsables de la régulation des émotions et de la récompense semblent être affectés suite à un PT. L'effet des hormones de stress sur les cortex limbique et préfrontal induisent un déficit dans l'interoception et le contrôle des impulsions pouvant se manifester cliniquement par une AA (Sinha R., 2018).

Vu l'importance de la dysrégulation émotionnelle dans l'étiopathogénie des TCA associés au PT, il est important de mentionner que certaines études se sont intéressées à l'association entre AA et dysrégulation émotionnelle chez les sujets atteints de TCA en considérant que ses deux entités peuvent partager des caractéristiques et des facteurs de risque communs (Carlson et al., 2018). Ainsi, les sujets avec AA ne différaient pas des sujets avec un TUS par rapport à leur association à une dépression, à un ESPT ou à un score élevé de dysrégulation émotionnelle. D'autre part, les sujets contrôles ne manifestaient pas de telles associations (Hardy et al., 2018). Biologiquement, la MI pourrait être incriminée dans l'augmentation de l'appétence aux substances ainsi qu'une diminution de la capacité d'inhibition de la réponse aboutissant à une prédisposition au maintien des TUS ainsi qu'à un manque de contrôle émotionnel d'une façon qui ressemblerait au profil des sujets avec AA (Elton et al., 2015). D'une façon plus globale, l'effet d'un PT sur le développement semble affecter, en plus de ce qui a été décrit concernant la régulation et le contrôle émotionnel, certaines fonctions impliquées dans la régulation de stimuli internes en relation avec la sensation de faim et de plaisir suite à l'ingestion alimentaire. Ceci se fait en même temps que les perturbations décrites au niveau de l'axe HHS et du système nerveux autonome se mettent en place chez les sujets avec TCA appartenant à l'« écophénotype maltraité ». L'effet des glucocorticoïdes sur le cortex limbique jouent un rôle important à ce niveau. La manifestation clinique principale serait plus

liée, selon la prédisposition, à une crise de boulimie (Pursey et al., 2014 ; Wiss & Brewerton et al., 2017 ; Yekaninejad et al., 2021).

2.3.2 Hypothèse

Dans un échantillon mixte de sujets avec TCA, la présence d'une MI ainsi que sa sévérité seraient indirectement liées à la sévérité clinique du TCA à travers la présence et la sévérité clinique d'une AA.

2.3.3 Matériels et méthodes

2.3.3.1 Participants

Il s'agit de sujets inclus dans la cohorte 2 décrite dans le chapitre 2. Aucune modification des critères d'inclusion ou d'exclusion de cette cohorte n'a été faite spécifiquement pour cette étude.

2.3.3.2 Instruments de mesures

Le diagnostic de TCA a été établi grâce à un entretien clinique non structuré fait par des psychiatres, des psychologues et des nutritionnistes, ainsi que d'un entretien structuré avec le Mini-International Neuropsychiatric Interview (MINI, Version 5.0.0). Tous les évaluateurs ont été préalablement formés à l'utilisation du M.I.N.I. (Sheehan et al., 1998). Le poids et la taille ont été recueillis d'une manière standardisée lors de l'examen clinique. En plus, les participants ont rempli les questionnaires suivants :

La deuxième version de l'inventaire des TCA (EDI-2) qui est un auto-questionnaire de diagnostic conçu pour être utilisé dans un cadre clinique afin d'évaluer les dimensions cliniques perturbées dans les TCA (cf. partie 2.2). L'EDI-2 contient 11 sous-échelles : 1) tendance à la minceur ; 2) tendance boulimique ; 3) insatisfaction corporelle ; 4) inefficacité ; 5) perfectionnisme ; 6) méfiance interpersonnelle ; 7) conscience intéroceptive ; 8) peur de la maturité ; 9) ascétisme ; 10) contrôle des impulsions ; 11) insécurité sociale. Ces sous-échelles évaluent aussi bien les dimensions cliniques des TCA que la relation du trouble avec les traits de

personnalité et les émotions (Garner DM, 1983 ; Criquillon-Doublet et al., 1995). Le score total de l'EDI-2 utilisé dans le cadre de cette étude consiste en une addition des 11 scores de ces sous-échelles (Steward et al., 2016). Le coefficient alpha de Cronbach qui reflète la cohérence interne du score total de l'EDI-2 était de 0.84 (allant de 0.64 pour l'ascétisme jusqu'à 0.92 pour la tendance boulimique).

L'échelle d'AA de Yale (YFAS 2.0) est un auto-questionnaire de type Likert de 35 items. L'échelle évalue la régulation de la nourriture et de l'alimentation au cours des 12 derniers mois. Les éléments sont notés sur une échelle de 8 points avec des réponses allant de « jamais » à « tous les jours ». Les items évaluent la déficience/détresse clinique selon les critères de diagnostic du DSM-5 des troubles de l'usage de substances. Pour avoir le diagnostic d'AA, le critère de souffrance cliniquement significative doit être rempli ainsi que deux ou plus des critères de diagnostic (Brunault et al., 2014 ; Gearhardt et al., 2016). Le coefficient alpha de Cronbach qui reflète la cohérence interne du YFAS 2.0 était de 0.96 (Annexe B).

Le questionnaire de MI (CTQ) qui est un outil d'auto-évaluation de 28 items visant à évaluer rétrospectivement l'exposition à la MI (cf. partie 2.2). Le CTQ se compose de cinq sous-échelles représentant les différents types de MI (abus physique, abus émotionnel, abus sexuel, négligence physique et négligence émotionnelle) avec des réponses allant de 1 (jamais) à 5 (très souvent vrai) sur une échelle de type Likert. Un score plus élevé sur une sous-échelle indique un traumatisme infantile plus grave (Bernstein et al., 1997). Les coefficients alpha de Cronbach qui reflètent la cohérence interne de la sous-échelle de l'abus émotionnel était de 0.89, celui de l'abus physique était de 0.94, celui de l'abus sexuel était de 0.96, celui de la négligence émotionnelle était de 0.93 et finalement celui de la négligence physique était de 0.74.

2.3.3.3 Analyses statistiques

Dans une première analyse, les participants ont été divisés en deux groupes : un groupe avec AA [AA(+)] et un autre groupe sans AA [AA(-)]. Les variables quantitatives s'écartant de manière significative de l'hypothèse de normalité évaluée par le test de Kolmogorov-Smirnov, ont été exprimées sous la forme de médianes avec les intervalles d'interquartiles (Q1-Q3). Une comparaison bivariée entre les caractéristiques des groupes a été réalisée à l'aide du test de Mann-Whitney et du test de Chi-deux de Pearson (ou de la correction de Fisher selon le cas).

L'indice alpha de Cronbach a été calculé pour le score total de l'EDI-2, du YFAS 2.0 et des sous-échelles du CTQ.

Dans une deuxième analyse, les distributions des sous-échelles du CTQ, de l'EDI-2 et du YFAS 2.0 ont été évaluées à l'aide du test de Kolmogorov-Smirnov. Les corrélations de Pearson ont été utilisées pour estimer les relations de l'indice d'ordre zéro entre les scores sur les sous-échelles de MI, le score total du YFAS et les scores aux sous-échelles reflétant la sévérité clinique du TCA sur l'EDI-2. Les intervalles de confiance à 95% (IC à 95%) ont été calculées en utilisant la transformation de Yates. Des analyses de médiation examinant l'hypothèse que l'AA sous-tend la relation entre MI et sévérité clinique des TCA ont été testées à l'aide du modèle PROCESS 4. Des intervalles de confiance (IC) corrigeant le biais par 10000 échantillons amorcés ont été construites pour l'effet indirect (l'effet de la MI sur la sévérité du TCA à travers l'AA). L'AA a été considérée comme exerçant un effet de médiation entre la MI et la sévérité des symptômes cliniques du TCA lorsque les IC à 95% pour les effets indirects ne se chevauchaient pas avec zéro (Hayes AF, 2013).

2.3.4 Résultats

2.3.4.1 Description de l'échantillon

Sur les 247 participants évalués, 231 ont rempli le questionnaire YFAS 2.0 et par conséquent, ont été inclus dans l'étude. La majorité des participants étaient des femmes (n=213 ; 92.2%) avec un âge médian de 24 (20-33) ans. Le diagnostic le plus fréquent était l'AM (n=142 ; 61.47%) suivi de la BN (n=39 ; 16.88%), de l'HB (n=21 ; 9.09%) et d'autres types de TCA (n=29 ; 12.55%) qui ont été regroupés dans une seule catégorie [1) Trouble évitant/restrictif de l'apport alimentaire ARFID ; 2) pica ; 3) mérycisme ; 4) trouble alimentaire non spécifique] (Tableau 2).

| Variable | Catégorie | Statistique | Echantillon complet |
|-------------------------------|----------------------------------|--------------------|----------------------------|
| | | <i>N</i> | 231 |
| Age (années) | | Me (Q1-Q3) | 24 (19–33) |
| Sexe | Hommes | <i>N (%)</i> | 18 (7.8%) |
| | Femmes | <i>N (%)</i> | 213 (92.2%) |
| TCA | Diagnostic d'AM | <i>N (%)</i> | 142 (61.5%) |
| | Diagnostic de BN | <i>N (%)</i> | 39 (16.9%) |
| | Diagnostic d'HB | <i>N (%)</i> | 21 (9.1%) |
| | Autres TCA | <i>N (%)</i> | 29 (12.5%) |
| ESPT actuel ou passé | | <i>N (%)</i> | 33 (14.3%) |
| BMI (kg/m²) | Actuel | Me (Q1-Q3) | 18.7 (16.8–21.5) |
| CTQ | Abus émotionnel | Me (Q1-Q3) | 9 (6–13) |
| | Abus physique | Me (Q1-Q3) | 5 (5–7) |
| | Abus sexuel | Me (Q1-Q3) | 5 (5–7) |
| | Négligence émotionnelle | Me (Q1-Q3) | 12 (8–16) |
| | Négligence physique | Me (Q1-Q3) | 7 (5–9) |
| EDI-2 | Tendance à la minceur | Me (Q1-Q3) | 22 (17–28) |
| | Tendance à la boulimie | Me (Q1-Q3) | 15 (5–24) |
| | Insatisfaction corporelle | Me (Q1-Q3) | 21 (17–24) |
| | Inefficacité | Me (Q1-Q3) | 23 (20–27) |
| | Perfectionnisme | Me (Q1-Q3) | 18 (12–22) |
| | Méfiance interpersonnelle | Me (Q1-Q3) | 18 (15–20) |
| | Conscience intéroceptive | Me (Q1-Q3) | 28 (20–34) |
| | Peur de la maturité | Me (Q1-Q3) | 19 (16–22) |
| | Ascétisme | Me (Q1-Q3) | 19 (13–24) |
| | Control des impulsions | Me (Q1-Q3) | 20 (13–28) |
| | Insécurité sociale | Me (Q1-Q3) | 18 (16–21) |
| | Score total | Me (Q1-Q3) | 220 (188–254) |

Tableau 2 : Paramètres cliniques et sociodémographiques ainsi que les scores des sous-échelles du CTQ et de l'EDI-2 dans tout l'échantillon sélectionné.

2.3.4.2 Comparaison entre les groupes avec et sans addiction alimentaire

Les participants ont été divisés en deux groupes : le groupe AA(+) (n=154 ; 66.66%) et le groupe AA(-) (n=77 ; 33.33%). La comparaison entre les groupes AA(+) et AA(-) n'a révélé aucune différence en termes d'âge, de sexe, d'antécédents de dépression et de diagnostic actuel d'AM, d'HB ou d'autres types de TCA. Cependant, le groupe AA(+) présentait plus de BN que le groupe AA(-) (27.5 contre 8.1% respectivement ; p=0.012). De plus, le BMI était plus élevé dans le groupe AA(+) par rapport au groupe AA(-) [20.97 (16.9-22.1) contre 17.8 (16.1-19.9) respectivement ; p=0.005]. De même, les antécédents actuels ou passés d'ESPT étaient plus élevés dans le groupe AA(+) par rapport au groupe AA(-) [15.58% contre 2.59% respectivement ; p=0.006]. Le diagnostic de dépression au cours de l'évaluation était plus fréquent chez les sujets dans le groupe AA(+) par rapport aux sujets AA(-) [36.87% contre 14.7% respectivement ; p=0.001] (Tableau 3).

Les patients appartenant au groupe AA(+) ont présenté un score plus élevé sur les 5 sous-échelles de MI du CTQ. De même, toutes les sous-échelles de l'EDI-2, ainsi que le score total de l'EDI-2 étaient significativement plus élevés chez les sujets du groupe AA(+) par rapport aux sujets du groupe AA(-), à l'exception du sentiment d'insécurité sociale qui était plus élevé chez les sujets appartenant à AA(-) (p<0.001), ainsi que la méfiance interpersonnelle qui n'était pas significativement différente entre les deux groupes (Tableau 4).

| Variable | Catégorie | Statistique | Groupe AA(-) | Group AA(+) | Test | P |
|-------------------------------|-------------------------|-------------------|------------------|-------------------|------------------|--------------|
| | | <i>N</i> | 77 | 154 | | |
| Age (années) | | Me (Q1-Q3) | 28 (19–34) | 27.84 (20–32) | U | 0.263 |
| Sexe | Hommes | <i>N (%)</i> | 7 (38.9%) | 11 (61.1%) | | |
| | Femmes | <i>N (%)</i> | 70 (32.9%) | 143 (67.1%) | Chi ² | 0.603 |
| TCA | Diagnostic d'AM | <i>N (%)</i> | 50 (35.2%) | 92 (64.8%) | Chi ² | 0.339 |
| | Diagnostic de BN | <i>N (%)</i> | 6 (15.4%) | 33 (84.6%) | Chi ² | 0.012 |
| | Diagnostic d'HB | <i>N (%)</i> | 5 (23.8%) | 16 (76.2%) | Chi ² | 0.352 |
| | Autres TCA | <i>N (%)</i> | 7 (50%) | 7 (50%) | Chi ² | 0.172 |
| ESPT actuel ou passé | | <i>N (%)</i> | 2 (7.7%) | 24 (92.3%) | Y | 0.006 |
| BMI (kg/m²) | Actuel | Me (Q1-Q3) | 17.8 (16.1–19.9) | 20.97 (16.9–22.1) | U | 0.005 |

Tableau 3 : Comparaison entre les groupes AA(+) et AA(-) par rapport aux paramètres sociodémographiques, le diagnostic et le BMI.

| | | AA(-) Group | AA(+) Group | Test | P |
|---------------------------|----------------------------------|--------------|--------------|--------------|------------------|
| | <i>N</i> | 77 | 154 | | |
| Echelle | Sous-échelle | | | | |
| CTQ | Abus émotionnel | 7 (5–10) | 10 (7–14.25) | U | <0.001 |
| | Abus physique | 5 (5–5) | 5 (5–8) | U | 0.005 |
| | Abus sexuel | 5 (5–5) | 5 (5–8) | U | 0.014 |
| | Négligence émotionnelle | 10 (7–13.75) | 13 (9–17) | U | 0.005 |
| | Négligence physique | 6 (5–8) | 7 (6–10) | U | 0.006 |
| EDI-2 | Tendance à la minceur | 18 (2–22) | 25 (10–29) | U | <0.001 |
| | Tendance boulimique | 4 (0–14) | 19 (2–25) | U | <0.001 |
| | Insatisfaction corporelle | 18 (7–21) | 22 (13–25) | U | <0.001 |
| | Inefficacité | 21 (13–24) | 25 (17–29) | U | <0.001 |
| | Perfectionnisme | 15 (4–21) | 20 (7–23) | U | 0.001 |
| | Méfiance interpersonnelle | 17 (11–20) | 18 (13–20) | U | 0.357 |
| | Conscience intéroceptive | 21 (6–27) | 32 (17–36) | U | <0.001 |
| | Peur de la maturité | 17 (8–20) | 19 (13–23) | U | <0.001 |
| | Ascétisme | 13 (3–18) | 21 (8–26) | U | <0.001 |
| | Control des impulsions | 13 (2–19) | 25 (10–30) | U | <0.001 |
| Insécurité sociale | 20 (13–23) | 18 (13–20) | U | 0.001 | |

Tableau 4 : Comparaison entre les groupes AA(-) et AA(+) concernant les sous-échelles du CTQ et de l'EDI-2.

2.3.4.3 Analyse de médiation

La corrélation entre les sous-échelles du CTQ et le score total du YFAS 2.0 a montré une taille d'effet faible à modéré. Cette corrélation était positive et statistiquement significative avec toutes les sous-échelles du CTQ. La corrélation la plus importante était avec les sous-échelles d'abus émotionnel ($r=0.314$; $p<0.001$) et de négligence physique ($r=0.307$; $p<0.001$). Les scores du YFAS 2.0 et le score total de l'EDI-2 étaient positivement et significativement corrélés avec une grande taille d'effet ($r=0.608$; $p<0.001$). Le score total de l'EDI-2 a mis en évidence des corrélations positives et statistiquement significatives ayant des tailles d'effet modérées avec toutes les sous-échelles de MI du CTQ, la plus élevée étant pour l'abus émotionnel ($r=0.349$; $p<0.001$) (Tableau 5).

| CTQ | | | | | |
|----------------------------------|-----------------|---------------|---------------|-------------------------|---------------------|
| <i>r</i> (IC à 95%); valeur de p | | | | | |
| | Abus émotionnel | Abus physique | Abus sexuel | Négligence émotionnelle | Négligence physique |
| YFAS | 0.314 | 0.246 | 0.16 | 0.208 | 0.307 |
| <i>r</i> (IC à 95%) | (0.19–0.428) | (0.12–0.365) | (0.028–0.286) | (0.079–0.331) | (0.183–0.421) |
| P | <0.001 | <0.001 | 0.018 | 0.002 | <0.001 |
| 0.608 | | | | | |
| (0.519–0.684) | | | | | |
| <0.001 | | | | | |
| EDI-2 | 0.349 | 0.199 | 0.25 | 0.227 | 0.161 |
| <i>r</i> (IC à 95%) | (0.228–0.459) | (0.071–0.322) | (0.121–0.37) | (0.098–0.348) | (0.031–0.287) |
| P | <0.001 | 0.003 | <0.001 | <0.001 | 0.016 |

Tableau 5 : Corrélations entre le score total du YFAS 2.0., les sous-échelles du CTQ et le score total de l'EDI-2.

Les résultats de l'analyse de médiation sont résumés dans le tableau 6 et les effets de médiation statistiquement significatifs sont représentés dans la figure 8. Un effet direct entre les sous-échelles du CTQ et le score total de l'EDI-2 (effet non médié par le score total de la YFAS 2.0) a été trouvé pour l'abus émotionnel et sexuel uniquement ($p=0.002$ et 0.003 respectivement). Un effet indirect de médiation entre toutes les sous-échelles du CTQ et le score total de l'EDI-2 via le score total du YFAS 2.0 a été trouvé. L'effet indirect le plus grand a été trouvé en relation avec la sous-échelle de la négligence physique du CTQ (effet standardisé = 0.208 ; IC à 95% = $0.109-0.262$). En conséquence, l'effet indirect de l'AA lié à l'impact de la MI sur la sévérité des symptômes cliniques des TCA semble être plus spécifique à la négligence physique puisque, en plus d'exercer l'effet indirect le plus grand parmi toutes les sous-échelles du CTQ, ce type de MI n'exerce pas d'effet direct sur le score total de l'EDI-2 (Figure 9).

| Sous-échelles du CTQ | | | | | | |
|-----------------------------|-----------------------------------|------------------------|----------------------|--------------------|--------------------------------|----------------------------|
| Type d'effet | | | | | | |
| (IC); | | | | | | |
| Valeur de P | | | | | | |
| | | Abus émotionnel | Abus physique | Abus sexuel | Négligence émotionnelle | Négligence physique |
| | Effet total | 3.401 | 2.433 | 2.934 | 2.24 | 2.944 |
| | (Direct et indirect) | (2.2–4.6) | (0.83–4.03) | (1.42–4.44) | (1–3.49) | (0.52–5.35) |
| | | <0.001 | 0.003 | <0.001 | <0.001 | 0.017 |
| EDI-2 | | | | | | |
| Score total | Effet direct | 1.64 | 0.543 | 1.809 | 0.947 | -0.873 |
| | | (0.6–2.68) | (-0.77–1.85) | (0.6–3.01) | (-0.07–1.96) | (-2.89–1.14) |
| | | 0.002 | 0.417 | 0.003 | 0.069 | 0.396 |
| | Effet indirect | 1.761 | 1.89 | 1.125 | 1.303 | 3.817 |
| | | (1–2.66) | (1.04–2.88) | (0.11–2.28) | (0.54–2.16) | (2.26–5.53) |
| | Effet indirect standardisé | 0.183 | 0.153 | 0.097 | 0.136 | 0.208 |
| | | (0.1–0.26) | (0.08–0.22) | (0.01–0.18) | (0.05–0.21) | (0.12–0.29) |

Tableau 6 : Analyse de l'effet total, direct et indirect (via YFAS 2.0) des sous-échelles du CTQ sur le score total de l'EDI-2.

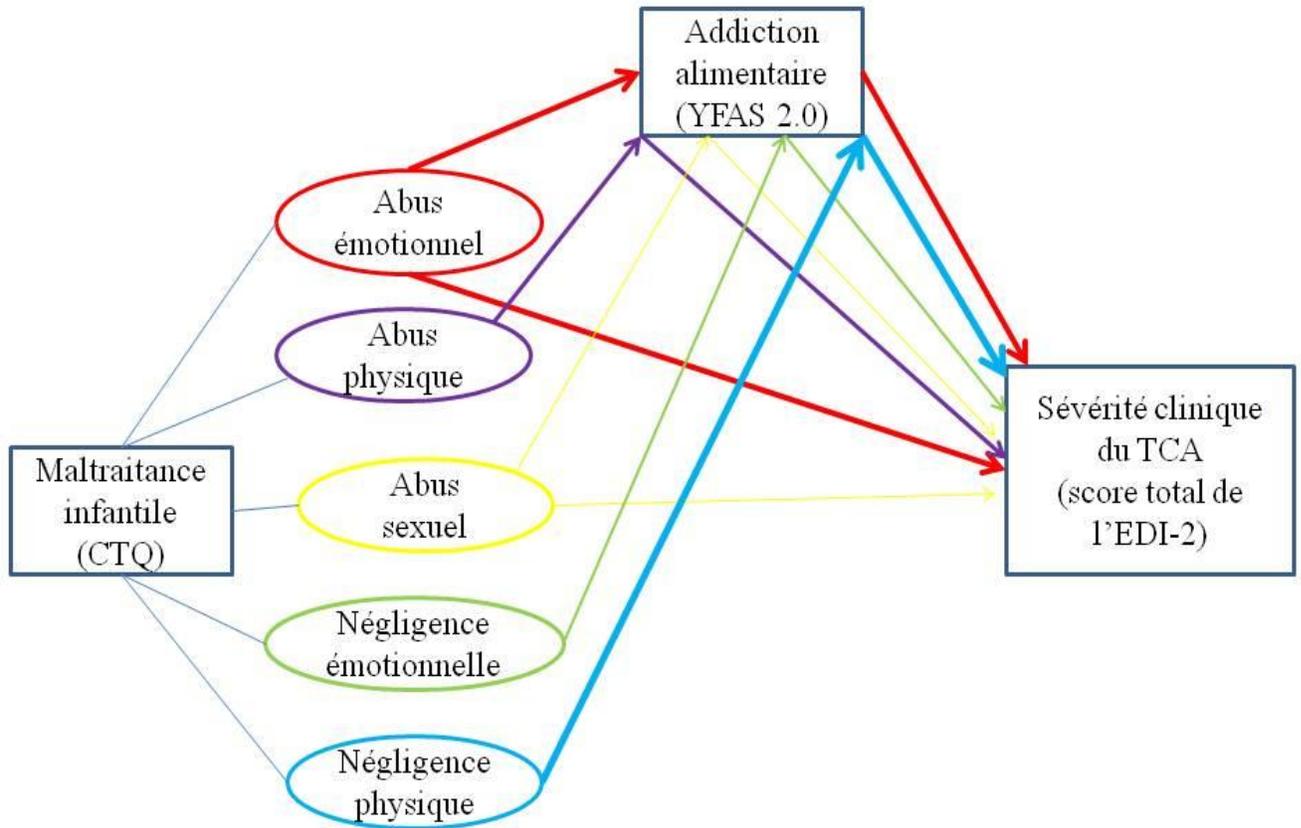


Figure 8 : Les corrélations directes et indirectes (à travers le YFAS 2.0) entre les différents types de MI (sous-échelles du CTQ) et le score total de l'EDI-2. L'effet indirect le plus grand est pour la négligence physique suivie de celui de l'abus émotionnel.

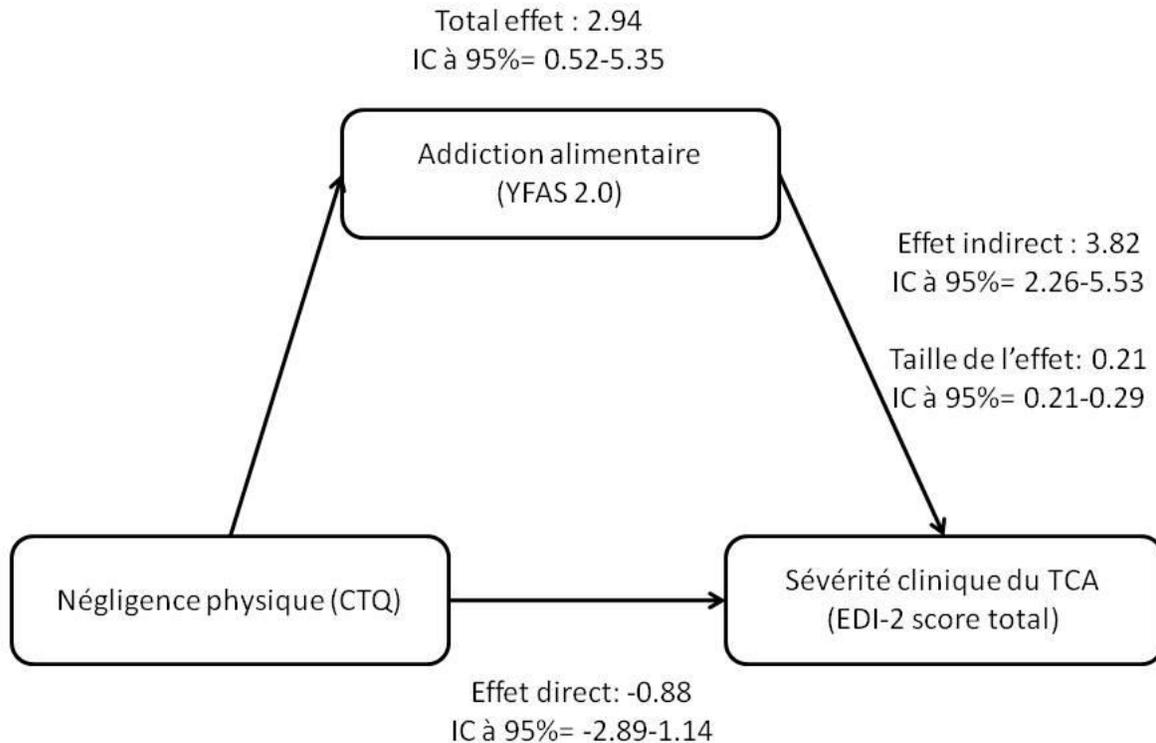


Figure 9: Schéma triangulaire montrant l'effet indirect de la négligence émotionnelle sur la sévérité clinique des TCA à travers l'AA.

2.3.5 Conclusion

L'AA est un médiateur entre les différents types de MI et la sévérité clinique des TCA. Cet effet de médiation est le plus important dans le cas de la négligence physique vu que l'association entre ce type de MI et la sévérité des dimensions cliniques des TCA passe indirectement par l'AA sans que l'effet direct de la négligence physique sur les TCA ne soit significatif.

2.4 Etude de l'inflammation de bas grade, la maltraitance infantile et les troubles du comportement alimentaire

Ce chapitre constitue une partie de la publication suivante: Bou Khalil, R., Risch, N., Sleilaty, G., Richa, S., Seneque, M., Lefebvre, P., Sultan, A., Avignon, A., Maimoun, L., Renard, E., Courtet, P., & Guillaume, S. (2022). Neutrophil-to-lymphocyte ratio (NLR) variations in

relationship with childhood maltreatment in patients with anorexia nervosa: a retrospective cohort study. *Eating and weight disorders : EWD*, 27(6), 2201–2212. <https://doi.org/10.1007/s40519-022-01372-z> (Annexe C).

2.4.1 Introduction

La relation entre PT et TCA trouve ses origines dans le comportement de maladie qui pourrait survenir dans une situation de stress psychologique. En effet, l'immunité est mobilisée dans les situations impliquant un stress psychologique à cause essentiellement de la sécrétion de norépinephrine et du stress oxydatif (Kim et al., 2019 ; Miller et al., 2018 ; Nance & Sanders, 2007). Le comportement de maladie fait référence à une stratégie adaptative hautement organisée qui permet au corps de lutter contre un agent infectieux (Dantzer et al., 2008). Les symptômes de cet état clinique incluent, en plus de la fièvre, une fatigue, une insomnie, une baisse de la concentration et de la mémoire, un isolement social et un manque d'appétit entraînant une restriction alimentaire (Dantzer et al., 2008). En réponse à l'infection, le système immunitaire produit des cytokines pro-inflammatoires, essentiellement l'interleukine-1 (IL-1), l'interleukine-6 (IL-6) et le facteur de nécrose tumoral-alpha (TNF- α) ayant un effet important sur le cerveau et permettant d'expliquer le comportement de maladie (Capuron & Miller, 2011). L'administration exogène d'inducteurs de l'inflammation (les endotoxines) crée des modifications au niveau neuropsychologique, se manifestant en un comportement de maladie (Schedlowski et al., 2014). Vu que les symptômes du comportement de maladie peuvent mimer le phénotype comportemental observé chez les sujets avec TCA, il serait intéressant d'évaluer les marqueurs de l'inflammation dans ce genre de pathologies mentales.

L'inflammation joue un rôle important dans la détermination de l'appétit et par conséquent la restriction alimentaire. Plusieurs cytokines sont confirmées comme étant des facteurs exerçant un effet anorexigène (Buchanan & Johnson, 2007). Par exemple, l'exercice physique augmente l'IL-6 (libérée par le muscle squelettique) ce qui va se traduire par une baisse de l'appétit et de l'ingestion alimentaire (Hunschede et al., 2017). L'effet anorexigène de ces cytokines pourrait s'exercer directement au niveau du cerveau ou indirectement à travers un effet sur des hormones oréxigènes (Francesconi et al., 2016 ; Iwakura et al., 2017).

Les cytokines ont été démontrées comme étant impliquées dans la régulation du poids et la formation du tissu adipeux (Fonseka et al., 2016). Durant la période d'accumulation de graisse, le tissu adipeux devient un site inflammatoire actif sécrétant des cytokines proinflammatoires (Smitka & Maresova, 2015). Le rôle de ces cytokines serait de prévenir l'ingestion alimentaire et augmenter les dépenses caloriques dans le but de maintenir une homéostasie (Ye & Keller, 2010). Ainsi, l'obésité est perçue comme un état d'inflammation de bas grade systémique chronique et des taux de certains marqueurs inflammatoires tels que la protéine C réactive (CRP) sont corrélés au BMI (Wedell-Neergaard et al., 2018). Pour des raisons qui nécessitent des investigations ultérieures, cet état inflammatoire n'induit paradoxalement pas une perte d'appétit chez les sujets avec TCA. De même, il semblerait que cet inflammatoire persiste même après une perte de poids excessive.

Nous rappelons que les TCA avec PT sont fréquemment comorbides avec l'ESPT qui est connu comme étant un trouble qui s'accompagne d'un état d'inflammation de bas grade. Les données de la littérature montre qu'un rôle important de l'IL-1, l'IL-6 et de l'INF- γ est présent (Passos et al., 2015 ; Waheed et al., 2018). Ces cytokines peuvent aussi avoir un rôle (en plus de la TNF- α et de la CRP) comme marqueurs inflammatoires chez les sujets avec histoire personnelle de MI (Coelho et al., 2014 ; Wieck et al., 2014).

Une relation bidirectionnelle existe entre les TCA et les maladies auto-immunes (diabète type 1, maladie cœliaque, maladie de Crohn, psoriasis, lupus, etc.) (Hedman et al., 2019). Les maladies auto-immunes peuvent favoriser le développement des TCA et vice versa. Ce rapport paraît lié, d'une façon controversée, à une cause génétique commune ce qui mériterait l'examen de l'état inflammatoire chez des sujets avec TCA vu qu'ils sont plus prédisposés au développement de maladies auto-immunes (Duncan et al., 2017 ; Tylee et al., 2018). Quand les TCA sont examinés concernant les taux de cytokines inflammatoires circulantes indépendamment de la présence de comorbidités physiques ou psychiques, les résultats montrent une élévation des taux d'IL-6 et de TNF- α dans l'AM par comparaison aux sujets témoins alors que ces taux ne semblent pas augmentés dans la BN (Dalton et al., 2018).

Un intérêt particulier pour les taux de leucocytes circulants comme marqueurs inflammatoires de bas grade chez les sujets exposés à un stress psychologique existe dans la littérature médicale contemporaine. Le ratio des neutrophiles/lymphocytes (RNL), a été

démonstré comme étant un marqueur fiable de l'impact du stress chronique sur le système immunitaire à cause de la réduction du taux de lymphocytes circulants ainsi qu'une augmentation du taux de neutrophiles circulants induits par l'activation chronique de l'axe HHS (Hickman DL, 2017 ; Penz et al., 2018 ; Swan & Hickman, 2014). Le RNL ainsi que le ratio des plaquettes/lymphocytes (RPL) et des monocytes/lymphocytes (RML) ont été étudiés en tant que marqueurs de l'inflammation de bas grade dans plusieurs pathologies mentales telles que la schizophrénie, le trouble bipolaire, le trouble de déficit attentionnel avec hyperactivité, etc. (Ozdin et al., 2017 ; Avcil S., 2018; Velasco et al., 2020; Zhu et al., 2022). La sécrétion et la concentration de cytokines proinflammatoires chez les sujets avec TCA pourrait expliquer la variabilité au niveau de la prolifération, l'activation et la circulation des cellules leucocytaires. D'autres facteurs tels que la déshydratation et la malnutrition peuvent jouer un rôle important dans la variabilité de ces paramètres (Gibson & Mehler, 2019; Cleary et al., 2010; Lemille et al., 2021). Aucune étude n'a évalué les RNL, RPL ou RML comme marqueurs d'inflammation de bas grade dans les TCA en les associant à l'effet du stress chronique lié au PT.

En résumé, l'inflammation est un état qui affecte l'appétit de plusieurs façons. Un état inflammatoire détermine un comportement de maladie marqué par un manque d'appétit. Les cytokines inflammatoires influencent l'appétit et la formation de tissu adipeux. Les comorbidités psychiatriques et physiques fréquemment associées aux TCA peuvent être aussi accompagnées d'un état inflammatoire. Les données de la littérature montrent que la MI hautement associée aux TCA serait aussi accompagnée d'un état inflammatoire chronique. Ces données expliquent l'élévation de certains marqueurs inflammatoires (IL-6, TNF- α et CRP) dans les TCA notamment dans l'AM. Vu que le RNL est de plus en plus connu comme un marqueur inflammatoire de bas grade associé au stress psychologique chronique, il serait intéressant de l'étudier (ainsi que d'autres marqueurs du même genre tels que RPL et RML) dans les TCA comme marqueur associé au PT (Figure 10).

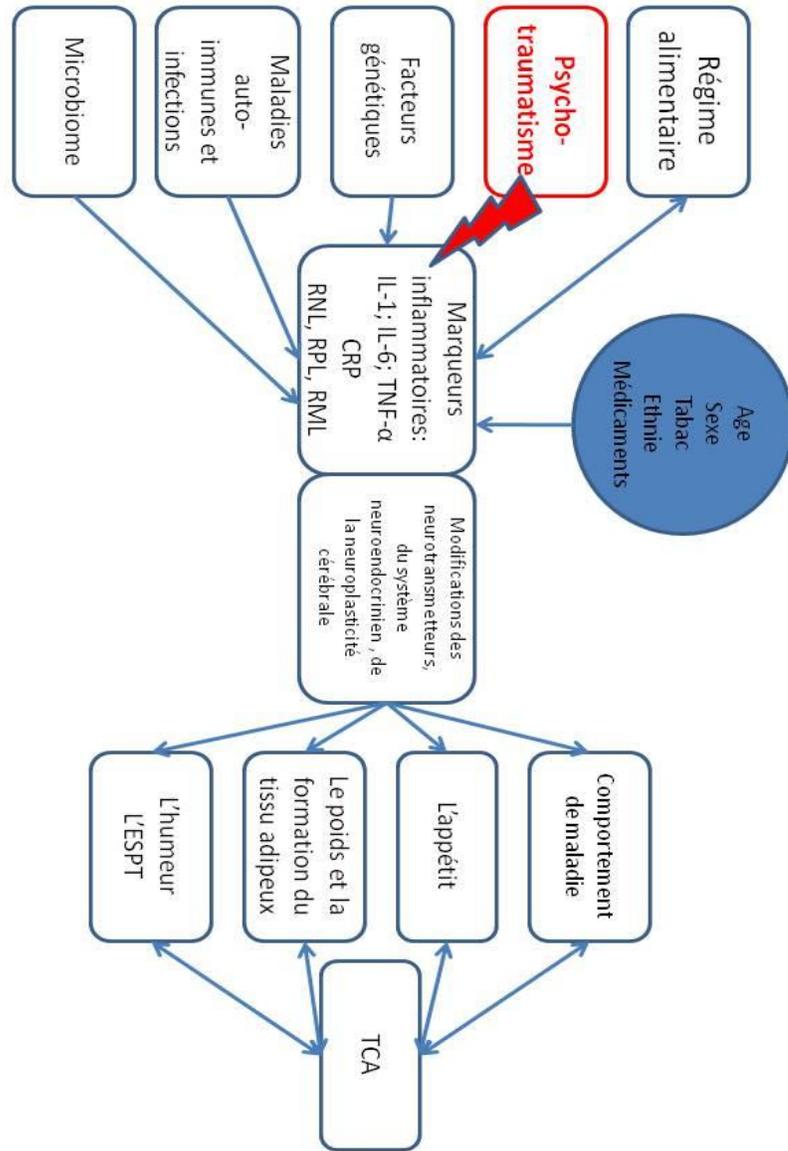


Figure 10 : Schéma montrant la cascade potentielle causale d'événements impliquant le PT et l'inflammation dans le développement, le maintien et l'aggravation des TCA

2.4.2 Hypothèse

Les sujets avec TCA et histoire de PT manifestent une inflammation de bas grade qui se traduit par une élévation des RNL, RML et/ou RPL par comparaison aux sujets avec AM sans histoire de PT. Vu que ces ratios peuvent être différents suivant le type de TCA, cette hypothèse sera testée sur les sujets avec AM seulement.

2.4.3 Matériels et méthodes

2.4.3.1 Participants

Il s'agit de sujets inclus dans les cohortes 1 et 2 décrites dans la partie 2.1. Un critère d'inclusion a été ajouté spécifiquement pour cette étude correspondant au fait d'avoir exclusivement un diagnostic d'AM. Un critère d'exclusion supplémentaire a été considéré, celui d'être porteur d'une maladie auto-immune ou infectieuse au cours de l'évaluation.

2.4.3.2 Instruments de mesure

Le diagnostic d'AM a été établi sur la base d'un entretien clinique non structuré par des psychiatres, des psychologues et des nutritionnistes, ainsi que d'un entretien structuré avec le M.I.N.I. (Sheehan et al., 1998). Le poids et la taille ont été recueillis d'une manière standardisée lors de l'examen clinique. Le BMI a été considéré dans le but de contrôler le degré de malnutrition vu que le déficit nutritionnel sévère est une cause importante de leucopénie (Cleary et al., 2010 ; Lemille et al., 2021). Des échantillons de sang périphérique à jeûn ont été prélevés de la veine céphalique entre 8h et 9h du matin dans des tubes EDTA. Les comptes globulaires ont été effectués à l'aide d'un analyseur d'hématologie Sysmex XN-10/XN-20 (Norderstedt, Allemagne). Le RNL a été calculé pour chaque participant en divisant le nombre total de neutrophiles par le nombre total de lymphocytes. L'urémie en mmol/l a été prise en considération dans le but de contrôler le degré de déshydratation vu que la déplétion du volume plasmatique pourrait perturber le compte leucocytaire (Caregaro et al., 2005).

Les participants ont rempli les auto-questionnaires suivants :

- 1- Le questionnaire d'évaluation des TCA (EDE-Q) qui a été décrit dans les chapitres précédents (Fairburn & Beglin 1994). Dans cet échantillon, le coefficient alpha de

Cronbach standardisé était de 0.825 pour le score total de l'EDE-Q (0.861 pour la sous-échelle de restriction alimentaire, 0.766 pour la sous-échelle de préoccupation par l'alimentation, 0.902 pour la sous-échelle de préoccupation par la forme du corps et 0.834 pour la préoccupation par le poids).

- 2- Le questionnaire de MI (CTQ) qui a aussi été décrit dans les chapitres précédents (Bernstein & Fink, 1998). Conformément aux recommandations de Bernstein et Fink, des seuils ont été fixés pour définir quatre niveaux pour chaque type de MI : aucune, faible, modérée et sévère. Ces niveaux ont été transformés en deux catégories (aucune/légère contre modérée/sévère) dans le but de réduire au maximum les fausses identifications (Choi et al., 2014 ; Min et al., 2007). Les participants ont été classés dans le groupe MI(+) s'ils présentaient au moins un sous-type de MI de niveau modéré à sévère. Dans le cas contraire, ils ont été classés dans le groupe MI(-). Dans cet échantillon, le coefficient alpha de Cronbach standardisé était de 0.838 pour l'abus émotionnel, 0.893 pour l'abus physique, 0.946 pour l'abus sexuel, 0.898 pour la négligence émotionnelle et 0.501 pour la négligence physique. Le faible coefficient alpha de Cronbach pour la sous-échelle de négligence physique a réduit la fiabilité de l'analyse qui comprenait ce type de MI. Cependant, nous présenterons les résultats de ces analyses par souci de clarté et de transparence.

2.4.3.3 Analyse statistique

Les variables quantitatives dont les distributions s'écartaient significativement des hypothèses de normalité (évaluées par le test de Shapiro-Wilk) ont été exprimées sous la forme de médianes avec des intervalles interquartiles (Q1-Q3). Dans le cas contraire, ces variables étaient exprimées sous la forme de moyenne +/- déviation standard (DS). Toutes les variables, à l'exception du BMI, ne suivaient pas une distribution normale.

Dans une première analyse, le RNL, RML et RPL ont été comparés entre les groupes de sujets MI(+) et MI(-). Vu que le RNL est le seul ratio à montrer un intérêt chez les sujets avec MI, ce ratio a été évalué d'une façon bivariée avec toutes les autres variables de l'étude. Ainsi, le RNL a été corrélé avec des variables continues en utilisant le coefficient de corrélation Rho de Spearman. Le test U de Mann-Whitney (MWU) a été utilisé pour comparer le RNL entre les groupes déterminés par les variables dichotomiques. Le test de Kruskal-Wallis (KW) a été utilisé

pour comparer le RNL entre plusieurs groupes déterminés par une variable catégorielle non-dichotomique. Les variables catégorielles avec des effectifs de petite taille ($n < 30$) ont été regroupées en catégories respectant le rationnel de leur distribution. Les valeurs du coefficient alpha de Cronbach ont été calculées pour le score total de l'EDE-Q, les sous-échelles de l'EDE-Q ainsi que les sous-échelles du CTQ.

Dans une deuxième analyse, le Log (RNL) a été considéré comme la variable dépendante. Une variable indépendante a été incluse dans le modèle de régression linéaire final si elle était associée à une variabilité du RNL dans l'analyse bivariée avec un $p < 0.15$. De ce fait, les variables indépendantes continues incluses dans l'analyse multivariée ont été classées dans des catégories respectant les quartiles de leur distribution d'origine. Des variables indépendantes ont été ajoutées et retenues dans le modèle de régression linéaire en surveillant le R^2 ajusté de l'ANOVA, le facteur d'inflation de la variance (FIV) et le degré de liberté (ddl). Seules les variables indépendantes qui assuraient le R^2 ajusté et le ddl les plus élevés et le FIV le plus bas ont été retenues dans le modèle final. Afin de tester l'hypothèse de cette étude, la MI(+/-), l'abus émotionnel et la négligence physique ont été considérés comme des variables indépendantes principales constituant chacune un modèle de régression linéaire. Les autres variables indépendantes retenues étaient l'âge, le sexe, l'état marital et le score de la sous-échelle de restriction alimentaire de l'EDE-Q. Le statut professionnel ainsi que l'abus et/ou dépendance actuels aux drogues et/ou à l'alcool étaient éligibles pour l'inclusion dans le modèle de régression linéaire. Cependant, ils ont été exclus de ce modèle car leur inclusion a réduit soit le R^2 ajusté soit le ddl. L'âge et le score de la sous-échelle de restriction alimentaire de l'EDE-Q ont été classés en catégories qui respectaient leur distribution selon les quartiles. Le critère d'information d'Akaike (CIA) a été calculé pour comparer la qualité relative des différents modèles à l'aide de la formule suivante : $CIA = n \times \text{Log}(SCr) + 2 K$ dans laquelle le paramètre SCr représente la somme des carrés des valeurs résiduelles et K le nombre de variables indépendantes dans le modèle augmenté d'un chiffre (correspondant à l'intercept). Le modèle avec la valeur du CIA la plus basse a été considéré comme étant le modèle qui expliquait le mieux la variabilité du RNL. Finalement, toutes les analyses statistiques ont été réalisées avec JASP 0.14.1.0 et SPSS 25.0.

2.4.4 Résultats

2.4.4.1 Description de l'échantillon

Au total, 206 participants ont été inclus dans cette étude. L'âge médian des participants était de 23 (19.5-31.1) ans. Il s'agissait principalement de sujets de sexe féminin (n=194 ; 93.7%). La plupart des participants étaient célibataires (n=149 ; 72.3%), avaient un niveau d'études secondaires (n=90 ; 43.7%) et avaient un emploi (n=102 ; 49.5%). Leur BMI moyen était de 17.71 +/- 2.62. Les résultats du CTQ ont montré que 86 (41.7%) sujets ont eu une MI de niveau modéré/sévère ce qui les classe dans le groupe MI(+). La négligence émotionnelle (n=55 ; 26.7%) était le type de MI le plus fréquent, suivi par l'abus émotionnel (n=47 ; 22.8%), l'abus sexuel (n=41 ; 19.9%), la négligence physique (n=35 ; 17%) et l'abus physique (n=23 ; 11.2%). Dans l'ensemble de l'échantillon, le RNL, le RPL et le RML avaient les médianes suivantes : 1.71 (1.24-2.14), 138.39 (109.67-180.91) et 0.22 (0.17-0.27) respectivement (Tableau 7).

2.4.4.2 Analyse bivariée

Dans la première analyse bivariée, le RNL, RPL et RML ont été comparés entre les groupes MI(+) et MI(-) (Tableau 8 ; Figure 11). Seul le RNL était significativement différent entre les groupes (p=0.029) et c'était, de ce fait, le seul marqueur inflammatoire à être inclus dans la deuxième partie de l'analyse bivariée (Tableau 9). Le RNL était positivement corrélé à l'âge (Rho de Spearman = 0.201 ; IC à 95% = 0.06-0.33) et négativement au score de la sous-échelle de restriction alimentaire de l'EDE-Q [Rho de Spearman = -0.147 ; IC à 95% = -5.26x10⁻⁴ (-0.028)]. De plus, le RNL était significativement différent chez les sujets avec antécédents d'abus ou de dépendance aux drogues et/ou à l'alcool (p=0.034) par comparaison aux autres. Le RNL était aussi significativement différent chez les sujets avec abus émotionnel (p=0.021) et avec négligence physique (p=0.005) par comparaison aux autres (Figure 11). Par contre, le RNL n'était pas différent entre les deux sexes (p=0.087), ni selon les catégories professionnelles (p=0.087), ni selon l'état marital (p=0.123). Cependant, ces variables ont été éligibles pour être incluses dans l'analyse multivariée en raison de leur valeur de p qui est inférieure à 0.15. Le RNL n'était pas corrélé au BMI (Rho de Spearman = 0.06 ; IC à 95% = -0.081-0.196) bien que le nombre de neutrophiles (Rho de Spearman = 0.217 ; IC à 95% = 0.074-0.351) et le nombre de lymphocytes (Rho de Spearman = 0.218 ; IC à 95% = 0.077-0.354 ;

$p=0.002$) soient positivement corrélés avec le BMI. De même, le RNL n'était pas corrélé à l'urémie (Rho de Spearman = -0.102 ; IC à 95% = -0.241-0.039 ; $p=0.152$). Ainsi, la variabilité du RNL ne semblait pas dépendre ni de la déplétion volumique plasmatique ni de la dénutrition.

2.4.4.3 Analyse multivariée

La variabilité du Log (RNL) n'a pas été influencée par la présence ou l'absence de MI (Modèle 1 ; $p = 0.076$) (Tableau 10). Par contre, l'abus émotionnel (Modèle 2 ; $p=0.027$) et la négligence physique (Modèle 3 ; $p=0.008$) ont significativement contribué à la variabilité du Log (RNL). La comparaison des deux modèles 2 et 3 à l'aide du CIA a montré que la négligence physique expliquait légèrement mieux la variabilité du Log (RNL). Cependant, en raison de la cohérence interne faible de la sous-échelle de négligence physique du CTQ, le modèle 2 a été considéré comme étant le modèle à interpréter avec le plus de fiabilité.

2.4.5 Conclusion

La MI est un facteur qui s'associe à un RNL plus significativement plus élevé. En contrôlant d'éventuels facteurs de confusion, il paraît que cet effet n'est lié qu'à la présence d'un abus émotionnel. L'importance de la négligence physique dans ce sujet serait intéressante à vérifier dans des études à venir.

| Variable | Catégorie | Description N (%) pour les variables catégorielles Médiane (Q1-Q3) pour les variables continues Moyenne +/- SD pour les variables continues suivant une distribution normale |
|---|---|---|
| Sexe | Hommes | 12 (5.82%) |
| | Femmes | 194 (94.17%) |
| Age (années) | | 23.01 (19.46-31.11) |
| Statut marital | Célibataire | 149 (72.33%) |
| | Marié/divorcé | 54 (25.83) |
| Niveau éducatif | Secondaire | 90 (43.68%) |
| | Universitaire | 74 (35.92%) |
| | Doctoral | 23 (11.16%) |
| Statut professionnel | Cols blancs (employé, responsable, directeur) | 79 (38.35%) |
| | Cols bleus (agriculteurs, travailleurs, artisans, etc.) | 126 (61.16%) |
| BMI | | 17.71+/-2.62 |
| Tabac | Oui | 70 (33.98%) |
| | Non | 132 (63.59%) |
| Dépression actuel | Oui | 58 (28.15%) |
| | Non | 126 (61.16%) |
| ESPT actuel | Oui | 11 (5.34%) |
| | Non | 173 (83.98%) |
| Mésusage actuel d'alcool ou de drogues | Oui | 10 (4.85%) |
| | Non | 171 (83.01%) |
| Histoire personnelle de tentatives de suicide | Oui | 38 (18.44%) |
| | Non | 165 (85.09%) |
| EDE-Q | Score total | 3.32 (1.87-4.35) |
| | Restriction alimentaire | 3.6 (1.35-4.8) |
| | Préoccupation par l'alimentation | 2.8 (1.4-3.8) |
| | Préoccupation par le poids | 3.6 (1.6-4.8) |
| | Préoccupation par la forme du corps | 4.12 (2.37-5.25) |
| RNL | | 1.71 (1.24-2.14) |
| RPL | | 138.39 (109.67-180.91) |
| RML | | 0.22 (0.17-0.27) |
| MI | MI(+) | 86 (41.74%) |
| | MI(-) | 102 (49.51%) |
| MI | Abus émotionnel | 47 (22.81%) |
| | Abus physique | 23 (11.16%) |
| | Abus sexuel | 41 (19.9%) |
| | Négligence émotionnelle | 55 (26.69%) |
| | Négligence physique | 35 (16.99%) |

Tableau 7 : Description des données sociodémographiques, cliniques et biologiques des sujets dans l'échantillon.

| Variable | MI(+) (N=86) Médiane (Q1-Q3) | MI(-) (N=102) Médiane (Q1-Q3) | Test statistique et valeur de p | Valeur de p |
|-----------------|---|--|--|--------------------|
| RNL | 1.84 (1.4-2.28) | 1.62 (1.2-2) | MWU | p=0.029 |
| RPL | 140.54 (119.33-180.53) | 135.81 (102.39-172.78) | MWU | p=0.344 |
| RML | 0.22 (0.18-0.28) | 0.2 (0.17-0.27) | MWU | p=0.34 |

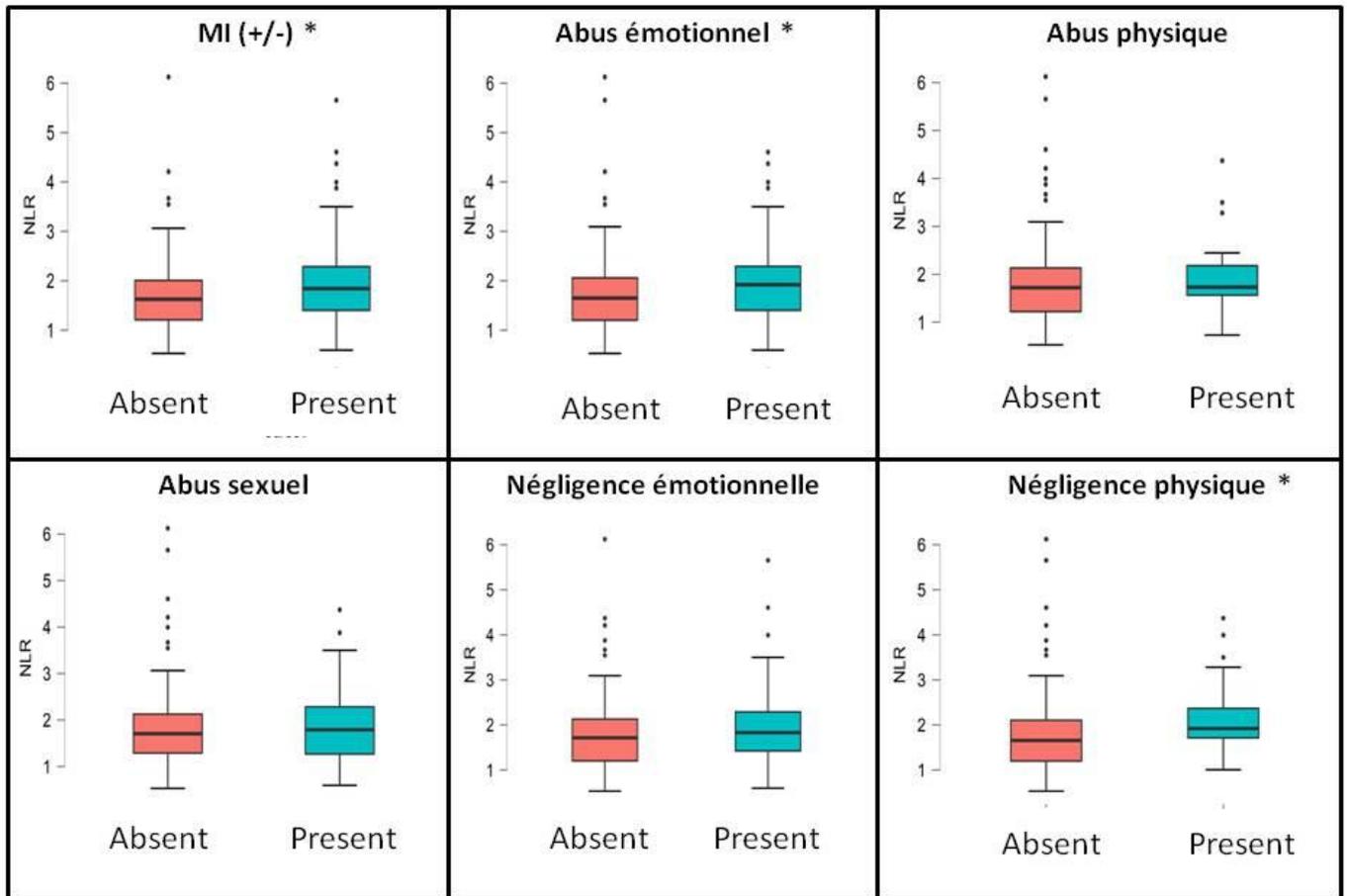
Tableau 8 : Comparaison du RNL, RPL et RML entre les deux groupes MI(+) et MI(-).

| Variable | Catégorie | Médiane (Q1-Q3) du RNL dans les différentes catégories | Test statistique | Valeur de p |
|--|---|---|--|---|
| Sexe | Hommes Femmes | 1.44 (0.87-1.79) 1.85 (1.29-2.14) | MWU | 0.087 |
| Age | | | Rho de Spearman= 0.201 [0.06-0.33] | 0.005 |
| Statut marital | Célibataire Marié/divorcé | 1.73 (1.29-2.2) 1.55 (1.18-1.97) | MWU | 0.123 |
| Niveau éducatif | Secondaire Universitaire Doctoral | 1.72 (1.29-2.12) 1.76 (1.3-2.15) 1.41 (1.06-2.15) | KW | 0.624 |
| Statut professionnel | Cols blancs (employé, responsable, directeur) Cols bleus (agriculteurs, travailleurs, artisans, etc.) | 1.81 (1.39-2.28) 1.67 (1.2-2.08) | MWU | 0.087 |
| BMI | | | Spearman's rho= 0.06 [-0.081-0.196] | 0.404 |
| EDE-Q | Score total Restriction alimentaire Préoccupation par l'alimentation Préoccupation par le poids Préoccupation par la forme du corps | | Spearman's rho: -0.037 [-0.186-0.114] -0.147 [-5.26x10 ⁻⁴ -(-0.28)] -0.016 [-0.163-0.132] 0.035 [-0.114-0.182] -0.004 [-0.153-0.145] | 0.632 0.049 0.837 0.649 0.957 |
| Tabac | Oui Non | 1.81 (1.22-2.15) 1.65 (1.25-2.13) | MWU | 0.368 |
| Dépression actuelle | Oui Non | 1.78 (1.3-2.29) 1.7 (1.3-2.13) | MWU | 0.301 |
| ESPT actuel | Oui Non | 1.72 (1.44-2) 1.72 (1.28-2.14) | MWU | 0.789 |
| TUS actuel | Oui Non | 2.16 (1.86-2.66) 1.7 (1.3-2.13) | MWU | 0.034 |
| Histoire personnelle de tentative de suicide | Oui Non | 1.79 (1.24-2.28) 1.71 (1.21-2.12) | MWU | 0.622 |
| Type de MI | Abus émotionnel Abus physique Abus sexuel Négligence émotionnelle Négligence physique | Oui; 2.04 (1.4-2.29) Non; 1.64 (1.2-2.05) Oui; 1.73 (1.56-2.18) Non; 1.72 (1.22-2.13) Oui; 1.79 (1.26-2.28) Non; 1.7 (1.28-2.12) Oui; 1.82 (1.42-2.28) Non; 1.71 (1.2-2.13) Oui; 1.92 (1.71-2.36) Non; 1.65 (1.19-2.1) | MWU MWU MWU MWU MWU | 0.021 0.407 0.508 0.196 0.005 |

Tableau 9 : Analyse bivariée entre le RNL d'une part et les variables sociodémographiques et cliniques évaluées dans l'échantillon.

| Variable indépendante | Modèle 1 avec MI (+/-) (coefficient β standardisé; valeur de p) | Caractéristiques du modèle 1 | Modèle 2 avec abus émotionnel (coefficient β standardisé; valeur de p) | Caractéristiques du modèle 2 | Modèle 3 avec négligence physique (coefficient β standardisé; valeur de p) | Caractéristiques du modèle 3 |
|---|---|--|--|---|--|--|
| MI | (0.31; p=0.076) | R^2 ajusté = 0.122 P < 0.001 ddl = 167 AIC = 251.69 | (0.17; p=0.027) | R^2 ajusté = 0.137 P < 0.001 ddl = 164 AIC = 252.7 | (0.194; p=0.008) | R^2 ajusté = 0.144 P < 0.001 ddl = 164 AIC = 252.55 |
| Age | (0.213; p=0.008) | | (0.212; p=0.008) | | (0.218; p=0.005) | |
| Sexe | (0.164; p=0.024) | | (0.153; p=0.035) | | (0.156; p=0.031) | |
| Statut marital | (-0.286; p<0.001) | | (-0.31; p<0.001) | | (-0.281; p<0.001) | |
| Sous-échelle restriction alimentaire de l'EDE-Q | (-0.186; p=0.011) | | (-0.193; p=0.009) | | (-0.195; p=0.007) | |

Tableau 10 : Modèles 1,2 et 3 de régression linéaire avec RNL comme variable dépendante et MI, abus émotionnel et négligence physique comme variable indépendante dans chacun des modèles respectivement



*p<0.05

Figure 11 : Comparaison du RNL entre les sujets avec MI en general ainsi qu'avec chaque type de MI.

2.5 Etude de la relation médiée par la suppression du poids entre la maltraitance infantile et la sévérité des dimensions cliniques des troubles du comportement alimentaire

Article en cours de préparation pour une soumission à une revue scientifique (Annexe D).

2.5.1 Introduction

Les TCA sont des pathologies mentales relativement fréquentes et difficiles à traiter avec un risque important sur la vie des sujets qui en souffrent (Smink et al., 2012 ; Van Hoeken & Hoek, 2020). La sévérité de ces maladies est liée à des difficultés dans la compréhension de leurs mécanismes étiopathogéniques. Cependant, la présence d'une MI chez les sujets avec TCA a été

confirmée comme étant un facteur de gravité de ces troubles (Molendijk et al., 2017). Plusieurs médiateurs, notamment la dysregulation émotionnelle et l'AA survenant suite à la MI pourrait expliquer cette relation entre MI et TCA sévères.

La SP est un paramètre clinique qui pourrait refléter la sévérité clinique du TCA ainsi que certains déterminants de réponse aux prises en charge spécialisées tel que le taux d'abandon du traitement (Butryn et al., 2006 ; Herzog et al., 2010 ; Jayasinghe et al., 2005 ; Lowe et al., 2018 ; Stice et al., 2020). En général, une SP basse prédit une meilleure réponse thérapeutique (Gorrell et al., 2019 ; Berner et al., 2013). Dans cette évaluation de la SP et vu que nous allons traiter une dimension liée à l'évolution du trouble dans le temps, nous allons considérer l'AM et la BN (les deux troubles les plus concernés dans les études sur la SP) d'une façon indifférenciée dans nos analyses statistiques en contrôlant les résultats les plus pertinents par rapport au diagnostic spécifique de TCA. Nous rappelons que l'AM et la BN sont considérées, dans certaines perspectives, comme étant des manifestations phénotypiques différentes d'un même axe dimensionnel troublé. En effet, les patients souffrant de TCA peuvent passer d'une catégorie/sous-catégorie à une autre au cours de l'évolution de leur trouble avec des manifestations communes aux deux troubles (peur de reprendre du poids, perception perturbée de l'image du corps, etc.) (Rojo Moreno et al., 2012). De même, il semble que les patients qui passent d'une catégorie à l'autre (classiquement de l'AM à la BN) présentent les formes cliniques de TCA les plus sévères (Strumila et al., 2020).

Quelques études se sont concentrées sur des variantes de la SP comme par exemple la SP maximale (différence entre le BMI le plus élevé et le moins élevé), la SP au poids minimal (SP-PM : différence entre le poids maximal et le poids minimal atteint à la taille de l'âge adulte) (Witt et al., 2014). La SP-PM élevée chez des sujets avec AM était trouvée comme étant un facteur associé à un BMI plus élevé à 6, 10 et 18 ans de suivi (Witt et al., 2014). Dans la BN, la SP-PM n'a pas été démontrée comme ayant un effet prédictif d'une mauvaise réponse thérapeutique au traitement par des séances de thérapies cognitives et comportementales (Dawkins et al., 2013). Ainsi, les résultats des études sur la SP-PM ne sont ni homogènes ni tranchants. De même, les données actuelles de la littérature médicale ne déterminent pas quel est le meilleur indicateur de pronostic entre la SP et la SP-PM. Bien que la majorité des études aient été réalisées chez des patients avec une BN, la SP et la SP-PM paraissent éligibles comme

des indicateurs de sévérité clinique et de pronostic indépendamment du diagnostic spécifique du TCA. Finalement, la relation entre la MI et la sévérité clinique du TCA en fonction de la présence d'une SP et/ou d'une SP-PM élevées n'a jamais été étudiée.

2.5.2 Hypothèse

Vu la relation de la MI avec la sévérité clinique du TCA d'une part et la relation de la SP (ou de sa variante la SP-PM) avec cette même sévérité clinique d'autre part, nous postulons que la MI pourrait avoir un impact sur la sévérité des dimensions cliniques du TCA grâce à un effet médié par la SP (ou la SP-PM). La SP (ou SP-PM) sera aussi évaluée comme marqueur de sévérité de TCA et un chiffre seuil sera déterminé dans le but de faciliter l'évaluation de la sévérité clinique du TCA en pratique clinique courante.

La considération du poids minimal dans la variable SP permet, hypothétiquement, de refléter les perturbations biologiques ainsi que des modifications au niveau comportemental ayant eu lieu au cours de la période de maintien du poids minimal.

2.5.3 Matériels et Méthodes

2.5.3.1 Participants

Il s'agit de sujets inclus dans les cohortes 1 et 2 décrites précédemment. Le critère d'inclusion qui a été spécifiquement ajouté dans cette étude était celui d'avoir un diagnostic d'AM ou de BN. Deux critères d'exclusion ont été ajoutés correspondant aux :

- 1- Sujets avec valeurs manquantes pour les poids actuel et/ou passé
- 2- Sujets ayant atteint le poids le plus bas avant l'âge de 13 ans pour les filles et 16 ans pour les garçons car avant ces seuils d'âge leur taille ne correspondait pas à celle atteinte à l'âge adulte (de Onis et al., 2007).

Au total, la cohorte comprenait 600 participants éligibles. Après exclusion des patients suivants les critères cités ci-dessus, l'échantillon qui a été utilisé pour l'étude actuelle comprenait 321 participants.

2.5.3.2 Instruments de mesures

Le diagnostic de TCA a été établi sur la base d'un entretien clinique. Les données sociodémographiques et cliniques considérées étaient : L'âge, le sexe, la consommation de tabac, la taille au moment de l'évaluation, le poids au moment de l'évaluation, le poids le plus élevé et le plus bas atteints depuis l'atteinte de la taille de l'âge adulte.

Les questionnaires qui ont été utilisés sont : le M.I.N.I., l'EDE-Q et le CTQ. Ces questionnaires ont été décrits dans les chapitres précédents (Bernstein & Fink, 1998 ; Fairburn & Beglin, 1994 ; Sheehan et al., 1998). Pour cette étude, le score total de l'EDE-Q a été défini comme une variable continue dans les analyses bivariées et dans l'analyse de médiation et comme une variable catégorielle pour l'analyse du *receiver operating characteristic* (ROC) avec un seuil de discrimination entre TCA non sévère ou sévère supérieur ou égal à 4 (Meule A., 2021). Le coefficient alpha de Cronbach dans cet échantillon était de 0.833. Concernant le CTQ, le coefficient alpha de Cronbach pour le score total était de 0.802 (0.823 pour l'abus émotionnel, 0.856 pour l'abus physique, 0.959 pour l'abus sexuel, 0.905 pour la négligence émotionnelle et 0.474 pour la négligence physique).

2.5.3.3 Analyse statistique

Le test de Shapiro-Wilk a été utilisé pour évaluer l'hypothèse de normalité des différentes distributions de ces variables. Toutes les variables quantitatives (SP, SP-PM, âge, score total de l'EDE-Q, score total du CTQ, scores des sous-échelles du CTQ, BMI au moment de l'évaluation) ne suivaient pas la loi normale dans leur distribution. Les variables quantitatives ont été exprimées sous forme de médianes avec intervalles interquartiles (Q1-Q3).

Les valeurs du coefficient alpha de Cronbach ont été calculées pour le score total de l'EDE-Q et les scores de toutes les sous-échelles du CTQ. L'analyse statistique des relations des variables entre elles s'est faite en deux étapes. Premièrement, SP et SP-PM ont été testées par rapport à leur corrélation avec le score total de l'EDE-Q dans le but d'évaluer leur importance comme indicateurs de la sévérité clinique des TCA. Une analyse ROC a ensuite été effectuée pour déterminer le meilleur seuil qui pourrait différencier entre les TCA cliniquement sévères ou non sévères.

Dans une deuxième étape, les facteurs potentiels qui peuvent être associés à la variabilité des trois variables incluses dans l'analyse de médiation (CTQ, SP/SP-PM et EDE-Q) ont été considérés. Une analyse bivariée a été effectuée entre ces trois variables continues et d'autres variables catégorielles en utilisant le test U de Mann-Whitney pour les variables dichotomiques et celui de Kruskal-Wallis pour les variables catégorielles non dichotomiques. Finalement, les corrélations sont faites avec les variables continues en utilisant le test de corrélation de Spearman. Ainsi, suite à cette analyse, le modèle de médiation a été ajusté en prenant en considération les variables montrant une valeur de p inférieure à 0.15 dans l'analyse bivariée avec au moins une des trois variables principales de l'analyse de médiation.

Dans une troisième étape, l'hypothèse suivant laquelle SP/SP-PM est un médiateur de la relation de la MI et de la sévérité clinique du TCA a été testée à l'aide du modèle PROCESS 4 pour les analyses de médiation. Des intervalles de confiance (IC) corrigeant le biais par 10000 échantillons amorcés ont été construits pour l'effet indirect (l'effet de la MI sur la sévérité du TCA à travers la SP/SP-PM). La SP/SP-PM a été considérée comme exerçant un effet de médiation entre la MI et la sévérité des symptômes cliniques du TCA lorsque les IC à 95% pour les effets indirects ne se chevauchaient pas avec zéro (Hayes et al., 2013). Le modèle 1 correspond à l'analyse de médiation sans ajustement et le modèle 2 correspond à l'analyse de médiation ajustée à l'âge, le sexe, le BMI au moment de l'évaluation, la présence d'une dépression au moment de l'évaluation et le diagnostic spécifique du TCA.

Toutes les analyses statistiques ont été effectuées avec SPSS 28.0.1.1

2.5.4 Résultats

2.5.4.1 Description de l'échantillon

Parmi les 321 patients avec TCA, 303 (94.39%) étaient des femmes. L'âge médian était de 25.67 (21.25-33.55) ans. Le BMI au moment de l'évaluation (BMI actuel) était de 18.1 (16.13-21.05) kg/m². Le diagnostic du TCA au moment de l'évaluation (Diagnostic TCA actuel) était une AM chez 216 (67.29%) sujets et une BN chez 105 (32.71%) sujets. Parmi les participants, 90 (36.65%) présentaient un épisode dépressif au moment de l'évaluation (Dépression actuel). De même, 164 (51.09%) sujets ne consommaient pas de tabac. Le score total du CTQ était de 42.5 (33-53) et les scores des sous-échelles du CTQ étaient : 10 (6-14) pour l'abus émotionnel, 5 (5-7) pour l'abus physique, 5 (5-7) pour la violence sexuelle, 12 (8-16) pour

la négligence émotionnelle et 7 (5.5-10) pour la négligence physique. Le score total de l'EDE-Q était de 3.83 (2.36-4.8) (Tableau 11).

| Variable | N (%) | Mediane (Q1-Q3) |
|--------------------------------------|--------------|-----------------------|
| Sexe | | |
| Hommes | 18 (5.6%) | |
| Femmes | 303 (94.39%) | |
| Age (années) | | 25.67 (21.25 – 33.55) |
| Consommation de tabac | | |
| Non | 164 (51.09%) | |
| Oui | 133 (41.43%) | |
| Antécédent de consommation | 21 (6.54%) | |
| BMI actuel (kg/m²) | | 18.1 (16.13-21.05) |
| Diagnostic TCA actuel | | |
| AM | 216 (67.29%) | |
| BN | 105 (32.71) | |
| Dépression actuelle | | |
| Non | 213 (66.35%) | |
| Oui | 90 (36.65%) | |
| CTQ score total | | 42.5 (33-53) |
| Abus émotionnel | | 10 (6-14) |
| Abus physique | | 5 (5-7) |
| Abus sexuel | | 5 (5-7) |
| Négligence émotionnelle | | 12 (8-16) |
| Négligence physique | | 7 (5.5-10) |
| EDE-Q score total | | 3.83 (2.36-4.8) |

Tableau 11 : Description des variables évaluées dans l'échantillon.

2.5.4.2 Analyses bivariée et ROC

La corrélation entre la SP et la SP-PM d'une part et le score total de l'EDE-Q d'autre part a été faite dans le but de déterminer la variable qui reflète le mieux la sévérité clinique du TCA. Cette étude de corrélation a montré que la SP-PM était positivement corrélée avec le score total de l'EDE-Q (Rho de Spearman = 0.262 ; $p < 0.001$) alors que la SP ne l'était pas (Rho de Spearman = 0.011 ; $p = 0.858$). Ce résultat est resté vrai dans le sous-groupe de sujets avec une AM (Rho de Spearman = 0.066; $p = 0.36$ pour la SP et Rho de Spearman = 0.165; $p = 0.022$ pour la SP-PM) ainsi que dans le groupe de sujets avec une BN (Rho de Spearman = -0.01; $p = 0.923$ pour la SP et Rho de Spearman = 0.345; $p < 0.001$ pour la SP-PM) (Tableau 12). De ce fait, la SP-PM sera considérée comme la variable cible.

La valeur seuil de la SP-PM qui différenciait les TCA cliniquement sévères de ceux non sévères suivant le score total de l'EDE-Q a été déterminée par une analyse ROC. Le TCA cliniquement sévère (score total de l'EDE-Q supérieur ou égal à 4) a été considéré comme la variable d'état. La surface sous la courbe (AUC) était de 0.586 ($p=0.016$). La valeur de 14.99 kg a été choisie comme valeur seuil de la SP-PM ayant une sensibilité de 64.4% et une spécificité de 51.5% (Figure 12).

Finalement, les trois variables de l'analyse de médiation (SP-PM, score total du CTQ et score total de l'EDE-Q) ont été corrélées et comparées avec d'autres variables recueillies pouvant jouer un rôle important dans la variabilité du poids dans les TCA (âge, sexe, consommation de tabac, BMI actuel, dépression actuel et diagnostic TCA actuel). Toutes les variables testées, à l'exception de la consommation de tabac ont été considérées comme associées à la variabilité d'au moins une des trois variables du modèle considéré dans l'analyse de médiation (Tableau 12).

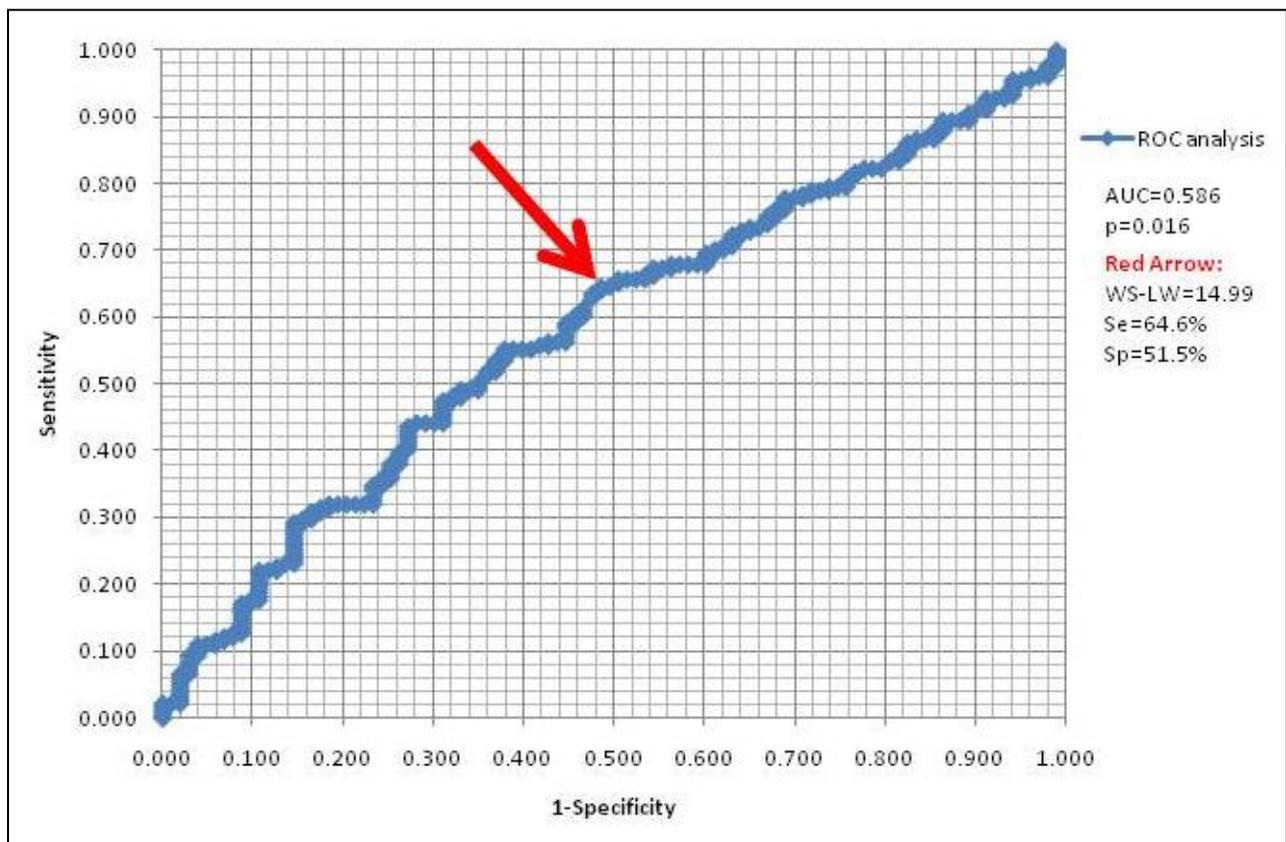


Figure 12 : Courbe ROC indiquant le seuil de SP-PM pouvant différencier entre TCA cliniquement sévères ou non sévère (SP-PM = 14.99 kg ; Se = 64.6% ; Sp= 51.5% ; AUC = 0.586 ; $p = 0.016$)

| Variable | SP-PM | SP | EDE-Q score total | CTQ score total |
|------------------------------|---|---|---------------------------------------|-------------------------------------|
| EDE-Q | Echantillon complet: $\rho=0.262$, P<0.001 AM: $\rho=0.262$, P=0.022 BN: $\rho=0.345$, P<0.001 | Echantillon complet: $\rho=0.011$, P=0.858 AM: $\rho=0.066$, P=0.36 BN: $\rho=-0.01$, P=0.923 | | $\rho=0.307$, P<0.001 |
| Age | $\rho=0.168$, P=0.003 | $\rho=0.03$, P=0.59 | $\rho=0.102$, P=0.086 | $\rho=0.155$, P=0.012 |
| Sexe | | | | |
| Hommes | 20.99 (15.49-26.12) | 12.85 (5.94-21.79) | 1.02 (1.33-4.32) | 38.5 (34.5-51.5) |
| Femmes | 18.07 (10.99-23) | 7.5 (2.99-13.29) | 1.89 (2.41-4.85) | 43 (33-53.75) |
| | MWU; P=0.061 | MWU; P=0.05 | MWU; P=0.114 | MWU; P=0.847 |
| Diagnostic TCA actuel | | | | |
| AM | 15.005 (10.316-22) | 8.702 (3.01-14.996) | 3.228 (1.68-4.611) | 39 (32-51) |
| BN | 17.99 (12.99-26) | 6.606 (2.811-11.49) | 4.375 (3.675-5.103) | 47 (37-55) |
| | MWU; P=0.002 | MWU; P=0.027 | MWU; P<0.001 | MWU; P=0.002 |
| Consommation de tabac | | | | |
| Non | 15.89 (10.46-21.32) | 7.05 (2.27-12.99) | 3.72 (1.98-4.75) | 41 (33-49.75) |
| Oui | 17 (11.1-24.01) | 8 (4.01-14.92) | 4.05 (2.5-4.88) | 47 (33-55.75) |
| Antécédent de consommation | 17.81 (11.99-27.99) | 7.5 (3.8-15.99) | 4.04 (3.01-4.27) | 46 (36-51) |
| | KW; P=0.214 | KW; P=0.341 | KW; P=0.309 | KW; P=0.127 |
| BMI actuel | $\rho=0.201$ | $\rho=-0.339$ | $\rho=0.313$ | $\rho=0.289$ |
| | P<0.001 | P<0.001 | P<0.001 | P<0.001 |
| Dépression actuelle | | | | |
| Non | 16 (10.99-22.41) | 7.99 (3-13.49) | 3.45 (1.79-4.47) | 40 (33-51) |
| Oui | 17 (11.99-24.99) | 7.1 (2.7-15) | 4.72 (3.67-5.22) | 48 (35-59) |
| | MWU; P=0.407 | MWU; P=0.938 | MWU; P<0.001 | MWU; P<0.001 |
| CTQ score total | $\rho = 0.214$; P<0.001 | $\rho = -0.036$; P=0.557 | $\rho = 0.307$; P<0.001 | |
| Abus émotionnel | $\rho = 0.173$; P=0.005 | $\rho = 0.005$; P=0.935 | $\rho = 0.25$; P<0.001 | |
| Abus physique | $\rho = 0.009$; P=0.149 | $\rho = -0.103$; P=0.099 | $\rho = 0.253$; P<0.001 | |
| Abus sexuel | $\rho = 0.205$; P<0.001 | $\rho = 0.008$; P=0.9 | $\rho = 0.268$; P<0.001 | |
| Négligence émotionnelle | $\rho = 0.147$; P=0.018 | $\rho = -0.051$; P=0.413 | $\rho = 0.162$; P=0.012 | |
| Négligence physique | $\rho = 0.149$; P=0.016 | $\rho = 0.005$; P=0.94 | $\rho = 0.162$; P=0.013 | |

Tableau 12 : Comparaisons et corrélations bi variées entre SP et SP-PM d'une part et l'âge, le sexe, la consommation de tabac, le BMI actuel, la dépression actuelle, le score total de l'EDE-Q et le score total du CTQ.

2.5.4.3 Analyse de médiation

Dans le modèle 1, la SP-PM était un médiateur de la relation entre la sévérité de la MI (selon le score total du CTQ) et la sévérité clinique du TCA (selon le score total de l'EDE-Q) (coefficient d'effet indirect complètement standardisé $\beta=0.059$; IC à 95% = 0.024 – 0.097). Cette médiation était vraie pour les sous-types de MI suivants : 1) abus émotionnel ($\beta = 0.054$; IC à 95% = 0.019 – 0.092), abus sexuel ($\beta = 0.065$; IC à 95% = 0.019 – 0.12) et négligence physique ($\beta = 0.038$; IC à 95% = 0.001 – 0.08).

Dans le modèle 2, l'analyse de médiation a été ajustée en fonction de l'âge, du sexe, du BMI actuel, de la présence d'une dépression actuelle et du diagnostic du TCA actuel. La SP-PM était un médiateur entre le score total du CTQ et le score total de l'EDE-Q ($\beta=0.025$; IC à 95% = 0.001 – 0.054). Cependant, seul l'abus sexuel était un médiateur significatif par comparaison aux autres formes de MI ($\beta = 0.035$; IC à 95% = 0.003 – 0.084) (Tableau 13 ; Figure 13).

| Variable de prédiction | N | Coefficient de l'effet total (valeur de p) | Coefficient de l'effet direct (p value) | Coefficient de l'effet indirect (coefficient complètement standardisé β) | IC à 95% |
|---|-----|--|---|---|--------------------|
| <i>Modèle 1: Analyse de médiation sans ajustement</i> | | | | | |
| MI (CTQ score total) | 240 | 0.029 (P<0.001) | 0.023 (P<0.001) | 0.059 | 0.025-0.098 |
| Abus émotionnel | 237 | 0.082 (P<0.001) | 0.065 (P<0.001) | 0.054 | 0.019-0.092 |
| Abus physique | 238 | 0.07 (0.0098) | 0.061 (P=0.017) | 0.02 | -0.017 – 0.058 |
| Abus sexuel | 235 | 0.09 (P<0.001) | 0.07 (P<0.001) | 0.065 | 0.019-0.12 |
| Négligence émotionnelle | 238 | 0.058 (P=0.004) | 0.045 (P=0.02) | 0.041 | -0.003-0.084 |
| Négligence physique | 237 | 0.103 (P=0.005) | 0.081 (P=0.02) | 0.038 | 0.001-0.08 |
| <i>Modèle 2: Analyse de médiation après ajustement à l'âge, le sexe, le BMI, la dépression et le diagnostic TCA actuels</i> | | | | | |
| MI (CTQ score total) | 227 | 0.017 (P=0.004) | 0.015 (P=0.012) | 0.025 | 0.001-0.054 |
| Abus émotionnel | 224 | 0.041 (P=0.034) | 0.035 (P=0.064) | 0.019 | -0.007-0.049 |
| Abus physique | 225 | 0.023 (P=0.37) | 0.027 (P=0.274) | -0.011 | -0.04-0.016 |
| Abus sexuel | 222 | 0.065 (P<0.001) | 0.054 (P=0.004) | 0.035 | 0.003-0.084 |
| Négligence émotionnelle | 225 | 0.034 (P=0.082) | 0.03 (P=0.113) | 0.012 | -0.022-0.042 |
| Négligence physique | 224 | 0.063 (P=0.067) | 0.054 (P=0.104) | 0.014 | -0.013-0.045 |

Tableau 13 : Analyse de médiation par la SP-PM de l'effet de la MI (score total du CTQ) sur la sévérité clinique des TCA (score total de l'EDE-Q) avec un modèle sans ajustement (Modèle 1) et un autre modèle ajusté à l'âge, le sexe, le BMI, la dépression et le diagnostic TCA actuels (Modèle 2).

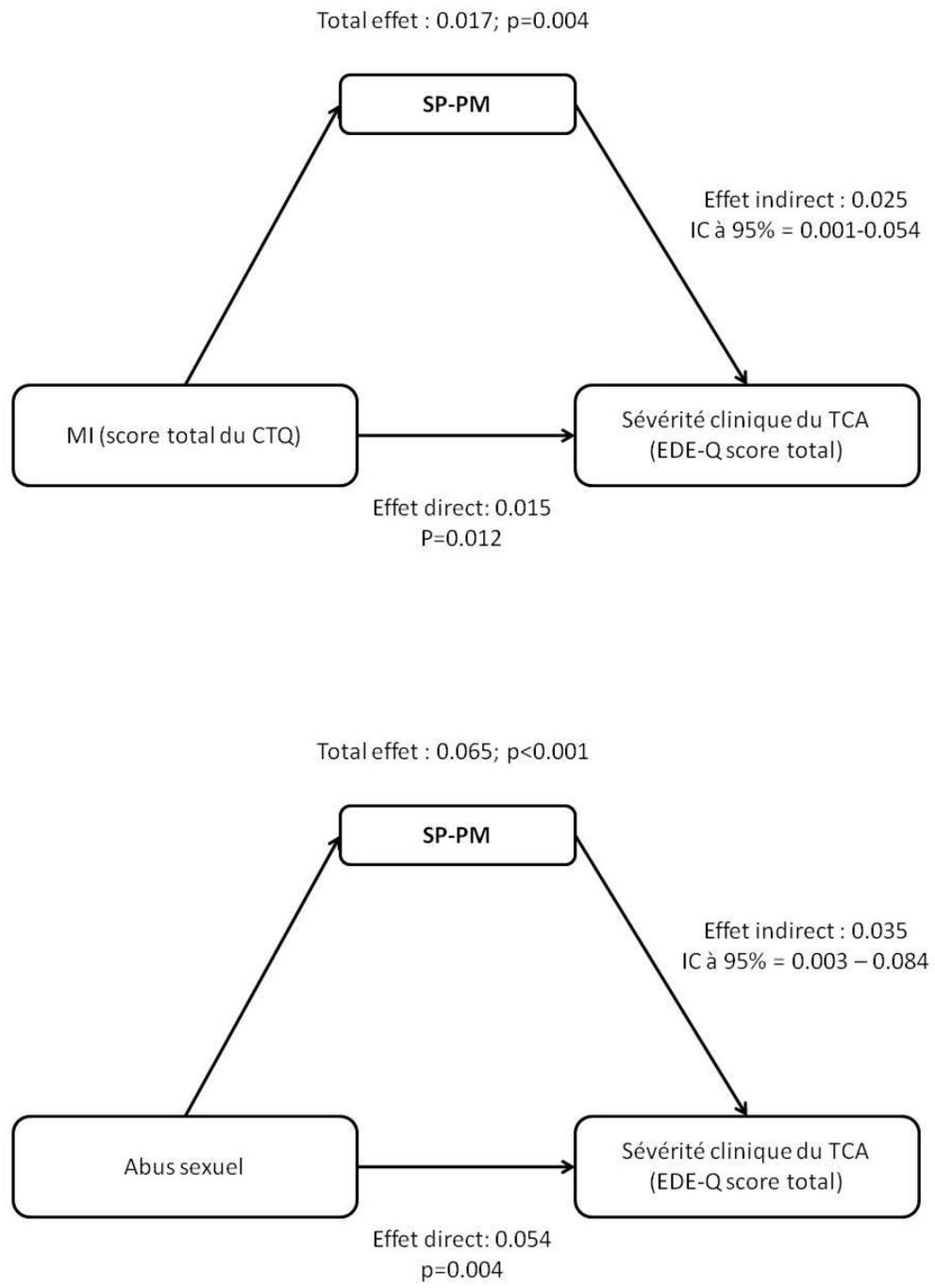


Figure 13 : Schéma représentant les résultats significatifs du modèle 2 de l'analyse de médiation

2.5.5 Conclusion

La SP-PM est un meilleur indicateur de la sévérité clinique des TCA par comparaison à la SP. Bien que la valeur seuil idéale ne soit pas déterminée avec une grande fiabilité dans notre échantillon, cette valeur pourrait correspondre à 14.99 kg. La SP-PM est un médiateur de l'impact de la MI sur la sévérité clinique du TCA. Ceci reste vrai après ajustement par rapport à de potentiels facteurs de confusion. L'abus sexuel semble être le type de MI le plus important parmi tous les autres types de MI dans cet effet de médiation.

2.6 Etude de l'effet de l'abus sexuel sur l'attention aux détails et la cohérence centrale perçus chez les patients avec une anorexie mentale

Article en cours de préparation pour une soumission à la revue « Journal of Psychiatric Research » (Annexe E).

2.6.1 Introduction

L'AM est le TCA qui impose le plus d'impact sur la santé physique des sujets qui en souffrent aboutissant à un taux de mortalité élevé (Smink et al., 2012 ; Treasure et al., 2020). Une des causes qui sous-tendent cette morbi-mortalité élevée serait liée aux difficultés rencontrées lors de la prise en charge à cause des troubles neurocognitifs survenant au cours de cette maladie. En effet, toutes les modalités de prise en charge des sujets avec AM demandent la mobilisation de certaines capacités intellectuelles permettant un apprentissage de nouveaux comportements et cognitions. Des données récentes commencent à mettre en évidence le fait que le style cognitif des patients est un facteur modérateur de la réponse au traitement (Keegan et al., 2022). D'une autre perspective, la MI est un facteur de risque non spécifique d'AM qui semble imposer une forme plus sévère de ce trouble (Caslini et al., 2016 ; Molendijk et al., 2017). Les études longitudinales et de grandes cohortes confirment que la MI est aussi un facteur de risque de réduction des fonctions cognitives d'une façon globale et plus spécifiquement des fonctions exécutives et des compétences verbales (Roberts et al., 2022 ; Su et al., 2019). D'autre part, la majorité des études faites sur les sujets avec AM montrent la présence de difficultés à plusieurs niveaux notamment au niveau des fonctions exécutives et de l'attention (Allen et al., 2013 ; Firk et al., 2015 ; Weinbach et al., 2018). Ces capacités intellectuelles perturbées semblent être liées

d'une part au déficit nutritionnel et d'autre part au phénotype de l'AM (Firk et al., 2015 ; Harper et al., 2017 ; Rylander et al., 2020). Cependant, malgré toutes ces données, aucune étude n'a évalué si, dans la population de sujets avec AM, la présence d'une histoire personnelle d'une MI est accompagnée d'un déficit cognitif global et/ou spécifique méritant d'être considéré dans l'évaluation et la prise en charge des patients.

Dans la littérature médicale, les données cumulées montrent que les sujets avec AM ont des difficultés au niveau des cognitions sociales par comparaison aux sujets témoins ce qui se traduit par un niveau plus élevé d'alexithymie, un déficit dans la théorie de l'esprit, un manque d'empathie et un déficit dans la reconnaissance et le traitement des émotions (Mason et al., 2021). D'autres données montrent que les sujets avec AM présentent un déficit dans la sensation de récompense avec les stimuli non comestibles et un excès de cette sensation avec les stimuli comestibles, par comparaison aux sujets témoins (Wu et al., 2016). De même, les sujets avec AM auraient tendance à prendre des décisions plus risquées par comparaison aux sujets témoins notamment dans l'AM-R (Guillaume et al., 2015). Finalement, les sujets avec AM présenteraient une tendance à manifester des difficultés pour changer d'attitude (*set-shifting*) ce qui va se traduire neuropsychologiquement par un manque de flexibilité mentale, et de donner plus d'attention aux détails ce qui va se manifester neuropsychologiquement par un manque de cohérence centrale (Keegan et al., 2021).

Certains facteurs tels que la durée de l'AM, les méthodes et outils d'évaluation, la présence d'une rémission au moment de l'évaluation, le sous-type d'AM, etc. peuvent jouer un rôle important dans l'hétérogénéité relative des résultats trouvés (Berthoz et al., 2022 ; Broomfiel et al., 2021 ; Grau et al., 2019; Seidel et al., 2021 ; Weinbach et al., 2018). Dans cette perspective, les sujets avec AM, tel qu'il est le cas dans d'autres populations, peuvent être affectés sur le plan cognitif par un trouble de l'usage de substances psychoactives ainsi que par la prescription de médicaments psychotropes (Brooks & Hoblyn 2007 ; Crowe & Stranks, 2018; Fernandez-Serrano et al., 2011).

Le PT est un des facteurs de risque connu de développement de séquelles au niveau cérébral. Sur le plan cognitif, les études faites chez des sujets ayant été exposés précocement à un PT montre un déficit, par rapport aux sujets non exposés au PT, au niveau de plusieurs fonctions telles que la mémoire, le traitement des informations, les capacités visuospatiales, les fonctions exécutives, etc. (Malabri et al. 2017). Un des effets du PT sur le fonctionnement cérébral serait

une tendance à la rigidité mentale comme mécanisme de défense contre les pensées intrusives liées au PT et les émotions négatives qui s'en suivent (Kachadourian et al., 2021). Sur le plan biologique, l'excès de cortisol secrété durant la période de stress pourrait affecter, au long cours, certaines structures cérébrales telles que l'hippocampe et se manifester globalement par un dysfonctionnement au niveau des structures qui assurent une communication inter-hémisphérique tel que le corps calleux (Teicher & Samson, 2016). Cliniquement, ces altérations peuvent se traduire par des difficultés au niveau du control émotionnel et la sensation de récompense (Teicher & Samson, 2016 ; Herzberg & Gunnar, 2020). Les changements neuro-hormonaux faisant suite au PT peuvent, en plus de l'accélération de la mort neuronale, entraîner une altération dans la formation de la myéline qui est importante pour l'intégrité de la substance blanche (Antontseva et al., 2020). Cette atteinte de l'intégrité de la substance blanche en relation avec la MI touche les faisceaux longs en particulier le faisceau longitudinal inérieur et le faisceau fronto-occipital inférieur (Lim et al., 2019). Fait intéressant, dans la seule étude de neuroimagerie montrant l'effet de la MI au niveau des structures cérébrales de sujets avec TCA, la réduction de l'intégrité de la substance blanche prédominait au niveau du corps calleux, de la capsule interne, des projections thalamiques postérieures, du faisceau longitudinal et de la corona radiata (Monteleone et al., 2019 b). Chez les sujets souffrant d'autres troubles mentaux et neurologiques (schizophrénie, trouble du spectre autistique, trouble de personnalité antisociale, etc.) ces altérations se manifestent cliniquement par des altérations au niveau de la vitesse de traitement, des cognitions sociales, des capacités visuo-spatiales, de la prise de décision et de la cohérence centrale (Belmonte et al., 2004 ; Filley & Fields, 2016 ; Jiang et al., 2017 ; Peng et al., 2020 ; Wang et al., 2020)

2.6.2 Hypothèse

L'AM est une maladie pouvant être accompagnée de certaines altérations du fonctionnement cérébrale de différentes causes. Nous émettons l'hypothèse que les patients avec AM et des antécédents de MI ont, indépendamment des caractéristiques de l'AM, des comorbidités psychiatriques et de l'effet de la malnutrition, de moins bonnes performances au niveau des épreuves neuropsychologiques évaluant globalement les fonctions cognitives. Plus précisément, nous émettons l'hypothèse qu'en raison des altérations de l'intégrité de la substance blanche liées à la MI, les patients avec AM peuvent présenter plus de difficultés au niveau de

l'attention, de la flexibilité mentale, de la cohérence centrale et de la prise de décision risquée par comparaison aux sujets avec AM sans antécédents de MI. Notre objectif principal est d'examiner l'impact de la MI sur les tests neuropsychologiques qui évaluent l'intelligence globale prémorbide, l'attention, la prise de décision risquée, la rigidité cognitive perçue et la cohérence centrale perçue. Un objectif secondaire serait de déterminer quel sous-type de MI est le plus lié à l'altération du fonctionnement cognitif constatée.

2.6.3 Matériels et méthodes

2.6.3.1 Participants

Il s'agit de sujets inclus dans la cohorte 2 décrite précédemment. Aucune modification des critères d'inclusion ou d'exclusion de cette cohorte n'a été faite spécifiquement pour cette étude.

2.6.3.2 Instruments de mesures

Le diagnostic d'AM a été établi grâce à un entretien clinique non structuré ainsi qu'un entretien structuré dans le cadre du M.I.N.I. (Sheehan et al., 1998). Le poids et la taille ont été recueillis d'une façon standardisée lors de l'examen clinique. En plus, les participants ont complété les évaluations suivantes :

- L'EDE-Q qui évalue la sévérité clinique des TCA et qui a été décrit dans les chapitres précédents (Fairburn & Beglin, 1994). Le coefficient alpha de Cronbach standardisé de ce questionnaire était de 0.811 dans l'échantillon.
- Le CTQ qui évalue la présence de MI ainsi que sa sévérité. Ce questionnaire a été décrit dans les chapitres précédents (Bernstein & Fink, 1998). Conformément aux recommandations de Bernstein et Fink, des seuils ont été fixés pour définir quatre niveaux pour chaque type de MI : aucune, faible, modérée et sévère. Ces niveaux ont été transformés en deux catégories (aucune/légère contre modérée/sévère) dans le but de réduire au maximum les fausses identifications (Choi et al., 2014 ; Min et al., 2007). Les participants ont été classés dans le groupe MI(+) s'ils présentaient au moins un sous-type de MI de niveau modéré à sévère. Dans le cas contraire, ils ont été classés dans le groupe

MI(-). Dans cet échantillon, le coefficient alpha de Cronbach standardisé pour le score total était de 0.819 (0.819 pour l'abus émotionnel, 0.806 pour l'abus physique, 0.885 pour l'abus sexuel, 0.887 pour la négligence émotionnelle et 0.519 pour la négligence physique). Vu la distribution du score de CTQ de négligence physique d'une façon qui ne suit pas la loi normale, le coefficient de fiabilité correspondant à la limite inférieure la plus élevée (*Greatest Lower Bound*) a été calculé pour éviter le biais de sous-estimation de la fiabilité de la mesure de cette variable. Ce coefficient était de 0.706.

- La version française du *National Adult Reading Test* (NART) qui est un test largement accepté et couramment utilisé dans un cadre clinique pour l'estimation des capacités d'intelligence prémorbide. Le test a été développé par Hazel Nelson en 1982 et plus tard traduit en français (Nelson & Willison, 1991 ; Mackinnon & Mulligan, 2005). Le test consiste à lire 50 mots écrits pour tester le vocabulaire du participant. Le score NART peut refléter les capacités intellectuelles globales et prémorbides de l'individu.
- Le test d2 d'attention est un test d'annulation où les individus doivent rechercher les éléments cible « d » avec deux points parmi des éléments de distraction à travers une série de 658 éléments ordonnés consécutivement. Les participants sont chargés d'annuler autant de symboles cibles que possible en se déplaçant sur la page d'une manière semblable à une lecture de gauche à droite avec une limite de 20 secondes par essai sans interruption. Le rapport entre le nombre de « d » ratés (erreurs d'omission : nombre de « d » avec deux points non marqués) et le nombre total d'items traités a été la principale variable considérée dans cette étude (Steinborn et al., 2018).
- Le test *Iowa Gambling Task* (IGT) consiste en une épreuve psychologique conçue pour simuler la prise de décision dans la vie réelle. L'épreuve implique 100 sélections parmi quatre jeux de cartes (A, B, C et D). Chaque sélection est toujours suivie d'un gain d'argent, mais parfois, d'une façon imprévisible, la sélection pouvait également être suivie d'une perte d'argent. Les jeux A et B sont désavantageux, avec des récompenses élevées mais des pertes plus importantes. Les jeux C et D sont avantageux avec de faibles récompenses mais des pertes moindres. Un score a été mesuré en faisant une soustraction du nombre de cartes choisies parmi les jeux avantageux du nombre de cartes choisies parmi les jeux désavantageux (Bechara et al., 1994).

- Le *Detail and Flexibility Questionnaire* (DFlex) est un questionnaire d'auto-évaluation qui prend en considération deux aspects du profil cognitif et leur corrélats dans la vie quotidienne chez les patients diagnostiqués avec AM : 1) les difficultés de flexibilité/rigidité cognitive (12 items ; DFLEX_{RIG}) ; 2) La préoccupation par les détails/manque de cohérence centrale (12 items ; DFLEX_{ACC}). Les items sont notés sur une échelle de type Likert en 6 points allant de 1 (fortement en désaccord) à 6 (fortement d'accord). Les scores des sous-échelles vont de 12 à 72. Des scores plus élevés indiquent des difficultés perçues plus importantes (Roberts et al., 2011). Le coefficient alpha de Cronbach était de 0.815 pour le DFLEX_{RIG} et de 0.861 pour le DFLEX_{ACC}.

2.6.3.3 Analyses statistiques

Les variables quantitatives s'écartant significativement de l'hypothèse de normalité dans leur distribution (tel qu'évalué par le test de Shapiro-Wilk) ont été exprimées sous forme de médianes avec des intervalles interquartiles (Q1-Q3). Toutes les variables, à l'exception du BMI au moment de l'évaluation (BMI actuel), du BMI minimal, des dépenses énergétiques au repos, du score total de l'IGT, du score du NART et du DFLEX_{ACC} n'étaient pas normalement distribuées. Le coefficient alpha de Cronbach a été calculé pour le score total de l'EDE-Q, les sous-échelles ainsi que le score total du CTQ et finalement pour les scores des sous-échelles du DFlex.

Dans une première analyse, MI(+) et MI(-) ont été comparés en ce qui concerne toutes les variables de l'étude notamment les performances des participants aux différents tests neuropsychologiques (NART, Score du ratio d2, score total de l'IGT, DFLEX_{RIG} et DFLEX_{ACC}). La comparaison bivariée entre les groupes a été réalisée à l'aide du test T de Student (ou du test U de Mann-Whitney en tant que test non paramétrique) pour les variables continues et du test Chi-deux pour les variables dichotomiques (ou le test de Fisher si l'effectif d'une catégorie était bas).

Dans une deuxième analyse, le test neuropsychologique présentant une différence statistiquement significative entre CM(+) et CM(-) a été considéré comme la variable dépendante. Le score de ce test a été étudié dans une analyse bivariée afin de déterminer son association avec la variabilité de tous les paramètres évalués. Le test T de Student (ou le test U de Mann-Whitney en tant que test non paramétrique) a été utilisé dans le cas d'une variable dichotomique et un test de corrélation de Pearson (ou un test de corrélation de Spearman) a été

utilisé dans le cas d'une variable continue. Dans l'analyse multivariée, une variable indépendante a été incluse dans le modèle de régression linéaire au cas où elle montrait une association avec la variabilité de la variable dépendante dans l'analyse bivariée avec une valeur de p inférieure à 0.15. Les variables indépendantes continues distribuées suivant la loi normale ont été incluses au modèle de régression linéaire sans modifications (BMI minimal). Les variables indépendantes continues ne suivant pas la loi normale ont été classées dans des catégories respectant des seuils préétablis dans la littérature. Le score total de l'EDE-Q a été catégorisé selon le seuil de sévérité clinique (≥ 4 pour les formes cliniquement sévère) (Meule A., 2021). Dans le premier modèle de régression linéaire (modèle 1), toutes les variables indépendantes pertinentes pour notre hypothèse principale ont été incluses dans l'analyse multivariée. Dans les modèles suivants (modèles 2, 3, 4 et 5), la MI a été remplacée par un sous-type de maltraitance qui présentait une différence statistiquement significative dans l'analyse bivariée avec le score de la variable dépendante.

Enfin, toutes les analyses statistiques ont été réalisées à l'aide JASP 0.16.0.0. et SPSS 28.0.1.1.

2.6.4 Résultats

2.6.4.1 Caractéristiques de l'échantillon

Au total, n=150 participants ont été inclus dans l'étude avec un âge médian de 22 [19-29] ans. Les participants étaient en majorité de sexe féminin (n=140 ; 93.33%). Le BMI moyen était de 17.84 +/- 2.23 kg/m² et le BMI minimal atteint après le début de l'AM de 15.56 +/- 2.15 kg/m². La majorité des sujets avaient un AM de type restrictif (n=77 ; 51.33%). La médiane de la durée de l'AM était de 5 [2-11] ans. Seuls 18 sujets (12%) de l'échantillon étaient en rémission partielle ou complète au moment de l'évaluation. Selon le M.I.N.I., 39 (26%) patients présentaient une dépression, 67 (50.4%) patients présentaient un trouble anxieux autre que TOC et ESPT, 12 (8%) avaient un trouble obsessionnel compulsif (TOC), 6 (4%) avaient un ESPT, 9 (6%) avaient des antécédents personnels de TUS et 28 (18.66%) avaient des antécédents personnels de tentatives de suicide au moment de l'évaluation. Concernant la prise de médicaments psychotropes, 66 (44%) patients prenaient ce genre de médicaments au moment de l'évaluation. Le score du NART avait une moyenne de 21.25 +/- 4.17 mots. Le score du ratio d2 avait une médiane de 0.03 [0.017-0.051]. Le score total de l'IGT avait une moyenne de 4.28 +/-

31.47. Le score DFlex_{RIG} avait une médiane de 49.5 [43-57] et le score DFlex_{ACC} avait une moyenne de 41.73 +/- 12.33 (Tableau 14).

2.6.4.2 Comparaison entre les groupes avec et sans maltraitance infantile par rapport aux tests neuropsychologiques

Une comparaison entre les deux groupes MI(+) (n=65 ; 43.33%) et MI(-) (n=69 ; 46%) par rapport aux résultats des tests neuropsychologiques a montré que la seule différence statistiquement significative résidait au niveau du DFlex_{ACC} (47 [39-53] vs 37 [31.75-46.25] respectivement ; p<0.001) ce qui démontre que les patients avec des antécédents de MI perçoivent plus de difficultés en ce qui concerne l'attention aux détails et la cohérence centrale (Figure 14). Une tendance vers une différence significative a été notée dans le score du NART (22.16 +/- 4.15 vs 20.68 +/- 4.12 respectivement ; p=0.055) et du DFlex_{RIG} (47 [40.75-56] vs 52 [45.25-58]; p=0.065). D'un autre côté, les patients dans le groupe MI(+) étaient caractérisés par un BMI inférieur au moment de l'évaluation (p<0.001), une durée de l'AM plus longue (p=0.002), une AM restrictive plus fréquente (p<0.001), des dépenses énergétiques au repos plus élevées (p=0.046), une prise de médicaments psychotropes plus fréquente au moment de l'évaluation (p=0.006) et des antécédents personnels de tentatives de suicide plus fréquents (p=0.003) par rapport aux sujets dans le groupe MI(-) (Tableau 15).

2.6.4.3 Analyse bivariée avec DFlex_{ACC}

Dans l'analyse bivariée, la variabilité de DFlex_{ACC} s'est avérée significativement corrélée au score total du CTQ ($\rho = 0.368$; p<0.001) et au score total de l'EDE-Q ($\rho = 0.329$; p<0.001). Le score du DFlex_{ACC} était significativement associé au statut de rémission partielle/totale de l'AM (32 [21.5-32.5] en cas de rémission vs 43 [35-51] en l'absence de rémission ; p=0.005) ainsi qu'à la présence d'un trouble anxieux au moment de l'évaluation autre que le TOC et l'ESPT (44.88 +/- 10.27 pour la présence d'un trouble anxieux vs 39.88 +/- 14.18 pour l'absence d'un trouble anxieux ; p = 0.029). Les variables indépendantes qui ont montré une tendance à la significativité statistique étaient le sous-type d'AM (p=0.059), le BMI minimal (p=0.091) et la présence d'un ESPT au moment de l'évaluation (p=0.103) (Tableau 16).

2.6.4.4 Analyse multivariée

Dans le modèle 1, la présence d'une MI n'était pas significativement associée à la variabilité du $DFlex_{ACC}$ ($\beta = 0.161$; $p = 0.128$). Cependant, la présence d'une rémission partielle/totale ($\beta = -0.21$; $p = 0.037$) et d'un BMI minimal plus élevé ($\beta = -0.22$; $p = 0.027$) étaient significativement en faveur d'une meilleure cohérence centrale perçue et d'une moindre attention aux détails. Dans le modèle 3, la présence d'antécédents d'abus sexuel dans l'enfance ($\beta = 0.195$; $p = 0.048$) était associée à un manque de cohérence centrale alors que la présence d'une rémission partielle/totale ($\beta = -0.226$; $p = 0.024$) et d'un BMI minimal plus élevé ($\beta = -0.233$; $p = 0.018$) étaient significativement en faveur d'une meilleure cohérence centrale perçue. Aucun autre sous-type de MI n'était significativement associé à la variabilité du score $DFlex_{ACC}$ (Tableau 17).

2.6.5 Conclusion

L'abus sexuel est un facteur qui serait associé à une mauvaise perception des patients avec AM par rapport à leur capacité d'attention aux détails et à leur cohérence centrale. D'autres facteurs tels que la rémission de l'AM et le BMI minimal atteint au cours de l'AM sont aussi significativement associés à cette perception. Par ailleurs, la MI ne paraît pas avoir un effet marqué sur l'intelligence globale prémorbide, la prise de décision risquée, l'attention et la flexibilité mentale.

| Variable | Catégorie: N(%) | Moyenne +/- DS (ou Médiane [Q1-Q3]) |
|---|--|-------------------------------------|
| Age | | 22 [19-29] ans |
| Sexe | Hommes: 10 (6.66%) Femmes: 140 (93.33%) | |
| BMI actuel | | 17.84 +/- 2.23 kg/m ² |
| BMI minimal | | 15.56 +/- 2.15 kg/m ² |
| Type d'AM | Restrictive: 77 (51.33%) Non restrictive: 70 (46.67%) | |
| Durée de l'AM | | 5 [2-11] ans |
| Rémission partielle/totale | Oui : 18 (12%) Non : 125 (83.33%) | |
| Dépression actuelle | Oui: 39 (26%) No: 94 (62.66%) | |
| Trouble anxieux actuel (autre que TOC et ESPT) | Oui: 67 (44.66%) Non: 66 (44%) | |
| TOC actuel | Oui: 12 (8%) Non: 121 (80.66%) | |
| ESPT actuel | Oui: 6 (4%) Non: 127 (84.66%) | |
| Antécédents personnels de trouble de l'usage d'alcool et/ou de substances psychoactives | Oui: 9 (6%) Non: 123 (82%) | |
| Prise de psychotropes non benzodiazépines | Oui : 66 (44%) Non : 84 (56%) | |
| Antécédents personnels de suicide | Oui: 28 (18.66%) Non: 121 (80.66%) | |
| Dépenses énergétiques au repos | | 1151.81+/-207.99 Kcal/j |
| Score de la NART | | 21.25+/- 4.17 |
| Score du ratio d2 | | 0.03 [0.017-0.051] |
| Score total de l'IGT | | 4.28+/-31.47 |
| DFlex _{RIG} | | 49.5 [43-57] |
| DFlex _{ACC} | | 41.73+/-12.33 |
| CTQ score total | Oui: 65 (48.5%) Non: 69 (51.49%) | 37 [31.25-50] |
| Abus émotionnel | Oui: 31 (22.8%) Non: 105 (77.2%) | 9 [6-12] |
| Abus physique | Oui: 19 (13.8%) Non: 119 (86.2%) | 5 [5-6.25] |
| Abus sexuel | Oui: 33 (24.4%) Non: 102 (75.6%) | 5 [5-7] |
| Négligence émotionnelle | Oui: 39 (28.5%) Non: 98 (71.5%) | 11 [8-15] |
| Négligence physique | Oui: 24 (17.6%) Non: 112 (82.4%) | 6 [5-9] |
| EDE-Q score total | Sévère: 51 (39.5%) Non-sévère: 78 (60.5%) | 3.51 [2.41-4.35] |

Tableau 14 : Caractéristiques sociodémographiques, cliniques et neuropsychologiques de l'échantillon complet.

| Variable | MI(+) (N=65) | MI(-) (N=69) | Test statistique ; valeur de p |
|--|--|--|-----------------------------------|
| Age | 23 [19-30] ans | 22 [19-28] ans | MWU; 0.202 |
| Sexe | Homme: 4 (6.15%) Femme: 61 (93.84%) | Homme: 5 (7.24%) Femme: 64 (92.75%) | Fisher; 1 |
| BMI actuel | 18.63 +/- 2.19 kg/m ² | 17.19 +/- 2 kg/m ² | MWU; <0.001 |
| BMI minimal | 15.59 [13.95-16.88] | 15.23 [14.13-16.9] | MWU; 0.685 |
| Durée de l'AM | 6[3-12] ans | 4 [2-7.25] ans | MWU; 0.002 |
| Sous-type de l'AM | Restrictive: 20 (31.25%) Non-restrictive: 44 (68.75%) | Restrictive: 50 (73.52%) Non-restrictive: 18 (23.07%) | χ^2 ; < 0.001 |
| AM en rémission partielle/totale | Oui: 6 (9.37%) Non: 58 (90.62%) | Oui: 7 (11.11%) Non: 56 (88.88%) | Fisher; 0.778 |
| Dépression actuelle | Oui: 22 (37.93%) Non: 36 (62.06%) | Oui: 14 (22.95%) Non: 47 (77.04%) | χ^2 ; 0.075 |
| Trouble anxieux actuel autre que TOC et ESPT | Oui: 34 (58.62%) Non: 24 (41.37%) | Oui: 27 (44.26%) Non: 34 (55.73%) | χ^2 ; 0.117 |
| TOC actuel | Oui: 5 (8.62%) Non: 53 (91.37%) | Oui: 4 (6.55%) Non: 57 (93.44%) | Fisher; 0.739 |
| ESPT actuel | Oui: 3 (5.35%) Non: 53 (94.64%) | Oui: 3 (4.91%) Non: 58 (95.08%) | Fisher; 1 |
| Trouble actuel de l'usage de l'alcool et de substances psychoactives | Oui: 5 (8.62%) Non: 53 (91.37%) | Oui: 3 (4.91%) Non: 58 (95.08%) | Fisher; 0.484 |
| Prise actuelle de médicaments psychotropes | Oui: 36 (55.38%) Non: 29 (44.61%) | Oui: 22 (31.88%) Non: 47 (68.11%) | χ^2 ; 0.006 |
| Antécédents personnels de tentatives de suicide | Oui: 20 (30.76%) Non: 45 (69.23%) | Oui: 7 (10.29%) Non: 61 (89.7%) | χ^2 ; 0.003 |
| Dépenses énergétiques au repos | 1191.61 +/- 201.34 Kcal/jour | 1115.92 +/- 203.93 Kcal/jour | MWU; 0.046 |
| Score du NART | 20.68+/-4.12 | 22.16+/-4.15 | T; 0.055 |
| D2 ratio | 0.033 [0.017-0.05] | 0.026 [0.015-0.051] | MWU; 0.443 |
| Score total de l'IGT | 0.833+/-32.48 | 8.45+/-31.89 | T; 0.249 |
| DFlex _{RIG} | 52 [45.25-58] | 47 [40.75-56] | MWU; 0.065 |
| DFlex _{ACC} | 47 [39-53] | 37 [31.75-46.25] | MWU; < 0.001 |

Tableau 15 : Analyse bivariée des tests neuropsychologiques entre les deux groupes MI(+) et MI(-)

MWU: Test de Mann-Whitney-U

Fisher: Test de Fisher Exact

χ^2 : Test de Chi²

T: Test de Student

| Variable | Variable continue | Variable catégorielle | Valeur de P |
|---|-------------------|--|---|
| Age | $\rho = 0.062$ | | 0.473 |
| Sexe | | MWU: Homme 37 [36-41] Femme 43 [33.25-51] | 0.306 |
| BMI actuel | $r = 0.013$ | | 0.882 |
| BMI minimal | $r = -0.149$ | | 0.091 |
| Sous-type de l'AM | | MWU: Restrictive 39 [33-50] Non-restrictive 44.5 [36-54] | 0.059 |
| Durée de l'AM | $\rho = 0.121$ | | 0.17 |
| Rémission partielle/complète | | MWU: Présent : 32 [21.5-39.5] Absent : 43 [35-51] | 0.005 |
| Dépression actuelle | | MWU: Présent 44.5 [38.25-51.75] Absent 40.5 [32.25-51.75] | 0.159 |
| Trouble anxieux actuel autre que TOC et ESPT | | MWU: Présent 44.5 [37.25-52] Absent 39 [29.25-51] | 0.033 |
| TOC actuel | | MWU: Présent 51 [36-56] Absent 42 [34.5-51] | 0.174 |
| ESPT actuel | | MWU: Présent 51 [47.75-52.25] Absent 42 [33.75-52] | 0.103 |
| Histoire personnelle de TUS | | MWU: Présent 41 [28-51] Absent 43 [35-52] | 0.568 |
| Prise actuelle de médicaments psychotropes | | MWU: Présent 44.5 [35.25-52.75] Absent 39 [33-51] | 0.15 |
| Antécédents personnels de tentatives de suicide | | MWU: Présent 45.5 [38-51.75] Absent 41 [33-51] | 0.268 |
| Dépenses énergétiques au repos | $r = -0.042$ | | 0.641 |
| CTQ score total | $\rho = 0.368^*$ | MWU** : Présent 47 [39-53] Absent 37 [31.75-46.25] | <0.001* <0.001** |
| Abus émotionnel | | MWU: Présent 49.5 [44.25-55.25] Absent 39 [33-51] | 0.008 |
| Abus physique | | MWU: Présent 45 [30.5-48] Absent 41 [34-52] | 0.656 |
| Abus sexuel | | MWU: Présent 46 [41-54.75] Absent 39 [32.5-51] | 0.011 |
| Négligence émotionnelle | | MWU: Présent 47.5 [38.25-52.75] Absent 39 [33-51] | 0.024 |
| Négligence physique | | MWU: Présent 49.5 [43.75-56] Absent 40 [33-50.5] | 0.003 |
| EDE-Q score total | $\rho = 0.329$ | | <0.001 |
| TCA cliniquement sévère | | MWU: Présent 45 [36.25-54] Absent 39 [30.25-48.75] | 0.005 |

Tableau 16 : Analyse bivariée avec $DFlex_{ACC}$ comme variable dépendante testée avec toutes les autres variables des caractéristiques sociodémographiques, cliniques et psychologiques.

MWU: Test de Mann-Whitney-U

ρ : Coefficient de corrélation du test de Spearman

r : coefficient de corrélation du test de Pearson

*analyse statistique du CTQ en variable continue

**analyse statistique du CTQ en variable dichotomique

| Variabiles indépendantes | Modèle 1 (R ² ajusté = 0.126; p = 0.007; ddl = 96) | Modèle 2 Avec abus émotionnel (R ² ajusté = 0.115; p = 0.011; ddl = 98) | Modèle 3 Avec abus sexuel (R ² ajusté = 0.142; p = 0.004; ddl = 97) | Modèle 4 Avec négligence émotionnelle (R ² ajusté = 0.112; p = 0.012; ddl = 97) | Modèle 5 Avec négligence physique (R ² ajusté = 0.15; p = 0.003; ddl = 96) |
|--|--|--|--|---|--|
| MI (+/-) | $\beta = 0.161$; p = 0.128 | $\beta = 0.073$; p=0.463 | $\beta = 0.195$; p=0.048 | $\beta = 0.058$; p = 0.56 | $\beta = 0.068$; p = 0.494 |
| AM cliniquement sévère selon le score de l'EDE-Q | $\beta = 0.155$; p = 0.147 | $\beta = 0.158$; p = 0.141 | $\beta = 0.151$; p = 0.154 | $\beta = 0.154$; p = 0.156 | $\beta = 0.103$; p = 0.339 |
| AM en rémission partielle/totale | $\beta = -0.21$; p = 0.037 | $\beta = -0.184$; p = 0.066 | $\beta = -0.226$; p = 0.024 | $\beta = -0.191$; p = 0.056 | $\beta = -0.178$; p = 0.07 |
| Trouble anxieux actuel autre que TOC ou ESPT | $\beta = 0.03$; p = 0.775 | $\beta = 0.051$; p = 0.632 | $\beta = 0.023$; p = 0.829 | $\beta = 0.061$; p = 0.568 | $\beta = 0.095$; p = 0.376 |
| ESPT actuel | $\beta = 0.109$; p = 0.266 | $\beta = 0.11$; p = 0.262 | $\beta = 0.103$; p = 0.287 | $\beta = 0.119$; p = 0.228 | $\beta = 0.126$; p = 0.194 |
| BMI minimal | $\beta = -0.22$; p = 0.027 | $\beta = -0.225$; p = 0.024 | $\beta = -0.233$; p = 0.018 | $\beta = -0.222$; p = 0.026 | $\beta = -0.265$; p = 0.008 |
| Sous-type de l'AM | $\beta = 0.023$; p = 0.826 | $\beta = 0.081$; p = 0.42 | $\beta = 0.057$; p = 0.562 | $\beta = 0.081$; p = 0.422 | $\beta = 0.118$; p = 0.238 |

Tableau 17 : Analyse multivariée avec Dflex_{ACC} comme variable indépendante. Le modèle 1 inclus toutes les variables indépendantes ayant une association avec la variabilité du Dflex_{ACC} et les modèle 2, 3, 4 et 5 inclus les sous-types de MI dont la présence est significativement associée à un score Dflex_{ACC} plus élevé.

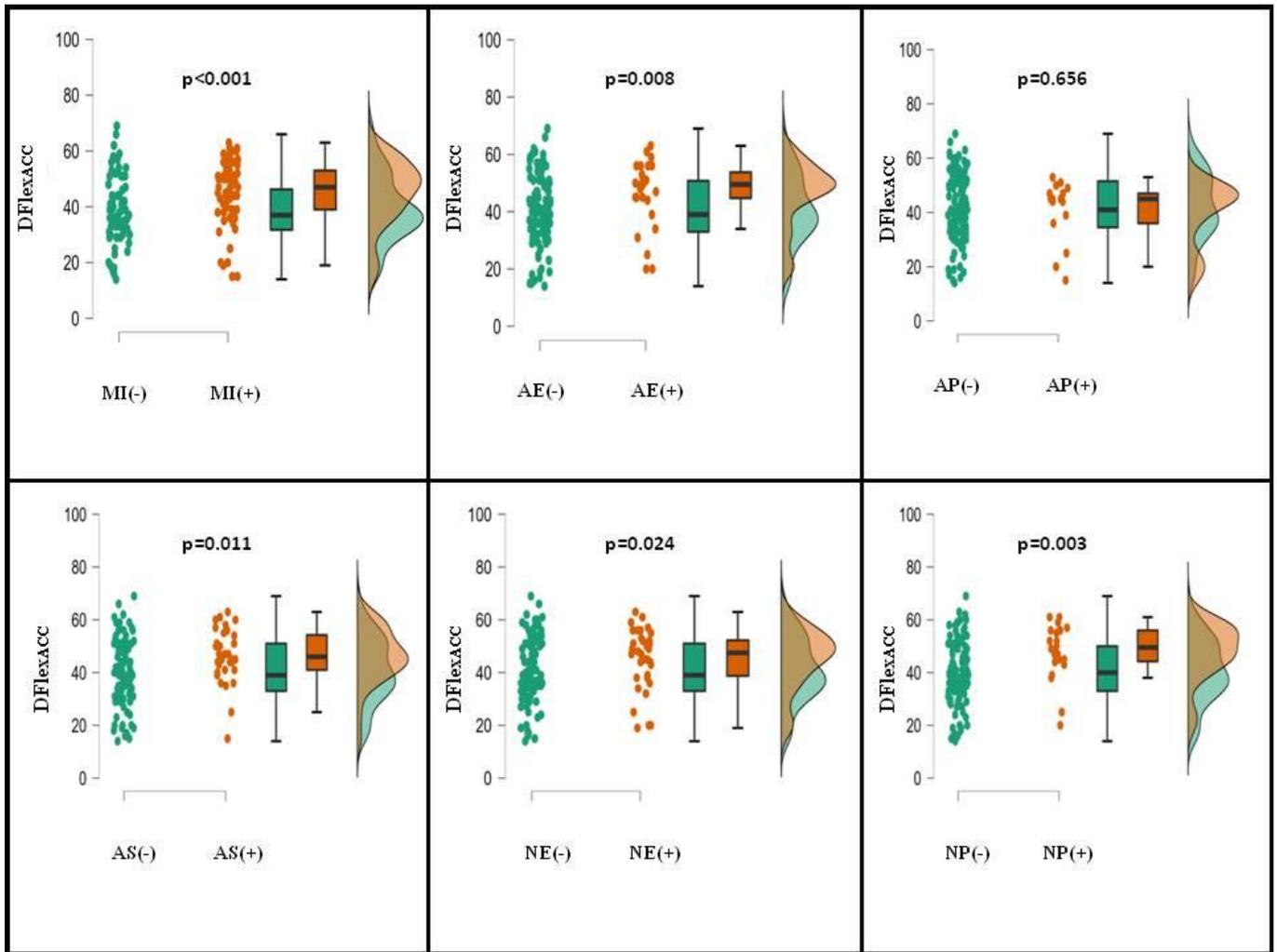


Figure 14: Comparaison des résultats du DFlex_{ACC} entre les deux groupes MI(-) et MI(+) ainsi que dans tous les sous-groupes de MI.

AE : Abus émotionnel
 AP : Abus physique
 AS : Abus sexuel
 NE : Négligence émotionnelle
 NP : Négligence physique

2.7 Discussion et conclusion

2.7.1 Intérêt général du travail de recherche

Notre travail de recherche consolide les données de la littérature concernant la présence d'un « écophénotype maltraité » chez les sujets avec TCA. Nos résultats sont en faveur de l'impact du PT dans sa forme de MI sur les patients avec TCA sur le plan clinique, neuropsychologique et biologique. Les résultats attendus de l'étude expérimentale (ATAC) mettront, dans l'avenir, plus l'accent sur l'impact du PT sur la VRC, le métabolisme du tryptophane et l'axe des neurokinines ainsi que sur les fonctions exécutives des sujets avec TCA. Dans l'état actuel des données, notre travail de recherche a ajouté aux études de Monteleone et ses collaborateurs, jusqu'à maintenant focalisées sur la réactivité de l'axe HHS et sur la neuroimagerie cérébrale, des données importantes sur l'AA, la variabilité du poids, l'inflammation de bas grade et la cohérence centrale perçue chez les sujets avec TCA et histoire personnelle de MI (Monteleone et al., 2018 b; Monteleone et al., 2019 b; Monteleone et al., 2020 b; Monteleone et al., 2021). Dans cette perspective, nous avons démontré que les sujets avec TCA et histoire personnelle de MI peuvent présenter une association plus importante avec l'AA et cela d'autant plus vrai que le TCA est de sévérité clinique plus élevée. L'AA paraît être un médiateur entre la sévérité de la MI et la sévérité clinique du TCA chez ces patients notamment quand la forme de MI est une négligence physique. Nous avons aussi démontré que les sujets avec AM et histoire personnelle d'abus émotionnel présentent une augmentation statistiquement significative du RNL comme marqueur d'inflammation de bas grade par rapport aux sujets n'ayant pas d'abus émotionnel. En plus, les sujets avec un TCA (AM ou BN) et une histoire personnelle positive de MI, semblent avoir leur SP-PM impliquée dans la médiation de l'effet de cette MI sur la sévérité clinique du TCA. Ceci est d'autant plus vrai que le sous-type de MI est l'abus sexuel. Finalement, nous avons démontré que les sujets avec AM et histoire personnelle d'abus sexuel présentent plus fréquemment un excès d'attention aux détails et un manque de cohérence centrale perçus. Ces résultats renforcent d'une part la notion que la MI est un facteur de risque de sévérité des TCA. D'autre part, ces résultats démontrent que la MI peut laisser son impact sur les TCA de différentes façons et ce en augmentant le risque d'AA, en faisant varier excessivement le poids, en augmentant l'inflammation de bas grade et en diminuant la cohérence centrale au niveau neuropsychologique. La preuve la plus importante de l'existence d'un « écophénotype maltraité » réside dans le fait que nous avons trouvé un impact de la MI dans

plusieurs domaines cliniques et biologiques de différents types de TCA. Toutes ces dimensions affectées par la présence de la MI sont associées à des formes de TCA cliniquement plus sévères et plus difficiles à traiter. Nos données, ajoutées aux données de Monteleone et ses collaborateurs constituent un argument en faveur du fait que la classification des TCA en fonction de leur niveau de sévérité devra prendre en considération la présence ou l'absence d'un PT en général et plus particulièrement d'une MI.

2.7.2 L'addiction alimentaire comme médiateur entre la sévérité de la maltraitance infantile et la sévérité clinique du trouble du comportement alimentaire (cf. partie 2.3)

Cette étude a examiné la relation entre les antécédents de MI, l'AA et la sévérité des symptômes de TCA dans un large échantillon de patients. D'après les résultats de l'étude, les patients avec AA ont signalé des antécédents plus fréquents de MI et ont présenté des symptômes de TCA plus sévères sur l'EDI-2.

La forte corrélation entre les scores du YFAS 2.0 et de l'EDI-2 ($r=0.608$; $p<0.001$) a prouvé que la sévérité clinique des dimensions du TCA et celle de l'AA sont des construits assez proches l'un de l'autre ce qui renforce l'hypothèse que l'AA ne doit pas être perçue comme étant une entité nosographique en soi mais une dimension clinique manifeste dans les TCA et qui influence leur présentation clinique, leur sévérité et par conséquent leur pronostic.

Concernant la relation des sous-types de MI avec la sévérité clinique des TCA, l'abus émotionnel était le type de MI le plus associé à la sévérité clinique des TCA selon l'EDI-2. Concernant le rôle médiateur de l'AA entre la sévérité de la MI et la sévérité clinique du TCA, tous les sous-types de MI ont manifesté cet effet. En termes d'importance de cet effet de médiation, la négligence physique suivie de l'abus émotionnel ont présenté l'effet le plus important. De même, un effet direct important de la MI sur la sévérité clinique des symptômes du TCA a été observé dans le cadre de l'abus émotionnel et/ou sexuel. En conséquence, nos résultats mettent en évidence l'importance spécifique de l'AA dans la médiation de l'impact de la négligence physique et de l'abus émotionnel sur la sévérité clinique des patients avec TCA. Bien que l'étude soit de nature transversale, ces résultats sont en faveur d'un modèle psychopathogénique dans lequel la MI, en particulier la négligence physique, pourrait précipiter ou constituer un facteur de risque d'AA qui pourrait ensuite prédisposer, maintenir ou exacerber les

symptômes de TCA. Ce rôle de l'AA en tant que facteur médiateur dans la relation entre la MI et les TCA justifie des explorations plus approfondies dans des études longitudinales.

Des travaux antérieurs ont examiné la relation entre l'exposition à un PT et l'AA. Dans une grande étude transversale faite par Mason et al. en 2014, il a été démontré que la probabilité de déclarer la présence d'une AA chez les femmes présentant le plus grand nombre de symptômes d'ESPT était plus du double de celle des femmes sans symptômes d'ESPT ni d'histoire personnelle de PT. De même, les résultats d'une autre étude transversale ont montré la présence d'une relation entre la MI et l'AA d'une part et entre l'AA et l'HB d'autre part chez des sujets avec un BMI élevé (Imperatori et al., 2016). Des preuves supplémentaires à cette relation ont été fournies par une étude comparative dans laquelle les sujets avec AA ont signalé une plus grande sévérité des symptômes d'ESPT par rapport aux sujets témoins (Van Dam et al., 2014). Ces résultats cumulatifs, ainsi que ceux trouvés dans notre étude sur le sujet, suggèrent qu'il existe une relation entre l'exposition traumatique et l'AA ainsi que d'autres dimensions de déshinhibition liées à la nourriture ou aux substances psychoactives. Au niveau neurobiologique, les circuits émotionnels et motivationnels du cerveau semblent être affectés après une exposition à la MI (Sinha R., 2018). Ces effets peuvent être associés à des perturbations de l'expérience des signaux internes liés à la régulation de la nourriture et de l'alimentation à travers les effets des hormones de stress telles que les glucocorticoïdes sur le cortex cérébral et le système limbique, structures cérébrales importante dans le contrôle des impulsions du patient (Sinha R., 2018). Ces perturbations au niveau neurobiologique ainsi que le développement de schémas comportementaux inadaptés liés à la nourriture peuvent augmenter le risque de développer plusieurs types de TCA notamment ceux impliquant des crises de boulimie (Pursey et al., 2014 ; Wiss & Brewerton, 2017).

Conformément à ce qui précède, la BN était plus fréquente dans notre échantillon dans le groupe de patients avec AA que dans le groupe sans AA. Par ailleurs, ces résultats sont conformes aux résultats d'autres études montrant que l'AA a été trouvé chez 96% des patients avec BN avec une tendance à la sévérité de l'AA à diminuer au cours d'une prise en charge de la BN (Meule et al., 2014 ; de Vries & Meule, 2016). Dans une étude récente visant à caractériser l'AA comme étant un construit phénotypique chez les sujets atteints de différents type de TCA et d'obésité à travers une analyse factorielle, les résultats ont montré que les sujets avec AA et BN présentaient une psychopathologie plus sévère de leur TCA (Jimenez-Murcia et al., 2019). De

même, d'autres travaux ont suggéré que, chez les femmes ayant un BMI élevé, la présence d'une relation entre la MI et l'AA pourrait être étayée par certaines modifications au niveau de la structure et de la fonction de zones cérébrales impliquées dans la récompense et la régulation émotionnelle (Beyer et al., 2019 ; Loxton & Tipman, 2017 ; Osadchiy et al., 2019). En effet, les patients atteints d'ESPT ont été décrits comme présentant un risque plus élevé d'AA et de TCA en raison du rôle médiateur potentiel de la dysrégulation émotionnelle (Mitchell & Wolf, 2016b). En plus d'affecter l'activation et la connectivité du circuit de récompense au niveau cérébral, l'exposition aigue et chronique au stress est considérée comme un facteur affectant l'axe HHS et entraînant de multiples cascades de phénomènes pathologiques pouvant induire le développement de crise de boulimie, d'AA ainsi que des symptômes dépressifs (Kalon et al., 2016 ; Mills et al., 2020 ; Wenzel et al., 2020).

Les différents résultats suivant les sous-types de MI dans l'analyse de médiation de notre échantillon suggèrent que la relation entre la MI et les symptômes de TCA peut suivre une voie différente dépendamment du sous-type de MI en question. Ceci est congruent avec les données d'études menées au cours des dernières années indiquant que des sous-types de MI peuvent être associés d'une manière différentielle à des types particuliers de TCA (Burns et al., 2012 ; Grilo & Masheb 2001 ; Guillaume et al., 2016 ; Hazzard et al., 2019 ; Monteleone et al., 2019 a; Rai et al., 2019). Dans cette perspective, les participants à une étude américaines qui ont rapporté des antécédents d'abus physique n'ont démontré qu'une tendance à faire le jeûn et à sauter des repas (Mills et al., 2020). En revanche, l'abus émotionnel semble être le plus systématiquement lié aux symptômes de TCA à travers une voie médiée par la dysrégulation émotionnelle (Grilo & Masheb 2001 ; Rai et al., 2019). De même, il a été démontré que l'abus émotionnel prédisait des préoccupations plus importantes par l'alimentation, la forme et le poids indépendamment de la présence d'autres comorbidités (Guillaume et al., 2016). Dans notre étude, parmi les cinq dimensions de MI évaluées, l'abus émotionnel présentait la relation la plus forte avec la sévérité des symptômes des TCA. De plus, les résultats de l'analyse de médiation ont révèlé que l'abus émotionnel présentait l'effet total le plus élevé de la MI sur les symptômes de TCA. L'effet direct de l'abus émotionnel sur les symptômes de TCA peut également refléter la présence d'autres facteurs contributifs tels que la dysrégulation émotionnelle qui n'a pas été incluse dans notre étude justifiant ainsi la nécessité d'autres études dans ce domaine.

Le résultat le plus intéressant dans notre étude est lié au fait que l'effet indirect le plus large de la MI sur la sévérité clinique actuelle des symptômes du TCA à travers l'AA concerne la négligence physique. De plus, l'effet de la négligence physique sur la sévérité clinique des symptômes du TCA n'était médiée que par l'intermédiaire de l'AA. La négligence physique fait référence au fait de ne pas fournir à un enfant les nécessités de la vie ordinaire telles que la nourriture et les vêtements (Zeanah & Humphreys, 2018). La maturation cérébrale via la mélanisation, la plasticité synaptique et la libération de neurotransmetteurs dépend en partie de l'état nutritionnel prénatal et postnatal des enfants et adolescents (Arain et al., 2013). En effet, il a été démontré que la négligence parentale est un facteur d'intervention dans l'association entre les traits d'appétit à l'approche des aliments et un poids plus élevé chez les enfants (Rodenburg et al., 2012). En conséquence, nous pouvons spéculer que la négligence physique pourrait entraîner des difficultés au niveau de la maturation cérébrale susceptibles d'augmenter le risque d'AA et par la suite de TCA.

Les patients avec TCA et des antécédents de MI peuvent bénéficier de soins ciblant spécifiquement ces antécédents (Hicks White et al., 2018). De plus, la voie symptomatique empruntée par les sujets avec antécédents de MI et menant vers le développement des symptômes de TCA semble être spécifique au phénotype de sujets maltraités. Ainsi, la surévaluation du poids et de la forme corporelle peut entraîner des sentiments de perte de contrôle suivis de symptômes dépressifs et par la suite d'hyperphagie (Rodgers et al., 2019). L'adaptation des protocoles de traitement habituels dans le but de tenir compte de ces voies pourrait contribuer à améliorer les résultats des différentes formes de prise en charge. Compte tenu des résultats trouvés dans notre étude concernant le rôle médiateur de l'AA, il serait intéressant d'évaluer si, en plus du traitement habituel, des stratégies thérapeutiques ciblant spécifiquement l'AA, chez des sujets avec TCA et histoire personnelle de MI, pourraient améliorer le pronostic global. La présence d'une notion de négligence physique au cours de l'enfance/adolescence devrait augmenter l'indice de suspicion des cliniciens quant à la présence potentielle d'une AA. A cet égard, dans le cas où l'AA est confirmée comme étant une dimension psychopathologique accompagnant le TCA, le traitement des dimensions cliniques de l'AA et de son impact global sur les symptômes du TCA devra être évalué dans de futures études. En conséquence, les protocoles de traitement suggérés tels que la combinaison de pharmacothérapie (antagonistes des récepteurs des opiacés) et de psychothérapies (telles que la

thérapie cognitivo-comportementale et la thérapie psychodynamique de groupe) pourront réussir à réduire la sévérité des symptômes cliniques du TCA (Schwartz et al., 2015 ; Valbrun & Zvonarev, 2020).

La question de la validité de l'AA en tant que construit clinique déterminé par le questionnaire YFAS se pose au delà des résultats de notre étude. En effet, les études cliniques montrent qu'entre 61.5% et 97.6% des femmes adultes avec un TCA présentent en même temps les critères de diagnostic nécessaires pour le diagnostic d'AA selon l'YFAS (Fauconnier et al., 2020). Les questions qui se posent en relation avec ces données seraient : 1) Comment 2/3 des femmes avec AM-R peuvent présenter des signes et symptômes d'addiction aux aliments ? 2) Dans ce cas, l'addiction serait au jeûn, à une image du corps mince, etc. ? 3) Est-ce que l'AA dans cette population n'est qu'un bruit de fond et non pas un vrai signal pathologique ? (Wiss & Brewerton, 2020). Nous pouvons postuler, qu'en l'absence d'une prédisposition à l'addiction (histoire personnelle et/ou familiale positive de trouble de l'usage de substances ainsi qu'une histoire personnelle de PT), la tendance à manifester des signes et des symptômes d'AA dans l'AM-R en particulier mais aussi dans tous les types de TCA n'est qu'un bruit de fond émanant de la réaction physiologique de faim faisant suite à la restriction alimentaire. Cette hypothèse devra être testée dans des études futures. Entre temps, nous traiterons avec prudence nos résultats en relation avec l'AA selon le questionnaire YFAS.

Notre étude est limitée par plusieurs facteurs. Premièrement, toutes les évaluations (à part le diagnostic de TCA) étaient auto déclarées ce qui pourrait constituer une source de biais. Deuxièmement, l'étude est transversale et rétrospective dans son évaluation de la MI ce qui limite la mesure dans laquelle la directionnalité des relations pourrait être déduite des résultats obtenus. De plus, l'absence d'un groupe témoin non clinique d'individus sans TCA limite la mesure dans laquelle les facteurs de confusion pouvaient être contrôlés. Enfin, les TCA ont été considérés comme un spectre de troubles se manifestant dans différentes dimensions psychopathologiques comme en témoigne le score total de l'EDI-2. Cependant, la relation de la MI à travers l'AA sur des TCA spécifiques et/ou des dimensions cliniques particulières n'a pas été faite vu que ca dépasse les objectifs de départ fixés pour l'étude. Ainsi, ces analyses méritent d'être abordées dans des études futures.

2.7.3 Etude de l'inflammation de bas grade, la maltraitance infantile et les troubles du comportement alimentaire (cf. partie 2.4)

Dans cette étude, nous avons démontré que le stress chronique lié à la MI peut laisser une marque inflammatoire détectée sous la forme d'une modification au niveau de la distribution du nombre de certaines lignées de globules blancs chez les sujets atteints d'AM. Plus précisément, le RNL était significativement plus élevé chez les patients avec AM et antécédents de MI que chez les sujets avec AM sans antécédents de MI. Ce résultat est conforme à celui d'une étude récente montrant que le RNL est significativement plus élevé chez les femmes enceintes ayant des antécédents d'abus sexuel par comparaison aux femmes sans ces antécédents indépendamment de la présence d'une dépression de l'antépartum (Bublitz et al., 2022). La littérature médicale actuelle suggère un certain rôle de l'épigénétique via la méthylation de l'ADN sur la dérégulation de l'axe HHS et l'activation du système immunitaire après une MI (Gonzalez A., 2013). En effet, outre la découverte de perturbations au niveau de l'axe HHS entraînant une baisse des niveaux de cortisol matinal et un aplatissement du cycle diurne chez les adultes ayant des antécédents de MI, un ensemble de preuves soutiennent le fait que le système immunitaire devient activé de manière chronique après une MI (Bertone-Johnson et al., 2012 ; Bremner et al., 2007 ; Carpenter et al., 2010 ; Danese et al., 2007 ; Gonzalez A., 2013 ; Power et al., 2012). Plusieurs études ont montré que la CRP et l'IL-6 sont augmentées chez les adultes ayant des antécédents de MI (Bertone-Johnson et al., 2012 ; Coelho et al., 2014 ; Carpenter et al., 2010 ; Danese et al., 2007). Dans notre étude, après ajustement par rapport à l'âge, le sexe, l'état marital et le sous-score de restriction alimentaire de l'EDE-Q, l'effet de la MI sur le RNL n'était plus détecté. Ce fait est en faveur de la multifactorialité de l'effet global de la MI sur le RNL. Ainsi, la variabilité du RNL est liée à d'autres facteurs significatifs tels que l'âge, l'état marital et le niveau de restriction alimentaire. De ce fait, il a été montré précédemment que le RNL augmente avec l'âge (Lin et al., 2016). Selon nos données, la restriction alimentaire semble être inversement corrélée à la variabilité du RNL. En effet, la qualité des aliments consommés peut influencer la RNL. En revanche, la restriction alimentaire peut aboutir à une cachexie ainsi qu'à un état hypercatabolique (Barker et al., 2020 ; Palmacci et al., 2019 ; Roderiguez-Rodriguez et al., 2020 ; Wang et al., 2011). Cela pourrait expliquer comment la restriction alimentaire pourrait exercer un effet complexe sur le système immunitaire indépendamment des modifications du BMI. Cependant, l'effet de la restriction alimentaire sur le RNL doit être étudié d'une manière

plus approfondie. Enfin, le RNL semble être influencé par l'état marital. Dans notre étude, le RNL était plus élevé chez les sujets célibataires que chez les participants mariés/divorcés. De même, une étude précédente a suggéré que le fait d'être veuf, séparé ou jamais marié peut modifier d'une manière significative les niveaux du RNL (Howard et al., 2019). Cette découverte implique que plusieurs facteurs en relation avec le style de vie et l'état marital pourraient expliquer les différences de fonction du système immunitaire. Cet effet devrait être mieux étudié dans des études futures chez les sujets avec AM.

Dans notre étude, l'abus émotionnel était associé à un RNL plus élevé dans l'analyse bivariée ainsi que dans l'analyse multivariée. Un des facteurs pouvant expliquer l'inflammation de bas grade serait dû au fait que la MI a été associée à la perte de contrôle sur l'alimentation et à la dépression (Rodgers et al., 2019). Bien que théoriquement l'anxiété et la dépression puissent expliquer l'inflammation de bas grade dans l'AM cela n'a pas été confirmé dans les études faites sur le sujet (Dalton et al., 2018). Cependant, la littérature médicale pointe vers un rôle de l'abus émotionnel comme facteur de risque d'inflammation. Par exemple, des modifications des taux de concentration de la CRP au long cours étaient plus élevés chez les femmes qui ont signalé une histoire personnelle d'abus émotionnel (Matthews et al., 2014). Le lien entre l'abus émotionnel et la psychopathologie de l'AM pourrait être lié au fait que les patients exposés à l'abus émotionnel peuvent développer une dysrégulation émotionnelle qui inhibe les émotions de colère et de dégoût dans le cadre des attitudes inadaptées (Rai et al., 2019). Dans une étude à modèle mixte utilisant une analyse de réseau, l'abus émotionnel pendant l'enfance a été identifié comme étant le nœud commun qui médie l'association entre chaque sous-type de MI et les principaux symptômes du TCA (Monteleone et al., 2022). La même étude a révélé que chez les patients atteints d'AM de type restrictif, la conscience intéroceptive était incluse dans le chemin le plus court entre l'abus émotionnel et la tendance à la minceur (Monteleone et al., 2022). De plus, les traumatismes émotionnels chez les patients avec TCA contribuent à l'augmentation de la production de cortisol lors d'une exposition à une épreuve de stress psychologique (Monteleone et al., 2021). Nous avons précédemment démontré que l'abus émotionnel pouvait influencer la sévérité clinique du TCA à travers l'AA (cf. partie 2.3). En conséquence, l'abus émotionnel pourrait être considéré comme étant un sous-type de MI qui détermine un écophénotype spécifique de patients maltraités avec AM caractérisé par une augmentation des perturbations de l'axe HHS, une activation immunitaire, une augmentation de la conscience intéroceptive, une

dysrégulation émotionnelle et une AA. Nous pouvons ainsi émettre l'hypothèse que l'abus émotionnel est un événement précurseur conduisant à une dysrégulation émotionnelle en tant que mécanisme d'adaptation. Cependant, la dysrégulation émotionnelle est un facteur de risque d'AA et d'augmentation de la conscience intéroceptive précipitée par un dérèglement de l'axe HHS conduisant finalement à des niveaux d'inflammation de bas grade plus élevés (Parylak et al., 2011 ; Pivarunas et al., 2015 ; Wiss et al., 2020).

Bien que la sous-échelle de négligence physique ait présenté une faible fiabilité dans notre étude, les études futures doivent se focaliser sur ce type de MI en tant que facteur influençant la variabilité du RNL. En effet, le RNL était plus élevé chez les patients avec négligence physique. Dans ce cadre, une étude a montré que l'institutionnalisation précoce interagit avec les événements stressants de la vie au début de l'adolescence pour prédire une IL-6 élevée à l'âge de 16 ans chez les personnes bénéficiant des soins institutionnels prolongés. Les résultats de cette étude suggèrent un effet de sensibilisation au stress à cause de la négligence physique au cours de l'enfance (Tang et al., 2020). Selon la théorie de sensibilisation au stress, la privation au cours des premières années de la vie augmente la réactivité au stress plus tardivement se manifestant par une inflammation de bas grade (La Rocque et al., 2014 ; Wade et al., 2019). Un bon niveau de preuve soutient l'hypothèse postulant que la négligence précoce influence le développement cérébral de l'enfant et/ou de l'adolescent et ralentit sa maturation (Herringa et al., 2013 ; Hostinar et al., 2012 ; McCrory et al., 2010 ; Sheridan et al., 2012). En conclusion, les patients avec AM et négligence physique peuvent être plus sensibles au stress psychologique à cause de modifications neurobiologiques en relation avec la négligence précoce ce qui entraînerait une réactivité accrue au stress se manifestant par une augmentation de l'inflammation de bas grade plus tardivement.

Plusieurs facteurs non inflammatoires peuvent également affecter le nombre de globules blancs et avoir un impact sur le RNL chez les patients avec AM. La transformation gélatineuse de la moelle osseuse à cause de la dénutrition, l'hémoconcentration due à la déplétion du volume plasmatique, la carence en vitamines, l'augmentation de la destruction périphérique des leucocytes, peuvent tous contribuer à la variabilité du RNL chez les sujets avec AM (Cleary et al., 2010 ; Lemille et al., 2021 ; Morawiecka-Pietrzak et al., 2021). Etant donné que la sévérité de la malnutrition affecterait à la fois le nombre de neutrophiles et de lymphocytes, l'utilisation du RNL pour étudier l'effet de la MI sur l'inflammation de bas grade pourrait aider à réduire ou à

éliminer l'effet confondant de la malnutrition. Ainsi, dans notre échantillon, le RNL n'était pas corrélé au BMI (indice de malnutrition) ni à l'urémie (indice d'hypovolémie), suggérant ainsi que la variabilité du RNL était davantage liée à l'état inflammatoire.

Certaines études précliniques et cliniques ont démontré que le RNL pourrait augmenter avec l'activation de l'axe HHS et l'hypercortisolémie (Ensminger et al., 2021 ; Dmitrašinić et al., 2016 ; Hickman DL, 2017). Notre étude a démontré que chez les patients atteints d'AM, un RNL plus élevé reflétait la présence d'un stress chronique possiblement en relation avec une MI. Par conséquent, un RNL plus élevé pourrait être un signe d'hyperactivation de l'axe HHS et d'hypercortisolémie. L'avantage du RNL par rapport à d'autres paramètres liés à l'activation de l'axe HHS réside dans le fait que le RNL est un paramètre sanguin de routine qui pourrait être facilement surveillé tout en restant à coût moindre, en particulier dans les cohortes à effectif large. De même, chez les patients avec AM ne présentant pas d'informations précises sur leurs antécédents de MI, le RNL pourrait être utilisé comme marqueur de suspicion et devrait conduire à des questions spécifiques lors de l'évaluation clinique et de la prise en charge du patient. D'un autre côté, nos résultats ajoutent à la littérature médicale liée à la présence d'un « écophénotype maltraité » caractérisé par des perturbations de l'axe HHS, le fait que cet écophénotype est également caractérisé par une inflammation de bas grade (Monteleone et al., 2018 b; Monteleone et al., 2021 ; Monteleone et al., 2022 ; Teicher & Samson 2013). Ces résultats sont également conformes à d'autres résultats suggérant que différents types de MI peuvent ne pas avoir le même effet contributif à la pathogenèse des TCA (Monteleone et al. 2019 a; Monteleone et al., 2021). D'autres études sont nécessaires pour mieux différencier l'effet du stress psychologique aigu et chronique sur le RNL ainsi que pour déterminer un seuil du RNL qui serait cliniquement utile pour suspecter la présence d'un stress chronique vécu éventuellement sous la forme d'une MI.

Sur le plan inflammatoire, les données de la littérature montrent que les sujets avec une histoire personnelle de MI présentent un état inflammatoire indépendamment d'autres facteurs de modulation (Brown et al., 2021). Les marqueurs de cette inflammation les plus concernés semblent être la CRP, l'IL-6 et la TNF- α (Brown et al., 2021; Hori et al., 2022 ; O'Shields et al., 2022). Nos données sur la relation entre le RNL et la MI chez les sujets avec AM semblent être concordantes avec ce qui est actuellement décrit dans la littérature sur le plan physiopathologique. En effet, les données cumulées de la littérature montrent que des

perturbations physiologiques au cours du vieillissement entraînent une réduction des lymphocytes ainsi qu'une augmentation des taux d'IL-6 et de CRP (Xu et al., 2022). De même, la baisse des lymphocytes et l'augmentation des interleukines et de la CRP est trouvée dans les états infectieux sévères (Akbari et al., 2020). Nous postulons que le stress chronique lié à la MI entraîne, chez les sujets avec AM, des perturbations au niveau du système immunitaire (telle qu'une élévation de l'IL-6), dont les répercussions se traduisent, en aval, par une diminution des lymphocytes et par conséquent une augmentation du RNL.

Notre étude a plusieurs limites. En premier, la sévérité des dimensions cliniques des TCA ainsi que la sévérité de la MI ont été auto-évaluées (par l'EDE-Q et le CTQ) ce qui pourrait constituer une source de biais. Par exemple, les participants présentant des dimensions cliniques plus sévères de l'AM peuvent être plus affectés cognitivement pour se rappeler des incidents de MI. Deuxièmement, les sous-groupes d'abus et de négligence physique comprenaient un nombre de sujets réduit ce qui diminue la possibilité de généraliser certains résultats à toutes les catégories de patients avec AM et histoire personnelle de MI. Troisièmement, le coefficient α de Cronbach pour la sous-échelle de négligence physique du CTQ montre que les réponses des participants n'étaient pas cohérentes dans l'ensemble de l'échantillon, ce qui réduit la fiabilité de cette mesure. Quatrièmement, bien que plusieurs facteurs de confusion soient pris en compte dans l'analyse multivariée, le RNL pourrait être affecté par de nombreux déterminants cliniques et biologiques de l'AM, de la malnutrition et de la MI. Par conséquent, certains facteurs de confusion pourraient ne pas avoir été inclus dans notre analyse.

2.7.4 Etude de la relation médiée par la suppression de poids entre la maltraitance infantile et la sévérité des dimensions cliniques des troubles du comportement alimentaire (cf. partie 2.5)

Cette étude est la première à étudier le rôle médiateur de la SP-PM dans la relation entre la MI et les TCA. Elle est aussi la première à proposer un seuil de SP-PM à utiliser comme marqueur de sévérité du TCA. Notre étude a montré que la SP-PM est un meilleur prédicteur de la sévérité du TCA que la SP tel qu'il est indiqué par la corrélation positive entre SP-PM et le score de l'EDE-Q ($p < 0.001$). De même, une valeur seuil de 14.99 kg (sensibilité = 64.6% et spécificité = 51.5%) pourrait être utilisée pour différencier les patients avec et sans TCA cliniquement sévère (un SP-PM supérieur à 14.99 indique la présence d'un TCA cliniquement

plus sévère). Enfin, la SP-PM avait un rôle médiateur dans l'association entre la sévérité de la MI et la sévérité clinique du TCA ($\beta = 0.025$; IC à 95% = 0.001-0.054), en particulier lorsque le sous-type de MI était l'abus sexuel ($\beta = 0.035$; IC à 95% = 0.002-0.084) après avoir contrôlé les facteurs pouvant jouer un rôle sur la variabilité du poids (âge, sexe, BMI, dépression et diagnostic TCA actuels). Ces résultats valident notre hypothèse initiale concernant la présence d'une spécificité clinique chez l'« écophénotype maltraité » atteints de TCA. Ainsi, les patients avec antécédents de MI plus sévère sont plus à risque de développer un TCA plus sévère, médié, entre autre, par un SP-PM plus élevé. Cette implication du SP-PM dans la médiation entre la sévérité de la MI et la sévérité clinique du TCA pourrait être en relation avec les changements neurobiologiques et comportementaux qui ont eu lieu après la MI.

La relation entre la MI, les valeurs élevées de SP-PM et le développement d'un TCA plus sévère pourrait avoir plusieurs explications telles que le développement d'une AA, la présence d'une dysrégulation émotionnelle plus importante, une perturbation plus importante de l'image du corps, un risque de dépression plus important ainsi qu'un état inflammatoire post-MI plus élevé.

L'AA a été décrite dans les TCA comme étant un facteur d'aggravation de leurs dimensions cliniques à cause d'un sentiment subjectif de perte de contrôle sur l'alimentation pouvant rendre la prise en charge classique des TCA plus difficile (Granero et al., 2018 ; Meule et al., 2014 ; Tran et al., 2020). De même, les patients souffrant d'AA ont fréquemment un sous-type de TCA caractérisé par des crises de boulimie/conduite de purge qui est en soi un médiateur entre la sévérité de l'AA et la sévérité clinique du TCA en question (Munguia et al., 2022 ; Tran et al., 2020). En général, les patients ayant des niveaux plus élevés d'AA ont également des variations de poids plus élevées que les patients ayant des niveaux d'AA plus faibles ce qui expliquerait la SP-PM plus élevée (Tran et al., 2020). Par conséquent, l'AA, le sentiment de perte de contrôle et les crises de boulimie faisant suite à une MI pourraient aboutir à une SP-PM plus élevée et par suite à une augmentation de la sévérité clinique du TCA. Finalement, nous avons démontré que les sujets avec AA rapportent plus fréquemment des antécédents de MI et manifestent un TCA plus sévère (cf. 2.3).

La réaction inflammatoire observée chez les patients avec histoire de MI pourrait aussi affecter la variabilité de la SP-PM. Une augmentation de l'inflammation a été décrite chez des patients atteints de TCA et d'antécédents de MI (cf. 2.4). Plus globalement, le stress chronique

dû à la MI peut laisser une marque inflammatoire (CRP et IL-6 plus élevés) (Carpenter et al., 2010 ; Danese et al., 2007). De même, il a été rapporté que les niveaux de l'hormone de libération de la corticotropine (CRH), de cortisol et de peptide YY sont augmentés dans l'AM et sont associés à une perte de poids plus importante (Connan et al., 2007 ; Lawson et al., 2011). Une dysregulation presque similaire de l'axe HHS a été décrite chez les sujets avec BN (Birketvedt et al., 2006). La relation entre la perturbation de l'axe HHS et le système immunitaire aboutissant à une inflammation de bas grade est claire quand il s'agit d'un stress aigu (Chen et al., 2017). Cependant, cette relation serait intéressante à élucider quand il s'agit d'un stress chronique tel que la MI chez des sujets ayant une problématique particulière tels que ceux souffrant de TCA. Nous postulons qu'un état inflammatoire accru chez les sujets avec histoire de MI pourrait expliquer la sévérité du TCA par des perturbations accompagnante au niveau de l'axe HHS, le tout se manifestant par une SP-PM plus élevée (Jessop et al., 2001). Finalement, un rôle de la leptine, une hormone anabolisante augmentée au cours de l'inflammation chronique pourrait expliquer la grande variabilité du poids et par conséquent la SP-PM, surtout que ce rôle pourrait être majoritairement joué au cours de la phase suivant la MI et prémorbide au TCA (La Cava A., 2017).

La dysrégulation émotionnelle est un facteur qui pourrait expliquer la relation entre la SP-PM et la sévérité clinique du TCA chez les sujets avec une histoire de MI. Il a été précédemment décrit que la MI est à l'origine d'une dysregulation émotionnelle conduisant à différents troubles mentaux y compris les TCA (Racine & Wildes 2015 ; Lavender et al., 2015). Cette dysregulation émotionnelle contribue directement aux symptômes principaux de l'AM et de la BN et est associée à des symptômes plus sévères (Racine & Wildes 2015 ; Lavender et al., 2015). La restriction alimentaire pourrait faciliter l'évitement des émotions négatives, tandis que les crises de boulimie et les conduites de purge semblent permettre de réduire l'expérimentation d'émotions négatives et pourrait survenir suite à des difficultés dans le contrôle des impulsions (Racine & Wildes 2013). De même, l'induction de restriction alimentaire pourrait servir de moyen subjectivement efficace pour réguler les émotions négatives et, par conséquent, les patients avec AM peuvent cliniquement manifester des symptômes de dysrégulation émotionnelle plus fréquemment quand leur BMI est plus élevé (Brockmeyer et al., 2012). Ainsi, la dysrégulation émotionnelle pourrait être plus active chez les patients avec un poids plus élevé

ce qui pourrait à son tour entraîner une perte de poids plus sévère et par conséquent des valeurs de SP-PM plus élevées.

Chez les sujets avec MI, l'insatisfaction corporelle ainsi que les symptômes dépressifs augmentent le risque de développement d'un TCA (Dunkley et al., 2010). D'autre part, l'insatisfaction corporelle pourrait être un facteur de risque de dépression avec une variabilité qui dépend du BMI (Carapeto et al., 2020). Ainsi, nous postulons que la MI pourrait perturber l'image du corps chez les adolescents. L'insatisfaction de l'image du corps en plus d'autres facteurs psychosociaux augmente le risque de dépression. Ce mécanisme serait en faveur de modifications importantes au niveau du poids menant à des TCA cliniquement plus sévères caractérisés par une SP-PM plus élevée.

Nous postulons que la présence d'une SP-PM élevée chez un sujet avec TCA devrait inciter à la recherche, en amont, de facteurs de risque de déclenchement et de sévérité du TCA dans le but de personnaliser la prise en charge. En effet, les patients avec un TCA, une SP-PM élevée et des antécédents de MI sont éligibles pour être considérés comme un « écophénotype maltraité » qui justifie une évaluation, une prise en charge et un suivi spécifique vu que cette sous-population pourrait présenter un pronostic plus sombre en raison d'une faible réponse attendue au traitement. Les patients avec une SP-PM élevée atteignent un poids inférieur au cours de leur TCA et certaines complications développées durant cette période de faible poids peuvent avoir des effets indésirables permanents même après la restauration du poids (Mehler & Brown, 2015). Les effets permanents de l'AM et de la malnutrition comprennent une croissance altérée, des déformations osseuses, une mauvaise dentition, une nécrose gastrique, des lésions hépatiques, ainsi qu'une atrophie cérébrale notamment au niveau de l'hippocampe et du cervelet ainsi que des modifications permanentes au niveau de la fonction des récepteurs neuronaux du cerveau (Levitsky & Strupp, 1995 ; Mehler & Brown, 2015 ; Monteleone et al., 2018 a). Ces modifications affectent de manière significative le développement neurologique et pourraient augmenter la sévérité des troubles neuropsychiatriques y compris la sévérité clinique des TCA (Galler et al., 2021). Ceci explique la présence d'une atrophie hippocampique fréquemment chez les sujets avec AM (Connan et al., 2006). Ainsi, les lésions neurologiques survenant au cours du TCA pourraient expliquer d'une part la sévérité des symptômes du TCA et d'autre part la résistance au traitement chez les patients avec une SP-PM élevée. De même, la malnutrition sévère pourrait également altérer les fonctions exécutives et les capacités visuo-spatiales,

éléments importants pour la prise en charge des patients avec TCA (Benau et al., 2014 ; Katzman et al., 2001 ; So et al., 2022). Par conséquent, une SP-PM élevée peut prédire un pronostic plus sombre malgré la reprise du poids. En accord avec cette hypothèse, la SP-PM n'était pas corrélée avec le BMI bien qu'elle soit corrélée avec la sévérité des symptômes cliniques du TCA. Cela signifie que deux patients avec le même BMI au moment de l'évaluation peuvent avoir des trajets différents avec la même modalité de prise en charge de leur TCA dépendamment de l'antécédent de MI et de sa sévérité se reflétant à travers la SP-PM. Ce fait pourrait mettre en question la validité du BMI au moment de l'évaluation comme seul facteur déterminant la sévérité de l'AM d'après la classification du DSM-5-TR (American Psychiatric Association, 2022).

Enfin, dans l'analyse de médiation, la SP-PM était un médiateur entre l'abus sexuel et la sévérité clinique du TCA. L'exposition à un abus sexuel dans l'enfance augmente le risque de développer des difficultés au niveau somatique, psychologique, interpersonnel et social (Cutajar et al., 2010 ; Maniglio R, 2009). Chez les victimes d'un abus sexuel, le risque de TCA est 2 à 3 fois plus élevé que dans la population générale et les TCA ont tendance à avoir un pronostic plus sombre et un poids plus bas (Chen et al., 2010 ; Madowitz et al., 2015). Cependant, l'abus sexuel a été également associé au surpoids et à l'obésité notamment dans la phase non active du TCA (Opydo-Szymaczek et al., 2018). Le risque plus élevé de surpoids dans la phase non active et le risque plus élevé de faible poids dans la phase active du TCA expliqueraient la tendance à avoir une SP-PM plus élevée. Finalement, il a été rapporté que les patients ayant des antécédents d'abus sexuel ont une mauvaise perception de leur image du corps. Cette image du corps serait caractérisée par plus de honte et d'insatisfaction corporelle ce qui contribuerait, une fois un TCA est développé, à l'aggravation de ces symptômes cliniques (Tice et al., 1989 ; Castellini et al., 2013).

Notre étude a plusieurs limites. Premièrement, certains questionnaires clés de l'étude ainsi que des chiffres de poids et de taille étaient auto-déclarés ce qui pourrait constituer une source de biais. Deuxièmement, dans l'analyse ROC, l'AUC calculée était relativement faible, ce qui rend le seuil de la SP-PM sélectionné moins fiable. Troisièmement, pour la négligence physique, le coefficient α de Cronbach était faible et cela aurait pu affecter les résultats de son association avec les variables principales de l'étude. Quatrièmement, l'analyse de médiation a révélé de faibles coefficients d'effets directs et indirects. Cependant, la présence d'un effet

médiateur, même faible, aide à mieux comprendre la relation entre MI et les TCA à travers la SP-PM. Cinquièmement, nos résultats ne sont pas spécifiques à un seul diagnostic ou sous-type de TCA ce qui n'aiderait pas à bien mettre l'accent sur l'importance de la SP-PM dans la pratique clinique courante. Cependant, nos données ouvrent le passage, dans les études futures, pour l'utilisation de la SP-PM dans différentes catégories nosographiques dans le but de tester son importance comme indicateur de sévérité clinique du TCA ainsi que comme médiateur de l'impact de la MI sur les dimensions cliniques des différentes formes de TCA.

2.7.5 Etude de l'effet de l'abus sexuel sur l'attention aux détails et la cohérence centrale perçus chez les patients avec anorexie mentale (cf. partie 2.6)

Il s'agit de la première étude, à notre connaissance, qui aborde le sujet du fonctionnement neuropsychologique chez les sujets avec AM et ayant des antécédents de MI en les comparant à des sujets avec AM sans antécédents de MI. Notre hypothèse était que les patients avec AM et antécédents de MI manifestent, en comparaison avec les patients avec AM sans antécédents de MI (et indépendamment des caractéristiques de l'AM, des comorbidités psychiatriques et de la présence d'une malnutrition) de moins bonnes performances cognitives globales et, en particulier, du fait des altérations de l'intégrité de la substance blanche liées à la MI, des difficultés au niveau de l'attention, de la flexibilité cognitive, de la cohérence centrale et de la prise de décision risquée. La découverte la plus importante de cette étude est que les patients ayant subi un abus sexuel durant l'enfance ont un manque perçu de cohérence centrale et une plus grande attention aux détails que les sujets avec AM sans antécédents de MI. Les autres fonctions neuropsychologiques testées n'étaient pas associées à la présence de MI dans notre échantillon.

Les études menées chez les sujets atteints d'AM ont mis en évidence la présence d'un style de traitement cognitif inefficace (Lang et al., 2014 ; Tchanturia et al., 2012). L'une des caractéristiques les plus étudiées de ce style de traitement cognitif inefficace est liée au manque de cohérence centrale défini comme étant l'incapacité à intégrer des éléments d'une ou de plusieurs informations dans des ensembles cohérents (Happé & Frith, 2006). Le concept de cohérence centrale émane de la psychologie de la forme (théorie de la Gestalt) et trouve sa raison d'être dans le fait que les structures cohérentes intégrées sont liées aux capacités de perception et

de traitement de l'information (Wagemans et al., 2012). En effet, le traitement cognitif d'un « tout » structuré pourrait être différent de la somme des traitements de ses parties de configuration sans toutefois être complètement indépendant de ce dernier (Turken et al., 2008). Des données cumulatives appuient le fait que les patients atteints de troubles mentaux graves tels que le trouble du spectre autistique et la schizophrénie ont un traitement de l'information caractérisé par une attention augmentée aux détails (Booth & Happé, 2010 ; Lanillos et al., 2020). Les études sur la cohérence centrale chez les sujets atteints d'AM confirment l'hypothèse que ces derniers présentent un style de traitement de l'information centré sur les détails (Harrison et al., 2011). D'après les données disponibles dans la littérature médicale, ce profil de manque de cohérence centrale chez les sujets avec AM semble être indépendant du poids et de l'état de dénutrition et ancré dans le phénotype du TCA à travers une prédisposition familiale (Lang et al., 2016 ; Lopez et al., 2009 ; Roberts et al., 2013). Le manque de cohérence centrale est l'une des principales causes de mauvaise réponse à des modalités de prise en charge essentielles dans l'AM telle que la thérapie de remédiation cognitive impliquant une mauvaise qualité de vie et des taux de morbidité et de mortalité élevés chez les patients avec AM (Brockmeyer et al., 2022 ; Keegan et al., 2022 ; Tchanturia et al., 2016 ; Zuchova et al., 2013).

Au niveau neurologique, il semble que les corrélats neuronaux en relation avec le manque de cohérence centrale chez les sujets avec AM ne se manifestent pas dans les phases précoces de la maladie (Leslie et al., 2021). Chez les sujets avec des lésions cérébrales, les longs faisceaux de substance blanche tel que les faisceaux longitudinaux supérieurs et inférieurs ont été considérés comme jouant un rôle important dans la cohérence centrale en tant que fonction cérébrale (Turken et al., 2008). La seule étude de neuroimagerie examinant l'effet de la MI sur les structures cérébrales des patients avec TCA en comparant ceux parmi eux ayant une histoire personnelle de MI à ceux n'ayant pas d'antécédents de MI a démontré qu'entre autre, le faisceau longitudinal supérieur gauche présentait des anomalies dans le groupe de patients avec MI (Monteleone et al., 2019 b). Les auteurs de cette étude ont considéré que cette anomalie pourrait expliquer le manque de cohérence centrale puisque, chez les sujets avec un trouble du spectre autistique ayant la même manifestation au niveau neuropsychologique, l'imagerie cérébrale montre des perturbations au niveau des faisceaux longs de la substance blanche (Belmonte et al., 2004). D'un autre côté, l'effet de la MI sur l'intégrité de la substance blanche chez les enfants a déjà été démontré notamment au niveau des faisceaux longitudinaux supérieurs et inférieurs

(Huang et al., 2012 ; Olson et al., 2020). En conséquence, il existe un niveau de preuve suffisant pour nous permettre de considérer qu'une certaine quantité et qualité de MI chez les sujets avec AM est associée à un manque de cohérence centrale à cause d'altérations de la connectivité de la substance blanche. Cette hypothèse confirme que les sujets avec AM et histoire de MI prédéterminent un « écophénotype maltraité » se manifestant par un TCA cliniquement plus sévère et plus difficile à traiter.

Dans notre étude, parmi tous les sous-types de MI, l'abus sexuel a été trouvé comme étant le seul sous-type de MI associé à un manque de cohérence centrale perçue, après avoir contrôlé les facteurs liés aux caractéristiques de l'AM, aux comorbidités psychiatriques et à la malnutrition. En effet, les patients avec AM peuvent fréquemment signaler avoir vécu une certaine forme d'abus sexuel. Les sujets ayant des antécédents positifs d'abus sexuel signalent plus fréquemment la présence d'une comorbidité psychiatrique, notamment la dépression, l'anxiété, des obsessions et des difficultés relationnelles (Carter et al., 2006). L'AM chez ces sujets est plus fréquemment du type AM-BP (Carter et al., 2006). En raison du fait que la MI et le TCA pourrait avoir une relation de dose-sévérité, nous pouvons spéculer que l'abus sexuel est plus spécifiquement associé à un manque de cohérence centrale perçue en raison du fait qu'il s'agit de l'une des formes les plus graves de MI qui est généralement associée à d'autres formes de maltraitance (Adams et al., 2018 ; Guillaume et al., 2016). De plus, l'abus sexuel pourrait être plus fréquemment accompagné d'un risque élevé de développer des comorbidités psychiatriques (telles que la dépression, les troubles de personnalité borderline, les troubles de l'usage de substances, etc.) qui peuvent affecter indirectement la fonction cognitive en général et la cohérence centrale en particulier (Shrivastava et al., 2017 ; Turner et al., 2017). Dans cette perspective, l'abus sexuel dans l'enfance a été lié à plusieurs autres déficits neuropsychologiques prédominant au niveau de l'attention, la mémoire, les fonctions exécutives et les compétences mathématiques et verbales à cause du stress environnemental vécu par les victimes et/ou des corrélats biologiques tels que des perturbations chroniques au niveau de l'axe HHS (Miragoli et al., 2019 ; Navalta et al., 2006 ; Trickett et al., 2011). D'un point de vue neuroanatomique, l'abus sexuel dans l'enfance semble être associé à des déficits structurels du circuit de récompense et du cortex genitosensoriel ainsi qu'à une hyperréactivité amygdalienne lors d'un rappel autobiographique triste alors que l'atteinte de l'intégrité de la substance blanche semble être plus associée à la négligence (Cassiers et al., 2018). Ces données, ajoutées au fait que le modèle 5 de

notre analyse multivariée (incluant la négligence physique) explique mieux la variabilité du DFLEX_{ACC}, nous incitent à considérer que l'abus sexuel paraît une condition nécessaire mais non suffisante au manque de cohérence centrale perçue. D'autres études sont nécessaires dans le but d'établir des liens plus clairs chronologiquement et qualitativement entre la survenue d'un abus sexuel, le développement d'une faible cohérence centrale, la survenue de comorbidités psychiatriques et le développement d'une AM.

Les patients avec AM et MI n'ont pas manifesté d'altérations au niveau de la prise de décision ou de l'attention par rapport aux patients sans antécédents de MI. Ceci n'est pas conforme à ce qui a déjà été démontré dans la littérature médicale concernant l'effet néfaste de la MI sur ces fonctions chez les enfants (Warmingham et al., 2021). En effet, il a été démontré que la MI pourrait mener à une prise de décision risquée par le biais de difficultés attentionnelles et d'un mauvais ajustement au risque (Miragoli et al., 2019). Cependant, dans notre échantillon, la différence n'était pas significative probablement en raison du fait que la différence entre les sujets avec MI et les sujets sans MI n'apparaîtrait que lorsque les patients avec AM et antécédents de MI sont comparés à un groupe témoins de sujets sains. A cet égard, nous pensons qu'il existe un effet plafond lié à l'impact de l'AM sur la prise de décision risquée qui empêche l'effet de la MI d'apparaître lorsque les deux groupes comparés incluent des patients atteints d'AM.

Dans notre étude, la flexibilité mentale et l'intelligence prémorbide ont présenté une tendance à être statistiquement différentes entre les deux groupes avec et sans MI. La littérature pointe vers un certain rôle de la MI dans la réduction des performances cognitives globales et la flexibilité cognitive en particulier (Masson et al., 2016). Il est de plus en plus compris que l'effet d'un traumatisme psychologique entraîne une rigidité au long cours. Suite à un événement traumatique, des pensées, des sentiments pénibles (y compris des sentiments de culpabilité et de honte) et des réponses physiologiques se produisent en particulier lorsque le sujet est exposé à un rappel de l'événement traumatique. Lorsque cela se produit, des tentatives de suppression et d'évitement de ces pensées et sentiments pourraient être utilisées favorisant la transition vers un ESPT (Norman et al., 2014). L'inflexibilité psychologique implique « la domination rigide des réactions psychologiques sur les valeurs et contingences choisies dans le but de guider l'action » (Bond et al., 2011). Ce construit relativement récent partage de nombreuses similitudes avec l'inflexibilité/rigidité cognitive mais serait plus étroitement lié au PT contribuant ainsi au

développement, au maintien et à l'exacerbation des problèmes psychologiques qui s'en suivent (Cherry et al., 2021 ; Levin et al., 2014). D'autre part, il a été démontré que des difficultés au niveau de la flexibilité cognitive sont liées à des perturbations au niveau de certaines structures neuronales pouvant affecter globalement l'intelligence individuelle (Ferguson et al., 2017). Ces données ainsi que nos résultats montrant une tendance vers une différence significative justifient des études futures sur la relation entre la MI, la flexibilité cognitive, l'intelligence globale et l'AM.

Dans les études futures, il serait important de contrôler certains facteurs importants tels que l'état de rémission. La présence d'un certain niveau de rémission au moment de l'évaluation peut jouer un rôle important dans les résultats des tests neuropsychologiques des patients avec AM (Broomfield et al., 2021 ; Seidel et al., 2021). Dans notre étude, la rémission partielle/totale était en faveur d'une meilleure cohérence centrale perçue. Ceci prouve que la cohérence centrale défaillante est un état et non un trait de l'AM à l'encontre de ce qui a déjà été considéré dans la littérature (Lang et al., 2016 ; Lopez et al., 2009 ; Roberts et al., 2013). En même temps, la corrélation négative statistiquement significative entre le BMI minimal et le manque de cohérence centrale rend probable le fait que les modifications neurobiologiques survenant à un faible poids et affectant les régions cérébrales responsables de l'attention aux détails soient irréversibles. Nous spéculons que durant la phase active de l'AM, des facteurs tels qu'une activation de l'inflammation de bas grade, la dénutrition et le profil neuro-hormonal du patient peuvent contribuer à modifier la perception de cohérence centrale. Ces modifications semblent être partiellement réversibles après la rémission partielle/totale de l'AM.

Notre étude comporte certaines limites. Premièrement, il s'agit d'une étude rétrospective présentant le risque d'un biais de commémoration en restituant les informations liées à la période de l'enfance/adolescence. Deuxièmement, certaines catégories de patients avaient un faible effectif ce qui nous empêche d'en tirer des conclusions importantes et généralisables. Troisièmement, notre étude s'est concentrée sur la population de sujets avec AM alors que les difficultés au niveau neurocognitif en relation avec le PT en général et la MI en particulier peuvent se manifester aussi bien dans la BN que dans l'HB. La tendance vers une différence statistiquement significative dans l'analyse bivariée entre le $DFlex_{ACC}$ et le sous-type d'AM le démontre. Ainsi, des études futures évaluant l'effet de la MI sur les tests neuropsychologiques des sujets avec toutes les formes de TCA s'avèrent nécessaires.

2.7.6 Conclusion

Ce travail de recherche comprend plusieurs études qui ont démontré que l'impact du PT en général et de la MI en particulier sur les patients avec TCA marque leur présentation clinique, leur profil neurocognitif et leurs paramètres biologiques. Ces résultats sont en faveur de l'hypothèse qui postule que la MI est à l'origine d'un « écophénotype maltraité » chez les sujets avec TCA déterminant une catégorie de patients ayant des formes plus sévères et difficiles à traiter du trouble. Dans l'ensemble, nous pouvons postuler que le PT en général et la MI en particulier constituent une période de stress psychologique chronique qui pourrait aboutir à des perturbations au niveau de l'appétit, de l'alimentation, de l'image du corps, de la confiance en soi, etc. le tout favorisant éventuellement le développement d'un TCA. Ce TCA sera marqué par une recherche de récompense plus importante par l'alimentation, une inflammation de bas grade plus élevée, une variabilité du poids plus ample et un manque de cohérence centrale dans le traitement des informations.

De ce fait, nous proposons les recommandations suivantes :

- 1- Dépister systématiquement en pratique clinique la présence d'un PT et/ou d'une MI dans le domaine des TCA.
- 2- Dépister des formes « cachées » de la MI telles que la négligence vu son implication dans la détermination de la sévérité clinique du TCA et de sa réponse thérapeutique.
- 3- Considérer, dans les prochaines classifications des TCA, la présence d'un PT en général et d'une MI en particulier comme étant un sous-type de TCA s'accompagnant de symptômes cliniques plus sévères et plus difficiles à traiter.
- 4- Considérer, dans le cadre de la recherche future, de mieux situer des indicateurs de sévérité et de réponse thérapeutique tels que la SP-PM parmi les outils d'évaluation disponibles.
- 5- Considérer, dans le cadre de la recherche future, de mieux comprendre le rôle du RNL comme marqueur d'inflammation de bas grade lié au PT en général et à la MI en particulier chez les sujets avec TCA.
- 6- Considérer, dans le cadre de la recherche future, de faire le lien entre les sujets avec AA et la notion de PT en général et de MI en particulier. Il serait aussi intéressant de tester si

la présence de PT (et/ou de MI) est véritablement en faveur d'une AA. De même, il serait intéressant de tester si le traitement des addictions en général réussirait chez certains sujets avec TCA et AA.

- 7- Considérer de proposer régulièrement des thérapies actuellement validées chez les sujets avec PT (telle que la thérapie *Eye Movement Desensitization and Reprocessing* EMDR, la thérapie d'exposition, la thérapie cognitivo-comportementale focalisée sur le traumatisme) chez les sujets avec TCA et histoire de PT (Keeshin et al., 2020; McLean et al., 2022; Scharder & Ross, 2021 ; Watkins et al., 2018).
- 8- Considérer, dans le cadre de la recherche sur les modalités thérapeutiques des sujets avec TCA, des modalités thérapeutiques ayant prouvé leur efficacité dans le traitement des symptômes d'ESPT (telle que la thérapie de reconsolidation) (Brunet et al., 2018).
- 9- Considérer dans la recherche et dans la pratique clinique, chez les sujets avec TCA et histoire de MI, des thérapeutiques qui prennent en considération les capacités cognitives des patients, notamment leur manque de cohérence centrale, telle que la thérapie de remédiation cognitive (Figure 15).

Ces recommandations attendent toujours les résultats de l'étude expérimentale (étude ATAC) qui vise à comparer un groupe de sujets avec AM et histoire de PT à un groupe de sujets avec AM et sans histoire de PT. Des données complémentaires sur la VRC, les fonctions exécutives, le métabolisme du tryptophane et des neurokinines, avant, au cours et après une épreuve de stress psychologique sont attendues.

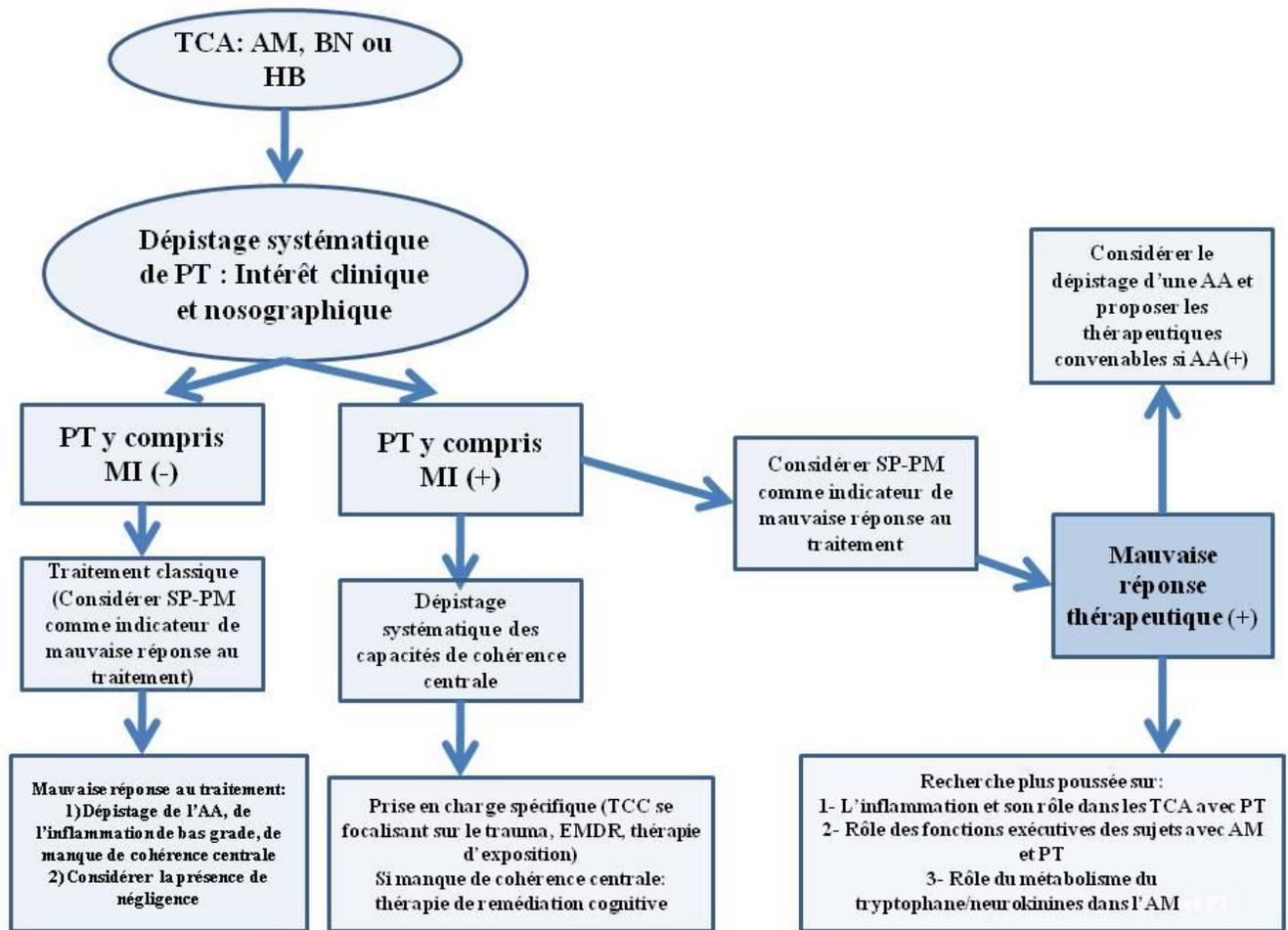


Figure 15 : Arbre décisionnel récapitulant l'intérêt pratique de l'ensemble des résultats des études menées sur les cohortes de patients avec TCA.

Références:

1. Adams, J., Mrug, S., & Knight, D. C. (2018). Characteristics of child physical and sexual abuse as predictors of psychopathology. *Child abuse & neglect*, *86*, 167–177. <https://doi.org/10.1016/j.chiabu.2018.09.019>
2. Akbari, H., Tabrizi, R., Lankarani, K. B., Aria, H., Vakili, S., Asadian, F., Noroozi, S., Keshavarz, P., & Faramarz, S. (2020). The role of cytokine profile and lymphocyte subsets in the severity of coronavirus disease 2019 (COVID-19): A systematic review and meta-analysis. *Life sciences*, *258*, 118167. <https://doi.org/10.1016/j.lfs.2020.118167>
3. Allen, K. L., Byrne, S. M., Hii, H., van Eekelen, A., Mattes, E., & Foster, J. K. (2013). Neurocognitive functioning in adolescents with eating disorders: a population-based study. *Cognitive neuropsychiatry*, *18*(5), 355–375. <https://doi.org/10.1080/13546805.2012.698592>
4. Alvarez, M. J., Roura, P., Osés, A., Foguet, Q., Solà, J., & Arrufat, F. X. (2011). Prevalence and clinical impact of childhood trauma in patients with severe mental disorders. *The Journal of nervous and mental disease*, *199*(3), 156–161. <https://doi.org/10.1097/NMD.0b013e31820c751c>
5. American Psychiatric Association. (2013). *Diagnostic and Statistical Manual of Mental Disorders, 5th Edition: DSM-5* (5th ed.). American Psychiatric Publishing.
6. American Psychiatric Association. (2022). *Diagnostic and Statistical Manual of Mental Disorders, Text Revision Dsm-5-tr* (5th ed.). Amer Psychiatric Pub Inc.
7. Anda, R. F., Felitti, V. J., Bremner, J. D., Walker, J. D., Whitfield, C., Perry, B. D., Dube, S. R., & Giles, W. H. (2006). The enduring effects of abuse and related adverse experiences in childhood. A convergence of evidence from neurobiology and epidemiology. *European archives of psychiatry and clinical neuroscience*, *256*(3), 174–186. <https://doi.org/10.1007/s00406-005-0624-4>
8. Anderson, K. P., LaPorte, D. J., Brandt, H., & Crawford, S. (1997). Sexual abuse and bulimia: response to inpatient treatment and preliminary outcome. *Journal of psychiatric research*, *31*(6), 621–633. [https://doi.org/10.1016/s0022-3956\(97\)00026-5](https://doi.org/10.1016/s0022-3956(97)00026-5)
9. Andersen, S. T., Linkhorst, T., Gildberg, F. A., & Sjögren, M. (2021). Why Do Women with Eating Disorders Decline Treatment? A Qualitative Study of Barriers to Specialized Eating Disorder Treatment. *Nutrients*, *13*(11), 4033. <https://doi.org/10.3390/nu13114033>
10. Andrews B. (1997). Bodily shame in relation to abuse in childhood and bulimia: a preliminary investigation. *The British journal of clinical psychology*, *36*(1), 41–49. <https://doi.org/10.1111/j.2044-8260.1997.tb01229.x>
11. Antontseva, E., Bondar, N., Reshetnikov, V., & Merkulova, T. (2020). The Effects of Chronic Stress on Brain Myelination in Humans and in Various Rodent Models. *Neuroscience*, *441*, 226–238. <https://doi.org/10.1016/j.neuroscience.2020.06.013>
12. Arain, M., Haque, M., Johal, L., Mathur, P., Nel, W., Rais, A., Sandhu, R., & Sharma, S. (2013). Maturation of the adolescent brain. *Neuropsychiatric disease and treatment*, *9*, 449–461. <https://doi.org/10.2147/NDT.S39776>

13. Arcelus, J., Mitchell, A. J., Wales, J., & Nielsen, S. (2011). Mortality rates in patients with anorexia nervosa and other eating disorders. A meta-analysis of 36 studies. *Archives of general psychiatry*, 68(7), 724–731. <https://doi.org/10.1001/archgenpsychiatry.2011.74>
14. Avcil S. (2018). Evaluation of the neutrophil/lymphocyte ratio, platelet/lymphocyte ratio, and mean platelet volume as inflammatory markers in children with attention-deficit hyperactivity disorder. *Psychiatry and clinical neurosciences*, 72(7), 522–530. <https://doi.org/10.1111/pcn.12659>
15. Backholm, K., Isomaa, R., & Birgegård, A. (2013). The prevalence and impact of trauma history in eating disorder patients. *European journal of psychotraumatology*, 4, 10.3402/ejpt.v4i0.22482. <https://doi.org/10.3402/ejpt.v4i0.22482>
16. Bam, M., Yang, X., Zhou, J., Ginsberg, J. P., Leyden, Q., Nagarkatti, P. S., & Nagarkatti, M. (2016). Evidence for Epigenetic Regulation of Pro-Inflammatory Cytokines, Interleukin-12 and Interferon Gamma, in Peripheral Blood Mononuclear Cells from PTSD Patients. *Journal of neuroimmune pharmacology : the official journal of the Society on NeuroImmune Pharmacology*, 11(1), 168–181. <https://doi.org/10.1007/s11481-015-9643-8>
17. Barker, T., Fulde, G., Moulton, B., Nadauld, L. D., & Rhodes, T. (2020). An elevated neutrophil-to-lymphocyte ratio associates with weight loss and cachexia in cancer. *Scientific reports*, 10(1), 7535. <https://doi.org/10.1038/s41598-020-64282-z>
18. Bechara, A., Damasio, A. R., Damasio, H., & Anderson, S. W. (1994). Insensitivity to future consequences following damage to human prefrontal cortex. *Cognition*, 50(1-3), 7–15. [https://doi.org/10.1016/0010-0277\(94\)90018-3](https://doi.org/10.1016/0010-0277(94)90018-3)
19. Becker, D. F., & Grilo, C. M. (2011). Childhood maltreatment in women with binge-eating disorder: associations with psychiatric comorbidity, psychological functioning, and eating pathology. *Eating and weight disorders : EWD*, 16(2), e113–e120. <https://doi.org/10.1007/BF03325316>
20. Belmonte, M. K., Allen, G., Beckel-Mitchener, A., Boulanger, L. M., Carper, R. A., & Webb, S. J. (2004). Autism and abnormal development of brain connectivity. *The Journal of neuroscience : the official journal of the Society for Neuroscience*, 24(42), 9228–9231. <https://doi.org/10.1523/JNEUROSCI.3340-04.2004>
21. Benau, E. M., Orloff, N. C., Janke, E. A., Serpell, L., & Timko, C. A. (2014). A systematic review of the effects of experimental fasting on cognition. *Appetite*, 77, 52–61. <https://doi.org/10.1016/j.appet.2014.02.014>
22. Ben-Tovim, D. I., Walker, K., Gilchrist, P., Freeman, R., Kalucy, R., & Esterman, A. (2001). Outcome in patients with eating disorders: a 5-year study. *Lancet (London, England)*, 357(9264), 1254–1257. [https://doi.org/10.1016/S0140-6736\(00\)04406-8](https://doi.org/10.1016/S0140-6736(00)04406-8)
23. Berens, A. E., Jensen, S., & Nelson, C. A., 3rd (2017). Biological embedding of childhood adversity: from physiological mechanisms to clinical implications. *BMC medicine*, 15(1), 135. <https://doi.org/10.1186/s12916-017-0895-4>
24. Berner, L. A., Shaw, J. A., Witt, A. A., & Lowe, M. R. (2013). The relation of weight suppression and body mass index to symptomatology and treatment response in anorexia nervosa. *Journal of abnormal psychology*, 122(3), 694–708. <https://doi.org/10.1037/a0033930>

25. Bernstein, D.P. & Fink, L. (1998). *Childhood trauma questionnaire: A retrospective self-report*. The Psychological Corporation.
26. Bernstein, D. P., Ahluvalia, T., Pogge, D., & Handelsman, L. (1997). Validity of the Childhood Trauma Questionnaire in an adolescent psychiatric population. *Journal of the American Academy of Child and Adolescent Psychiatry*, 36(3), 340–348. <https://doi.org/10.1097/00004583-199703000-00012>
27. Berthoud, H. R., & Morrison, C. (2008). The brain, appetite, and obesity. *Annual review of psychology*, 59, 55–92. <https://doi.org/10.1146/annurev.psych.59.103006.093551>
28. Berthoz, S., Maria, A. S., Ringuenet, D., Bourdier, L., Nicolas, I., Blanchet, C., Foulon, C., Lavoisy, G., Godart, N., & Barry, C. (2022). Cognitive flexibility and attention to detail in adolescents and adults with severe forms of anorexia nervosa. *European eating disorders review : the journal of the Eating Disorders Association*, 30(3), 289–297. <https://doi.org/10.1002/erv.2883>
29. Bertone-Johnson, E. R., Whitcomb, B. W., Missmer, S. A., Karlson, E. W., & Rich-Edwards, J. W. (2012). Inflammation and early-life abuse in women. *American journal of preventive medicine*, 43(6), 611–620. <https://doi.org/10.1016/j.amepre.2012.08.014>
30. Beyer, F., García-García, I., Heinrich, M., Schroeter, M. L., Sacher, J., Luck, T., Riedel-Heller, S. G., Stumvoll, M., Villringer, A., & Witte, A. V. (2019). Neuroanatomical correlates of food addiction symptoms and body mass index in the general population. *Human brain mapping*, 40(9), 2747–2758. <https://doi.org/10.1002/hbm.24557>
31. Booth, R., & Happé, F. (2010). "Hunting with a knife and ... fork": examining central coherence in autism, attention deficit/hyperactivity disorder, and typical development with a linguistic task. *Journal of experimental child psychology*, 107(4), 377–393. <https://doi.org/10.1016/j.jecp.2010.06.003>
32. Bottera, A. R., Mancuso, C. J., Kambanis, P. E., & De Young, K. P. (2021). Examining heart rate variability as an indicator of top-down inhibitory control over emotions and eating behaviors among individuals with and without binge eating. *Appetite*, 159, 105071. <https://doi.org/10.1016/j.appet.2020.105071>
33. Bou Khalil, R., Sleilaty, G., Richa, S., Seneque, M., Iceta, S., Rodgers, R., Alacreu-Crespo, A., Maimoun, L., Lefebvre, P., Renard, E., Courtet, P., & Guillaume, S. (2020). The Impact of Retrospective Childhood Maltreatment on Eating Disorders as Mediated by Food Addiction: A Cross-Sectional Study. *Nutrients*, 12(10), 2969. <https://doi.org/10.3390/nu12102969>
34. Bourque, P., & Beaudette, D. (1982). Étude psychométrique du questionnaire de dépression de Beck auprès d'un échantillon d'étudiants universitaires francophones. *Canadian Journal of Behavioural Science/Revue Canadienne Des Sciences Du Comportement*, 14(3), 211–218. <https://doi.org/10.1037/h0081254>
35. Bremner, D., Vermetten, E., & Kelley, M. E. (2007). Cortisol, dehydroepiandrosterone, and estradiol measured over 24 hours in women with childhood sexual abuse-related posttraumatic stress disorder. *The Journal of nervous and mental disease*, 195(11), 919–927. <https://doi.org/10.1097/NMD.0b013e3181594ca0>
36. Bremner, J. D., & Wittbrodt, M. T. (2020). Stress, the brain, and trauma spectrum disorders. *International review of neurobiology*, 152, 1–22. <https://doi.org/10.1016/bs.irn.2020.01.004>

37. Brewerton T. D. (2007). Eating disorders, trauma, and comorbidity: focus on PTSD. *Eating disorders*, 15(4), 285–304. <https://doi.org/10.1080/10640260701454311>
38. Brewerton T. D. (2017). Food addiction as a proxy for eating disorder and obesity severity, trauma history, PTSD symptoms, and comorbidity. *Eating and weight disorders : EWD*, 22(2), 241–247. <https://doi.org/10.1007/s40519-016-0355-8>
39. Brewerton, T. D., Rance, S. J., Dansky, B. S., O'Neil, P. M., & Kilpatrick, D. G. (2014). A comparison of women with child-adolescent versus adult onset binge eating: results from the National Women's Study. *The International journal of eating disorders*, 47(7), 836–843. <https://doi.org/10.1002/eat.22309>
40. Briere, J., & Scott, C. (2007). Assessment of trauma symptoms in eating-disordered populations. *Eating disorders*, 15(4), 347–358. <https://doi.org/10.1080/10640260701454360>
41. Brockmeyer, T., Febry, H., Leiteritz-Rausch, A., Wünsch-Leiteritz, W., Leiteritz, A., & Friederich, H. C. (2022). Cognitive flexibility, central coherence, and quality of life in anorexia nervosa. *Journal of eating disorders*, 10(1), 22. <https://doi.org/10.1186/s40337-022-00547-4>
42. Brockmeyer, T., Holtforth, M. G., Bents, H., Kämmerer, A., Herzog, W., & Friederich, H. C. (2012). Starvation and emotion regulation in anorexia nervosa. *Comprehensive psychiatry*, 53(5), 496–501. <https://doi.org/10.1016/j.comppsy.2011.09.003>
43. Brooks, J. O., & Hoblyn, J. C. (2007). Neurocognitive costs and benefits of psychotropic medications in older adults. *Journal of geriatric psychiatry and neurology*, 20(4), 199–214. <https://doi.org/10.1177/0891988707308803>
44. Broomfield, C., Stedal, K., & Touyz, S. (2021). The Neuropsychological Profile of Severe and Enduring Anorexia Nervosa: A Systematic Review. *Frontiers in psychology*, 12, 708536. <https://doi.org/10.3389/fpsyg.2021.708536>
45. Brown, M., Worrell, C., & Pariante, C. M. (2021). Inflammation and early life stress: An updated review of childhood trauma and inflammatory markers in adulthood. *Pharmacology, biochemistry, and behavior*, 211, 173291. <https://doi.org/10.1016/j.pbb.2021.173291>
46. Brunault, P., Ballon, N., Gaillard, P., Réveillère, C., & Courtois, R. (2014). Validation of the French version of the yale food addiction scale: an examination of its factor structure, reliability, and construct validity in a nonclinical sample. *Canadian journal of psychiatry. Revue canadienne de psychiatrie*, 59(5), 276–284. <https://doi.org/10.1177/070674371405900507>
47. Brunet, A., Saumier, D., Liu, A., Streiner, D. L., Tremblay, J., & Pitman, R. K. (2018). Reduction of PTSD Symptoms With Pre-Reactivation Propranolol Therapy: A Randomized Controlled Trial. *The American journal of psychiatry*, 175(5), 427–433. <https://doi.org/10.1176/appi.ajp.2017.17050481>
48. Bublitz, M. H., Freeburg, T., Sharp, M., Salameh, M., & Bourjeily, G. (2022). Childhood adversity, prenatal depression, and maternal inflammation across pregnancy. *Obstetric medicine*, 15(1), 25–30. <https://doi.org/10.1177/1753495X211011910>
49. Burns, E. E., Fischer, S., Jackson, J. L., & Harding, H. G. (2012). Deficits in emotion regulation mediate the relationship between childhood abuse and later eating disorder

- symptoms. *Child abuse & neglect*, 36(1), 32–39. <https://doi.org/10.1016/j.chiabu.2011.08.005>
50. Butryn, M. L., Lowe, M. R., Safer, D. L., & Agras, W. S. (2006). Weight suppression is a robust predictor of outcome in the cognitive-behavioral treatment of bulimia nervosa. *Journal of abnormal psychology*, 115(1), 62–67. <https://doi.org/10.1037/0021-843X.115.1.62>
51. Carlson, L., Steward, T., Agüera, Z., Mestre-Bach, G., Magaña, P., Granero, R., Jiménez-Murcia, S., Claes, L., Gearhardt, A. N., Menchón, J. M., & Fernández-Aranda, F. (2018). Associations of food addiction and nonsuicidal self-injury among women with an eating disorder: A common strategy for regulating emotions?. *European eating disorders review : the journal of the Eating Disorders Association*, 26(6), 629–637. <https://doi.org/10.1002/erv.2646>
52. Caregario, L., Di Pascoli, L., Favaro, A., Nardi, M., & Santonastaso, P. (2005). Sodium depletion and hemoconcentration: overlooked complications in patients with anorexia nervosa?. *Nutrition (Burbank, Los Angeles County, Calif.)*, 21(4), 438–445. <https://doi.org/10.1016/j.nut.2004.08.022>
53. Caroleo, M., Carbone, E. A., Greco, M., Corigliano, D. M., Arcidiacono, B., Fazia, G., Rania, M., Aloï, M., Gallelli, L., Segura-Garcia, C., Foti, D. P., & Brunetti, A. (2019). Brain-Behavior-Immune Interaction: Serum Cytokines and Growth Factors in Patients with Eating Disorders at Extremes of the Body Mass Index (BMI) Spectrum. *Nutrients*, 11(9), 1995. <https://doi.org/10.3390/nu11091995>
54. Carpenter, L. L., Carvalho, J. P., Tyrka, A. R., Wier, L. M., Mello, A. F., Mello, M. F., Anderson, G. M., Wilkinson, C. W., & Price, L. H. (2007). Decreased adrenocorticotropic hormone and cortisol responses to stress in healthy adults reporting significant childhood maltreatment. *Biological psychiatry*, 62(10), 1080–1087. <https://doi.org/10.1016/j.biopsych.2007.05.002>
55. Carpenter, L. L., Gawuga, C. E., Tyrka, A. R., Lee, J. K., Anderson, G. M., & Price, L. H. (2010). Association between plasma IL-6 response to acute stress and early-life adversity in healthy adults. *Neuropsychopharmacology : official publication of the American College of Neuropsychopharmacology*, 35(13), 2617–2623. <https://doi.org/10.1038/npp.2010.159>
56. Carter, J. C., Bewell, C., Blackmore, E., & Woodside, D. B. (2006). The impact of childhood sexual abuse in anorexia nervosa. *Child abuse & neglect*, 30(3), 257–269. <https://doi.org/10.1016/j.chiabu.2005.09.004>
57. Carter, F. A., Boden, J. M., Jordan, J., McIntosh, V. V., Bulik, C. M., & Joyce, P. R. (2015). Weight suppression predicts total weight gain and rate of weight gain in outpatients with anorexia nervosa. *The International journal of eating disorders*, 48(7), 912–918. <https://doi.org/10.1002/eat.22425>
58. Caslini, M., Bartoli, F., Crocamo, C., Dakanalis, A., Clerici, M., & Carrà, G. (2016). Disentangling the Association Between Child Abuse and Eating Disorders: A Systematic Review and Meta-Analysis. *Psychosomatic medicine*, 78(1), 79–90. <https://doi.org/10.1097/PSY.0000000000000233>
59. Casper, R. C., & Lyubomirsky, S. (1997). Individual psychopathology relative to reports of unwanted sexual experiences as predictor of a bulimic eating pattern. *The International*

- journal of eating disorders*, 21(3), 229–236. [https://doi.org/10.1002/\(sici\)1098-108x\(199704\)21:3<229::aid-eat3>3.0.co;2-m](https://doi.org/10.1002/(sici)1098-108x(199704)21:3<229::aid-eat3>3.0.co;2-m)
60. Cassiers, L., Sabbe, B., Schmaal, L., Veltman, D. J., Penninx, B., & Van Den Eede, F. (2018). Structural and Functional Brain Abnormalities Associated With Exposure to Different Childhood Trauma Subtypes: A Systematic Review of Neuroimaging Findings. *Frontiers in psychiatry*, 9, 329. <https://doi.org/10.3389/fpsy.2018.00329>
61. Castellini, G., Lo Sauro, C., Lelli, L., Godini, L., Vignozzi, L., Rellini, A. H., Faravelli, C., Maggi, M., & Ricca, V. (2013). Childhood sexual abuse moderates the relationship between sexual functioning and eating disorder psychopathology in anorexia nervosa and bulimia nervosa: a 1-year follow-up study. *The journal of sexual medicine*, 10(9), 2190–2200. <https://doi.org/10.1111/jsm.12232>
62. Chen, X., Gianferante, D., Hanlin, L., Fiksdal, A., Breines, J. G., Thoma, M. V., & Rohleder, N. (2017). HPA-axis and inflammatory reactivity to acute stress is related with basal HPA-axis activity. *Psychoneuroendocrinology*, 78, 168–176. <https://doi.org/10.1016/j.psyneuen.2017.01.035>
63. Chen, L. P., Murad, M. H., Paras, M. L., Colbenson, K. M., Sattler, A. L., Goranson, E. N., Elamin, M. B., Seime, R. J., Shinozaki, G., Prokop, L. J., & Zirakzadeh, A. (2010). Sexual abuse and lifetime diagnosis of psychiatric disorders: systematic review and meta-analysis. *Mayo Clinic proceedings*, 85(7), 618–629. <https://doi.org/10.4065/mcp.2009.0583>
64. Cherry, K. M., Hoeven, E. V., Patterson, T. S., & Lumley, M. N. (2021). Defining and measuring "psychological flexibility": A narrative scoping review of diverse flexibility and rigidity constructs and perspectives. *Clinical psychology review*, 84, 101973. Advance online publication. <https://doi.org/10.1016/j.cpr.2021.101973>
65. Choi, J. Y., Choi, Y. M., Gim, M. S., Park, J. H., & Park, S. H. (2014). The effects of childhood abuse on symptom complexity in a clinical sample: mediating effects of emotion regulation difficulties. *Child abuse & neglect*, 38(8), 1313–1319. <https://doi.org/10.1016/j.chiabu.2014.04.016>
66. Cleary, B. S., Gaudiani, J. L., & Mehler, P. S. (2010). Interpreting the complete blood count in anorexia nervosa. *Eating disorders*, 18(2), 132–139. <https://doi.org/10.1080/10640260903585540>
67. Coelho, R., Viola, T. W., Walss-Bass, C., Brietzke, E., & Grassi-Oliveira, R. (2014). Childhood maltreatment and inflammatory markers: a systematic review. *Acta psychiatrica Scandinavica*, 129(3), 180–192. <https://doi.org/10.1111/acps.12217>
68. Collins, B., Fischer, S., Stojek, M., & Becker, K. (2014). The relationship of thought suppression and recent rape to disordered eating in emerging adulthood. *Journal of adolescence*, 37(2), 113–121. <https://doi.org/10.1016/j.adolescence.2013.11.002>
69. Connan, F., Murphy, F., Connor, S. E., Rich, P., Murphy, T., Bara-Carill, N., Landau, S., Krljes, S., Ng, V., Williams, S., Morris, R. G., Campbell, I. C., & Treasure, J. (2006). Hippocampal volume and cognitive function in anorexia nervosa. *Psychiatry research*, 146(2), 117–125. <https://doi.org/10.1016/j.pscychresns.2005.10.006>
70. Connan, F., Troop, N., Landau, S., Campbell, I. C., & Treasure, J. (2007). Poor social comparison and the tendency to submissive behavior in anorexia nervosa. *The International journal of eating disorders*, 40(8), 733–739. <https://doi.org/10.1002/eat.20427>

71. Coffino, J. A., Grilo, C. M., & Udo, T. (2020). Childhood food neglect and adverse experiences associated with DSM-5 eating disorders in U.S. National Sample. *Journal of psychiatric research*, 127, 75–79. <https://doi.org/10.1016/j.jpsychires.2020.05.011>
72. Corstorphine, E., Waller, G., Lawson, R., & Ganis, C. (2007). Trauma and multi-impulsivity in the eating disorders. *Eating behaviors*, 8(1), 23–30. <https://doi.org/10.1016/j.eatbeh.2004.08.009>
73. Ciquillion-Doulet, S., Divac, S., Dardennes, R., & Guelfi, J. D. (1995). Le eating disorder inventory (EDI). *Psychopathologie quantitative*. Paris: Masson, 249-260.
74. Crowe, S. F., & Stranks, E. K. (2018). The Residual Medium and Long-term Cognitive Effects of Benzodiazepine Use: An Updated Meta-analysis. *Archives of clinical neuropsychology : the official journal of the National Academy of Neuropsychologists*, 33(7), 901–911. <https://doi.org/10.1093/arclin/acx120>
75. Cutajar, M. C., Mullen, P. E., Ogloff, J. R., Thomas, S. D., Wells, D. L., & Spataro, J. (2010). Psychopathology in a large cohort of sexually abused children followed up to 43 years. *Child abuse & neglect*, 34(11), 813–822. <https://doi.org/10.1016/j.chiabu.2010.04.004>
76. Dalton, B., Bartholdy, S., Robinson, L., Solmi, M., Ibrahim, M., Breen, G., Schmidt, U., & Himmerich, H. (2018). A meta-analysis of cytokine concentrations in eating disorders. *Journal of psychiatric research*, 103, 252–264. <https://doi.org/10.1016/j.jpsychires.2018.06.002>
77. Dan-Glauser, E. S., & Scherer, K. R. (2013). The Difficulties in Emotion Regulation Scale (DERS). *Swiss Journal of Psychology*, 72(1), 5–11. <https://doi.org/10.1024/1421-0185/a000093>
78. Danese, A., Pariante, C. M., Caspi, A., Taylor, A., & Poulton, R. (2007). Childhood maltreatment predicts adult inflammation in a life-course study. *Proceedings of the National Academy of Sciences of the United States of America*, 104(4), 1319–1324. <https://doi.org/10.1073/pnas.0610362104>
79. Dantzer, R., O'Connor, J. C., Freund, G. G., Johnson, R. W., & Kelley, K. W. (2008). From inflammation to sickness and depression: when the immune system subjugates the brain. *Nature reviews. Neuroscience*, 9(1), 46–56. <https://doi.org/10.1038/nrn2297>
80. de Vries, S. K., & Meule, A. (2016). Food Addiction and Bulimia Nervosa: New Data Based on the Yale Food Addiction Scale 2.0. *European eating disorders review : the journal of the Eating Disorders Association*, 24(6), 518–522. <https://doi.org/10.1002/erv.2470>
81. de Zwaan M. (2001). Binge eating disorder and obesity. *International journal of obesity and related metabolic disorders : journal of the International Association for the Study of Obesity*, 25 Suppl 1, S51–S55. <https://doi.org/10.1038/sj.ijo.0801699>
82. Dias, A., Sales, L., Mooren, T., Mota-Cardoso, R., & Kleber, R. (2017). Child maltreatment, revictimization and Post-Traumatic Stress Disorder among adults in a community sample. *International journal of clinical and health psychology : IJCHP*, 17(2), 97–106. <https://doi.org/10.1016/j.ijchp.2017.03.003>
83. Dmitrašinović, G., Pešić, V., Stanić, D., Plečaš-Solarović, B., Dajak, M., & Ignjatović, S. (2016). ACTH, Cortisol and IL-6 Levels in Athletes following Magnesium Supplementation. *Journal of medical biochemistry*, 35(4), 375–384. <https://doi.org/10.1515/jomb-2016-0021>

84. Dodd, D. R., Crosby, R. D., Cao, L., Gordon, K. H., & Wonderlich, S. A. (2022). Borderline personality disorder symptoms as mediational mechanisms linking childhood trauma and nonsuicidal self-injury among women with bulimia nervosa. *The International journal of eating disorders*, 55(3), 372–381. <https://doi.org/10.1002/eat.23669>
85. Dube, S. R., Felitti, V. J., Dong, M., Chapman, D. P., Giles, W. H., & Anda, R. F. (2003). Childhood abuse, neglect, and household dysfunction and the risk of illicit drug use: the adverse childhood experiences study. *Pediatrics*, 111(3), 564–572. <https://doi.org/10.1542/peds.111.3.564>
86. Duncan, L., Yilmaz, Z., Gaspar, H., Walters, R., Goldstein, J., Anttila, V., Bulik-Sullivan, B., Ripke, S., Eating Disorders Working Group of the Psychiatric Genomics Consortium, Thornton, L., Hinney, A., Daly, M., Sullivan, P. F., Zeggini, E., Breen, G., & Bulik, C. M. (2017). Significant Locus and Metabolic Genetic Correlations Revealed in Genome-Wide Association Study of Anorexia Nervosa. *The American journal of psychiatry*, 174(9), 850–858. <https://doi.org/10.1176/appi.ajp.2017.16121402>
87. Dunkley, D. M., Masheb, R. M., & Grilo, C. M. (2010). Childhood maltreatment, depressive symptoms, and body dissatisfaction in patients with binge eating disorder: the mediating role of self-criticism. *The International journal of eating disorders*, 43(3), 274–281. <https://doi.org/10.1002/eat.20796>
88. Elton, A., Smitherman, S., Young, J., & Kilts, C. D. (2015). Effects of childhood maltreatment on the neural correlates of stress- and drug cue-induced cocaine craving. *Addiction biology*, 20(4), 820–831. <https://doi.org/10.1111/adb.12162>
89. Ensminger, D. C., Crocker, D. E., Lam, E. K., Allen, K. N., & Vázquez-Medina, J. P. (2021). Repeated stimulation of the HPA axis alters white blood cell count without increasing oxidative stress or inflammatory cytokines in fasting elephant seal pups. *The Journal of experimental biology*, 224(18), jeb243198. <https://doi.org/10.1242/jeb.243198>
90. Erskine, H. E., Whiteford, H. A., & Pike, K. M. (2016). The global burden of eating disorders. *Current opinion in psychiatry*, 29(6), 346–353. <https://doi.org/10.1097/YCO.0000000000000276>
91. Fairburn, C. G., & Beglin, S. J. (1994). Assessment of eating disorders: interview or self-report questionnaire?. *The International journal of eating disorders*, 16(4), 363–370.
92. Fairburn, C. G., & Cooper, Z. (2007). Thinking afresh about the classification of eating disorders. *The International journal of eating disorders*, 40 Suppl(S3), S107–S110. <https://doi.org/10.1002/eat.20460>
93. Fairburn, C. G., Doll, H. A., Welch, S. L., Hay, P. J., Davies, B. A., & O'Connor, M. E. (1998). Risk factors for binge eating disorder: a community-based, case-control study. *Archives of general psychiatry*, 55(5), 425–432. <https://doi.org/10.1001/archpsyc.55.5.425>
94. Fauconnier, M., Rousselet, M., Brunault, P., Thiabaud, E., Lambert, S., Rocher, B., Challet-Bouju, G., & Grall-Bronnec, M. (2020). Food Addiction among Female Patients Seeking Treatment for an Eating Disorder: Prevalence and Associated Factors. *Nutrients*, 12(6), 1897. <https://doi.org/10.3390/nu12061897>
95. Favaro, A., Ferrara, S., & Santonastaso, P. (2003). The spectrum of eating disorders in young women: a prevalence study in a general population sample. *Psychosomatic medicine*, 65(4), 701–708. <https://doi.org/10.1097/01.psy.0000073871.67679.d8>

96. Feinson, M. C., & Hornik-Lurie, T. (2016). Binge eating & childhood emotional abuse: The mediating role of anger. *Appetite*, *105*, 487–493. <https://doi.org/10.1016/j.appet.2016.05.018>
97. Feldman, M. B., & Meyer, I. H. (2007). Childhood abuse and eating disorders in gay and bisexual men. *The International journal of eating disorders*, *40*(5), 418–423. <https://doi.org/10.1002/eat.20378>
98. Fernández-Serrano, M. J., Pérez-García, M., & Verdejo-García, A. (2011). What are the specific vs. generalized effects of drugs of abuse on neuropsychological performance?. *Neuroscience and biobehavioral reviews*, *35*(3), 377–406. <https://doi.org/10.1016/j.neubiorev.2010.04.008>
99. Ferguson, M. A., Anderson, J. S., & Spreng, R. N. (2017). Fluid and flexible minds: Intelligence reflects synchrony in the brain's intrinsic network architecture. *Network neuroscience (Cambridge, Mass.)*, *1*(2), 192–207. https://doi.org/10.1162/NETN_a_00010
100. Filley, C. M., & Fields, R. D. (2016). White matter and cognition: making the connection. *Journal of neurophysiology*, *116*(5), 2093–2104. <https://doi.org/10.1152/jn.00221.2016>
101. Firk, C., Mainz, V., Schulte-Ruether, M., Fink, G., Herpertz-Dahlmann, B., & Konrad, K. (2015). Implicit sequence learning in juvenile anorexia nervosa: neural mechanisms and the impact of starvation. *Journal of child psychology and psychiatry, and allied disciplines*, *56*(11), 1168–1176. <https://doi.org/10.1111/jcpp.12384>
102. Forman-Hoffman, V. L., Mengeling, M., Booth, B. M., Torner, J., & Sadler, A. G. (2012). Eating disorders, post-traumatic stress, and sexual trauma in women veterans. *Military medicine*, *177*(10), 1161–1168. <https://doi.org/10.7205/milmed-d-12-00041>
103. Fonseka, T. M., Müller, D. J., & Kennedy, S. H. (2016). Inflammatory Cytokines and Antipsychotic-Induced Weight Gain: Review and Clinical Implications. *Molecular neuropsychiatry*, *2*(1), 1–14. <https://doi.org/10.1159/000441521>
104. Francesconi, W., Sánchez-Alavez, M., Berton, F., Alboni, S., Benatti, C., Mori, S., Nguyen, W., Zorrilla, E., Moroncini, G., Tascetta, F., & Conti, B. (2016). The Proinflammatory Cytokine Interleukin 18 Regulates Feeding by Acting on the Bed Nucleus of the Stria Terminalis. *The Journal of neuroscience : the official journal of the Society for Neuroscience*, *36*(18), 5170–5180. <https://doi.org/10.1523/JNEUROSCI.3919-15.2016>
105. Frank G. (2019). Neuroimaging and eating disorders. *Current opinion in psychiatry*, *32*(6), 478–483. <https://doi.org/10.1097/YCO.0000000000000544>
106. Frick, A., Åhs, F., Palmquist, Å. M., Pissiota, A., Wallenquist, U., Fernandez, M., Jonasson, M., Appel, L., Frans, Ö., Lubberink, M., Furmark, T., von Knorring, L., & Fredrikson, M. (2016). Overlapping expression of serotonin transporters and neurokinin-1 receptors in posttraumatic stress disorder: a multi-tracer PET study. *Molecular psychiatry*, *21*(10), 1400–1407. <https://doi.org/10.1038/mp.2015.180>
107. Fredrickson, B. L., & Roberts, T. A. (1997). Objectification Theory: Toward Understanding Women's Lived Experiences and Mental Health Risks. *Psychology of Women Quarterly*, *21*(2), 173–206. <https://doi.org/10.1111/j.1471-6402.1997.tb00108.x>

108. Friederich, H. C., Schild, S., Schellberg, D., Quenter, A., Bode, C., Herzog, W., & Zipfel, S. (2006). Cardiac parasympathetic regulation in obese women with binge eating disorder. *International journal of obesity* (2005), 30(3), 534–542. <https://doi.org/10.1038/sj.ijo.0803181>
109. Friedman, M. A., Wilfley, D. E., Welch, R. R., & Kunce, J. T. (1997). Self-directed hostility and family functioning in normal-weight bulimics and overweight binge eaters. *Addictive behaviors*, 22(3), 367–375. [https://doi.org/10.1016/s0306-4603\(97\)80001-9](https://doi.org/10.1016/s0306-4603(97)80001-9)
110. Frisk, K. (2018). What Makes a Hero? Theorising the Social Structuring of Heroism. *Sociology*, 53(1), 87–103. <https://doi.org/10.1177/0038038518764568>
111. Galler, J. R., Bringas-Vega, M. L., Tang, Q., Rabinowitz, A. G., Musa, K. I., Chai, W. J., Omar, H., Abdul Rahman, M. R., Abd Hamid, A. I., Abdullah, J. M., & Valdés-Sosa, P. A. (2021). Neurodevelopmental effects of childhood malnutrition: A neuroimaging perspective. *NeuroImage*, 231, 117828. <https://doi.org/10.1016/j.neuroimage.2021.117828>
112. Galmiche, M., Déchelotte, P., Lambert, G., & Tavolacci, M. P. (2019). Prevalence of eating disorders over the 2000-2018 period: a systematic literature review. *The American journal of clinical nutrition*, 109(5), 1402–1413. <https://doi.org/10.1093/ajcn/nqy342>
113. Garfinkel, P. E., Lin, E., Goering, P., Spegg, C., Goldbloom, D. S., Kennedy, S., Kaplan, A. S., & Woodside, D. B. (1995). Bulimia nervosa in a Canadian community sample: prevalence and comparison of subgroups. *The American journal of psychiatry*, 152(7), 1052–1058. <https://doi.org/10.1176/ajp.152.7.1052>
114. Garner, D. M. (1991). Eating Disorder Inventory-2; Pro-fessional Manual. *Psychological assessment resources*.
115. Gearhardt, A. N., Corbin, W. R., & Brownell, K. D. (2016). Development of the Yale Food Addiction Scale Version 2.0. *Psychology of addictive behaviors : journal of the Society of Psychologists in Addictive Behaviors*, 30(1), 113–121. <https://doi.org/10.1037/adb0000136>
116. Geraciotti, T. D., Jr, Carpenter, L. L., Owens, M. J., Baker, D. G., Ekhtor, N. N., Horn, P. S., Strawn, J. R., Sanacora, G., Kinkead, B., Price, L. H., & Nemeroff, C. B. (2006). Elevated cerebrospinal fluid substance p concentrations in posttraumatic stress disorder and major depression. *The American journal of psychiatry*, 163(4), 637–643. <https://doi.org/10.1176/appi.ajp.163.4.637>
117. Gibson, D., & Mehler, P. S. (2019). Anorexia Nervosa and the Immune System-A Narrative Review. *Journal of clinical medicine*, 8(11), 1915. <https://doi.org/10.3390/jcm8111915>
118. Gillie, B. L., & Thayer, J. F. (2014). Individual differences in resting heart rate variability and cognitive control in posttraumatic stress disorder. *Frontiers in psychology*, 5, 758. <https://doi.org/10.3389/fpsyg.2014.00758>
119. Gollwitzer, M., Süßenbach, P., & Hannuschke, M. (2015). Victimization experiences and the stabilization of victim sensitivity. *Frontiers in psychology*, 6, 439. <https://doi.org/10.3389/fpsyg.2015.00439>

120. Gordon, E. L., Ariel-Donges, A. H., Bauman, V., & Merlo, L. J. (2018). What Is the Evidence for "Food Addiction?" A Systematic Review. *Nutrients*, *10*(4), 477. <https://doi.org/10.3390/nu10040477>
121. Gordon, K. H., Simonich, H., Wonderlich, S. A., Dhankikar, S., Crosby, R. D., Cao, L., Kwan, M. Y., Mitchell, J. E., & Engel, S. G. (2016). Emotion Dysregulation and Affective Intensity Mediate the Relationship Between Childhood Abuse and Suicide-Related Behaviors Among Women with Bulimia Nervosa. *Suicide & life-threatening behavior*, *46*(1), 79–87. <https://doi.org/10.1111/sltb.12172>
122. Gorrell, S., Reilly, E. E., Schaumberg, K., Anderson, L. M., & Donahue, J. M. (2019). Weight suppression and its relation to eating disorder and weight outcomes: a narrative review. *Eating disorders*, *27*(1), 52–81. <https://doi.org/10.1080/10640266.2018.1499297>
123. Gonzalez A. (2013). The impact of childhood maltreatment on biological systems: Implications for clinical interventions. *Paediatrics & child health*, *18*(8), 415–418.
124. Granero, R., Jiménez-Murcia, S., Gearhardt, A. N., Agüera, Z., Aymamí, N., Gómez-Peña, M., Lozano-Madrid, M., Mallorquí-Bagué, N., Mestre-Bach, G., Neto-Antao, M. I., Riesco, N., Sánchez, I., Steward, T., Soriano-Mas, C., Vintró-Alcaraz, C., Menchón, J. M., Casanueva, F. F., Diéguez, C., & Fernández-Aranda, F. (2018). Corrigendum: Validation of the Spanish Version of the Yale Food Addiction Scale 2.0 (YFAS 2.0) and Clinical Correlates in a Sample of Eating Disorder, Gambling Disorder and Healthy Control Participants. *Frontiers in psychiatry*, *9*, 321. <https://doi.org/10.3389/fpsy.2018.00321>
125. Grau, A., Magallón-Neri, E., Faus, G., & Feixas, G. (2019). Cognitive impairment in eating disorder patients of short and long-term duration: a case-control study. *Neuropsychiatric disease and treatment*, *15*, 1329–1341. <https://doi.org/10.2147/NDT.S199927>
126. Gray, M. J., Litz, B. T., Hsu, J. L., & Lombardo, T. W. (2004). Psychometric properties of the life events checklist. *Assessment*, *11*(4), 330–341. <https://doi.org/10.1177/1073191104269954>
127. Grilo, C. M., & Masheb, R. M. (2001). Childhood psychological, physical, and sexual maltreatment in outpatients with binge eating disorder: frequency and associations with gender, obesity, and eating-related psychopathology. *Obesity research*, *9*(5), 320–325. <https://doi.org/10.1038/oby.2001.40>
128. Grilo, C. M., & Masheb, R. M. (2002). Childhood maltreatment and personality disorders in adult patients with binge eating disorder. *Acta psychiatrica Scandinavica*, *106*(3), 183–188. <https://doi.org/10.1034/j.1600-0447.2002.02303.x>
129. Groleau, P., Steiger, H., Bruce, K., Israel, M., Sycz, L., Ouellette, A. S., & Badawi, G. (2012). Childhood emotional abuse and eating symptoms in bulimic disorders: an examination of possible mediating variables. *The International journal of eating disorders*, *45*(3), 326–332. <https://doi.org/10.1002/eat.20939>
130. Groleau, P., Joober, R., Israel, M., Zeramdini, N., DeGuzman, R., & Steiger, H. (2014). Methylation of the dopamine D2 receptor (DRD2) gene promoter in women with a bulimia-spectrum disorder: associations with borderline personality disorder and exposure to childhood abuse. *Journal of psychiatric research*, *48*(1), 121–127. <https://doi.org/10.1016/j.jpsychires.2013.10.003>

131. Guillaume, S., Gorwood, P., Jollant, F., Van den Eynde, F., Courtet, P., & Richard-Devantoy, S. (2015). Impaired decision-making in symptomatic anorexia and bulimia nervosa patients: a meta-analysis. *Psychological medicine*, *45*(16), 3377–3391. <https://doi.org/10.1017/S003329171500152X>
132. Guillaume, S., Jaussent, I., Maimoun, L., Ryst, A., Seneque, M., Villain, L., Hamroun, D., Lefebvre, P., Renard, E., & Courtet, P. (2016). Associations between adverse childhood experiences and clinical characteristics of eating disorders. *Scientific reports*, *6*, 35761. <https://doi.org/10.1038/srep35761>
133. Guisinger S. (2003). Adapted to flee famine: adding an evolutionary perspective on anorexia nervosa. *Psychological review*, *110*(4), 745–761. <https://doi.org/10.1037/0033-295X.110.4.745>
134. Greve K. W. (2001). The WCST-64: a standardized short-form of the Wisconsin Card Sorting Test. *The Clinical neuropsychologist*, *15*(2), 228–234. <https://doi.org/10.1076/clin.15.2.228.1901>
135. Habermas, T. (2015). History of anorexia nervosa. *The Wiley handbook of eating disorders*, *1*, 11–24.
136. Happé, F., & Frith, U. (2006). The weak coherence account: detail-focused cognitive style in autism spectrum disorders. *Journal of autism and developmental disorders*, *36*(1), 5–25. <https://doi.org/10.1007/s10803-005-0039-0>
137. Harper, J. A., Brodrick, B., Van Enkevort, E., & McAdams, C. J. (2017). Neuropsychological and Cognitive Correlates of Recovery in Anorexia Nervosa. *European eating disorders review : the journal of the Eating Disorders Association*, *25*(6), 491–500. <https://doi.org/10.1002/erv.2539>
138. Harrison, A., Tchanturia, K., & Treasure, J. (2011). Measuring state trait properties of detail processing and global integration ability in eating disorders. *The world journal of biological psychiatry : the official journal of the World Federation of Societies of Biological Psychiatry*, *12*(6), 462–472. <https://doi.org/10.3109/15622975.2010.551666>
139. *Boulimie et hyperphagie boulimique : Repérage et éléments généraux de prise en charge*. (2019, September 12). Haute Autorité de Santé. Retrieved July 26, 2022, from https://www.has-sante.fr/jcms/c_2581436/fr/boulimie-et-hyperphagie-boulimique-reperage-et-elementes-generaux-de-prise-en-charge
140. Hayes, A. F. (2013). *Introduction to Mediation, Moderation, and Conditional Process Analysis, First Edition: A Regression-Based Approach (Methodology in the Social Sciences)* (First ed.). The Guilford Press.
141. Hazzard, V. M., Bauer, K. W., Mukherjee, B., Miller, A. L., & Sonnevile, K. R. (2019). Associations between childhood maltreatment latent classes and eating disorder symptoms in a nationally representative sample of young adults in the United States. *Child abuse & neglect*, *98*, 104171. <https://doi.org/10.1016/j.chiabu.2019.104171>
142. Hedman, A., Breithaupt, L., Hübel, C., Thornton, L. M., Tillander, A., Norring, C., Birgegård, A., Larsson, H., Ludvigsson, J. F., Sävendahl, L., Almqvist, C., & Bulik, C. M. (2019). Bidirectional relationship between eating disorders and autoimmune diseases. *Journal of child psychology and psychiatry, and allied disciplines*, *60*(7), 803–812. <https://doi.org/10.1111/jcpp.12958>

143. Heim, C., Newport, D. J., Heit, S., Graham, Y. P., Wilcox, M., Bonsall, R., Miller, A. H., & Nemeroff, C. B. (2000). Pituitary-adrenal and autonomic responses to stress in women after sexual and physical abuse in childhood. *JAMA*, *284*(5), 592–597. <https://doi.org/10.1001/jama.284.5.592>
144. Heim, C., Newport, D. J., Mletzko, T., Miller, A. H., & Nemeroff, C. B. (2008). The link between childhood trauma and depression: insights from HPA axis studies in humans. *Psychoneuroendocrinology*, *33*(6), 693–710. <https://doi.org/10.1016/j.psyneuen.2008.03.008>
145. Hepp, U., Spindler, A., Schnyder, U., Kraemer, B., & Milos, G. (2007). Post-traumatic stress disorder in women with eating disorders. *Eating and weight disorders : EWD*, *12*(1), e24–e27. <https://doi.org/10.1007/BF03327778>
146. Herzberg, M. P., & Gunnar, M. R. (2020). Early life stress and brain function: Activity and connectivity associated with processing emotion and reward. *NeuroImage*, *209*, 116493. <https://doi.org/10.1016/j.neuroimage.2019.116493>
147. Herzog, D. B., Thomas, J. G., Kass, A. E., Eddy, K. T., Franko, D. L., & Lowe, M. R. (2010). Weight suppression predicts weight change over 5 years in bulimia nervosa. *Psychiatry research*, *177*(3), 330–334. <https://doi.org/10.1016/j.psychres.2010.03.002>
148. Hickman D. L. (2017). Evaluation of the neutrophil:lymphocyte ratio as an indicator of chronic distress in the laboratory mouse. *Lab animal*, *46*(7), 303–307. <https://doi.org/10.1038/labani.1298>
149. Hiddink-Til, A., Teunissen, T., & Lagro-Janssen, A. (2021). Trends in victim, incident and care characteristics of a Dutch sexual assault center. *Journal of forensic and legal medicine*, *81*, 102183. <https://doi.org/10.1016/j.jflm.2021.102183>
150. Holzer, S. R., Uppala, S., Wonderlich, S. A., Crosby, R. D., & Simonich, H. (2008). Mediation significance of PTSD in the relationship of sexual trauma and eating disorders. *Child abuse & neglect*, *32*(5), 561–566. <https://doi.org/10.1016/j.chiabu.2007.07.011>
151. Hori, H., Izawa, S., Yoshida, F., Kunugi, H., Kim, Y., Mizukami, S., Inoue, Y., Tagaya, H., & Hakamata, Y. (2022). Association of childhood maltreatment history with salivary interleukin-6 diurnal patterns and C-reactive protein in healthy adults. *Brain, behavior, and immunity*, *101*, 377–382. <https://doi.org/10.1016/j.bbi.2022.01.020>
152. Howard, R., Scheiner, A., Kanetsky, P. A., & Egan, K. M. (2019). Sociodemographic and lifestyle factors associated with the neutrophil-to-lymphocyte ratio. *Annals of epidemiology*, *38*, 11–21.e6. <https://doi.org/10.1016/j.annepidem.2019.07.015>
153. Hsu, L. K., Mulliken, B., McDonagh, B., Krupa Das, S., Rand, W., Fairburn, C. G., Rolls, B., McCrory, M. A., Saltzman, E., Shikora, S., Dwyer, J., & Roberts, S. (2002). Binge eating disorder in extreme obesity. *International journal of obesity and related metabolic disorders : journal of the International Association for the Study of Obesity*, *26*(10), 1398–1403. <https://doi.org/10.1038/sj.ijo.0802081>
154. Huang, H., Gundapuneedi, T., & Rao, U. (2012). White matter disruptions in adolescents exposed to childhood maltreatment and vulnerability to psychopathology. *Neuropsychopharmacology : official publication of the American*

155. Hudson, J. I., Hiripi, E., Pope, H. G., Jr, & Kessler, R. C. (2007). The prevalence and correlates of eating disorders in the National Comorbidity Survey Replication. *Biological psychiatry*, 61(3), 348–358. <https://doi.org/10.1016/j.biopsych.2006.03.040>
156. Hunschede, S., Kubant, R., Akilen, R., Thomas, S., & Anderson, G. H. (2017). Decreased Appetite after High-Intensity Exercise Correlates with Increased Plasma Interleukin-6 in Normal-Weight and Overweight/Obese Boys. *Current developments in nutrition*, 1(3), e000398. <https://doi.org/10.3945/cdn.116.000398>
157. Iceta, S., Rodrigue, C., Legendre, M., Daoust, J., Flaudias, V., Michaud, A., & Bégin, C. (2021). Cognitive function in binge eating disorder and food addiction: A systematic review and three-level meta-analysis. *Progress in neuro-psychopharmacology & biological psychiatry*, 111, 110400. <https://doi.org/10.1016/j.pnpbp.2021.110400>
158. Imperatori, C., Innamorati, M., Lamis, D. A., Farina, B., Pompili, M., Contardi, A., & Fabbriatore, M. (2016). Childhood trauma in obese and overweight women with food addiction and clinical-level of binge eating. *Child abuse & neglect*, 58, 180–190. <https://doi.org/10.1016/j.chiabu.2016.06.023>
159. Iwakura, H., Bando, M., Ueda, Y., & Akamizu, T. (2017). The effects of inflammatory cytokines on the expression of ghrelin. *Endocrine journal*, 64(Suppl.), S25–S26. <https://doi.org/10.1507/endocrj.64.S25>
160. Jáuregui-Lobera I. (2013). Neuropsychology of eating disorders: 1995-2012. *Neuropsychiatric disease and treatment*, 9, 415–430. <https://doi.org/10.2147/NDT.S42714>
161. Jayasinghe, N., Spielman, L., Cancellare, D., Difede, J., Klausner, E. J., & Giosan, C. (2005). Predictors of treatment utilization in world trade center attack disaster workers: role of race/ethnicity and symptom severity. *International journal of emergency mental health*, 7(2), 91–99.
162. Jenkins, P. E., Hoste, R. R., Meyer, C., & Blissett, J. M. (2011). Eating disorders and quality of life: a review of the literature. *Clinical psychology review*, 31(1), 113–121. <https://doi.org/10.1016/j.cpr.2010.08.003>
163. Jenkins, P. E., Lebow, J., & Rienecke, R. D. (2018). Weight suppression as a predictor variable in the treatment of eating disorders: A systematic review. *Journal of psychiatric and mental health nursing*, 25(5-6), 297–306. <https://doi.org/10.1111/jpm.12462>
164. Jenkins, Z. M., Eikelis, N., Phillipou, A., Castle, D. J., Wilding, H. E., & Lambert, E. A. (2021). Autonomic Nervous System Function in Anorexia Nervosa: A Systematic Review. *Frontiers in neuroscience*, 15, 682208. <https://doi.org/10.3389/fnins.2021.682208>
165. Jessop, D. S., Harbuz, M. S., & Lightman, S. L. (2001). CRH in chronic inflammatory stress. *Peptides*, 22(5), 803–807. [https://doi.org/10.1016/s0196-9781\(01\)00394-1](https://doi.org/10.1016/s0196-9781(01)00394-1)
166. Jiang, W., Shi, F., Liu, H., Li, G., Ding, Z., Shen, H., Shen, C., Lee, S. W., Hu, D., Wang, W., & Shen, D. (2017). Reduced White Matter Integrity in Antisocial Personality Disorder: A Diffusion Tensor Imaging Study. *Scientific reports*, 7, 43002. <https://doi.org/10.1038/srep43002>

167. Jiménez-Murcia, S., Agüera, Z., Paslakis, G., Munguia, L., Granero, R., Sánchez-González, J., Sánchez, I., Riesco, N., Gearhardt, A. N., Dieguez, C., Fazia, G., Segura-García, C., Baenas, I., Menchón, J. M., & Fernández-Aranda, F. (2019). Food Addiction in Eating Disorders and Obesity: Analysis of Clusters and Implications for Treatment. *Nutrients*, *11*(11), 2633. <https://doi.org/10.3390/nu11112633>
168. Jovanovic, A. M., Mitkovic-Voncina, M., Kostic, M., Jeremic, M., Todorovic, J., Popadic, D., Tosevski, D. L., & Markovic, I. (2021). Childhood maltreatment correlates with higher concentration of transforming growth factor beta (TGF- β) in adult patients with major depressive disorder. *Psychiatry research*, *301*, 113987. <https://doi.org/10.1016/j.psychres.2021.113987>
169. Kachadourian, L. K., Lyons, R., Davis, B., Haller, M., & Norman, S. (2021). Trauma-related guilt and posttraumatic stress disorder symptoms in military veterans: The role of psychological inflexibility. *Journal of psychiatric research*, *137*, 104–110. <https://doi.org/10.1016/j.jpsychires.2021.02.022>
170. Kalon, E., Hong, J. Y., Tobin, C., & Schulte, T. (2016). Psychological and Neurobiological Correlates of Food Addiction. *International review of neurobiology*, *129*, 85–110. <https://doi.org/10.1016/bs.irm.2016.06.003>
171. Karwautz, A., Rabe-Hesketh, S., Hu, X., Zhao, J., Sham, P., Collier, D. A., & Treasure, J. L. (2001). Individual-specific risk factors for anorexia nervosa: a pilot study using a discordant sister-pair design. *Psychological medicine*, *31*(2), 317–329. <https://doi.org/10.1017/s0033291701003129>
172. Katzman, D. K., Christensen, B., Young, A. R., & Zipursky, R. B. (2001). Starving the brain: structural abnormalities and cognitive impairment in adolescents with anorexia nervosa. *Seminars in clinical neuropsychiatry*, *6*(2), 146–152. <https://doi.org/10.1053/scnp.2001.22263>
173. Keegan, E., Byrne, S., Hay, P., Touyz, S., Treasure, J., Schmidt, U., McIntosh, V., & Wade, T. D. (2022). An exploratory examination of executive functioning as an outcome, moderator, and predictor in outpatient treatment for adults with anorexia nervosa. *Journal of eating disorders*, *10*(1), 83. <https://doi.org/10.1186/s40337-022-00602-0>
174. Keegan, E., Tchanturia, K., & Wade, T. D. (2021). Central coherence and set-shifting between nonunderweight eating disorders and anorexia nervosa: A systematic review and meta-analysis. *The International journal of eating disorders*, *54*(3), 229–243. <https://doi.org/10.1002/eat.23430>
175. Keel, P. K., Bodell, L. P., Forney, K. J., Appelbaum, J., & Williams, D. (2019). Examining weight suppression as a transdiagnostic factor influencing illness trajectory in bulimic eating disorders. *Physiology & behavior*, *208*, 112565. <https://doi.org/10.1016/j.physbeh.2019.112565>
176. Keeshin, B., Forkey, H. C., Fouras, G., MacMillan, H. L., & AMERICAN ACADEMY OF PEDIATRICS, COUNCIL ON CHILD ABUSE AND NEGLECT, COUNCIL ON FOSTER CARE, ADOPTION, AND KINSHIP CARE, AMERICAN ACADEMY OF CHILD AND ADOLESCENT PSYCHIATRY, COMMITTEE ON CHILD MALTREATMENT AND VIOLENCE, COMMITTEE ON ADOPTION AND FOSTER CARE (2020). Children Exposed to Maltreatment: Assessment

- and the Role of Psychotropic Medication. *Pediatrics*, 145(2), e20193751. <https://doi.org/10.1542/peds.2019-3751>
177. Killeen, T., Brewerton, T. D., Campbell, A., Cohen, L. R., & Hien, D. A. (2015). Exploring the relationship between eating disorder symptoms and substance use severity in women with comorbid PTSD and substance use disorders. *The American journal of drug and alcohol abuse*, 41(6), 547–552. <https://doi.org/10.3109/00952990.2015.1080263>
178. Kim, Y. K., Amidfar, M., & Won, E. (2019). A review on inflammatory cytokine-induced alterations of the brain as potential neural biomarkers in post-traumatic stress disorder. *Progress in neuro-psychopharmacology & biological psychiatry*, 91, 103–112. <https://doi.org/10.1016/j.pnpbp.2018.06.008>
179. Kirby, K. N., Petry, N. M., & Bickel, W. K. (1999). Heroin addicts have higher discount rates for delayed rewards than non-drug-using controls. *Journal of experimental psychology. General*, 128(1), 78–87. <https://doi.org/10.1037//0096-3445.128.1.78>
180. Köhler, C. A., Freitas, T. H., Maes, M., de Andrade, N. Q., Liu, C. S., Fernandes, B. S., Stubbs, B., Solmi, M., Veronese, N., Herrmann, N., Raison, C. L., Miller, B. J., Lanctôt, K. L., & Carvalho, A. F. (2017). Peripheral cytokine and chemokine alterations in depression: a meta-analysis of 82 studies. *Acta psychiatrica Scandinavica*, 135(5), 373–387. <https://doi.org/10.1111/acps.12698>
181. Kothari, R., Easter, A., Lewis, R., Howard, L. M., & Micali, N. (2015). Intimate partner violence among women with eating disorders during the perinatal period. *The International journal of eating disorders*, 48(6), 727–735. <https://doi.org/10.1002/eat.22429>
182. Knoph Berg, C., Torgersen, L., Von Holle, A., Hamer, R. M., Bulik, C. M., & Reichborn-Kjennerud, T. (2011). Factors associated with binge eating disorder in pregnancy. *The International journal of eating disorders*, 44(2), 124–133. <https://doi.org/10.1002/eat.20797>
183. Krause-Utz, A., Walther, J. C., Lis, S., Schmahl, C., & Bohus, M. (2019). Heart rate variability during a cognitive reappraisal task in female patients with borderline personality disorder: the role of comorbid posttraumatic stress disorder and dissociation. *Psychological medicine*, 49(11), 1810–1821. <https://doi.org/10.1017/S0033291718002489>
184. Krug, I., Root, T., Bulik, C., Granero, R., Penelo, E., Jiménez-Murcia, S., & Fernández-Aranda, F. (2011). Redefining phenotypes in eating disorders based on personality: a latent profile analysis. *Psychiatry research*, 188(3), 439–445. <https://doi.org/10.1016/j.psychres.2011.05.026>
185. Kwako, L. E., George, D. T., Schwandt, M. L., Spagnolo, P. A., Momenan, R., Hommer, D. W., Diamond, C. A., Sinha, R., Shaham, Y., & Heilig, M. (2015). The neurokinin-1 receptor antagonist aprepitant in co-morbid alcohol dependence and posttraumatic stress disorder: a human experimental study. *Psychopharmacology*, 232(1), 295–304. <https://doi.org/10.1007/s00213-014-3665-4>
186. La Rocque, C. L., Harkness, K. L., & Bagby, R. M. (2014). The differential relation of childhood maltreatment to stress sensitization in adolescent and young adult depression. *Journal of adolescence*, 37(6), 871–882. <https://doi.org/10.1016/j.adolescence.2014.05.012>

187. Laborde, S., Mosley, E., & Thayer, J. F. (2017). Heart Rate Variability and Cardiac Vagal Tone in Psychophysiological Research - Recommendations for Experiment Planning, Data Analysis, and Data Reporting. *Frontiers in psychology*, *8*, 213. <https://doi.org/10.3389/fpsyg.2017.00213>
188. La Cava A. (2017). Leptin in inflammation and autoimmunity. *Cytokine*, *98*, 51–58. <https://doi.org/10.1016/j.cyto.2016.10.011>
189. Laporte, L., & Guttman, H. (2001). Abusive relationships in families of women with borderline personality disorder, anorexia nervosa and a control group. *The Journal of nervous and mental disease*, *189*(8), 522–531. <https://doi.org/10.1097/00005053-200108000-00005>
190. Lang, K., Lopez, C., Stahl, D., Tchanturia, K., & Treasure, J. (2014). Central coherence in eating disorders: an updated systematic review and meta-analysis. *The world journal of biological psychiatry : the official journal of the World Federation of Societies of Biological Psychiatry*, *15*(8), 586–598. <https://doi.org/10.3109/15622975.2014.909606>
191. Lang, K., Treasure, J., & Tchanturia, K. (2016). Is inefficient cognitive processing in anorexia nervosa a familial trait? A neuropsychological pilot study of mothers of offspring with a diagnosis of anorexia nervosa. *The world journal of biological psychiatry : the official journal of the World Federation of Societies of Biological Psychiatry*, *17*(4), 258–265. <https://doi.org/10.3109/15622975.2015.1112035>
192. Lang, P. J. (2005). International affective picture system (IAPS): Affective ratings of pictures and instruction manual. *Technical report*.
193. Lanillos, P., Oliva, D., Philippson, A., Yamashita, Y., Nagai, Y., & Cheng, G. (2020). A review on neural network models of schizophrenia and autism spectrum disorder. *Neural networks : the official journal of the International Neural Network Society*, *122*, 338–363. <https://doi.org/10.1016/j.neunet.2019.10.014>
194. Lavender, J. M., Wonderlich, S. A., Engel, S. G., Gordon, K. H., Kaye, W. H., & Mitchell, J. E. (2015). Dimensions of emotion dysregulation in anorexia nervosa and bulimia nervosa: A conceptual review of the empirical literature. *Clinical psychology review*, *40*, 111–122. <https://doi.org/10.1016/j.cpr.2015.05.010>
195. Lawson, E. A., Eddy, K. T., Donoho, D., Misra, M., Miller, K. K., Meenaghan, E., Lydecker, J., Herzog, D., & Klibanski, A. (2011). Appetite-regulating hormones cortisol and peptide YY are associated with disordered eating psychopathology, independent of body mass index. *European journal of endocrinology*, *164*(2), 253–261. <https://doi.org/10.1530/EJE-10-0523>
196. Lemille, J., Le Bras, M., Fauconnier, M., & Grall-Bronnec, M. (2021). Anorexie mentale: anomalies des paramètres hématologiques et biochimiques [Anorexia nervosa: Abnormalities in hematological and biochemical parameters]. *La Revue de Médecine Interne*, *42*(8), 558–565. <https://doi.org/10.1016/j.revmed.2020.12.010>
197. Leslie, M., Halls, D., Leppanen, J., Sedgewick, F., Lang, K., Fonville, L., Simic, M., Mandy, W., Nicholls, D., Williams, S., & Tchanturia, K. (2021). The neural correlates of a central coherence task in young women with anorexia nervosa. *European eating disorders review : the journal of the Eating Disorders Association*, *29*(5), 744–755. <https://doi.org/10.1002/erv.2852>

198. Levin, M. E., MacLane, C., Daflos, S., Seeley, J., Hayes, S. C., Biglan, A., & Pistorello, J. (2014). Examining psychological inflexibility as a transdiagnostic process across psychological disorders. *Journal of contextual behavioral science*, 3(3), 155–163. <https://doi.org/10.1016/j.jcbs.2014.06.003>
199. Levitsky, D. A., & Strupp, B. J. (1995). Malnutrition and the brain: changing concepts, changing concerns. *The Journal of nutrition*, 125(8 Suppl), 2212S–2220S. https://doi.org/10.1093/jn/125.suppl_8.2212S
200. Lichtblau, N., Schmidt, F. M., Schumann, R., Kirkby, K. C., & Himmerich, H. (2013). Cytokines as biomarkers in depressive disorder: current standing and prospects. *International review of psychiatry (Abingdon, England)*, 25(5), 592–603. <https://doi.org/10.3109/09540261.2013.813442>
201. Lim, L., Hart, H., Howells, H., Mehta, M. A., Simmons, A., Mirza, K., & Rubia, K. (2019). Altered white matter connectivity in young people exposed to childhood abuse: a tract-based spatial statistics (TBSS) and tractography study. *Journal of psychiatry & neuroscience : JPN*, 44(4), E11–E20. <https://doi.org/10.1503/jpn.170241>
202. Lin, B. D., Hottenga, J. J., Abdellaoui, A., Dolan, C. V., de Geus, E., Kluff, C., Boomsma, D. I., & Willemsen, G. (2016). Causes of variation in the neutrophil-lymphocyte and platelet-lymphocyte ratios: a twin-family study. *Biomarkers in medicine*, 10(10), 1061–1072. <https://doi.org/10.2217/bmm-2016-0147>
203. Litwack, S. D., Mitchell, K. S., Sloan, D. M., Reardon, A. F., & Miller, M. W. (2014). Eating disorder symptoms and comorbid psychopathology among male and female veterans. *General hospital psychiatry*, 36(4), 406–410. <https://doi.org/10.1016/j.genhosppsych.2014.03.013>
204. Lopez, C., Tchanturia, K., Stahl, D., & Treasure, J. (2009). Weak central coherence in eating disorders: a step towards looking for an endophenotype of eating disorders. *Journal of clinical and experimental neuropsychology*, 31(1), 117–125. <https://doi.org/10.1080/13803390802036092>
205. Lowe, M. R., & Kleifield, E. I. (1988). Cognitive restraint, weight suppression, and the regulation of eating. *Appetite*, 10(3), 159–168. [https://doi.org/10.1016/0195-6663\(88\)90009-8](https://doi.org/10.1016/0195-6663(88)90009-8)
206. Lowe, M. R., Piers, A. D., & Benson, L. (2018). Weight Suppression in Eating Disorders: a Research and Conceptual Update. *Current psychiatry reports*, 20(10), 80. <https://doi.org/10.1007/s11920-018-0955-2>
207. Loxton, N. J., & Tipman, R. J. (2017). Reward sensitivity and food addiction in women. *Appetite*, 115, 28–35. <https://doi.org/10.1016/j.appet.2016.10.022>
208. Luce, K. H., & Crowther, J. H. (1999). The reliability of the Eating Disorder Examination-Self-Report Questionnaire Version (EDE-Q). *The International journal of eating disorders*, 25(3), 349–351. [https://doi.org/10.1002/\(sici\)1098-108x\(199904\)25:3<349::aid-eat15>3.0.co;2-m](https://doi.org/10.1002/(sici)1098-108x(199904)25:3<349::aid-eat15>3.0.co;2-m)
209. Machado, B. C., Gonçalves, S. F., Martins, C., Hoek, H. W., & Machado, P. P. (2014). Risk factors and antecedent life events in the development of anorexia nervosa: a Portuguese case-control study. *European eating disorders review : the journal of the Eating Disorders Association*, 22(4), 243–251. <https://doi.org/10.1002/erv.2286>

210. Mackinnon, A., & Mulligan, R. (2005). The estimation of premorbid intelligence levels in French speakers. *L'encéphale*, 31(1 Pt 1), 31-43. [https://doi.org/10.1016/s0013-7006\(05\)82370-x](https://doi.org/10.1016/s0013-7006(05)82370-x).
211. MacMillan, H. L., Georgiades, K., Duku, E. K., Shea, A., Steiner, M., Niec, A., Tanaka, M., Gensey, S., Spree, S., Vella, E., Walsh, C. A., De Bellis, M. D., Van der Meulen, J., Boyle, M. H., & Schmidt, L. A. (2009). Cortisol response to stress in female youths exposed to childhood maltreatment: results of the youth mood project. *Biological psychiatry*, 66(1), 62–68. <https://doi.org/10.1016/j.biopsych.2008.12.014>
212. Madowitz, J., Matheson, B. E., & Liang, J. (2015). The relationship between eating disorders and sexual trauma. *Eating and weight disorders : EWD*, 20(3), 281–293. <https://doi.org/10.1007/s40519-015-0195-y>
213. Malarbi, S., Abu-Rayya, H. M., Muscara, F., & Stargatt, R. (2017). Neuropsychological functioning of childhood trauma and post-traumatic stress disorder: A meta-analysis. *Neuroscience and biobehavioral reviews*, 72, 68–86. <https://doi.org/10.1016/j.neubiorev.2016.11.004>
214. Malik, M. Heart rate variability. Standards of measurement, physiological interpretation, and clinical use. Task Force of the European Society of Cardiology and the North American Society of Pacing and Electrophysiology. (1996). *European heart journal*, 17(3), 354–381. <https://doi.org/10.1161/01.CIR.93.5.1043>
215. Maniglio R. (2009). The impact of child sexual abuse on health: a systematic review of reviews. *Clinical psychology review*, 29(7), 647–657. <https://doi.org/10.1016/j.cpr.2009.08.003>
216. Mariani Wigley, I., Mascheroni, E., Peruzzo, D., Giorda, R., Bonichini, S., & Montirosso, R. (2021). Neuroimaging and DNA Methylation: An Innovative Approach to Study the Effects of Early Life Stress on Developmental Plasticity. *Frontiers in psychology*, 12, 672786. <https://doi.org/10.3389/fpsyg.2021.672786>
217. Mason, S. M., Flint, A. J., Field, A. E., Austin, S. B., & Rich-Edwards, J. W. (2013). Abuse victimization in childhood or adolescence and risk of food addiction in adult women. *Obesity (Silver Spring, Md.)*, 21(12), E775–E781. <https://doi.org/10.1002/oby.20500>
218. Mason, S. M., Flint, A. J., Roberts, A. L., Agnew-Blais, J., Koenen, K. C., & Rich-Edwards, J. W. (2014). Posttraumatic stress disorder symptoms and food addiction in women by timing and type of trauma exposure. *JAMA psychiatry*, 71(11), 1271–1278. <https://doi.org/10.1001/jamapsychiatry.2014.1208>
219. Mason, T. B., Lesser, E. L., Dolgon-Krutolow, A. R., Wonderlich, S. A., & Smith, K. E. (2021). An updated transdiagnostic review of social cognition and eating disorder psychopathology. *Journal of psychiatric research*, 143, 602–627. <https://doi.org/10.1016/j.jpsychires.2020.11.019>
220. Masson, M., East-Richard, C., & Cellard, C. (2016). A meta-analysis on the impact of psychiatric disorders and maltreatment on cognition. *Neuropsychology*, 30(2), 143–156. <https://doi.org/10.1037/neu0000228>
221. Matsunaga, H., Kaye, W. H., McConaha, C., Plotnicov, K., Pollice, C., Rao, R., & Stein, D. (1999). Psychopathological characteristics of recovered bulimics who have a

- history of physical or sexual abuse. *The Journal of nervous and mental disease*, 187(8), 472–477. <https://doi.org/10.1097/00005053-199908000-00003>
222. Matthews, K. A., Chang, Y. F., Thurston, R. C., & Bromberger, J. T. (2014). Child abuse is related to inflammation in mid-life women: role of obesity. *Brain, behavior, and immunity*, 36, 29–34. <https://doi.org/10.1016/j.bbi.2013.09.013>
223. McLaughlin, K. A., Sheridan, M. A., & Lambert, H. K. (2014). Childhood adversity and neural development: deprivation and threat as distinct dimensions of early experience. *Neuroscience and biobehavioral reviews*, 47, 578–591. <https://doi.org/10.1016/j.neubiorev.2014.10.012>
224. McLean, C. P., Levy, H. C., Miller, M. L., & Tolin, D. F. (2022). Exposure therapy for PTSD: A meta-analysis. *Clinical psychology review*, 91, 102115. <https://doi.org/10.1016/j.cpr.2021.102115>
225. Mehler, P. S., & Brown, C. (2015). Anorexia nervosa - medical complications. *Journal of eating disorders*, 3, 11. <https://doi.org/10.1186/s40337-015-0040-8>
226. Meltzer-Brody, S., Zerwas, S., Leserman, J., Holle, A. V., Regis, T., & Bulik, C. (2011). Eating disorders and trauma history in women with perinatal depression. *Journal of women's health (2002)*, 20(6), 863–870. <https://doi.org/10.1089/jwh.2010.2360>
227. Meule A. (2021). Reconsidering the use of cut-off scores for the Eating Disorder Examination-Questionnaire. *Eating disorders*, 29(5), 480–484. <https://doi.org/10.1080/10640266.2019.1678981>
228. Meule, A., von Rezori, V., & Blechert, J. (2014). Food addiction and bulimia nervosa. *European eating disorders review : the journal of the Eating Disorders Association*, 22(5), 331–337. <https://doi.org/10.1002/erv.2306>
229. Meyer, P. W., Müller, L. E., Zastrow, A., Schmidinger, I., Bohus, M., Herpertz, S. C., & Bertsch, K. (2016). Heart rate variability in patients with post-traumatic stress disorder or borderline personality disorder: relationship to early life maltreatment. *Journal of neural transmission (Vienna, Austria : 1996)*, 123(9), 1107–1118. <https://doi.org/10.1007/s00702-016-1584-8>
230. Michels, N., Clarke, G., Olavarria-Ramirez, L., Gómez-Martínez, S., Díaz, L. E., Marcos, A., Widhalm, K., & Carvalho, L. A. (2018). Psychosocial stress and inflammation driving tryptophan breakdown in children and adolescents: A cross-sectional analysis of two cohorts. *Psychoneuroendocrinology*, 94, 104–111. <https://doi.org/10.1016/j.psyneuen.2018.05.013>
231. Mills, J. G., Thomas, S. J., Larkin, T. A., & Deng, C. (2020). Overeating and food addiction in Major Depressive Disorder: Links to peripheral dopamine. *Appetite*, 148, 104586. <https://doi.org/10.1016/j.appet.2020.104586>
232. Mills, P., Newman, E. F., Cossar, J., & Murray, G. (2015). Emotional maltreatment and disordered eating in adolescents: testing the mediating role of emotion regulation. *Child abuse & neglect*, 39, 156–166. <https://doi.org/10.1016/j.chiabu.2014.05.011>
233. Min, M., Farkas, K., Minnes, S., & Singer, L. T. (2007). Impact of childhood abuse and neglect on substance abuse and psychological distress in adulthood. *Journal of traumatic stress*, 20(5), 833–844. <https://doi.org/10.1002/jts.20250>

234. Miragoli, S., Camisasca, E., & Di Blasio, P. (2019). Investigating linguistic coherence relations in child sexual abuse: A comparison of PTSD and non-PTSD children. *Heliyon*, 5(2), e01163. <https://doi.org/10.1016/j.heliyon.2019.e01163>
235. Mitchell, J. E., Myers, T., Crosby, R., O'Neill, G., Carlisle, J., & Gerlach, S. (2009). Health care utilization in patients with eating disorders. *The International journal of eating disorders*, 42(6), 571–574. <https://doi.org/10.1002/eat.20651>
236. Mitchell, K. S., Mazzeo, S. E., Schlesinger, M. R., Brewerton, T. D., & Smith, B. N. (2012). Comorbidity of partial and subthreshold ptsd among men and women with eating disorders in the national comorbidity survey-replication study. *The International journal of eating disorders*, 45(3), 307–315. <https://doi.org/10.1002/eat.20965>
237. Mitchell, K. S., Porter, B., Boyko, E. J., & Field, A. E. (2016 a). Longitudinal Associations Among Posttraumatic Stress Disorder, Disordered Eating, and Weight Gain in Military Men and Women. *American journal of epidemiology*, 184(1), 33–47. <https://doi.org/10.1093/aje/kwv291>
238. Mitchell, K. S., & Wolf, E. J. (2016 b). PTSD, food addiction, and disordered eating in a sample of primarily older veterans: The mediating role of emotion regulation. *Psychiatry research*, 243, 23–29. <https://doi.org/10.1016/j.psychres.2016.06.013>
239. Mitchell, K. S., Scioli, E. R., Galovski, T., Belfer, P. L., & Cooper, Z. (2021). Posttraumatic stress disorder and eating disorders: maintaining mechanisms and treatment targets. *Eating disorders*, 29(3), 292–306. <https://doi.org/10.1080/10640266.2020.1869369>
240. Molendijk, M. L., Hoek, H. W., Brewerton, T. D., & Elzinga, B. M. (2017). Childhood maltreatment and eating disorder pathology: a systematic review and dose-response meta-analysis. *Psychological medicine*, 1–15. Advance online publication. <https://doi.org/10.1017/S0033291716003561>
241. Monteleone, A. M., Cascino, G., Marciello, F., D'Agostino, G., Caivano, V., Monteleone, P., & Maj, M. (2020 a). Clinical and neuroendocrine correlates of childhood maltreatment history in adults with bipolar disorder. *Bipolar disorders*, 22(7), 749–756. <https://doi.org/10.1111/bdi.12923>
242. Monteleone, A. M., Cascino, G., Pellegrino, F., Ruzzi, V., Patriciello, G., Marone, L., De Felice, G., Monteleone, P., & Maj, M. (2019 a). The association between childhood maltreatment and eating disorder psychopathology: A mixed-model investigation. *European psychiatry : the journal of the Association of European Psychiatrists*, 61, 111–118. <https://doi.org/10.1016/j.eurpsy.2019.08.002>
243. Monteleone, A. M., Cascino, G., Ruzzi, V., Pellegrino, F., Patriciello, G., Barone, E., Carfagno, M., Monteleone, P., & Maj, M. (2021). Emotional traumatic experiences significantly contribute to identify a maltreated ecophenotype sub-group in eating disorders: Experimental evidence. *European eating disorders review : the journal of the Eating Disorders Association*, 29(2), 269–280. <https://doi.org/10.1002/erv.2818>
244. Monteleone, A. M., Castellini, G., Volpe, U., Ricca, V., Lelli, L., Monteleone, P., & Maj, M. (2018 a). Neuroendocrinology and brain imaging of reward in eating disorders: A possible key to the treatment of anorexia nervosa and bulimia nervosa. *Progress in*

- neuro-psychopharmacology & biological psychiatry*, 80(Pt B), 132–142. <https://doi.org/10.1016/j.pnpbp.2017.02.020>
245. Monteleone, A. M., Marciello, F., Cascino, G., Cimino, M., Ruzzi, V., Pellegrino, F., Del Giorno, C., & Monteleone, P. (2020 b). Early traumatic experiences impair the functioning of both components of the endogenous stress response system in adult people with eating disorders. *Psychoneuroendocrinology*, 115, 104644. <https://doi.org/10.1016/j.psyneuen.2020.104644>
246. Monteleone, A. M., Monteleone, P., Esposito, F., Prinster, A., Ruzzi, V., Canna, A., Aiello, M., Di Salle, F., & Maj, M. (2019 b). The effects of childhood maltreatment on brain structure in adults with eating disorders. *The world journal of biological psychiatry : the official journal of the World Federation of Societies of Biological Psychiatry*, 20(4), 301–309. <https://doi.org/10.1080/15622975.2017.1395071>
247. Monteleone, A. M., Patriciello, G., Ruzzi, V., Cimino, M., Giorno, C. D., Steardo, L., Jr, Monteleone, P., & Maj, M. (2018 b). Deranged emotional and cortisol responses to a psychosocial stressor in anorexia nervosa women with childhood trauma exposure: Evidence for a "maltreated ecophenotype"?. *Journal of psychiatric research*, 104, 39–45. <https://doi.org/10.1016/j.jpsychires.2018.06.013>
248. Monteleone, A. M., Ruzzi, V., Patriciello, G., Pellegrino, F., Cascino, G., Castellini, G., Steardo, L., Jr, Monteleone, P., & Maj, M. (2020 c). Parental bonding, childhood maltreatment and eating disorder psychopathology: an investigation of their interactions. *Eating and weight disorders : EWD*, 25(3), 577–589. <https://doi.org/10.1007/s40519-019-00649-0>
249. Monteleone, P., Scognamiglio, P., Monteleone, A. M., Perillo, D., & Maj, M. (2014). Cortisol awakening response in patients with anorexia nervosa or bulimia nervosa: relationships to sensitivity to reward and sensitivity to punishment. *Psychological medicine*, 44(12), 2653–2660. <https://doi.org/10.1017/S0033291714000270>
250. Monteleone, A. M., Tzischinsky, O., Cascino, G., Alon, S., Pellegrino, F., Ruzzi, V., & Latzer, Y. (2022). The connection between childhood maltreatment and eating disorder psychopathology: a network analysis study in people with bulimia nervosa and with binge eating disorder. *Eating and weight disorders : EWD*, 27(1), 253–261. <https://doi.org/10.1007/s40519-021-01169-6>
251. Morawiecka-Pietrzak, M., Malczyk, Ż., Dąbrowska, E., Blaska, M., Pietrzak, M., Gliwińska, A., Góra, A., Ziora, K., Pluskiewicz, W., & Ostrowska, Z. (2021). The relationship of neutrophil-to-lymphocyte ratio and platelet-to-lymphocyte ratio with bone mineral density in adolescent girls suffering from anorexia nervosa. *Endokrynologia Polska*, 72(4), 336–346. <https://doi.org/10.5603/EP.a2021.0036>
252. Moulton, S. J., Newman, E., Power, K., Swanson, V., & Day, K. (2015). Childhood trauma and eating psychopathology: a mediating role for dissociation and emotion dysregulation?. *Child abuse & neglect*, 39, 167–174. <https://doi.org/10.1016/j.chiabu.2014.07.003>
253. Munguía, L., Gaspar-Pérez, A., Jiménez-Murcia, S., Granero, R., Sánchez, I., Vintró-Alcaraz, C., Diéguez, C., Gearhardt, A. N., & Fernández-Aranda, F. (2022). Food Addiction in Eating Disorders: A Cluster Analysis Approach and Treatment Outcome. *Nutrients*, 14(5), 1084. <https://doi.org/10.3390/nu14051084>

254. Muyan, M., Chang, E. C., Jilani, Z., & Yu, T. (2015). Predicting eating disturbances in Turkish adult females: Examining the role of intimate partner violence and perfectionism. *Eating behaviors*, *19*, 102–105. <https://doi.org/10.1016/j.eatbeh.2015.07.004>
255. Nance, D. M., & Sanders, V. M. (2007). Autonomic innervation and regulation of the immune system (1987-2007). *Brain, behavior, and immunity*, *21*(6), 736–745. <https://doi.org/10.1016/j.bbi.2007.03.008>
256. Nanni, V., Uher, R., & Danese, A. (2012). Childhood maltreatment predicts unfavorable course of illness and treatment outcome in depression: a meta-analysis. *The American journal of psychiatry*, *169*(2), 141–151. <https://doi.org/10.1176/appi.ajp.2011.11020335>
257. Navalta, C. P., Polcari, A., Webster, D. M., Boghossian, A., & Teicher, M. H. (2006). Effects of childhood sexual abuse on neuropsychological and cognitive function in college women. *The Journal of neuropsychiatry and clinical neurosciences*, *18*(1), 45–53. <https://doi.org/10.1176/jnp.18.1.45>
258. Negraes, P. D., Cugola, F. R., Herai, R. H., Trujillo, C. A., Cristino, A. S., Chailangkarn, T., Muotri, A. R., & Duvvuri, V. (2017). Modeling anorexia nervosa: transcriptional insights from human iPSC-derived neurons. *Translational psychiatry*, *7*(3), e1060. <https://doi.org/10.1038/tp.2017.37>
259. Nelson, H. E., & Willison, J. (1991). *National adult reading test (NART)* (pp. 1-26). Windsor: Nfer-Nelson.
260. Neumark-Sztainer, D., Wall, M., Guo, J., Story, M., Haines, J., & Eisenberg, M. (2006). Obesity, disordered eating, and eating disorders in a longitudinal study of adolescents: how do dieters fare 5 years later?. *Journal of the American Dietetic Association*, *106*(4), 559–568. <https://doi.org/10.1016/j.jada.2006.01.003>
261. Nickel, C., Simek, M., Moleda, A., Muehlbacher, M., Buschmann, W., Fartacek, R., Bachler, E., Egger, C., Rother, W. K., Loew, T. H., & Nickel, M. K. (2006). Suicide attempts versus suicidal ideation in bulimic female adolescents. *Pediatrics international : official journal of the Japan Pediatric Society*, *48*(4), 374–381. <https://doi.org/10.1111/j.1442-200X.2006.02224.x>
262. Norman, S. B., Wilkins, K. C., Myers, U. S., & Allard, C. B. (2014). Trauma Informed Guilt Reduction Therapy With Combat Veterans. *Cognitive and behavioral practice*, *21*(1), 78–88. <https://doi.org/10.1016/j.cbpra.2013.08.001>
263. Nyhus, E., & Barceló, F. (2009). The Wisconsin Card Sorting Test and the cognitive assessment of prefrontal executive functions: a critical update. *Brain and cognition*, *71*(3), 437–451. <https://doi.org/10.1016/j.bandc.2009.03.005>
264. Olson, E. A., Overbey, T. A., Ostrand, C. G., Pizzagalli, D. A., Rauch, S. L., & Rosso, I. M. (2020). Childhood maltreatment experiences are associated with altered diffusion in occipito-temporal white matter pathways. *Brain and behavior*, *10*(1), e01485. <https://doi.org/10.1002/brb3.1485>
265. Opydo-Szymaczek, J., Jarzabek-Bielecka, G., Kędzia, W., & Borysewicz-Lewicka, M. (2018). Child sexual abuse as an etiological factor of overweight and eating disorders - considerations for primary health care providers. *Ginekologia polska*, *89*(1), 48–54. <https://doi.org/10.5603/GP.a2018.0009>

266. O'Shields, J., Patel, D., & Mowbray, O. P. (2022). Childhood maltreatment and inflammation: Leveraging structural equation modeling to test the social signal transduction theory of depression. *Journal of affective disorders*, 311, 173–180. <https://doi.org/10.1016/j.jad.2022.05.077>
267. Osadchiy, V., Mayer, E. A., Bhatt, R., Labus, J. S., Gao, L., Kilpatrick, L. A., Liu, C., Tillisch, K., Naliboff, B., Chang, L., & Gupta, A. (2019). History of early life adversity is associated with increased food addiction and sex-specific alterations in reward network connectivity in obesity. *Obesity science & practice*, 5(5), 416–436. <https://doi.org/10.1002/osp4.362>
268. Özdin, S., Sarisoy, G., & Böke, Ö. (2017). A comparison of the neutrophil-lymphocyte, platelet-lymphocyte and monocyte-lymphocyte ratios in schizophrenia and bipolar disorder patients - a retrospective file review. *Nordic journal of psychiatry*, 71(7), 509–512. <https://doi.org/10.1080/08039488.2017.1340517>
269. Palmacci, F., Toti, E., Raguzzini, A., Catasta, G., Aiello, P., Peluso, I., Biava, M., & Palmery, M. (2019). Neutrophil-to-Lymphocyte Ratio, Mediterranean Diet, and Bone Health in Coeliac Disease Patients: A Pilot Study. *Oxidative medicine and cellular longevity*, 2019, 7384193. <https://doi.org/10.1155/2019/7384193>
270. Parylak, S. L., Koob, G. F., & Zorrilla, E. P. (2011). The dark side of food addiction. *Physiology & behavior*, 104(1), 149–156. <https://doi.org/10.1016/j.physbeh.2011.04.063>
271. Passos, I. C., Vasconcelos-Moreno, M. P., Costa, L. G., Kunz, M., Brietzke, E., Quevedo, J., Salum, G., Magalhães, P. V., Kapczinski, F., & Kauer-Sant'Anna, M. (2015). Inflammatory markers in post-traumatic stress disorder: a systematic review, meta-analysis, and meta-regression. *The lancet. Psychiatry*, 2(11), 1002–1012. [https://doi.org/10.1016/S2215-0366\(15\)00309-0](https://doi.org/10.1016/S2215-0366(15)00309-0)
272. Patron, E., Messerotti Benvenuti, S., Favretto, G., Gasparotto, R., & Palomba, D. (2014). Depression and reduced heart rate variability after cardiac surgery: the mediating role of emotion regulation. *Autonomic neuroscience : basic & clinical*, 180, 53–58. <https://doi.org/10.1016/j.autneu.2013.11.004>
273. Pearce J. M. (2004). Richard Morton: origins of anorexia nervosa. *European neurology*, 52(4), 191–192. <https://doi.org/10.1159/000082033>
274. Peñas-Lledó, E., Fernández-Aranda, F., Jiménez-Murcia, S., Granero, R., Penelo, E., Soto, A., Gunnard, K., & Menchón, J. M. (2009). Subtyping eating disordered patients along drive for thinness and depression. *Behaviour research and therapy*, 47(6), 513–519. <https://doi.org/10.1016/j.brat.2009.03.003>
275. Peng, X., Zhang, R., Yan, W., Zhou, M., Lu, S., & Xie, S. (2020). Reduced white matter integrity associated with cognitive deficits in patients with drug-naive first-episode schizophrenia revealed by diffusion tensor imaging. *American journal of translational research*, 12(8), 4410–4421. [https://www.ajtr0012-4410.pdf\(nih.gov\)](https://www.ajtr0012-4410.pdf(nih.gov))
276. Penz, M., Kirschbaum, C., Buske-Kirschbaum, A., Wekenborg, M. K., & Miller, R. (2018). Stressful life events predict one-year change of leukocyte composition in peripheral blood. *Psychoneuroendocrinology*, 94, 17–24. <https://doi.org/10.1016/j.psyneuen.2018.05.006>

277. Peschel, S. K., Feeling, N. R., Vögele, C., Kaess, M., Thayer, J. F., & Koenig, J. (2016). A systematic review on heart rate variability in Bulimia Nervosa. *Neuroscience and biobehavioral reviews*, 63, 78–97. <https://doi.org/10.1016/j.neubiorev.2016.01.012>
278. Peyser, D., Scolnick, B., Hildebrandt, T., & Taylor, J. A. (2021). Heart rate variability as a biomarker for anorexia nervosa: A review. *European eating disorders review : the journal of the Eating Disorders Association*, 29(1), 20–31. <https://doi.org/10.1002/erv.2791>
279. Pignatelli, A. M., Wampers, M., Loredi, C., Biondi, M., & Vanderlinden, J. (2017). Childhood neglect in eating disorders: A systematic review and meta-analysis. *Journal of trauma & dissociation : the official journal of the International Society for the Study of Dissociation (ISSD)*, 18(1), 100–115. <https://doi.org/10.1080/15299732.2016.1198951>
280. Pike, K. M., Hilbert, A., Wilfley, D. E., Fairburn, C. G., Dohm, F. A., Walsh, B. T., & Striegel-Moore, R. (2008). Toward an understanding of risk factors for anorexia nervosa: a case-control study. *Psychological medicine*, 38(10), 1443–1453. <https://doi.org/10.1017/S0033291707002310>
281. Pike, K. M., Wilfley, D., Hilbert, A., Fairburn, C. G., Dohm, F. A., & Striegel-Moore, R. H. (2006). Antecedent life events of binge-eating disorder. *Psychiatry research*, 142(1), 19–29. <https://doi.org/10.1016/j.psychres.2005.10.006>
282. Pope, H. G., Jr, Mangweth, B., Negrão, A. B., Hudson, J. I., & Cordás, T. A. (1994). Childhood sexual abuse and bulimia nervosa: a comparison of American, Austrian, and Brazilian women. *The American journal of psychiatry*, 151(5), 732–737. <https://doi.org/10.1176/ajp.151.5.732>
283. Power, C., Thomas, C., Li, L., & Hertzman, C. (2012). Childhood psychosocial adversity and adult cortisol patterns. *The British journal of psychiatry : the journal of mental science*, 201(3), 199–206. <https://doi.org/10.1192/bjp.bp.111.096032>
284. Pursey, K. M., Stanwell, P., Gearhardt, A. N., Collins, C. E., & Burrows, T. L. (2014). The prevalence of food addiction as assessed by the Yale Food Addiction Scale: a systematic review. *Nutrients*, 6(10), 4552–4590. <https://doi.org/10.3390/nu6104552>
285. Rabito-Alcón, M. F., Baile, J. I., & Vanderlinden, J. (2021). Mediating Factors between Childhood Traumatic Experiences and Eating Disorders Development: A Systematic Review. *Children (Basel, Switzerland)*, 8(2), 114. <https://doi.org/10.3390/children8020114>
286. Racine, S. E., & Wildes, J. E. (2013). Emotion dysregulation and symptoms of anorexia nervosa: the unique roles of lack of emotional awareness and impulse control difficulties when upset. *The International journal of eating disorders*, 46(7), 713–720. <https://doi.org/10.1002/eat.22145>
287. Racine, S. E., & Wildes, J. E. (2015). Emotion dysregulation and anorexia nervosa: an exploration of the role of childhood abuse. *The International journal of eating disorders*, 48(1), 55–58. <https://doi.org/10.1002/eat.22364>
288. Rameckers, S. A., van Emmerik, A., Bachrach, N., Lee, C. W., Morina, N., & Arntz, A. (2021). The impact of childhood maltreatment on the severity of childhood-related posttraumatic stress disorder in adults. *Child abuse & neglect*, 120, 105208. <https://doi.org/10.1016/j.chiabu.2021.105208>

289. Rai, T., Mainali, P., Raza, A., Rashid, J., & Rutkofsky, I. (2019). Exploring the Link Between Emotional Child Abuse and Anorexia Nervosa: A Psychopathological Correlation. *Cureus*, 11(8), e5318. <https://doi.org/10.7759/cureus.5318>
290. Rayworth, B. B., Wise, L. A., & Harlow, B. L. (2004). Childhood abuse and risk of eating disorders in women. *Epidemiology (Cambridge, Mass.)*, 15(3), 271–278. <https://doi.org/10.1097/01.ede.0000120047.07140.9d>
291. Reyes-Rodríguez, M. L., Von Holle, A., Ulman, T. F., Thornton, L. M., Klump, K. L., Brandt, H., Crawford, S., Fichter, M. M., Halmi, K. A., Huber, T., Johnson, C., Jones, I., Kaplan, A. S., Mitchell, J. E., Strober, M., Treasure, J., Woodside, D. B., Berrettini, W. H., Kaye, W. H., & Bulik, C. M. (2011). Posttraumatic stress disorder in anorexia nervosa. *Psychosomatic medicine*, 73(6), 491–497. <https://doi.org/10.1097/PSY.0b013e31822232bb>
292. Richardson, J., Steiger, H., Schmitz, N., Joober, R., Bruce, K. R., Israel, M., Gauvin, L., Anestin, A. S., Dandurand, C., Howard, H., & de Guzman, R. (2008). Relevance of the 5-HTTLPR polymorphism and childhood abuse to increased psychiatric comorbidity in women with bulimia-spectrum disorders. *The Journal of clinical psychiatry*, 69(6), 981–990. <https://doi.org/10.4088/jcp.v69n0615>
293. Roberts, A. L., Sumner, J. A., Koenen, K. C., Kubzansky, L. D., Grodstein, F., Rich-Edwards, J., & Weisskopf, M. G. (2022). Childhood Abuse and Cognitive Function in a Large Cohort of Middle-Aged Women. *Child maltreatment*, 27(1), 100–113. <https://doi.org/10.1177/1077559520970647>
294. Roberts, M. E., Barthel, F. M., Lopez, C., Tchanturia, K., & Treasure, J. L. (2011). Development and validation of the Detail and Flexibility Questionnaire (DFlex) in eating disorders. *Eating behaviors*, 12(3), 168–174. <https://doi.org/10.1016/j.eatbeh.2011.04.001>
295. Roberts, M. E., Tchanturia, K., & Treasure, J. L. (2013). Is attention to detail a similarly strong candidate endophenotype for anorexia nervosa and bulimia nervosa?. *The world journal of biological psychiatry : the official journal of the World Federation of Societies of Biological Psychiatry*, 14(6), 452–463. <https://doi.org/10.3109/15622975.2011.639804>
296. Rodenburg, G., Kremers, S. P., Oenema, A., & van de Mheen, D. (2012). Associations of children's appetitive traits with weight and dietary behaviours in the context of general parenting. *PloS one*, 7(12), e50642. <https://doi.org/10.1371/journal.pone.0050642>
297. Rodgers, R. F., DuBois, R., Thiebaut, S., Jaussett, I., Maimoun, L., Seneque, M., Lefebvre, P., Renard, E., Courtet, P., & Guillaume, S. (2019). Structural differences in eating disorder psychopathology after history of childhood abuse: Insights from a Bayesian network analysis. *Journal of abnormal psychology*, 128(8), 795–805. <https://doi.org/10.1037/abn0000470>
298. Rodríguez-Rodríguez, E., López-Sobaler, A. M., Ortega, R. M., Delgado-Losada, M. L., López-Parra, A. M., & Aparicio, A. (2020). Association between Neutrophil-to-Lymphocyte Ratio with Abdominal Obesity and Healthy Eating Index in a Representative Older Spanish Population. *Nutrients*, 12(3), 855. <https://doi.org/10.3390/nu12030855>
299. Rojo Moreno, L., Plumed Domingo, J., Conesa Burguet, L., Vaz Leal, F., Diaz Marsá, M., Rojo-Bofill, L., & Livianos Aldana, L. (2012). Los trastornos de la conducta alimentaria:

- consideraciones sobre nosología, etiopatogenia y tratamiento en el siglo XXI [Eating disorders: Considerations on nosology, etiology and treatment in the XXI century]. *Revista de psiquiatría y salud mental*, 5(3), 197–204. <https://doi.org/10.1016/j.rpsm.2012.02.002>
300. Rössner S. (2011). Elisabeth of Austria (1839-1898). *Obesity reviews : an official journal of the International Association for the Study of Obesity*, 12(7), 560. <https://doi.org/10.1111/j.1467-789X.2010.00835.x>
301. Rozenblat, V., Ong, D., Fuller-Tyszkiewicz, M., Akkermann, K., Collier, D., Engels, R., Fernandez-Aranda, F., Harro, J., Homberg, J. R., Karwautz, A., Kiive, E., Klump, K. L., Larson, C. L., Racine, S. E., Richardson, J., Steiger, H., Stoltenberg, S. F., van Strien, T., Wagner, G., Treasure, J., ... Krug, I. (2017). A systematic review and secondary data analysis of the interactions between the serotonin transporter 5-HTTLPR polymorphism and environmental and psychological factors in eating disorders. *Journal of psychiatric research*, 84, 62–72. <https://doi.org/10.1016/j.jpsychires.2016.09.023>
302. Rylander, M., Taylor, G., Bennett, S., Pierce, C., Keniston, A., & Mehler, P. S. (2020). Evaluation of cognitive function in patients with severe anorexia nervosa before and after medical stabilization. *Journal of eating disorders*, 8, 35. <https://doi.org/10.1186/s40337-020-00312-5>
303. Sánchez-Cubillo, I., Periañez, J. A., Adrover-Roig, D., Rodríguez-Sánchez, J. M., Ríos-Lago, M., Tirapu, J., & Barceló, F. (2009). Construct validity of the Trail Making Test: role of task-switching, working memory, inhibition/interference control, and visuomotor abilities. *Journal of the International Neuropsychological Society : JINS*, 15(3), 438–450. <https://doi.org/10.1017/S1355617709090626>
304. Sanci, L., Coffey, C., Olsson, C., Reid, S., Carlin, J. B., & Patton, G. (2008). Childhood sexual abuse and eating disorders in females: findings from the Victorian Adolescent Health Cohort Study. *Archives of pediatrics & adolescent medicine*, 162(3), 261–267. <https://doi.org/10.1001/archpediatrics.2007.58>
305. Santomauro, D. F., Melen, S., Mitchison, D., Vos, T., Whiteford, H., & Ferrari, A. J. (2021). The hidden burden of eating disorders: an extension of estimates from the Global Burden of Disease Study 2019. *The lancet. Psychiatry*, 8(4), 320–328. [https://doi.org/10.1016/S2215-0366\(21\)00040-7](https://doi.org/10.1016/S2215-0366(21)00040-7)
306. Scarpina, F., & Tagini, S. (2017). The Stroop Color and Word Test. *Frontiers in psychology*, 8, 557. <https://doi.org/10.3389/fpsyg.2017.00557>
307. Schaefer, L. M., Hazzard, V. M., Smith, K. E., Johnson, C. A., Cao, L., Crosby, R. D., Peterson, C. B., Crow, S. J., Bardone-Cone, A. M., Joiner, T. E., Le Grange, D., Klein, M. H., Mitchell, J. E., & Wonderlich, S. A. (2021). Examining the roles of emotion dysregulation and impulsivity in the relationship between psychological trauma and substance abuse among women with bulimic-spectrum pathology. *Eating disorders*, 29(3), 276–291. <https://doi.org/10.1080/10640266.2021.1891370>
308. Schedlowski, M., Engler, H., & Grigoleit, J. S. (2014). Endotoxin-induced experimental systemic inflammation in humans: a model to disentangle immune-to-brain communication. *Brain, behavior, and immunity*, 35, 1–8. <https://doi.org/10.1016/j.bbi.2013.09.015>

309. Schmalbach, I., Herhaus, B., Pässler, S., Runst, S., Berth, H., Wolff, S., Schmalbach, B., & Petrowski, K. (2021). Autonomic Nervous System Response to Psychosocial Stress in Anorexia Nervosa: A Cross-Sectional and Controlled Study. *Frontiers in psychology, 12*, 649848. <https://doi.org/10.3389/fpsyg.2021.649848>
310. Schmidt, U., Tiller, J., & Treasure, J. (1993). Setting the scene for eating disorders: childhood care, classification and course of illness. *Psychological medicine, 23*(3), 663–672. <https://doi.org/10.1017/s0033291700025447>
311. Schneider, M., & Schwerdtfeger, A. (2020). Autonomic dysfunction in posttraumatic stress disorder indexed by heart rate variability: a meta-analysis. *Psychological medicine, 50*(12), 1937–1948. <https://doi.org/10.1017/S003329172000207X>
312. Schoemaker, C., Smit, F., Bijl, R. V., & Vollebergh, W. A. (2002). Bulimia nervosa following psychological and multiple child abuse: support for the self-medication hypothesis in a population-based cohort study. *The International journal of eating disorders, 32*(4), 381–388. <https://doi.org/10.1002/eat.10102>
313. Schrader, C., & Ross, A. (2021). A Review of PTSD and Current Treatment Strategies. *Missouri medicine, 118*(6), 546–551.
314. Schwartz, D. C., Nickow, M. S., Arseneau, R., & Gisslow, M. T. (2015). A Substance Called Food: Long-Term Psychodynamic Group Treatment for Compulsive Overeating. *International journal of group psychotherapy, 65*(3), 386–409. <https://doi.org/10.1521/ijgp.2015.65.3.386>
315. Seidel, M., Brooker, H., Lauenborg, K., Wesnes, K., & Sjögren, M. (2021). Cognitive Function in Adults with Enduring Anorexia Nervosa. *Nutrients, 13*(3), 859. <https://doi.org/10.3390/nu13030859>
316. Shaffer, F., & Ginsberg, J. P. (2017). An Overview of Heart Rate Variability Metrics and Norms. *Frontiers in public health, 5*, 258. <https://doi.org/10.3389/fpubh.2017.00258>
317. Sheehan, D. V., Lecrubier, Y., Sheehan, K. H., Amorim, P., Janavs, J., Weiller, E., Hergueta, T., Baker, R., & Dunbar, G. C. (1998). The Mini-International Neuropsychiatric Interview (M.I.N.I.): the development and validation of a structured diagnostic psychiatric interview for DSM-IV and ICD-10. *The Journal of clinical psychiatry, 59* Suppl 20, 22–57.
318. Sheridan, M. A., Fox, N. A., Zeanah, C. H., McLaughlin, K. A., & Nelson, C. A., 3rd (2012). Variation in neural development as a result of exposure to institutionalization early in childhood. *Proceedings of the National Academy of Sciences of the United States of America, 109*(32), 12927–12932. <https://doi.org/10.1073/pnas.1200041109>
319. Shrivastava, A. K., Karia, S. B., Sonavane, S. S., & De Sousa, A. A. (2017). Child sexual abuse and the development of psychiatric disorders: a neurobiological trajectory of pathogenesis. *Industrial psychiatry journal, 26*(1), 4–12. https://doi.org/10.4103/ipj.ipj_38_15
320. Sinha R. (2018). Role of addiction and stress neurobiology on food intake and obesity. *Biological psychology, 131*, 5–13. <https://doi.org/10.1016/j.biopsycho.2017.05.001>
321. Smink, F. R., van Hoeken, D., & Hoek, H. W. (2012). Epidemiology of eating disorders: incidence, prevalence and mortality rates. *Current psychiatry reports, 14*(4), 406–414. <https://doi.org/10.1007/s11920-012-0282-y>

322. Smitka, K., & Marešová, D. (2015). Adipose Tissue as an Endocrine Organ: An Update on Pro-inflammatory and Anti-inflammatory Microenvironment. *Prague medical report*, 116(2), 87–111. <https://doi.org/10.14712/23362936.2015.49>
323. Smyth, J. M., Heron, K. E., Wonderlich, S. A., Crosby, R. D., & Thompson, K. M. (2008). The influence of reported trauma and adverse events on eating disturbance in young adults. *The International journal of eating disorders*, 41(3), 195–202. <https://doi.org/10.1002/eat.20490>
324. So, B. P., Lai, D. K., Cheung, D. S., Lam, W. K., Cheung, J. C., & Wong, D. W. (2022). Virtual Reality-Based Immersive Rehabilitation for Cognitive- and Behavioral-Impairment-Related Eating Disorders: A VREHAB Framework Scoping Review. *International journal of environmental research and public health*, 19(10), 5821. <https://doi.org/10.3390/ijerph19105821>
325. Speer, K., Upton, D., Semple, S., & McKune, A. (2018). Systemic low-grade inflammation in post-traumatic stress disorder: a systematic review. *Journal of inflammation research*, 11, 111–121. <https://doi.org/10.2147/JIR.S155903>
326. Steiger, H., Jabalpurwala, S., & Champagne, J. (1996). Axis II comorbidity and developmental adversity in bulimia nervosa. *The Journal of nervous and mental disease*, 184(9), 555–560. <https://doi.org/10.1097/00005053-199609000-00007>
327. Steiger, H., Richardson, J., Joober, R., Israel, M., Bruce, K. R., Ng Ying Kin, N. M., Howard, H., Anestin, A., Dandurand, C., & Gauvin, L. (2008). Dissocial behavior, the 5HTTLPR polymorphism, and maltreatment in women with bulimic syndromes. *American journal of medical genetics. Part B, Neuropsychiatric genetics : the official publication of the International Society of Psychiatric Genetics*, 147B(1), 128–130. <https://doi.org/10.1002/ajmg.b.30579>
328. Steiger, H., Richardson, J., Schmitz, N., Israel, M., Bruce, K. R., & Gauvin, L. (2010). Trait-defined eating-disorder subtypes and history of childhood abuse. *The International journal of eating disorders*, 43(5), 428–432. <https://doi.org/10.1002/eat.20711>
329. Steinborn, M. B., Langner, R., Flehmig, H. C., & Huestegge, L. (2018). Methodology of performance scoring in the d2 sustained-attention test: Cumulative-reliability functions and practical guidelines. *Psychological assessment*, 30(3), 339–357. <https://doi.org/10.1037/pas0000482>
330. Steinhausen, H. C., & Weber, S. (2009). The outcome of bulimia nervosa: findings from one-quarter century of research. *The American journal of psychiatry*, 166(12), 1331–1341. <https://doi.org/10.1176/appi.ajp.2009.09040582>
331. Steward, T., Mestre-Bach, G., Agüera, Z., Granero, R., Martín-Romera, V., Sánchez, I., Riesco, N., Tolosa-Sola, I., Fernández-Formoso, J. A., Fernández-García, J. C., Tinahones, F. J., Casanueva, F. F., Baños, R. M., Botella, C., Crujeiras, A. B., de la Torre, R., Fernández-Real, J. M., Frühbeck, G., Ortega, F. J., Rodríguez, A., ... Fernández-Aranda, F. (2016). Enduring Changes in Decision Making in Patients with Full Remission from Anorexia Nervosa. *European eating disorders review : the journal of the Eating Disorders Association*, 24(6), 523–527. <https://doi.org/10.1002/erv.2472>
332. Stice, E., Rohde, P., Shaw, H., & Desjardins, C. (2020). Weight suppression increases odds for future onset of anorexia nervosa, bulimia nervosa, and purging

- disorder, but not binge eating disorder. *The American journal of clinical nutrition*, 112(4), 941–947. <https://doi.org/10.1093/ajcn/nqaa146>
333. Striegel-Moore, R. H., DeBar, L., Wilson, G. T., Dickerson, J., Rosselli, F., Perrin, N., Lynch, F., & Kraemer, H. C. (2008). Health services use in eating disorders. *Psychological medicine*, 38(10), 1465–1474. <https://doi.org/10.1017/S0033291707001833>
334. Striegel-Moore, R. H., Dohm, F. A., Pike, K. M., Wilfley, D. E., & Fairburn, C. G. (2002). Abuse, bullying, and discrimination as risk factors for binge eating disorder. *The American journal of psychiatry*, 159(11), 1902–1907. <https://doi.org/10.1176/appi.ajp.159.11.1902>
335. Stroop, J. R. (1935). Studies of interference in serial verbal reactions. *Journal of experimental psychology*, 18(6), 643.
336. Strumila, R., Nobile, B., Maimoun, L., Jaussent, I., Seneque, M., Thiebaut, S., Iceta, S., Dupuis-Maurin, K., Lefebvre, P., Courtet, P., Renard, E., & Guillaume, S. (2020). The implications of previous history of anorexia nervosa in patients with current bulimia nervosa: Alterations in daily functioning, decision-making, and bone status. *European eating disorders review : the journal of the Eating Disorders Association*, 28(1), 34–45. <https://doi.org/10.1002/erv.2712>
337. Stuhldreher, N., Konnopka, A., Wild, B., Herzog, W., Zipfel, S., Löwe, B., & König, H. H. (2012). Cost-of-illness studies and cost-effectiveness analyses in eating disorders: a systematic review. *The International journal of eating disorders*, 45(4), 476–491. <https://doi.org/10.1002/eat.20977>
338. Su, Y., D'Arcy, C., Yuan, S., & Meng, X. (2019). How does childhood maltreatment influence ensuing cognitive functioning among people with the exposure of childhood maltreatment? A systematic review of prospective cohort studies. *Journal of affective disorders*, 252, 278–293. <https://doi.org/10.1016/j.jad.2019.04.026>
339. Sullivan, P. F., Bulik, C. M., Carter, F. A., & Joyce, P. R. (1995). The significance of a history of childhood sexual abuse in bulimia nervosa. *The British journal of psychiatry : the journal of mental science*, 167(5), 679–682. <https://doi.org/10.1192/bjp.167.5.679>
340. Swan, M. P., & Hickman, D. L. (2014). Evaluation of the neutrophil-lymphocyte ratio as a measure of distress in rats. *Lab animal*, 43(8), 276–282. <https://doi.org/10.1038/labam.529>
341. Swanson, H., Power, K., Collin, P., Deas, S., Paterson, G., Grierson, D., Yellowlees, A., Park, K., & Taylor, L. (2010). The relationship between parental bonding, social problem solving and eating pathology in an anorexic inpatient sample. *European eating disorders review : the journal of the Eating Disorders Association*, 18(1), 22–32. <https://doi.org/10.1002/erv.967>
342. Talmon, A., & Widom, C. S. (2022). Childhood Maltreatment and Eating Disorders: A Prospective Investigation. *Child maltreatment*, 27(1), 88–99. <https://doi.org/10.1177/1077559520988786>
343. Tanaka, M., Nakahara, T., Muranaga, T., Kojima, S., Yasuhara, D., Ueno, H., Nakazato, M., & Inui, A. (2006). Ghrelin concentrations and cardiac vagal tone are decreased after pharmacologic and cognitive-behavioral treatment in patients with bulimia nervosa. *Hormones and behavior*, 50(2), 261–265. <https://doi.org/10.1016/j.yhbeh.2006.03.009>

344. Tanaka, M., Tóth, F., Polyák, H., Szabó, Á., Mándi, Y., & Vécsei, L. (2021). Immune Influencers in Action: Metabolites and Enzymes of the Tryptophan-Kynurenine Metabolic Pathway. *Biomedicines*, 9(7), 734. <https://doi.org/10.3390/biomedicines9070734>
345. Tchanturia, K., Davies, H., Roberts, M., Harrison, A., Nakazato, M., Schmidt, U., Treasure, J., & Morris, R. (2012). Poor cognitive flexibility in eating disorders: examining the evidence using the Wisconsin Card Sorting Task. *PloS one*, 7(1), e28331. <https://doi.org/10.1371/journal.pone.0028331>
346. Tchanturia, K., Larsson, E., & Adamson, J. (2016). How anorexia nervosa patients with high and low autistic traits respond to group Cognitive Remediation Therapy. *BMC psychiatry*, 16(1), 334. <https://doi.org/10.1186/s12888-016-1044-x>
347. Teicher, M. H., & Samson, J. A. (2013). Childhood maltreatment and psychopathology: A case for ecophenotypic variants as clinically and neurobiologically distinct subtypes. *The American journal of psychiatry*, 170(10), 1114–1133. <https://doi.org/10.1176/appi.ajp.2013.12070957>
348. Teicher, M. H., & Samson, J. A. (2016). Annual Research Review: Enduring neurobiological effects of childhood abuse and neglect. *Journal of child psychology and psychiatry, and allied disciplines*, 57(3), 241–266. <https://doi.org/10.1111/jcpp.12507>
349. Teicher, M. H., Gordon, J. B., & Nemeroff, C. B. (2022). Recognizing the importance of childhood maltreatment as a critical factor in psychiatric diagnoses, treatment, research, prevention, and education. *Molecular psychiatry*, 27(3), 1331–1338. <https://doi.org/10.1038/s41380-021-01367-9>
350. Thaler, L., Gauvin, L., Joober, R., Groleau, P., de Guzman, R., Ambalavanan, A., Israel, M., Wilson, S., & Steiger, H. (2014). Methylation of BDNF in women with bulimic eating syndromes: associations with childhood abuse and borderline personality disorder. *Progress in neuro-psychopharmacology & biological psychiatry*, 54, 43–49. <https://doi.org/10.1016/j.pnpbp.2014.04.010>
351. Tice, L., Hall, R. C., Beresford, T. P., Quinones, J., & Hall, A. K. (1989). Sexual abuse in patients with eating disorders. *Psychiatric medicine*, 7(4), 257–267.
352. Tran, H., Poinso, P., Guillaume, S., Delaunay, D., Bernetiere, M., Bégin, C., Fournier, P., Peretti, N., & Iceta, S. (2020). FOOD ADDICTION AS A PROXY FOR ANOREXIA NERVOSA SEVERITY: NEW DATA BASED ON THE YALE FOOD ADDICTION SCALE 2.0. *Psychiatry research*, 293, 113472. <https://doi.org/10.1016/j.psychres.2020.113472>
353. Treasure, J., Duarte, T. A., & Schmidt, U. (2020). Eating disorders. *Lancet (London, England)*, 395(10227), 899–911. [https://doi.org/10.1016/S0140-6736\(20\)30059-3](https://doi.org/10.1016/S0140-6736(20)30059-3)
354. Tremblay, L., & Lariviere, M. (2009). The influence of puberty onset, body mass index, and pressure to be thin on disordered eating behaviors in children and adolescents. *Eating behaviors*, 10(2), 75–83. <https://doi.org/10.1016/j.eatbeh.2008.12.001>
355. Trickett, P. K., Noll, J. G., & Putnam, F. W. (2011). The impact of sexual abuse on female development: lessons from a multigenerational, longitudinal research study. *Development and psychopathology*, 23(2), 453–476. <https://doi.org/10.1017/S0954579411000174>
356. Trottier, K., & MacDonald, D. E. (2017). Update on Psychological Trauma, Other Severe Adverse Experiences and Eating Disorders: State of the Research and Future

357. Turner, S., Taillieu, T., Cheung, K., & Afifi, T. O. (2017). The relationship between childhood sexual abuse and mental health outcomes among males: Results from a nationally representative United States sample. *Child abuse & neglect*, 66, 64–72. <https://doi.org/10.1016/j.chiabu.2017.01.018>
358. Turken, A., Whitfield-Gabrieli, S., Bammer, R., Baldo, J. V., Dronkers, N. F., & Gabrieli, J. D. (2008). Cognitive processing speed and the structure of white matter pathways: convergent evidence from normal variation and lesion studies. *NeuroImage*, 42(2), 1032–1044. <https://doi.org/10.1016/j.neuroimage.2008.03.057>
359. Tylee, D. S., Sun, J., Hess, J. L., Tahir, M. A., Sharma, E., Malik, R., Worrall, B. B., Levine, A. J., Martinson, J. J., Nejentsev, S., Speed, D., Fischer, A., Mick, E., Walker, B. R., Crawford, A., Grant, S., Polychronakos, C., Bradfield, J. P., Sleiman, P., Hakonarson, H., ... Glatt, S. J. (2018). Genetic correlations among psychiatric and immune-related phenotypes based on genome-wide association data. *American journal of medical genetics. Part B, Neuropsychiatric genetics : the official publication of the International Society of Psychiatric Genetics*, 177(7), 641–657. <https://doi.org/10.1002/ajmg.b.32652>
360. Utzinger, L. M., Haukebo, J. E., Simonich, H., Wonderlich, S. A., Cao, L., Lavender, J. M., Mitchell, J. E., Engel, S. G., & Crosby, R. D. (2016). A latent profile analysis of childhood trauma in women with bulimia nervosa: Associations with borderline personality disorder psychopathology. *The International journal of eating disorders*, 49(7), 689–694. <https://doi.org/10.1002/eat.22532>
361. Van Dam, N. T., Rando, K., Potenza, M. N., Tuit, K., & Sinha, R. (2014). Childhood maltreatment, altered limbic neurobiology, and substance use relapse severity via trauma-specific reductions in limbic gray matter volume. *JAMA psychiatry*, 71(8), 917–925. <https://doi.org/10.1001/jamapsychiatry.2014.680>
362. van Hoeken, D., & Hoek, H. W. (2020). Review of the burden of eating disorders: mortality, disability, costs, quality of life, and family burden. *Current opinion in psychiatry*, 33(6), 521–527. <https://doi.org/10.1097/YCO.0000000000000641>
363. Vanderlinden, J., Vandereycken, W., & Pobst, M. (1995). Dissociative symptoms in eating disorders: A follow-up study. *European Eating Disorders Review*, 3(3), 174–184.
364. Velasco, Á., Rodríguez-Revuelta, J., Olié, E., Abad, I., Fernández-Peláez, A., Cazals, A., Guillaume, S., de la Fuente-Tomás, L., Jiménez-Treviño, L., Gutiérrez, L., García-Portilla, P., Bobes, J., Courtet, P., & Sáiz, P. A. (2020). Neutrophil-to-lymphocyte ratio: A potential new peripheral biomarker of suicidal behavior. *European psychiatry : the journal of the Association of European Psychiatrists*, 63(1), e14. <https://doi.org/10.1192/j.eurpsy.2019.20>
365. Wade, M., Zeanah, C. H., Fox, N. A., Tibu, F., Ciolan, L. E., & Nelson, C. A. (2019). Stress sensitization among severely neglected children and protection by social enrichment. *Nature communications*, 10(1), 5771. <https://doi.org/10.1038/s41467-019-13622-3>
366. Wade, T. D., Bergin, J. L., Martin, N. G., Gillespie, N. A., & Fairburn, C. G. (2006). A transdiagnostic approach to understanding eating disorders. *The Journal of nervous and mental disease*, 194(7), 510–517. <https://doi.org/10.1097/01.nmd.0000225067.42191.b0>

367. Wade, T. D., Gillespie, N., & Martin, N. G. (2007). A comparison of early family life events amongst monozygotic twin women with lifetime anorexia nervosa, bulimia nervosa, or major depression. *The International journal of eating disorders*, 40(8), 679–686. <https://doi.org/10.1002/eat.20461>
368. Wagemans, J., Elder, J. H., Kubovy, M., Palmer, S. E., Peterson, M. A., Singh, M., & von der Heydt, R. (2012). A century of Gestalt psychology in visual perception: I. Perceptual grouping and figure-ground organization. *Psychological bulletin*, 138(6), 1172–1217. <https://doi.org/10.1037/a0029333>
369. Waheed, A., Dalton, B., Wesemann, U., Ibrahim, M., & Himmerich, H. (2018). A Systematic Review of Interleukin-1 β in Post-Traumatic Stress Disorder: Evidence from Human and Animal Studies. *Journal of interferon & cytokine research : the official journal of the International Society for Interferon and Cytokine Research*, 38(1), 1–11. <https://doi.org/10.1089/jir.2017.0088>
370. Waller G. (1992). Sexual abuse and the severity of bulimic symptoms. *The British journal of psychiatry : the journal of mental science*, 161, 90–93. <https://doi.org/10.1192/bjp.161.1.90>
371. Waller G. (2008). A 'trans-transdiagnostic' model of the eating disorders: a new way to open the egg?. *European eating disorders review : the journal of the Eating Disorders Association*, 16(3), 165–172. <https://doi.org/10.1002/erv.869>
372. Waller, G., Ohanian, V., Meyer, C., Everill, J., & Rouse, H. (2001). The utility of dimensional and categorical approaches to understanding dissociation in the eating disorders. *The British journal of clinical psychology*, 40(4), 387–397. <https://doi.org/10.1348/014466501163878>
373. Wang, R., Chen, P. J., & Chen, W. H. (2011). Diet and exercise improve neutrophil to lymphocyte ratio in overweight adolescents. *International journal of sports medicine*, 32(12), 982–986. <https://doi.org/10.1055/s-0031-1283185>
374. Wang, Z., Bai, L., Liu, Q., Wang, S., Sun, C., Zhang, M., & Zhang, Y. (2020). Corpus callosum integrity loss predicts cognitive impairment in Leukoaraiosis. *Annals of clinical and translational neurology*, 7(12), 2409–2420. <https://doi.org/10.1002/acn3.51231>
375. Warmingham, J. M., Handley, E. D., Russotti, J., Rogosch, F. A., & Cicchetti, D. (2021). Childhood attention problems mediate effects of child maltreatment on decision-making performance in emerging adulthood. *Developmental psychology*, 57(3), 443–456. <https://doi.org/10.1037/dev0001154>
376. Watford, T. S., Braden, A., & O'Brien, W. H. (2020). Resting state heart rate variability in clinical and subthreshold disordered eating: A meta-analysis. *The International journal of eating disorders*, 53(7), 1021–1033. <https://doi.org/10.1002/eat.23287>
377. Watkins, L. E., Sprang, K. R., & Rothbaum, B. O. (2018). Treating PTSD: A Review of Evidence-Based Psychotherapy Interventions. *Frontiers in behavioral neuroscience*, 12, 258. <https://doi.org/10.3389/fnbeh.2018.00258>
378. Webster, J. J., & Palmer, R. L. (2000). The childhood and family background of women with clinical eating disorders: a comparison with women with major depression and women without psychiatric disorder. *Psychological medicine*, 30(1), 53–60. <https://doi.org/10.1017/s0033291799001440>

379. Wedell-Neergaard, A. S., Eriksen, L., Grønbaek, M., Pedersen, B. K., Krogh-Madsen, R., & Tolstrup, J. (2018). Low fitness is associated with abdominal adiposity and low-grade inflammation independent of BMI. *PloS one*, *13*(1), e0190645. <https://doi.org/10.1371/journal.pone.0190645>
380. Weinbach, N., Sher, H., Lock, J. D., & Henik, A. (2018). Attention networks in adolescent anorexia nervosa. *European child & adolescent psychiatry*, *27*(3), 343–351. <https://doi.org/10.1007/s00787-017-1057-0>
381. Wenzel, K. R., Weinstock, J., & McGrath, A. B. (2020). The Clinical Significance of Food Addiction. *Journal of addiction medicine*, *14*(5), e153–e159. <https://doi.org/10.1097/ADM.0000000000000626>
382. Westen, D., & Harnden-Fischer, J. (2001). Personality profiles in eating disorders: rethinking the distinction between axis I and axis II. *The American journal of psychiatry*, *158*(4), 547–562. <https://doi.org/10.1176/appi.ajp.158.4.547>
383. Wieck, A., Grassi-Oliveira, R., Hartmann do Prado, C., Teixeira, A. L., & Bauer, M. E. (2014). Neuroimmunoendocrine interactions in post-traumatic stress disorder: focus on long-term implications of childhood maltreatment. *Neuroimmunomodulation*, *21*(2-3), 145–151. <https://doi.org/10.1159/000356552>
384. Wilkinson, A., Lantos, H., McDaniel, T., & Winslow, H. (2019). Disrupting the link between maltreatment and delinquency: how school, family, and community factors can be protective. *BMC public health*, *19*(1), 588. <https://doi.org/10.1186/s12889-019-6906-y>
385. Wilson G. T. (2010). Eating disorders, obesity and addiction. *European eating disorders review : the journal of the Eating Disorders Association*, *18*(5), 341–351. <https://doi.org/10.1002/erv.1048>
386. Wiss, D. A., Avena, N., & Gold, M. (2020). Food Addiction and Psychosocial Adversity: Biological Embedding, Contextual Factors, and Public Health Implications. *Nutrients*, *12*(11), 3521. <https://doi.org/10.3390/nu12113521>
387. Wiss, D. A., & Brewerton, T. D. (2017). Incorporating food addiction into disordered eating: the disordered eating food addiction nutrition guide (DEFANG). *Eating and weight disorders : EWD*, *22*(1), 49–59. <https://doi.org/10.1007/s40519-016-0344-y>
388. Wiss, D., & Brewerton, T. (2020). Separating the Signal from the Noise: How Psychiatric Diagnoses Can Help Discern Food Addiction from Dietary Restraint. *Nutrients*, *12*(10), 2937. <https://doi.org/10.3390/nu12102937>
389. Witt, A. A., Berkowitz, S. A., Gillberg, C., Lowe, M. R., Råstam, M., & Wentz, E. (2014). Weight suppression and body mass index interact to predict long-term weight outcomes in adolescent-onset anorexia nervosa. *Journal of consulting and clinical psychology*, *82*(6), 1207–1211. <https://doi.org/10.1037/a0037484>
390. Woon, F. L., Farrer, T. J., Braman, C. R., Mabey, J. K., & Hedges, D. W. (2017). A meta-analysis of the relationship between symptom severity of Posttraumatic Stress Disorder and executive function. *Cognitive neuropsychiatry*, *22*(1), 1–16. <https://doi.org/10.1080/13546805.2016.1255603>
391. World Health Organisation. (2020, June 8). *Maltraitance des enfants*. WHO.int. Retrieved May 22, 2022, from <https://www.who.int/fr/news-room/factsheets/detail/child-maltreatment>

392. Wu, M., Brockmeyer, T., Hartmann, M., Skunde, M., Herzog, W., & Friederich, H. C. (2016). Reward-related decision making in eating and weight disorders: A systematic review and meta-analysis of the evidence from neuropsychological studies. *Neuroscience and biobehavioral reviews*, *61*, 177–196. <https://doi.org/10.1016/j.neubiorev.2015.11.017>
393. Xu, Y., Wang, M., Chen, D., Jiang, X., & Xiong, Z. (2022). Inflammatory biomarkers in older adults with frailty: a systematic review and meta-analysis of cross-sectional studies. *Aging clinical and experimental research*, *34*(5), 971–987. <https://doi.org/10.1007/s40520-021-02022-7>
394. Ye, J., & Keller, J. N. (2010). Regulation of energy metabolism by inflammation: a feedback response in obesity and calorie restriction. *Aging*, *2*(6), 361–368. <https://doi.org/10.18632/aging.100155>
395. Yekaninejad, M. S., Badrooj, N., Vosoughi, F., Lin, C. Y., Potenza, M. N., & Pakpour, A. H. (2021). Prevalence of food addiction in children and adolescents: A systematic review and meta-analysis. *Obesity reviews : an official journal of the International Association for the Study of Obesity*, *22*(6), e13183. <https://doi.org/10.1111/obr.13183>
396. Zabala, M. J., Macdonald, P., & Treasure, J. (2009). Appraisal of caregiving burden, expressed emotion and psychological distress in families of people with eating disorders: a systematic review. *European eating disorders review : the journal of the Eating Disorders Association*, *17*(5), 338–349. <https://doi.org/10.1002/erv.925>
397. Zeanah, C. H., & Humphreys, K. L. (2018). Child Abuse and Neglect. *Journal of the American Academy of Child and Adolescent Psychiatry*, *57*(9), 637–644. <https://doi.org/10.1016/j.jaac.2018.06.007>
398. Zhu, X., Zhou, J., Zhu, Y., Yan, F., Han, X., Tan, Y., & Li, R. (2022). Neutrophil/lymphocyte, platelet/lymphocyte and monocyte/lymphocyte ratios in schizophrenia. *Australasian psychiatry : bulletin of Royal Australian and New Zealand College of Psychiatrists*, *30*(1), 95–99. <https://doi.org/10.1177/10398562211022753>
399. Ziegglänsberger W. (2019). Substance P and pain chronicity. *Cell and tissue research*, *375*(1), 227–241. <https://doi.org/10.1007/s00441-018-2922-y>
400. Zuchova, S., Kubena, A. A., Erler, T., & Papezova, H. (2013). Neuropsychological variables and clinical status in anorexia nervosa: relationship between visuospatial memory and central coherence and eating disorder symptom severity. *Eating and weight disorders : EWD*, *18*(4), 421–428. <https://doi.org/10.1007/s40519-013-0062-7>

1 Article

2 **The impact of retrospective childhood maltreatment**
3 **on eating disorders as mediated by food addiction: a**
4 **cross-sectional study**

5 Rami Bou Khalil^{1,2}, MD, MSc; Ghassan Sleilaty³, MD, MSc; Sami Richa, MD, PhD¹; Maude
6 Seneque^{2,4} MSc; Sylvain Icéta⁵ MD, PhD; Rachel Rodgers^{4,6} PhD; Adrian Alacreu-Crespo ², PhD;
7 Laurent Maimoun^{7,8} PhD; Patrick Lefebvre⁹, MD; Eric Renard^{9,10} MD, PhD; Philippe Courtet^{2,4}
8 MD, PhD; Sebastien Guillaume^{2,4}, MD and PhD

9 ¹ Saint Joseph University- Hôtel Dieu de France Hospital - Department of Psychiatry - Beirut – Lebanon

10 ² PSNREC, University of Montpellier, INSERM, CHU de Montpellier, Montpellier, France

11 ³ Saint Joseph University- Hôtel Dieu de France Hospital – Clinical Research Center and Department of
12 cardiac and thoracic surgery - Beirut – Lebanon

13 ⁴ Department of Psychiatric Emergency and Acute Care, Lapeyronie Hospital, CHRU Montpellier

14 ⁵ Quebec Heart and Lung Institute (IUCPQ), Québec, QC G1V 4G5, Canada. School of Nutrition, Laval
15 University, Québec, QC, G1V 0A6, Canada. Referral Center for Eating Disorder, Hospices Civils de Lyon, F-
16 69677 Bron, France

17 ⁶ APPEAR, Department of Applied Psychology, Northeastern University, Boston, USA

18 ⁷ PhyMedExp, University of Montpellier, INSERM, CNRS, Montpellier, France

19 ⁸ Département de Médecine Nucléaire, Hôpital Lapeyronie, Centre Hospitalier Régional Universitaire
20 (CHRU) Montpellier, 34295, Montpellier, France

21 ⁹ Department of Endocrinology, Diabetes, and Nutrition, CHRU Montpellier, France

22 ¹⁰ UMR CNRS 5203, INSERM U1191, Institute of Functional Genomics, University of Montpellier, France

23 * Correspondence: corresponding author: Rami Bou Khalil, M.D., MSc., Hôtel Dieu de France- Beirut-
24 Lebanon, Saint Joseph University- Beirut- Lebanon, Inserm U1061, Université de Montpellier, Montpellier,
25 France, E-mail : rami.boukhalil@usj.edu.lb ,Phone: 0096170946430, Mailing address: Hôtel-Dieu de
26 France - A. Naccache boulevard – Achrafieh - Beirut – Lebanon (P.O. box: 166830).

27 **Abstract: Background:** The current study aimed to test whether food addiction (FA) might
28 mediate the relationship between the presence of a history of childhood maltreatment and eating
29 disorders (ED) symptom severity. **Methods:** Participants were 247 patients with ED presenting
30 between May 2017 and January 2020 to a daycare treatment facility for assessment and
31 management with mainly the eating disorder inventory-2 (EDI-2), the child trauma questionnaire
32 (CTQ) and the Yale Food Addiction Scale (YFAS 2.0). **Results:** Participants who completed the
33 YFAS 2.0 (N=231) had a median age of 24 [IQR 20-33] years. They were grouped into those likely
34 presenting FA (N=154) and those without FA (N=77). The group with FA reported higher scores
35 on all five CTQ subscales as well as the total score of the EDI-2 (p<0.001). Using mediation
36 analysis, significant indirect pathways between all CTQ subscales and the EDI-2 total score
37 emerged via FA, with the largest indirect effect emerging for physical neglect (standardized
38 effect= 0.208; 95% CI [0.127-0.29]) followed by emotional abuse (standardized effect=0.183; 95% CI
39 [0.109-0.262]). **Conclusion:** These results are compatible with a model in which certain types of
40 childhood maltreatment, especially physical neglect, may induce, maintain and/or exacerbate ED
41 symptoms via FA which may guide future treatments.

42 **Keywords:** Eating disorders; Food addiction; Childhood trauma; Maltreatment; Physical neglect

43

44

45 Introduction

46 According to the World Health Organization, “childhood maltreatment is the abuse and
47 neglect that occurs to children under 18 years of age. It includes all types of physical and/or
48 emotional ill-treatment, sexual abuse, neglect, negligence and commercial or other exploitation,
49 which results in actual or potential harm to the child’s health, survival, development or dignity in
50 the context of a relationship of responsibility, trust or power”[1]. From another part, eating
51 disorders (ED) are multifactorial mental disorders affecting young individuals and are associated
52 with a mortality rate higher than that of the general population of the same age [2]. The relationship
53 between a history of childhood maltreatment and the later development of an ED is well
54 established, as supported by two major meta-analyses [3, 4]. Abused and/or neglected children who
55 have experienced any type of maltreatment (i.e., emotional, sexual and physical) are at least 3 times
56 more likely to develop a future ED [3, 4]. Furthermore, a dose-effect relationship between the
57 number of subtypes of childhood trauma experienced and the severity of ED clinical features has
58 been evidenced, suggesting a consistent and partly independent association between these
59 traumatic events and more severe clinical and functional characteristics of ED [5]. While childhood
60 maltreatment may be reported by a high proportion of patients with ED, only a minority of those
61 previously exposed to one or more traumatic events (9 to 24%) may subsequently present a
62 comorbid post-traumatic stress disorder (PTSD) [6]. Accordingly, beyond the simple comorbidity
63 with PTSD, it is not yet understood how different types of childhood maltreatment impacts the
64 clinical presentation of ED, with emotion dysregulation being consistently considered as an
65 important factor mediating this effect [6, 7].

66 In concordance with known suggested mediators of ED development in patients who have
67 been exposed to childhood maltreatment, food addiction (FA) may constitute a yet unexplored
68 contributing mediator. FA is characterized by poorly controlled intake of preferred foods which are
69 postulated to act via similar mechanisms as both illicit and licit drugs of abuse in the brain [8]. An
70 increasing amount of evidence of biological and behavioral changes in response to preferred foods
71 (such as brain reward changes, impaired control, genetic susceptibility, substance sensitization and
72 cross-sensitization, and impulsivity) have been sufficiently convincing to conceptualize FA as an
73 addiction disorder [9]. FA has been increasingly considered as an important psychological
74 dimension that leads, in patients with a history of complex trauma, to ED and more specifically
75 binge eating disorders (BED) and bulimia nervosa (BN) [8]. Despite being a clinical manifestation of
76 addiction to food, as much as 61.5% of patients with anorexia nervosa (AN) of the restrictive type
77 have been found to suffer from FA which translates how much the addictive behavior on food can
78 be a common pathological dimension to all ED as well as a possible accompanying manifestation of
79 other forms of behavioral addiction to fasting, physical exercising, etc. [10].

80 Although data on the relationships between childhood maltreatment and FA are lacking to
81 date, evidence from clinical studies examining closely related dimensions suggests that such an
82 association might exist. Although not measuring childhood maltreatment per se, in a cohort study
83 of 49408 female nurse participants, the prevalence of FA increased with the number of lifetime
84 PTSD symptoms, and women with the greatest number of PTSD symptoms reported more than
85 twice the prevalence of FA compared to women with neither PTSD symptoms nor trauma histories.
86 Interestingly, however, in this study, the relationship between FA and PTSD did not differ by
87 trauma type [11]. Furthermore, the co-occurrence of FA symptoms with emotional dysregulation
88 symptoms has led to the suggestion that these might share common characteristics, and potentially,
89 risk factors [12]. In further support of this, when compared to individuals without addictive
90 behaviors, both women with FA and women with substance use presented higher levels of
91 depressive and PTSD symptoms as well as greater emotion dysregulation [13]. It has been proposed
92 that childhood maltreatment might also be associated with decreased emotional regulation, and a
93 greater propensity to and severity of addictive-like behaviors due to structural brain changes
94 (mainly diminished hippocampus volume) [14, 15]. Taken together, converging evidence therefore
95 seems to exist for an indirect relationship such that FA might constitute an intervening factor in the
96 association that cross-link between childhood maltreatment and ED symptom severity.

97 To our knowledge, no study has yet assessed this proposed indirect pathway, in patients with
98 ED. We therefore hypothesized that childhood maltreatment would be indirectly related to ED
99 symptom severity via FA among a transdiagnostic sample of ED patients. In this cross-sectional
100 study design, we aim to establish a conceptual model to further the understanding of how different
101 types of childhood maltreatment might impact ED in order to guide future assessment strategies
102 and treatment development models.

103 MATERIALS AND METHODS

104 *Participants*

105 All the consecutive outpatients with all types of ED according to DSM-5 criteria who were
106 assessed in an eating disorders unit in Montpellier, France, between May 2017 and January 2020
107 were eligible for the study. Patients with ED are referred to this unit for multidisciplinary
108 assessment, diagnostic confirmation and management. The data utilized here are drawn from a
109 large study approved by the Ethics Committee of CPP Sud-Est VI of Clermont Ferrand University
110 (CPP : AU 1313; ID-RCB : 2017-A00269-44; N° Clinical Trial : NCT03160443). Signed informed
111 consent was obtained from all participants (and from parents of underage participants). All the
112 research procedures were conducted according to the Declaration of Helsinki. Inclusion criteria
113 were: Age superior to 15 years (15-70 years), speaking French and having an ED diagnosis
114 according to DSM-5 criteria. Exclusion criteria were: Refusing to consent ($n=3$), having a mental
115 disability such as intellectual deficiency ($n=4$) and having a physical comorbidity that prevented
116 study participation (severe hypokalemia that necessitated a transfer to an intensive care unit $n=4$;
117 very low nutritional state $n=9$; other physical disorders having an important secondary impact on
118 cognitive functions $n=5$).

119 *Measures*

120 The multidisciplinary clinical assessment was carried out during a full day at the outpatient
121 unit by experienced mental health professionals. The ED diagnosis was established based on a non-
122 structured clinical assessment of psychiatrists, psychologists and nutritionists as well as a
123 structured evaluation with the Mini-International Neuropsychiatric Interview (MINI, Version 5.0.0).
124 All investigators were trained beforehand to use the MINI. Body weight and height were collected
125 in a standardized way during the clinical examination. Among other psychometric and biometric
126 assessments, participants completed the following questionnaires:

127 **The Eating Disorder Inventory (EDI-2)** is a self-report diagnostic tool designed for use in a
128 clinical setting to assess the clinical dimensions of EDs. It contains 11 subscales (drive for thinness,
129 bulimia, body dissatisfaction, ineffectiveness, perfectionism, interpersonal distrust, interoceptive
130 awareness, maturity fears, asceticism, impulse regulation, social insecurity) that evaluate the
131 symptoms of the ED as well as its relation with personality traits and emotions [16, 17]. The total
132 EDI-2 score used in this study consists on the sum of all 11 subscales scores [18]. Cronbach's alpha
133 coefficient for internal consistency was 0.84 for EDI-2 total score.

134 **The Yale Food Addiction Scale 2.0 (YFAS 2.0)** is a 35-item self-report Likert-type scale that
135 assesses food and eating regulation during the past 12 months. Items are scored on an 8-point scale
136 with frequency response options ranging from "Never" to "Every Day." The items assess clinical
137 impairment/distress according to the DSM-5 criteria for substance use disorder. For the diagnosis of
138 food addiction, the clinically significant impairment/distress criterion has to be met along with two
139 or more diagnostic criteria [19, 20]. Cronbach's alpha coefficient for internal consistency was 0.96
140 for YFAS 2.0.

141 **The Child Trauma Questionnaire (CTQ)** is a 28-item self-report instrument for the
142 retrospective assessment of trauma exposure during childhood. The CTQ consists of 5 subscales
143 representing different types of trauma (physical abuse, emotional abuse, sexual abuse, physical
144 neglect, and emotional neglect) with multiple items based on a 5-point Likert-type scale format that
145 range from 1 (never true) to 5 (very often true). A higher score on a subscale indicates more severe

146 childhood trauma [21]. Cronbach's alpha coefficients for internal consistency were 0.89 for CTQ
 147 emotional abuse subscale, 0.94 for CTQ physical abuse subscale, 0.96 for CTQ sexual abuse
 148 subscale, 0.93 for CTQ emotional neglect and 0.74 for physical neglect.

149 Statistical analyses

150 In a first analysis, participants were divided into 2 groups: those with food addiction [FA(+)]
 151 and those without food addiction [FA(-)]. Quantitative variables significantly departing from
 152 normality assumptions (as assessed by Kolmogorov-Smirnov test and Q-Q plots) were expressed as
 153 median with its interquartile range (IQR: Q1 – Q3). Bivariate comparison between the groups'
 154 characteristics was conducted using the Mann-Whitney U test and Pearson's chi-square (or Yates
 155 correction as appropriate) test. Cronbach's alpha was computed for EDI-2 total score, YFAS 2.0,
 156 and CTQ subscales.

157 In a second analysis, the distribution of CTQ subscales, EDI-2 subscales and YFAS 2.0 were
 158 assessed with normality tests (Kolmogorov-Smirnov test and Q-Q plots). Pearson's correlations
 159 were used to estimate index zero-order relationships among childhood maltreatment, FA and ED
 160 symptom severity, and their 95% confidence intervals (95% CI) calculated using Yates transform.
 161 Mediation analyses examining the hypothesis that food addiction underlies the relationship
 162 between childhood maltreatment and ED were tested using the PROCESS Model 4. Bias-corrected
 163 bootstrapped confidence intervals (CI) based on 10,000 bootstrap samples were built for the indirect
 164 effect (i.e., effect of CT on ED symptoms through FA). FA was considered to exert a mediation effect
 165 between childhood maltreatment and the ED clinical symptoms when 95% CIs for indirect effects
 166 did not overlap with zero [22].

167 Results

168 Overall, of the 247 participants assessed, 231 provided YFAS 2.0 data and, accordingly, were
 169 included in the study. The majority of participants were women ($n = 213$; 92.2%), with a median age
 170 of 24 [IQR 20-33] years, and the most frequent diagnosis was anorexia nervosa (AN) ($n = 152$;
 171 62.29%) followed by BN ($n = 41$; 16.87%), BED ($n = 21$; 8.6%) and other types of ED which were
 172 collapsed into a category, including the following DSM-5 diagnoses: 1) avoidant/restrictive food
 173 intake disorder; 2) pica; 3) merycism; 4) other specified feeding or eating disorder and 5)
 174 unspecified feeding or eating disorder ($n = 14$; 6.06%). Participants were separated into two groups:
 175 154 (66.66%) with a food addiction [FA(+)] and 77 (33.33%) with no food addiction [FA(-)].

176 The comparison between the FA(+) and FA(-) groups revealed no differences in terms of age,
 177 gender, past history of depression and current diagnosis of AN, BED and other types of ED.
 178 However, FA(+) presented more frequently BN (27.5% in FA(+) vs 8.1% in FA(-); $p = .012$).
 179 Furthermore, actual body mass index (BMI) was higher in the group of patients with FA (20.97 [IQR
 180 16.9-22.1] in FA(+) vs 17.8 [IQR 16.1-19.9] in FA(-); $p = 0.005$). Moreover, actual and/or past history of
 181 PTSD was higher in the group FA(+) (15.58% in FA(+) vs 2.59% in FA(-); $p = .006$). In addition,
 182 current diagnosis of depression was more frequent in patient with FA (36.87% in FA(+) vs 14.7% in
 183 FA(-); $p = .001$) (Table 1). In the comparison between both groups, patient in FA(+) presented a
 184 higher score on all five subscales of the CTQ. All EDI-2 subscales as well as EDI-2 total scores were
 185 significantly higher in FA(+) patients except for social insecurity that was higher in FA(-) patients (p
 186 $< .001$) and interpersonal distrust that did not significantly differ between groups (Table 2).

187 **Table 1.** Comparison between FA(-) and FA(+) with regards to sociodemographic parameters,
 188 diagnosis and BMI.

| Variable | Category | Statistic | FA(-) group | FA(+) group | Test | P value |
|-----------|----------|-----------|-------------|--------------|------------------|---------|
| | | N | 77 | 154 | | |
| Age (yrs) | | Me (IQR) | 28[19;34] | 27.84[20;32] | U | 0.263 |
| Gender | Male | N(%) | 7 (38.9%) | 11 (61.1%) | Chi ² | 0.603 |
| | Female | N(%) | 70 (32.9%) | 143 (67.1%) | | |

| | | | | | | |
|--|-------------------------|-----------------|------------------|-------------------|------------------|--------------|
| ED | Diagnosis of AN | N(%) | 50 (35.2%) | 92 (64.8%) | Chi ² | 0.339 |
| | Diagnosis of BN | N(%) | 6 (15.4%) | 33 (84.6%) | Chi ² | 0.012 |
| | Diagnosis of BED | N(%) | 5 (23.8%) | 16 (76.2%) | Chi ² | 0.352 |
| | Other diagnosis | N(%) | 7 (50%) | 7 (50%) | Chi ² | 0.172 |
| Current and/or past history of PTSD | | N(%) | 2 (7.7%) | 24 (92.3%) | Y | 0.006 |
| BMI (Kg/m²) | Current | Me (IQR) | 17.8 [16.1-19.9] | 20.97 [16.9-22.1] | U | 0.005 |

189 Data are presented as frequency and percentage [N(%)] or as median with its interquartile range
 190 [Me(IQR)]. The statistical comparisons in Table 1 were carried out with the Mann-Whitney U test
 191 (U), the Chi square test (Chi²), or the Yates test (Y). FA: Food addiction; ED: Eating disorder; BMI:
 192 Body mass index.

193 **Table 2.** Comparison between FA(-) and FA(+) with regards to CTQ and EDI-2 scores.

| | | FA(-) group | FA(+) group | Test | p-value |
|--------------------------|--------------------------------|--------------------|--------------------|--------------|------------------|
| N | | 77 | 154 | | |
| Scale | Subscale | | | | |
| CTQ | Emotional abuse | 7 [5;10] | 10 [7;14.25] | U | <0.001 |
| | Physical abuse | 5 [5;5] | 5 [5;8] | U | 0.005 |
| | Sexual abuse | 5 [5;5] | 5 [5;8] | U | 0.014 |
| | Emotional neglect | 10 [7;13.75] | 13 [9;17] | U | 0.005 |
| | Physical neglect | 6 [5;8] | 7 [6;10] | U | 0.006 |
| EDI-2 | Drive for thinness | 18 [2;22] | 25 [10;29] | U | <0.001 |
| | Bulimia | 4 [0;14] | 19 [2;25] | U | <0.001 |
| | Body dissatisfaction | 18 [7;21] | 22 [13;25] | U | <0.001 |
| | Ineffectiveness | 21 [13;24] | 25 [17;29] | U | <0.001 |
| | Perfectionism | 15 [4;21] | 20 [7;23] | U | 0.001 |
| | Interpersonal distrust | 17 [11;20] | 18 [13;20] | U | 0.357 |
| | Interoceptive awareness | 21 [6;27] | 32 [17;36] | U | <0.001 |
| | Maturity fears | 17 [8;20] | 19 [13;23] | U | <0.001 |
| | Asceticism | 13 [3;18] | 21 [8;26] | U | <0.001 |
| | Impulse regulation | 13 [2;19] | 25 [10;30] | U | <0.001 |
| Social insecurity | 20 [13;23] | 18 [13;20] | U | 0.001 | |

194 Data are presented as median with its interquartile range (Q1;Q3).

195 Correlation between CTQ subscales and YFAS 2.0 total score showed a small to moderate
 196 effect size with a positive statistically significant correlations with all CTQ subscales, the largest
 197 being for emotional abuse ($r = .314; p < .001$) and physical neglect ($r = .307; p < .001$). The YFAS 2.0
 198 scores and EDI-2 total score were positively and significantly correlated with a large effect size ($r =$
 199 $.608; p < .001$). The EDI-2 total score evidenced significant correlations with moderate effect sizes
 200 with all CTQ subscales, the highest being for emotional abuse ($r = .349; p < .001$) (Table 3).

201 **Table 3.** Correlations between YFAS total score, EDI-2 total scores and all CTQ subscales.

| | CTQ | | | | |
|-------------------|------------------------|-----------------------|---------------------|--------------------------|-------------------------|
| | Emotional abuse | Physical abuse | Sexual abuse | Emotional neglect | Physical neglect |
| YFAS | 0.314; | 0.246 | 0.16 | 0.208 | 0.307 |
| r (95% CI) | (0.19;0.428) | (0.12;0.365) | (0.028;0.286) | (0.079;0.331) | (0.183;0.421) |
| p value | <0.001 | <0.001 | 0.018 | 0.002 | <0.001 |
| | 0.608 | | | | |
| | (0.519;0.684) | | | | |
| | <0.001 | | | | |
| EDI-2 | 0.349 | 0.199 | 0.25 | 0.227 | 0.161 |
| r (95% CI) | (0.228;0.459) | (0.071;0.322) | (0.121;0.37) | (0.098;0.348) | (0.031;0.287) |
| p value | <0.001 | 0.003 | <0.001 | <0.001 | 0.016 |

202 Findings from the mediation analyses are summarized in table 4 and significant effects are
 203 represented in figure 1. A direct effect between the CTQ subscales and the EDI-2 total score
 204 (unmediated by YFAS 2.0) was found for emotional and sexual abuse only ($p=0.002$ and 0.003
 205 respectively). A consistent indirect mediation effect was present between all CTQ subscales and the
 206 EDI-2 total score via YFAS 2.0. The strongest indirect mediation effect was found in relation to the
 207 CTQ physical neglect subscale (standardized effect = 0.208 ; 95% CI [$0.127-0.29$]) followed by
 208 emotional abuse (standardized effect = 0.183 ; 95% CI [$0.109-0.262$]). Accordingly, the mediation or
 209 indirect effect of FA related to the impact of childhood maltreatment on clinical symptoms of ED
 210 seems to be more specific to physical neglect since, in addition to exerting the highest indirect effect
 211 among all CTQ subscales, it does not exert any direct effect on EDI-2 total score (Figure 2).

212 **Table 4.** Analysis of total, direct, and indirect (via YFAS 2.0 mediation) effect of different CTQ
 213 subscales on EDI-2 total score.

| | | CTQ subscales | | | | |
|------------------------------|---|--|---|--|---|--|
| | | Type of effect; (CI); p value | | | | |
| | | Emotional abuse | Physical abuse | Sexual abuse | Emotional neglect | Physical neglect |
| | Total effect (Direct and indirect) | 3.401 (2.2;4.6) <0.001 | 2.433 (0.83;4.03) 0.003 | 2.934 (1.42;4.44) <0.001 | 2.24 (1;3.49) <0.001 | 2.944 (0.52;5.35) 0.017 |
| EDI-2 total score | Direct effect | 1.64 (0.6;2.68) 0.002 | 0.543 (-0.77;1.85) 0.417 | 1.809 (0.6;3.01) 0.003 | 0.947 (-0.07;1.96) 0.069 | -0.873 (-2.89;1.14) 0.396 |
| | Indirect effect | 1.761 (1;2.66) | 1.89 (1.04;2.88) | 1.125 (0.11;2.28) | 1.303 (0.54;2.16) | 3.817 (2.26;5.53) |
| | Standardized indirect effect | 0.183 (0.1;0.26) | 0.153 (0.08;0.22) | 0.097 (0.01;0.18) | 0.136 (0.05;0.21) | 0.208 (0.12;0.29) |

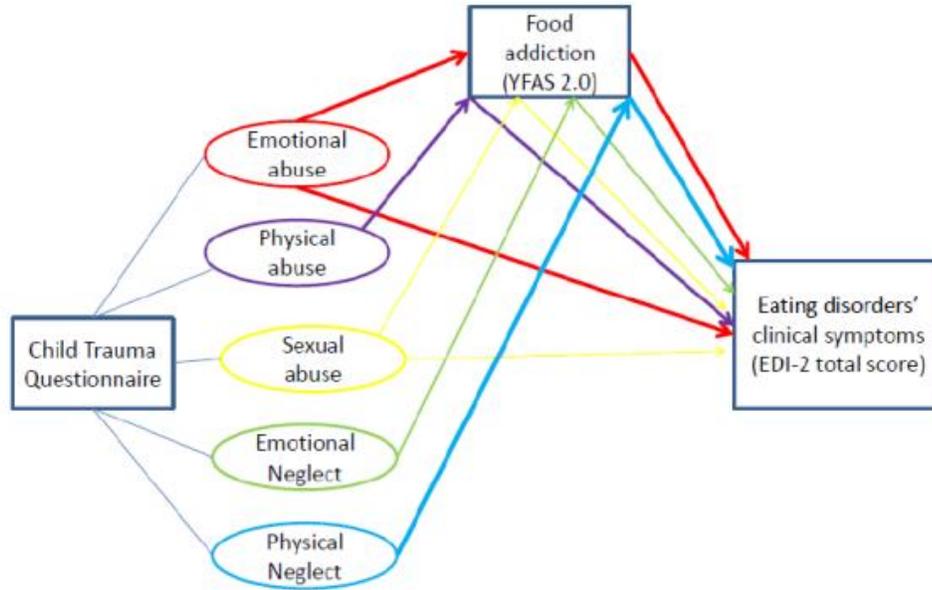
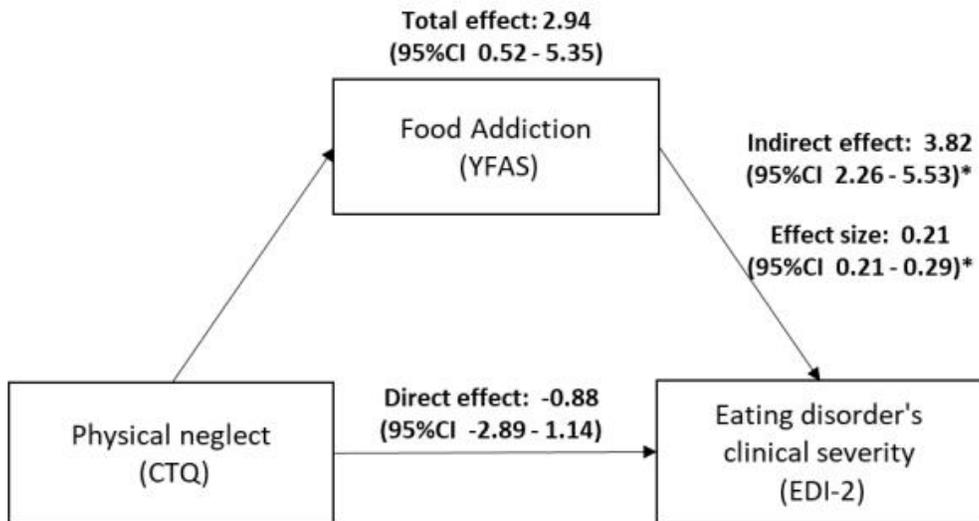


Figure 1: Direct and indirect pathways between childhood maltreatment types and the EDI-2 total score in the mediation analysis. The largest indirect effect emerged for physical neglect (standardized effect= 0.208; 95% CI [0.127-0.29]) followed by emotional abuse (standardized effect=0.183; 95% CI [0.109-0.262]). Arrows width is proportional to the effect size. YFAS 2.0: Yale Food Addiction Scale 2.0; EDI-2: Eating Disorder Inventory-2.

214



215

Figure 2: Triangular scheme depicting the results of mediation analysis, with food addiction (Measured by YFAS 2.0 score) mediating the effect of physical neglect (CTQ Physical neglect component) on eating disorder severity (EDI-2 score). Total, direct, and indirect effects correspond to the beta coefficients obtained from the mediation analysis. The effect size corresponds to the standardized indirect effect of YFAS on EDI-2. 95%CI denotes 95% confidence interval.

222 YFAS: Yale Food Addiction Scale 2.0

223 CTQ: Child Trauma Questionnaire

224 EDI-2: Eating Disorder Inventory-2

225 (*) Confidence limits derived by bootstrapping based on 10,000 samples.

226 Discussion

227 This study investigated the relationship among self-reported history of childhood
228 maltreatment, FA and the ED symptom severity in a large sample of consecutively recruited
229 patients with ED. Patients with FA reported more frequent histories of childhood maltreatment and
230 presented with more severe ED symptoms as assessed by the EDI-2. In addition, the strong
231 correlation between the YFAS and EDI-2 scores suggested that FA and ED symptom severity may
232 be tightly related, while childhood maltreatment was less strongly related to FA. Emotional abuse
233 seems to be the most important type of childhood maltreatment affecting ED symptoms severity. In
234 addition, our findings revealed evidence of an indirect effect between all types of childhood
235 maltreatment and ED symptoms severity via FA. The strongest of these indirect or mediated effects
236 has been related to physical neglect followed by emotional abuse. Moreover, a direct effect
237 relationship between childhood maltreatment and ED symptom severity emerged for the emotional
238 and sexual abuse dimensions. Accordingly, our findings highlight the specific importance of FA in
239 mediating the impact of physical neglect of the clinical severity of patients with any type of ED.
240 Although cross-sectional, these findings are consistent with a model in which childhood
241 maltreatment, especially physical neglect might precipitate or constitute a risk factor for FA which
242 may later predispose for, maintain and/or exacerbate ED symptoms. The role of FA as a mediating
243 factor of in the relationship between childhood maltreatment and ED warrants further exploration
244 in longitudinal observational studies.

245 Previous work has examined the relationship between trauma exposure and FA. The large
246 cross-sectional cohort study by Mason et al. described above revealed that the likelihood of
247 reporting FA increased with the number of lifetime PTSD symptoms, with the prevalence of FA in
248 women with the greatest number of PTSD symptoms more than twice that of women with neither
249 PTSD symptoms nor trauma histories [11]. Moreover, cross-sectional evidence of a relationship
250 between childhood maltreatment and FA, and FA and binge eating, has been found individuals
251 with higher weight [23]. Further support for this relationship was provided by a comparative study
252 in which individuals with FA reported greater severity of PTSD symptoms as compared to controls
253 [15]. Finally, Stojek et al. revealed that FA severity mediated the association between childhood
254 maltreatment and insulin resistance in women with type 2 diabetes [24]. These cumulative findings,
255 together with ours, suggest a relationship between traumatic exposure and history and FA, as well
256 as other dimensions of disinhibition related to food or substances. Previous work has suggested
257 that, at the neurobiological level, both the emotional and motivational circuits in the brain seem to
258 be affected after an exposure to childhood maltreatment [25]. These effects may be associated with
259 disruptions to the experience of inner cues related to the regulation of food and eating, for example
260 through the effects of stress hormones such as glucocorticoids on the cerebral cortex and limbic
261 system may affect the patient's impulse control [25]. These disruptions and the development of
262 maladaptive behavioral patterns related to food may then increase risk for several types of ED
263 especially those that include bingeing behaviors [26, 27].

264 Consistent with this, in our sample, BN was more prevalent in the group of patients reporting
265 FA as compared to the group without FA. This is further in line with findings of relatively recent
266 studies in which FA has been found in as many as 96% of patients with BN with a tendency for FA
267 severity to decrease over the course of effective management of BN [28, 29]. In a recent study
268 aiming to characterizing FA as a phenotypical construct in patients with different types of EDs and
269 obesity via a factor analysis, results suggested that patients with FA and BN presented with more
270 severe ED psychopathology [30]. Moreover, other work has suggested that among women with a
271 high BMI the presence of a relationships between early life adversities and FA may be underpinned
272 by specificities in brain regions implicated in reward and emotional regulation [31-33]. Similarly,
273 patients with PTSD have been described to be at higher risk for FA and EDs due to the potential
274 mediating role of emotional dysregulation [34]. In addition to affecting the activation pattern and

275 connectivity in brain reward circuits, acute and chronic exposure to stress is considered to affect the
276 hypothalamo-pituitary-adrenal axis, leading to multiple pathological cascades that may induce the
277 development of food craving and addiction as well as symptoms of depression [35-37].

278 The varying findings across the dimensions of childhood maltreatment in our mediation
279 analyses, suggest that the relationship between childhood maltreatment and ED symptoms may
280 follow a different pathway depending on the subtype of maltreatment. Indeed this is consistent
281 with evidence from studies conducted in the past decades that indicate that specific types of
282 childhood maltreatment may be differentially associated with particular types of disordered eating
283 [5, 38-42]. Thus, for example, in a large cohort of American young adults, individuals with a history
284 of physical abuse only displayed a higher tendency towards fasting and skipping meals [39]. In
285 contrast, emotional abuse seems to be most consistently related to EDs symptoms, with evidence
286 supporting a mediated pathway via emotional dysregulation [40, 41]. In addition, emotional abuse
287 has been found to predict higher eating, shape and weight concerns and poorer functioning in
288 patients with EDs independently of the presence of other comorbidities [5]. Consistent with this, in
289 our study, of the five dimensions of childhood maltreatment assessed, emotional abuse presented
290 the strongest relationship with ED symptoms severity. Furthermore, our findings from the
291 mediation analysis revealed that emotional abuse presented the highest total effect of childhood
292 maltreatment on ED symptoms with direct and indirect effects being globally of the same range.
293 The direct effect of emotional abuse in our mediation model predicting ED symptom severity may
294 also reflect the presence of other contributing factors, such as emotional dysregulation, that was not
295 been included here. Further research examining the role of emotional dysregulation in these
296 relationships is warranted.

297 Our most interesting finding is related to the fact that the strongest indirect effect of childhood
298 maltreatment on ED symptoms severity via FA emerged for physical neglect. Moreover, physical
299 neglect's effect on ED symptoms' severity was only mediated via FA. Physical neglect refers to the
300 failure to provide a child with basic necessities of life such as food and clothing [43]. Brain
301 maturation via myelination, synaptic plasticity and the release of neurotransmitters, depend largely
302 on prenatal and postnatal nutritional status of children and adolescents [44]. Indeed, it has been
303 shown that parental neglect is an intervening factor in the association between food-approaching
304 appetitive traits and higher weight in children [45]. Accordingly, we can speculate that physical
305 neglect may lead to brain maturation difficulties that may increase risk for FA and, subsequently an
306 ED.

307 Patients with EDs and a history of childhood maltreatment may benefit from care that
308 specifically targets this history [46]. Furthermore, the symptom pathway leading to an ED in
309 individuals with a history of childhood maltreatment has been described as specific to this group.
310 Thus, overvaluation of weight and body shape may lead to feelings of loss of control followed by
311 depressive symptoms and, subsequently overeating [47]. Tailoring of usual treatment protocols to
312 account for these pathways may help to improve clinical outcomes. Given the evidence found in
313 this study for the mediating role of FA, it would be interesting to evaluate whether, in addition to
314 the usual treatment, therapeutic strategies specifically targeting FA might improve overall
315 prognosis. The presence of a history of physical neglect should raise the clinicians' index of
316 suspicion for the presence of FA. In this regard, in case FA has been confirmed as a comorbid
317 clinical entity accompanying the ED (after having used screening tools such as YFAS), the treatment
318 of FA clinical dimensions and its overall impact on ED symptoms should be assessed in future
319 studies. Accordingly, known suggested treatment protocols such as combining pharmacotherapies
320 (opiate antagonists) and psychotherapies such as cognitive behavioral therapy and psychodynamic
321 group treatments may be successful in targeting FA clinical dimensions and subsequently ED
322 symptoms severity [48, 49].

323 The current study includes several limitations. First, all assessments (other than ED diagnosis)
324 were self-report which might constitute a source of bias. Indeed, participants with more severe
325 clinical dimensions of ED may more easily recall incidents of childhood maltreatment. Second, the
326 study is cross-sectional and retrospective in its assessment of childhood maltreatment which limits

327 the extent to which the directionality of relationships can be inferred from the findings.
328 Furthermore, the lack of a non-clinical control group of individuals without EDs limited the extent
329 to which confounding factors could be controlled. Finally, EDs have been considered as a spectrum
330 of disorders manifesting in different psychopathological dimensions as reflected by EDI-2 score.
331 However, in the current study only a composite score of ED symptom severity was used and future
332 work aiming to clarify the relationships between childhood maltreatment, FA, and different
333 dimensions of disordered eating would be valuable.

334 In conclusion, although cross-sectional, our findings support the existence of a mediated
335 relationship between childhood maltreatment and ED, via FA, especially in the presence of a
336 history of physical neglect. Patients with severe ED symptoms and a history of childhood
337 maltreatment should be systematically assessed for the presence of FA. Moreover, when childhood
338 maltreatment is documented in patients with ED, tailoring treatment plans to specifically address
339 FA should be considered.

340

341 **Acknowledgments:** This study received financial support from CHRU Montpellier. The CHRU Montpellier
342 had no role in the design, analysis, interpretation, or publication of this study.

343 **Author contributions :** Conceptualization, R.B.K. and S.G.; Methodology, R.B.K., G.S., A.A.C. and S.G.;
344 Software, R.B.K., G.S., M.S. and A.A.C.; Validation, S.R., S.I., R.R., P.C. and S.G.; Formal Analysis, R.B.K., G.S.,
345 S.G.; Investigation, M.S., L.M., P.L. and E.R.; Resources, S.G. and M.S.; Data Curation, M.S. and G.S.; Writing –
346 Original Draft Preparation, R.B.K., G.S. and S.G.; Writing – Review & Editing, R.B.K., S.R., S.I., R.R., P.C. and
347 S.G.; Visualization, R.B.K. and G.S.; Supervision, S.G.; Project Administration, M.S. and S.G.; Funding
348 Acquisition, S.G.

349 **Conflicts of Interest:** The authors declare no conflict of interest.

350 References

- 351 1. Child maltreatment. Available online: [https://www.who.int/news-room/fact-sheets/detail/child-](https://www.who.int/news-room/fact-sheets/detail/child-maltreatment#:~:text=Child%20maltreatment%20is%20the%20abuse,under%2018%20years%20of%20age)
352 [maltreatment#:~:text=Child%20maltreatment%20is%20the%20abuse,under%2018%20years%20of%20age](https://www.who.int/news-room/fact-sheets/detail/child-maltreatment#:~:text=Child%20maltreatment%20is%20the%20abuse,under%2018%20years%20of%20age).
353 (accessed on the 16th of September 2020).
- 354 2. Treasure, J.; Claudino, A.M.; Zucker, N. Eating disorders. *Lancet (London, England)*, **2010**, *375*(9714), 583–
355 593.
- 356 3. Caslini, M.; Bartoli, F.; Crocamo, C.; Dakanalis, A.; Clerici, M.; Carrà, G. Disentangling the Association
357 Between Child Abuse and Eating Disorders: A Systematic Review and Meta-Analysis. *Psychosom Med*,
358 **2016**, *78*(1), 79–90.
- 359 4. Molendijk, M. L.; Hoek, H. W.; Brewerton, T. D.; Elzinga, B. M. Childhood maltreatment and eating
360 disorder pathology: a systematic review and dose-response meta-analysis. *Psychol Med*, **2017**, 1–15.
- 361 5. Guillaume, S.; Jaussent, I.; Maimoun, L.; Ryst, A.; Senèque, M.; Villain, L.; Hamroun, D.; Lefebvre, P.;
362 Renard, E.; Courtet, P. Associations between adverse childhood experiences and clinical characteristics of
363 eating disorders. *Sci Rep*, **2016**, *6*, 35761.
- 364 6. Rijkers, C.; Schoorl, M.; van Hoeken, D.; Hoek, H. W. Eating disorders and posttraumatic stress disorder.
365 *Curr Opin psychiatry*, **2019**, *32*(6), 510–517.
- 366 7. Racine, S. E.; Wildes, J. E. Emotion dysregulation and anorexia nervosa: an exploration of the role of
367 childhood abuse. *Intern J Eat Dis*, **2015**, *48*(1), 55–58.
- 368 8. Brewerton, T. D. Food addiction as a proxy for eating disorder and obesity severity, trauma history, PTSD
369 symptoms, and comorbidity. *Eat Weight disord*, **2017**, *22*(2), 241–247.
- 370 9. Gordon, E. L.; Ariel-Donges, A. H.; Bauman, V.; Merlo, L. J. What Is the Evidence for "Food Addiction?"
371 A Systematic Review. *Nutrients*, **2018**, *10*(4), 477.
- 372 10. Fauconnier, M.; Rousselet, M.; Brunault, P.; Thiabaud, E.; Lambert, S.; Rocher, B.; Challet-Bouju, G.; Grall-
373 Bronnec, M. Food Addiction among Female Patients Seeking Treatment for an Eating Disorder:
374 Prevalence and Associated Factors. *Nutrients*, **2020**, *12*(6), 1897.
- 375 11. Mason, S. M.; Flint, A. J.; Roberts, A. L.; Agnew-Blais, J.; Koenen, K. C.; Rich-Edwards, J. W.
376 Posttraumatic stress disorder symptoms and food addiction in women by timing and type of trauma
377 exposure. *JAMA Psychiatry*, **2014**, *71*(11), 1271–1278.

- 378 12. Carlson, L.; Steward, T.; Agüera, Z.; Mestre-Bach, G.; Magaña, P.; Granero, R.; Jiménez-Murcia, S.;
379 Claes, L.; Gearhardt, A. N.; Menchón, J. M.; Fernández-Aranda, F. Associations of food addiction and
380 nonsuicidal self-injury among women with an eating disorder: A common strategy for regulating
381 emotions?. *Eur Eat Disord Rev*, **2018**, *26*(6), 629–637.
- 382 13. Hardy R, Fani N, Jovanovic T, Michopoulos V. Food addiction and substance addiction in women:
383 Common clinical characteristics. *Appetite* 2018; 120: 367-73
- 384 14. Elton, A.; Smitherman, S.; Young, J.; Kilts, C. D. Effects of childhood maltreatment on the neural
385 correlates of stress- and drug cue-induced cocaine craving. *Addict Biol*, **2015**, *20*(4), 820–831.
- 386 15. Van Dam, N. T. ; Rando, K.; Potenza, M. N. ; Tuit, K.; Sinha, R. Childhood maltreatment, altered limbic
387 neurobiology, and substance use relapse severity via trauma-specific reductions in limbic gray matter
388 volume. *JAMA Psychiatry*, **2014**, *71*(8), 917–925.
- 389 16. Garner, D.M.; Olmstead, M.P.; Polivy, J. Development and validation of a multidimensional eating
390 disorder inventory for anorexia nervosa and bulimia. *Intern J Eat Disord*, **1983**, *2*, 15–34.
- 391 17. Criquillion-Doulet S, Divac S, Dardennes R, Guelfi J: Le 'Eating Disorder Inventory' (EDI); in Guelfi JD,
392 Gaillac V, Dardennes R (ED): Psychopathologie quantitative. Paris, Masson, 1995.
- 393 18. Steward, T., Mestre-Bach, G., Agüera, Z., Granero, R., Martín-Romera, V., Sánchez, I., Riesco, N., Tolosa-
394 Sola, I., Fernández-Formoso, J. A., Fernández-García, J. C., Tinahones, F. J., Casanueva, F. F., Baños, R. M.,
395 Botella, C., Crujeiras, A. B., de la Torre, R., Fernández-Real, J. M., Frühbeck, G., Ortega, F. J., Rodríguez,
396 A., Fernández-Aranda, F. Enduring Changes in Decision Making in Patients with Full Remission from
397 Anorexia Nervosa. *Eur Eat Disord Rev*, **2016**, *24*(6), 523-527.
- 398 19. Gearhardt, A. N.; Corbin, W. R.; Brownell, K. D. Development of the Yale Food Addiction Scale Version
399 2.0. *Psychol Addict Behav*, **2016**, *30*(1), 113–121.
- 400 20. Brunault, P. ; Ballon, N.; Gaillard, P.; Réveillère, C.; Courtois, R. Validation of the French version of the
401 yale food addiction scale: an examination of its factor structure, reliability, and construct validity in a
402 nonclinical sample. *Can J Psychiatry*, **2014**, *59*(5), 276–284.
- 403 21. Bernstein DP, Fink L: Childhood trauma questionnaire: A retrospective self-report. San Antonio, TX: The
404 Psychological Corporation; 1998.
- 405 22. Hayes AF. Introduction to Mediation, Moderation, and Conditional Process Analysis. New York:
406 Guildford Press; 2013.
- 407 23. Imperatori, C.; Innamorati, M.; Lamis, D. A.; Farina, B.; Pompili, M.; Contardi, A.; Fabbicatore, M.
408 Childhood trauma in obese and overweight women with food addiction and clinical-level of binge eating.
409 *Child Abuse Negl*, **2016**, *58*, 180-90.
- 410 24. Stojek, M. M.; Maples-Keller, J. L.; Dixon, H. D.; Umpierrez, G. E.; Gillespie, C. F.; Michopoulos, V.
411 Associations of childhood trauma with food addiction and insulin resistance in African-American women
412 with diabetes mellitus. *Appetite*, **2019**, *141*, 104317.
- 413 25. Sinha, R. Role of addiction and stress neurobiology on food intake and obesity. *Biol Psychol*, 2018, *131*, 5-
414 13.
- 415 26. Pursey, K. M.; Stanwell, P.; Gearhardt, A. N.; Collins, C. E.; Burrows, T. L. The prevalence of food
416 addiction as assessed by the Yale Food Addiction Scale: a systematic review. *Nutrients*, **2014**, *6*, 4552-90.
- 417 27. Wiss, D. A.; Brewerton, T. D. Incorporating food addiction into disordered eating: the disordered eating
418 food addiction nutrition guide (DEFANG). *Eat Weight Disord*, **2017**, *22*, 49-59.
- 419 28. Meule, A., von Rezori, V., & Blechert, J. Food addiction and bulimia nervosa. *Eur Eat Disord Rev*, **2014**, *22*,
420 331-337.
- 421 29. de Vries, S. K.; Meule, A. Food Addiction and Bulimia Nervosa: New Data Based on the Yale Food
422 Addiction Scale 2.0. *Eur Eat Disord Rev*, **2016**, *24*, 518-522.
- 423 30. Jiménez-Murcia, S.; Agüera, Z.; Paslakis, G.; Munguía, L.; Granero, R.; Sánchez-González, J.; Sánchez, I.;
424 Riesco, N.; Gearhardt, A. N.; Dieguez, C.; Fazia, G.; Segura-García, C.; Baenas, I.; Menchón, J. M.;
425 Fernández-Aranda, F. Food Addiction in Eating Disorders and Obesity: Analysis of Clusters and
426 Implications for Treatment. *Nutrients*, **2019**, *11*, 2633.
- 427 31. Loxton, N. J.; Tipman, R. J. Reward sensitivity and food addiction in women. *Appetite*, **2017**, *115*, 28-35.
- 428 32. Beyer, F.; García-García, I.; Heinrich, M.; Schroeter, M. L.; Sacher, J.; Luck, T.; Riedel-Heller, S. G.;
429 Stumvoll, M.; Villringer, A.; Witte, A. V. Neuroanatomical correlates of food addiction symptoms and
430 body mass index in the general population. *Hum Brain Mapp* **2019**, *40*(9), 2747-2758.

- 431 33. Osadchiy, V.; Mayer, E. A.; Bhatt, R.; Labus, J. S.; Gao, L.; Kilpatrick, L. A.; Liu, C.; Tillisch, K.; Naliboff,
432 B.; Chang, L.; Gupta, A. History of early life adversity is associated with increased food addiction and
433 sex-specific alterations in reward network connectivity in obesity. *Obes Sci Pract*, **2019**, *5*, 416-436.
- 434 34. Mitchell, K. S.; Wolf, E. J. PTSD, food addiction, and disordered eating in a sample of primarily older
435 veterans: The mediating role of emotion regulation. *Psychiatry Res*, **2016**, *243*, 23-29.
- 436 35. Wenzel, K. R.; Weinstock, J.; McGrath, A. B. The Clinical Significance of Food Addiction [published
437 online ahead of print, 2020 Jan 31]. *J Addict Med*, **2020**, 10.1097/ADM.0000000000000626.
- 438 36. Kalon, E.; Hong, J. Y.; Tobin, C.; Schulte, T. Psychological and Neurobiological Correlates of Food
439 Addiction. *Int Rev Neurobiol*, **2016**, *129*, 85-110.
- 440 37. Mills, J. G.; Thomas, S. J.; Larkin, T. A.; Deng, C. Overeating and food addiction in Major Depressive
441 Disorder: Links to peripheral dopamine. *Appetite*, **2020**, *148*, 104586.
- 442 38. Monteleone, A. M.; Cascino, G.; Pellegrino, F.; Ruzzi, V.; Patriciello, G.; Marone, L.; De Felice, G.;
443 Monteleone, P.; Maj, M. The association between childhood maltreatment and eating disorder
444 psychopathology: A mixed-model investigation. *Eur Psychiatry*, **2019**, *61*, 111-118.
- 445 39. Hazzard, V.M.; Bauer, K.W.; Mukherjee, B.; Miller, A.L.; Sonnevile, K.R. Associations between childhood
446 maltreatment latent classes and eating disorder symptoms in a nationally representative sample of young
447 adults in the United States. *Child Abuse Negl*, **2019**, *98*, 104171.
- 448 40. Burns, E. E.; Fischer, S.; Jackson, J. L.; Harding, H. G. Deficits in emotion regulation mediate the
449 relationship between childhood abuse and later eating disorder symptoms. *Child Abuse Negl*, **2012**, *36*(1),
450 32-39.
- 451 41. Grilo, C. M.; Masheb, R. M. Childhood maltreatment and personality disorders in adult patients with
452 binge eating disorder. *Acta Psychiatr Scand*, **2002**, *106*(3), 183-188.
- 453 42. Rai, T., Mainali, P., Raza, A., Rashid, J., & Rutkofsky, I. Exploring the Link Between Emotional Child
454 Abuse and Anorexia Nervosa: A Psychopathological Correlation. *Cureus* 2019; 11(8): e5318.
- 455 43. Zeanah, C. H.; Humphreys, K. L. Child Abuse and Neglect. *J Am Acad Child Adolesc Psychiatry*, **2018**, *57*(9),
456 637-644.
- 457 44. Arain, M.; Haque, M.; Johal, L.; Mathur, P.; Nel, W.; Rais, A.; Sandhu, R.; Sharma, S. Maturation of the
458 adolescent brain. *Neuropsychiatr Dis Treat*, **2013**, *9*, 449-461.
- 459 45. Rodenburg, G.; Kremers, S. P.; Oenema, A.; van de Mheen, D. Associations of children's appetitive traits
460 with weight and dietary behaviours in the context of general parenting. *PLoS One*, **2012**, *7*, e50642.
- 461 46. Hicks White, A. A.; Pratt, K. J.; Cottrill, C. The relationship between trauma and weight status among
462 adolescents in eating disorder treatment. *Appetite*, **2018**, *129*, 62-69.
- 463 47. Rodgers, R. F.; DuBois, R.; Thiebaut, S.; Jaussent, I.; Maimoun, L.; Seneque, M.; Lefebvre, P.; Renard, E.;
464 Courtet, P.; Guillaume, S. Structural differences in eating disorder psychopathology after history of
465 childhood abuse: Insights from a Bayesian network analysis. *J Abnorm Psychol*, **2019**, *128*, 795-805.
- 466 48. Schwartz, D. C.; Nickow, M. S.; Arseneau, R.; Gisslow, M. T. A Substance Called Food: Long-Term
467 Psychodynamic Group Treatment for Compulsive Overeating. *Int J Group Psychother*, **2015**, *65*, 386-409.
- 468 49. Valbrun, L. P.; Zvonarev, V. The Opioid System and Food Intake: Use of Opiate Antagonists in Treatment
469 of Binge Eating Disorder and Abnormal Eating Behavior. *J Clin Med Res*, **2020**, *12*(2), 41-63.



© 2020 by the authors. Submitted for possible open access publication under the terms and conditions of the Creative Commons Attribution (CC BY) license

(<http://creativecommons.org/licenses/by/4.0/>).

472

Annexe B: YFAS 2.0

Version française de la Yale Food Addiction Scale version 2.0

(Références de la version américaine : Gearhardt et al. 2016 *Psychol Addict Behav*; validation française : Brunault et al. 2016 *Can J Psychiatry*)

Consignes pour remplir le questionnaire :

Ce questionnaire porte sur vos habitudes alimentaires de l'année passée. Pour chaque question, merci d'entourer le chiffre (0, 1, 2, 3, 4, 5, 6 ou 7) qui correspond le mieux à vos habitudes alimentaires des 12 derniers mois. Les gens ont parfois du mal à contrôler la quantité de nourriture qu'ils peuvent manger, comme par exemple:

- Les aliments sucrés comme les glaces ou les crèmes glacées, le chocolat, les beignets, les biscuits, les gâteaux et les bonbons.
- Les féculents comme le pain, le pain de mie, les sandwiches, les pâtes et le riz.
- Les aliments salés comme les chips, les bretzels et les biscuits apéritifs.
- Les aliments gras comme le steak, les charcuteries, le bacon, les hamburgers, les cheeseburgers, les fromages, les pizzas et les frites.
- Les boissons sucrées comme le soda, la limonade et les boissons énergétiques.

Pour les questions suivantes, l'expression « CERTAINS ALIMENTS » sera utilisée. Dans ce cas, merci de penser à TOUT aliment ou boisson indiqué(e) dans la liste ci-dessus ou à TOUT AUTRE(S) aliment(s) qui vous a (ont) posé un problème au cours de l'année passée.

| AU COURS DES 12 DERNIERS MOIS : | Jamais | Moins d'une fois par mois | Une fois par mois | 2 à 3 fois par mois | Une fois par semaine | 2 à 3 fois par semaine | 4 à 6 fois par semaine | Tous les jours |
|--|--------|---------------------------|-------------------|---------------------|----------------------|------------------------|------------------------|----------------|
| 1. Lorsque j'ai commencé à manger certains aliments, j'en ai mangé beaucoup plus que prévu. | 0 | 1 | 2 | 3 | 4 | 5 | 6 | 7 |
| 2. Il m'est arrivé(e) de continuer à manger certains aliments même lorsque je n'avais plus faim. | 0 | 1 | 2 | 3 | 4 | 5 | 6 | 7 |
| 3. J'ai mangé jusqu'à me sentir « mal » physiquement. | 0 | 1 | 2 | 3 | 4 | 5 | 6 | 7 |
| 4. J'ai été très inquiet(e) à l'idée de diminuer ma consommation de certains types d'aliments, mais j'en continué à en manger. | 0 | 1 | 2 | 3 | 4 | 5 | 6 | 7 |
| 5. J'ai passé beaucoup de temps à me sentir endormi(e) ou fatigué(e) après avoir trop mangé. | 0 | 1 | 2 | 3 | 4 | 5 | 6 | 7 |
| 6. J'ai passé beaucoup de temps à manger certains aliments au cours de la journée. | 0 | 1 | 2 | 3 | 4 | 5 | 6 | 7 |
| 7. Lorsque je n'avais pas certains aliments à ma disposition, j'ai fait des efforts pour en acheter. Par exemple, je suis allé(e) dans un magasin pour acheter ces aliments alors que j'avais d'autres aliments à la maison. | 0 | 1 | 2 | 3 | 4 | 5 | 6 | 7 |
| 8. J'ai mangé certains aliments si souvent ou en si grande quantité que j'ai | 0 | 1 | 2 | 3 | 4 | 5 | 6 | 7 |

| AU COURS DES 12 DERNIERS MOIS : | Jamais | Moins d'une fois par mois | Une fois par mois | 2 à 3 fois par mois | Une fois par semaine | 2 à 3 fois par semaine | 4 à 6 fois par semaine | Tous les jours |
|--|--------|---------------------------|-------------------|---------------------|----------------------|------------------------|------------------------|----------------|
| 9. J'ai eu des problèmes avec ma famille ou mes amis à cause de la quantité de nourriture que je mange. | 0 | 1 | 2 | 3 | 4 | 5 | 6 | 7 |
| 10. J'ai évité certaines activités au travail, à l'école ou certaines activités sociales par peur de manger trop dans ces situations. | 0 | 1 | 2 | 3 | 4 | 5 | 6 | 7 |
| 11. Lorsque j'ai diminué ou arrêté ma consommation de certains aliments, je me suis senti(e) irritable, stressé(e) ou triste. | 0 | 1 | 2 | 3 | 4 | 5 | 6 | 7 |
| 12. Lorsque j'ai diminué ou arrêté ma consommation de certains aliments et que j'ai eu des symptômes physiques, j'ai mangé ces aliments pour me sentir mieux. | 0 | 1 | 2 | 3 | 4 | 5 | 6 | 7 |
| 13. Lorsque j'ai diminué ou arrêté ma consommation de certains aliments et que je me suis senti(e) irritable, stressé(e) ou triste, j'ai mangé ces aliments pour me sentir mieux. | 0 | 1 | 2 | 3 | 4 | 5 | 6 | 7 |
| 14. Lorsque j'ai diminué ou arrêté ma consommation de certains aliments, j'ai eu des symptômes physiques comme par exemple des maux de tête ou de la fatigue. | 0 | 1 | 2 | 3 | 4 | 5 | 6 | 7 |
| 15. Lorsque j'ai diminué ou arrêté ma consommation de certains aliments, j'ai constaté que j'avais un besoin plus important ou une envie irrésistible de manger ces aliments. | 0 | 1 | 2 | 3 | 4 | 5 | 6 | 7 |
| 16. Mon comportement vis-à-vis de la nourriture et de l'alimentation a été source de souffrance. | 0 | 1 | 2 | 3 | 4 | 5 | 6 | 7 |
| 17. J'ai eu beaucoup de problèmes dans ma vie à cause de la nourriture et de l'alimentation, comme par exemple des problèmes pour gérer le quotidien, des problèmes au travail, à l'école, avec la famille ou encore des problèmes de santé. | 0 | 1 | 2 | 3 | 4 | 5 | 6 | 7 |
| 18. Des fois, je me suis senti(e) si mal à cause de mon alimentation excessive que cela m'a empêché de faire des choses importantes, comme travailler ou passer du temps avec mes amis ou ma famille. | 0 | 1 | 2 | 3 | 4 | 5 | 6 | 7 |
| 19. Mon alimentation excessive m'a empêché(e) de m'occuper correctement de ma famille ou de faire des tâches ménagères. | 0 | 1 | 2 | 3 | 4 | 5 | 6 | 7 |
| 20. J'ai évité des opportunités professionnelles ou relationnelles parce que je ne pouvais pas manger certains aliments dans ces situations | 0 | 1 | 2 | 3 | 4 | 5 | 6 | 7 |

| AU COURS DES 12 DERNIERS MOIS : | Jamais | Moins d'une fois par mois | Une fois par mois | 2 à 3 fois par mois | Une fois par semaine | 2 à 3 fois par semaine | 4 à 6 fois par semaine | Tous les jours |
|--|--------|---------------------------|-------------------|---------------------|----------------------|------------------------|------------------------|----------------|
| 21. J'ai évité certaines activités sociales car dans ces situations, certaines personnes n'étaient pas d'accord avec la quantité de nourriture que je pouvais manger. | 0 | 1 | 2 | 3 | 4 | 5 | 6 | 7 |
| 22. J'ai continué à manger le(s) même(s) type(s) d'aliment(s) ou la même quantité de nourriture bien que cela ait été responsable de problèmes psychologiques. | 0 | 1 | 2 | 3 | 4 | 5 | 6 | 7 |
| 23. J'ai continué à manger le(s) même(s) type(s) d'aliment(s) ou la même quantité de nourriture bien que cela ait été responsable de problèmes physiques. | 0 | 1 | 2 | 3 | 4 | 5 | 6 | 7 |
| 24. Le fait de manger la même quantité de nourriture qu'avant ne me donne plus le même plaisir qu'avant. | 0 | 1 | 2 | 3 | 4 | 5 | 6 | 7 |
| 25. J'ai vraiment voulu diminuer ou arrêter ma consommation de certains aliments, mais je n'y suis pas arrivé. | 0 | 1 | 2 | 3 | 4 | 5 | 6 | 7 |
| 26. J'ai eu besoin de manger de plus en plus pour avoir le même effet qu'avant, comme par exemple avoir moins de stress, avoir moins de tristesse ou avoir plus de plaisir. | 0 | 1 | 2 | 3 | 4 | 5 | 6 | 7 |
| 27. Je n'ai pas réussi correctement au travail ou à l'école car je mangeais trop. | 0 | 1 | 2 | 3 | 4 | 5 | 6 | 7 |
| 28. J'ai continué à manger certains aliments même si je savais que c'était dangereux pour ma santé physique. Par exemple, j'ai continué à manger des bonbons alors que je savais que j'avais du diabète, ou j'ai continué à manger des aliments gras alors que je savais que j'avais des problèmes cardiaques. | 0 | 1 | 2 | 3 | 4 | 5 | 6 | 7 |
| 29. J'ai eu des envies si fortes pour certains aliments que je ne pouvais plus penser à autre chose. | 0 | 1 | 2 | 3 | 4 | 5 | 6 | 7 |
| 30. J'ai eu des envies si fortes pour certains aliments que c'était comme si je devais absolument les manger tout de suite. | 0 | 1 | 2 | 3 | 4 | 5 | 6 | 7 |
| 31. J'ai essayé de diminuer ou d'arrêter ma consommation de certains aliments, mais je n'ai pas réussi. | 0 | 1 | 2 | 3 | 4 | 5 | 6 | 7 |
| 32. J'ai essayé mais n'ai pas réussi à diminuer ou à arrêter de manger | 0 | 1 | 2 | 3 | 4 | 5 | 6 | 7 |

| AU COURS DES 12 DERNIERS MOIS : | Jamais | Moins d'une fois par mois | Une fois par mois | 2 à 3 fois par mois | Une fois par semaine | 2 à 3 fois par semaine | 4 à 6 fois par semaine | Tous les jours |
|--|--------|---------------------------|-------------------|---------------------|----------------------|------------------------|------------------------|----------------|
| 33. En mangeant, il m'est arrivé(e) d'être tellement inattentif (inattentive) que j'aurai pu être blessé(e) (par exemple en conduisant une voiture, en traversant la rue ou en utilisant une machine ou un instrument dangereux). | 0 | 1 | 2 | 3 | 4 | 5 | 6 | 7 |
| 34. En pensant à la nourriture et à l'alimentation, il m'est arrivé(e) d'être tellement inattentif (inattentive) que j'aurai pu être blessé(e) (par exemple en conduisant une voiture, en traversant la rue ou en utilisant une machine ou un instrument dangereux). | 0 | 1 | 2 | 3 | 4 | 5 | 6 | 7 |
| 35. Mes amis et ma famille ont été inquiets de la quantité de nourriture que je pouvais manger. | 0 | 1 | 2 | 3 | 4 | 5 | 6 | 7 |

36. Merci d'entourer TOUS les aliments pour lesquels vous avez eu des problèmes (c'est à dire des difficultés à en contrôler la consommation).

| | | | |
|-----------------------|-----------------------|-----------|------------|
| Glaces/Crèmes glacées | Chocolat | Pommes | Beignets |
| Brocolis | Biscuits | Gâteaux | Bonbons |
| Pain | Pain de mie | Sandwichs | Laitues |
| Pâtes | Fraises | Riz | Chips |
| Bretzels | Biscuits apéritifs | Carottes | Steak |
| Charcuteries | Bananes | Bacon | Hamburgers |
| Cheeseburgers | Fromages | Pizzas | Frites |
| Sodas | Aucun de ces aliments | | |

37. Merci d'indiquer ici s'il y a d'autre(s) aliment(s) pour lesquels vous avez eu des problèmes (c'est à dire des difficultés à en contrôler la consommation).
 Merci d'indiquer uniquement les aliments qui ne sont pas dans la liste ci-dessus.

.....

Modalités de cotation :

(Pour obtenir le fichier permettant de calculer automatiquement les scores en fonction des réponses obtenues, vous pouvez envoyer un mail à : paul.brunault@univ-tours.fr)

Les items de l'échelle permettent d'évaluer chacun des 11 critères de la catégorie diagnostique « Troubles liés à une substance et troubles addictifs » et l'existence d'une souffrance significative selon les critères DSM-5 (*à noter que l'ordre des critères retenu dans l'article de validation de Gearhardt et al. 2016 n'est pas le même que l'ordre des critères DSM-5 ; sont indiqués ici les critères dans l'ordre du DSM-5*):

| | |
|---|--------------------------|
| 1. Plus grandes quantités/perte de contrôle | items 1, 2, 3 |
| 2. Désir persistant/efforts infructueux pour diminuer | items 4, 25, 31, 32 |
| 3. Beaucoup de temps passé | items 5, 6, 7 |
| 4. Craving | items 29, 30 |
| 5. Poursuite malgré pb sociaux ou interpersonnels | items 9, 21, 35 |
| 6. Incapacité à remplir des obligations majeures | items 19, 27 |
| 7. Abandon/diminution act sociales/prof/loisir | items 8, 10, 18, 20 |
| 8. Consommation qd physiquement dangereux | items 28, 33, 34 |
| 9. Consommation malgré conséquences | items 22, 23 |
| 10. Tolérance | items 24, 26 |
| 11. Sevrage | items 11, 12, 13, 14, 15 |
| Détresse liée à l'alimentation | items 16, 17 |

Dans le DSM-5, ces critères sont regroupés de la manière suivante :

Critères allant de 1 à 4 : impaired control

Critères allant de 5 à 7 : social impairment

Critères allant de 8 à 9 : risky use

Critères allant de 10 à 11 : pharmacological criteria

Les items 36 et 37 sont optionnels (donne une idée des types d'aliments associés une perte de contrôle).

Pour parler d'addiction à l'alimentation, il faut que la personne ait au moins 2 critères sur 11 positifs ET qu'elle remplisse également le critère "souffrance marquée". Pour qu'un critère soit considéré comme "positif", il faut qu'au moins un des items du critère ait un score significatif. Les cut-offs de significativité ont été définis par Gerhardt et al. (2016) et sont les suivants :

- Au moins « une fois par mois » (score significatif si réponse ≥ 2) : items 9, 10, 19, 27, 33, 35.
- Au moins « 2 à 3 fois par mois » (score significatif si réponse ≥ 3) : items 8, 18, 20, 21, 34.

Au moins « une fois par semaine » (score significatif si réponse ≥ 4) : items 2, 11, 12, 14, 22, 28, 30

Annexe C : Article publié dans « Eating and Weight Disorders – Studies on Anorexia, Bulimia and Obesity »

Neutrophil to lymphocyte ratio (NLR) variations in relationship with childhood maltreatment in patients with anorexia nervosa: a retrospective cohort study

Bou Khalil R. ^{1,2*}; Risch N. ^{2,4}; Sleilaty G. ³; Richa S. ¹; Seneque M. ^{2,4}; Lefebvre P. ⁵; Sultan A. ⁶; Avignon A. ⁶; Maimoun L. ^{6,7}; Renard E. ²; Courtet P. ^{2,4}; Guillaume S. ^{2,4}

¹ Saint Joseph University-Hôtel Dieu de France Hospital, Department of Psychiatry, Beirut, Lebanon; sami.richa@usj.edu.lb

² Institute of Functional Genomics, University of Montpellier, CNRS, INSERM, Montpellier, France; risch.nathan@gmail.com (N.R.); maude.seneque@gmail.com (M.S.); e-renard@chu-montpellier.fr (ER); philippecourtet@gmail.com (P.C.); s-guillaume@chu-montpellier.fr (S.G.)

³ Saint Joseph University-Hôtel Dieu de France Hospital, Clinical Research Center and Department of cardiac and thoracic surgery, Beirut, Lebanon; ghassan.sleilaty@usj.edu.lb

⁴ Department of Psychiatric Emergency and Acute Care, Lapeyronie Hospital, CHRU, 34295 Montpellier, France.

⁵ Department of Endocrinology, Diabetes, Nutrition, Montpellier University Hospital, University of Montpellier, Montpellier, France; p-lefebvre@chu-montpellier.fr

⁶ University of Montpellier, PhyMedExp, INSERM, CNRS UMR, CHRU Montpellier, Montpellier, FRANCE; a-sultan@chu-montpellier.fr (A.S.); a-avignon@chu-montpellier.fr (A. A.)

⁷ Département de Médecine Nucléaire, Hôpital Lapeyronie, CHU Montpellier, Montpellier, France

* Correspondence: rami.boukhalil@usj.edu.lb; Tel.: +96170946430; ORCID-ID: 0000-0003-1725-4755

Abstract

Purpose: Anorexia nervosa (AN) is a serious mental illness. It is frequently accompanied by a history of childhood maltreatment (CM) that may constitute a specific ecophenotype in patients with eating disorders necessitating special assessment and management. This retrospective study tested whether in patients with AN, CM-related chronic stress may manifest through low-grade inflammation reflected by an increase in white blood cell ratios (neutrophil to lymphocyte ratio, NLR, platelet to lymphocyte ratio, and monocyte to lymphocyte ratio). **Methods:** Participants (N=206) were enrolled at an eating disorder daycare unit in Montpellier, France, from March 2013 and January 2020. CM was assessed using the childhood trauma questionnaire (CTQ). The Eating Disorder Examination Questionnaire (EDE-Q) and the MINI were used to assess AN severity and the other clinical characteristics, respectively. **Results:** NLR was higher in patients with AN and history of CM ($p=0.029$) and in patients with AN and history of emotional abuse ($p=0.021$), compared with patients with AN without history of CM. In multivariate analysis, emotional abuse ($\beta=0.17$; $p=0.027$) contributed significantly to NLR variability. **Conclusion:** In patients with AN, NLR is a low-grade inflammation marker that is influenced by various sociodemographic, clinical and biological factors. It is more directly affected by some CM types, especially emotional abuse, than by the presence/absence of CM history. Future studies should focus on mediators between CM and increased inflammation, such as interoceptive awareness, emotional dysregulation, food addiction, and stress sensitization.

Level of evidence: Level III: Evidence obtained from well-designed cohort or case-control analytic studies.

Keywords: Anorexia Nervosa; Childhood Trauma; Inflammation; NLR; Emotional Abuse.

Declarations:

Acknowledgments: None

Funding: This study received financial support from CHRU Montpellier (UF8854 and UF9804). The CHRU Montpellier had no role in the design, analysis, interpretation, or publication of this study.

Conflict of interests: None declared for all authors.

Availability of data and material: All used materials and data can be available upon request.

Code availability: Not applicable.

Ethics approval: The study protocol has been approved by the ethics committee CPP Sud-Méditerranée IV for studying the first cohort (reference number 11-04-SC) and CPP Sud-Est 6 (reference number: AU13-13) for studying the second cohort.

Introduction:

Anorexia nervosa (AN) is a serious mental illness estimated to affect 0.5%-1% of women during their lifetime and approximately one tenth as many men, with a crude mortality rate of approximately 5.6% per decade of illness [1]. It is characterized by a restriction in energy intake, body-image disturbance, undue body image influence on self-evaluation, and intense fear of weight gain [2]. Childhood maltreatment (CM) describes the abuse (emotional, sexual or physical) and neglect (emotional and physical) of children younger than 18 years of age that results in actual or potential harm to the child's health, survival, development, and dignity [3]. CM is a non-specific risk factor for eating disorders, particularly AN [4, 5]. Emotional dysregulation, post-traumatic stress disorder, depression, and food addiction have been considered as potential mediators between CM and all eating disorder types, including AN [6-10].

Patients with AN and history of CM may constitute a different ecophenotype than patients with AN without CM, possibly due to chronic activation of the hypothalamus-pituitary-adrenal (HPA) axis [11, 12]. Emerging evidence shows that in adults with AN, childhood trauma exposure has persistent detrimental effects on the HPA axis reactivity to a psychosocial stressor [11]. Moreover, it seems that patients with AN and history of CM have been more exposed to emotional abuse, a specific CM type [11, 12]. Moreover, it is becoming more accepted that stress influences the HPA axis, the autonomic nervous system activity, and ultimately, the immune system. This might lead to an increase in proinflammatory cytokine levels and lymphocyte activation, mainly through norepinephrine secretion, oxidative stress, and sleep disturbance [13-15]. In the last decade, some preclinical and clinical studies have reported that besides HPA axis disturbance and proinflammatory cytokine levels, the neutrophil to lymphocyte ratio (NLR) might be a marker of the chronic stress impact on the immune system [16-18]. Indeed, chronic stress may increase the NLR due to an increase of neutrophils and/or a reduction of lymphocytes in peripheral blood [16-18]. In addition to their possible implication in the inflammatory reaction to the chronic stress related to psychological traumas, the NLR, platelet to lymphocyte ratio (PLR), and monocyte to lymphocyte ratio (MLR) have been evaluated as potential markers of low-grade inflammation in several psychiatric disorders, such as schizophrenia, bipolar disorder, suicidal behavior, opioid use disorder, attention deficit and hyperactivity disorder [19-27].

The secretion and concentration of inflammatory cytokines are increased in patients with AN, leading to disturbances in neutrophil and lymphocyte proliferation and activity [28]. However, it is still unclear whether in patients with AN, the observed disturbances in peripheral white blood cell counts are related to a primary immunological predisposition or to a non-specific effects of malnutrition [28]. Indeed, up to 75% of patients with AN may have leukopenia (low leukocyte count) that could be caused by reduced production in the bone marrow or by higher peripheral destruction of leukocytes. Lymphopenia (low lymphocyte count) and neutropenia (low neutrophil count) can explain the leukopenia observed in patients with AN [29, 30]. Moreover, in severely malnourished patients with AN, plasma volume depletion and hemoconcentration may affect neutrophil and lymphocyte counts [31]. To date, the only study on NLR in patients with AN found that NLR is inversely correlated with the bone mineral density due to the inflammation effect on bone mineralization in adolescent girls [32]. To our knowledge, no study assessed the impact of CM on the immune system using NLR as a marker in patients with AN. It has been hypothesized that the chronic stress caused by CM in patients with AN may define a specific ecophenotype characterized by increased levels of inflammation markers that may be highlighted by NLR variations. The primary objective of this study was to determine whether NLR is higher in patients with AN and CM history than in patients with AN without CM history. The secondary objective was to assess whether NLR variations in patients with AN with CM history are observed only with some CM types.

Materials and methods:

Participants:

All outpatients with AN according to the Diagnostic and Statistical Manual of Mental Disorders-fifth edition (DSM-5) criteria and followed at an eating disorder unit in Montpellier, France, between March 2013 and January 2020, were eligible for the study [33]. Patients with AN were referred to this daycare unit for multidisciplinary assessment, diagnostic confirmation, and management. A signed informed consent was obtained from all participants (or from the parents of underage participants). Inclusion criteria were: older than 15 years of age (15–70 years), speaking French, and diagnosis of AN according to the DSM-5 criteria. The diagnosis of patients included before the DSM-5 publication was reviewed to confirm that it matched the DSM-5 criteria. Exclusion criteria were: 1) refusal to participate; 2) mental disability, such as intellectual deficiency or psychotic disorder; 3) severe physical comorbidity; 4) autoimmune disease or a chronic infectious disease that might alter the white blood

count. The data used for the present analysis were from two large cohort studies approved by the Ethics Committee of CPP Sud-Méditerranée IV (reference number 11-04-SC) and CPP Sud-Est 6 (reference number: AU13-13), respectively. The two cohorts were recruited using the same inclusion/exclusion criteria between 2013 and 2017 (first cohort) and 2017-2020 (second cohort). The study was carried out in compliance with the World Medical Association Declaration of Helsinki.

Measures:

The multidisciplinary clinical assessment was carried out at the outpatient unit by experienced mental health professionals in one day. The AN diagnosis was established on the basis of a clinical unstructured assessment by psychiatrists, psychologists and nutritionists, as well as of a structured evaluation with the Mini-International Neuropsychiatric Interview (MINI, version 5.0.0). Body weight and height were collected in a standardized way during the clinical examination. **Body mass index (BMI) was then calculated to monitor the malnutrition severity.** Fasting peripheral blood samples were collected from the cephalic vein between 8:00 and 9:00 a.m. in EDTA tubes. Complete blood counts were performed using a Sysmex XN-10/XN-20 Hematology Analyzer (Norderstedt, Germany). NLR was calculated by subdividing the total neutrophil count by the total lymphocyte count. **Uremia was quantified in mmol/l to monitor dehydration and plasma volume depletion.**

Participants completed the Eating Disorder Examination Questionnaire (EDE-Q) and the Child Trauma Questionnaire (CTQ). The EDE-Q is a 28-item screening tool used to measure disordered eating during 28 days. It is divided in four subscales that explore the four core clinical dimensions of eating disorders: restraint, eating concern, body shape concern, and weight concern [34]. The standardized Cronbach's alpha coefficient was 0.825 for EDE-Q in this sample (0.861 for restraint, 0.766 for eating concern, 0.902 for body shape concern, and 0.834 for weight concern). The CTQ is a 28-item self-report instrument for the retrospective assessment of trauma exposure during childhood. The CTQ consists of five subscales assessing different trauma types (physical abuse, emotional abuse, sexual abuse, physical neglect, and emotional neglect) with items scored using a five-point Likert scale ranging from 1 (never true) to 5 (very often true). Higher scores indicate more severe childhood trauma [35]. In line with the recommendations by Bernstein and Fink, thresholds or cut-off scores were set to define four levels of maltreatment for each CM type: none, low, moderate, and severe. These levels were then dichotomized (moderate/severe vs. none/low) to minimize false identification [36, 37]. Participants were classified in the group with moderate/severe

CM [CM(+)] if they presented at least one moderate/severe trauma subtype; otherwise, they were classified in the CM(-) group. In this sample, the standardized Cronbach's alpha coefficient was 0.838 for emotional abuse, 0.893 for physical abuse, 0.946 for sexual abuse, 0.898 for emotional neglect, and 0.501 for physical neglect. The low Cronbach's alpha coefficient for the physical neglect subscore reduced the reliability of the analysis that included this CM type; however, these results will be shown for comprehensiveness.

Statistical Analyses

Quantitative variables that significantly departed from the normality assumptions (assessed with the Shapiro-Wilk test and quartile-quartile plots) were expressed as medians with interquartile ranges (IQR: Q1-Q3). All variables, except for BMI, were not normally distributed.

First, the NLR was compared between groups created by categorical variables. It was then correlated with continuous variables using the Spearman's rho correlation. The Mann-Whitney U test and Pearson's chi-square test were used for the bivariate comparison of characteristics between groups. Nominal variables with small size groups (N <30) were regrouped by merging categories. The Cronbach's alpha values were computed for the EDE-Q total score/four dimensions and the CTQ subscales.

Then, the Log(NLR) was considered as the dependent variable. Independent variables were included in the final regression model if they influenced the NLR in the bivariate analysis ($p < 0.15$). The included continuous independent variables were classified in categories that respected their original distribution in the final regression models. Independent variables were added and retained in a forward fashion to the regression model, and the adjusted R^2 of the ANOVA, the variance inflation factor (VIF) and the degree of freedom (df) of each model were calculated. Only independent variables that assured the highest adjusted R^2 and df and the lowest VIF were retained in the final model. For the purpose of demonstrating the study hypothesis, CM(+/-), emotional abuse and physical neglect were considered essential independent variables, each constituting a linear regression model. Other retained independent variables were age, sex, marital status and the EDE-Q restriction subscore. **Although the "professional status" and "current drug and/or alcohol abuse and/or dependence" were eligible to be included in the final regression models, they were excluded because their inclusion either reduced the adjusted R^2 or the df.** Age and EDE-Q scores were categorized in quartiles. The Akaike Information Criterion (AIC) was calculated to compare the relative quality of all models using the following formula: $AIC = n \times \ln(SS_{res}) + 2K$. The model with the lowest

AIC value was considered the model that best explained NLR variability. All the statistical analyses were performed using JASP 0.14.1.0 and SPSS 25.0.

Results:

Study sample:

In total, 206 participants were consecutively included (Table 1). Their median age was 23.0 years (19.5-31.1), and they were mainly women (N=194; 93.7%). Most participants were single (N=149; 72.3%), with high school education level (N=90; 43.7%), and employed (N=102; 49.5%). Their mean BMI was 17.71 ± 2.62 . On the basis of the CTQ scores, 86 (41.7%) participants were classified in the CM(+) group. Emotional neglect (N=55; 26.7%) was the most frequent CM type, followed by emotional abuse (N=47; 22.8%), sexual abuse (N=41; 19.9%), physical neglect (N=35; 17.0%), and physical abuse (N=23; 11.2%). The median NLR, PLR, and MLR for the whole sample were 1.71 (1.24-2.14), 138.39 (109.67-180.91), and 0.22 (0.17-0.27), respectively.

Bivariate analysis:

In the first bivariate analysis, NLR, PLR and MLR were compared in the CM (+) and CM (-) groups (Table 2; Figure 1). Only NLR was significantly different between groups ($p=0.029$), and therefore, was the only low-grade inflammatory marker to be included in the second bivariate analysis (Table 3). This analysis showed that NLR was correlated with age (Spearman's $\rho=0.201$; 95% CI = [0.06-0.33]; $p=0.005$) and the EDE-Q restriction subscore (Spearman's $\rho= -0.147$; 95% CI = $[-5.26 \times 10^{-4} - (-0.28)]$; $p=0.049$). Moreover, the median NLR level was significantly different in patients with and without current history of drug and/or alcohol abuse and/or dependency ($p=0.034$) and also in participants with and without history of moderate to severe emotional abuse ($p=0.021$) and physical neglect ($p=0.005$) (Figure 1). Conversely, NLR was not correlated with sex ($p=0.087$), professional categories (white or blue collar worker) ($p=0.087$), and marital status (single or married/divorced) ($p=0.123$). However, these variables were retained in the multivariate analysis because of their relatively low p value. NLR did not correlate with BMI (Spearman's $\rho=0.06$; 95% CI= [-0.081-0.196]; $p=0.404$), although neutrophil count (Spearman's $\rho=0.217$; 95% CI= [0.074-0.351]; $p=0.002$) and lymphocyte count (Spearman's $\rho=0.218$; 95% CI= [0.077-0.354]; $p=0.002$) were positively correlated with BMI. Similarly, NLR was not correlated with uremia (Spearman's $\rho=-0.102$; 95% CI= [-0.241-0.039]; $p=0.152$). Neutrophil count (Spearman's $\rho=-0.091$; 95%CI= [-

0.228-0.051]; $p=0.206$) and lymphocyte count (Spearman's $\rho=0.02$; 95% CI= [-0.117-0.154]; $p=0.775$) were not correlated with uremia.

Multivariate analysis:

Log(NLR) variability was not influenced by CM (model 1; $p=0.076$) (Table 4). Conversely, emotional abuse (model 2; $p=0.027$) and physical neglect (model 3; $p=0.008$) significantly contributed to its variability. Comparison of these two models using the AIC suggested that physical neglect explained slightly better NLR variability (Table 4). However, due to the low internal consistency of the CTQ physical neglect subscore, model 2 (history of emotional abuse) was considered more robust.

Discussion:

In this study, we demonstrated that chronic stress due to CM may leave an inflammatory mark detected as a change in white blood cell count in patients with AN. Specifically, NLR was significantly higher in patients with AN and history of CM than in patients with AN without history of CM. This finding is in line with a recent study [38] showing that NLR is significantly higher in pregnant women with history of childhood sexual abuse, independently of prenatal depression [38]. The current medical literature suggests a role of epigenetics via DNA methylation on the HPA axis dysregulation and immune system activation after CM [39]. Besides the consistent finding of HPA axis disturbances leading to lower morning cortisol levels and a flattening of the diurnal cycle in adults with history of CM, an accumulating body of evidence supports the fact that the immune system is chronically activated after CM [39-44]. Several studies have shown that C-reactive protein and interleukin 6 (IL-6) are increased in adults with CM history [42-45]. However, in our sample, after adjustment for age, sex, marital status and EDE-Q restriction score, CM effect on NLR was no longer detected. This demonstrates that the global effect of CM on NLR is multifactorial and that NLR variability in this population is related to the variability of other significant factors, such as age, marital status and the level of eating restriction. For instance, it was previously shown that NLR increases with age [46]. According to our data, eating restriction seems to negatively influence NLR variability. Indeed, the quality of consumed food may influence NLR. On the other hand, eating restriction may induce cachexia and a hypercatabolic state [47-50]. This may explain how eating restriction may exert a complex effect on the immune system independently of BMI changes. Nevertheless, the effect of eating restriction

on NLR should be thoroughly investigated. Finally, NLR seems to be influenced by the marital status: NLR was higher in single than in married/divorced participants. Similarly, a previous study suggested that being widowed, separated or never married may significantly modify NLR levels [51]. This finding implicates that several lifestyle factors and behaviors related to the specific marital status might explain immune system function differences that should be better studied, especially in patients with AN.

In our study, emotional abuse was associated with higher NLR in the bivariate and multivariate analyses. Childhood abuse has been associated with eating control loss and depression as symptoms leading to eating disorders [52]. Although anxiety and depression may explain the low-grade inflammation in AN, this has not been confirmed according to the available studies [53]. However, the medical literature points towards a role of emotional abuse as a risk factor of inflammation. For instance, C-reactive protein changes over time were more important in women who reported more emotional abuse [54]. The link between emotional abuse and AN psychopathology may be related to the fact that patients exposed to emotional abuse may develop emotional dysregulation that inhibits the emotions of anger and disgust as part of maladaptive attitudes [55]. In a mixed-model investigation using network analysis, childhood emotional abuse was identified as the common node that mediates the association between each CM type and eating disorder core symptoms [56]. The same study found that in patients with restrictive-type AN, interoceptive awareness was included in the shortest pathway between emotional abuse and drive to thinness [56]. Moreover, Monteleone et al. showed that emotional trauma in patients with eating disorders contributes to the increased cortisol production upon stress exposure [12]. We previously demonstrated that emotional abuse might influence the eating disorder clinical severity through food addiction [10]. Accordingly, emotional abuse may be a CM type that determines a specific ecophenotype of maltreated patients with AN characterized by increased HPA axis disturbances, immune activation, increased interoceptive awareness, emotional dysregulation, and food addiction. It could be hypothesized that emotional abuse is a precursor event leading to emotional dysregulation as a coping mechanism. However, emotional dysregulation is a risk factor of food addiction and increased interoceptive awareness precipitated by HPA axis dysregulation, ultimately leading to higher low-grade inflammation levels [57-59].

Although the physical neglect subscore presented low reliability in our study, future studies should focus on this CM type as a factor that influences NLR variability. NLR was higher in patients with than without physical neglect. Moreover a study showed that early institutionalization interacts with stressful life events in early

adolescence to predict elevated IL-6 at the age of 16 in individuals with prolonged institutional care. The study results suggested a stress-sensitizing effect of early childhood neglect [60]. According to the stress sensitization theory, early life deprivation enhances reactivity to stress in later life, manifested as low-grade inflammation [61, 62]. An increasing amount of evidence supports the hypothesis that early life neglect influences the child and/or adolescent's brain development and slows down its maturation [63-66]. Like for emotional abuse, we previously demonstrated that physical neglect may increase eating disorder severity through food addiction, possibly due to brain connectivity dysfunctions appearing early in life [12]. Therefore, patients with AN and history of physical neglect may be more sensitive to stress because of biological changes in their brain and because of clinical manifestations, such as increased internalizing symptoms. This may result in increased reactivity to stress later in life, manifested as low-grade inflammation and increased NLR.

Several non-inflammatory factors also may affect white blood cell count and influence NLR in patients with AN. Gelatinous bone marrow transformation, hemoconcentration due to plasma volume depletion, vitamin deficiency, increased peripheral destruction of leukocytes may all contribute to NLR variability in this population [29-31]. As malnutrition severity (BMI decrease) affects both neutrophil and lymphocyte counts, using the NLR to study CM effect on low-grade inflammation may help to reduce/eliminate the confounding effect of malnutrition. Accordingly, in our sample, NLR was not correlated with BMI (malnutrition marker) and with uremia (hypovolemia marker), suggesting that NLR variability was more related to the inflammatory state. This low-grade inflammation seems to be multifactorial and is also influenced by CM.

Some preclinical and clinical studies demonstrated that NLR may increase with HPA axis activation and hypercortisolemia [17, 67, 68]. Our study demonstrated that in patients with AN, higher NLR reflected a chronic stress possibly related to CM. Therefore, higher NLR may be a sign of HPA axis hyperactivation and hypercortisolemia. The advantage of NLR compared with other parameters related to HPA axis activation is that NLR is a routine blood parameter that can be easily and cheaply monitored especially in large cohorts. Moreover, in patients with AN without accurate information on CM history, NLR may be used as a marker of suspected CM (if high) and should lead to specific enquiries during the clinical assessment and patient management. From another perspective, our findings add to the literature related to the presence of a maltreated ecophenotype characterized by HPA axis disturbances, the fact that this ecophenotype is also characterized by low grade inflammation [11, 12, 56, 69]. These findings are also in line with other findings suggesting that different types of CM may not have the same

contributive effect to the pathogenesis of eating disorders [12, 70]. In addition, these findings may also help better understand the reason underlying the lower full recovery of patients with eating disorders and a history of CM after cognitive behavioral therapy when compared with other patients with eating disorders without CM [71]. More studies are needed to differentiate between the effect of acute and chronic psychological stress on NLR, and to determine a clinically useful NLR cut-off to suggest chronic stress, possibly related to CM. Moreover, future studies may also need to assess the fact that low grade inflammation may intervene with the therapeutic response of patients with AN and a history of CM in order to address this issue appropriately.

Our study has several limitations. First, eating disorders and CM were self-assessed (EDE-Q and CTQ) and this might constitute a source of bias. For example, participants with more severe clinical dimensions of AN may more easily recall CM incidents. Second, the physical neglect and abuse subgroups included very few patients and this reduces the ability to generalize our findings. Third, the Cronbach's coefficient alpha for the CTQ physical neglect subscale shows that the participants' answers were not consistent throughout the sample and this reduces the reliability of this measure. Fourth, although multiple confounding factors were considered in the multivariate analysis, NLR can be affected by many clinical and biological determinants of AN, malnutrition and CM. Therefore, some confounding factors might not have been included in our analysis. **Particularly, current substance/alcohol use disorder should be investigated as a confounding factor in future studies.**

In conclusion, this study demonstrates that NLR is higher in patients with AN and history of CM and particularly in patients with AN and history of emotional abuse. The multivariate analysis showed that emotional abuse rather than CM influenced NLR variability, together with age, marital status and the EDE-Q restriction score. Physical neglect also influenced NLR variability; however, this finding should be considered with caution due to the low reliability of this measure. Future studies should focus on examining the relationship between emotional abuse, as a psychopathological precursor of AN, and the mediators between CM and NLR variability (e.g. interoceptive awareness, emotional dysregulation, eating restriction, food addiction, and stress sensitization).

Strength and limits: The study demonstrates that in AN, CM in general and emotional abuse in particular may explain the increase in the low-grade inflammation marker NLR. The study limitations are related to the difficulty to measure childhood events and to the presence of other clinical and biological confounding factors that influence NLR and that might have been missed in our analysis.

What is already known on this subject? NLR, as a low-grade inflammation marker, is increased in some mental disorders. Moreover, psychological stress and AN are associated with an inflammatory state.

What this study adds? This study demonstrates that NLR is higher in patients with AN and CM history than in patients without CM history. Moreover, after controlling for possible confounding factors, NLR (as a marker of low-grade inflammation) is higher in patients with emotional abuse history. This association might contribute to AN pathogenesis in this AN subgroup.

References:

1. Smink FR, van Hoeken D, Hoek HW (2021) Epidemiology of eating disorders: incidence, prevalence and mortality rates. *Curr Psychiatry Rep* 14(4):406-414. doi: 10.1007/s11920-012-0282-y. PMID: 22644309; PMCID: PMC3409365.
2. Attia E (2010) Anorexia nervosa: current status and future directions. *Annu Rev Med* 61:425-435. doi: 10.1146/annurev.med.050208.200745. PMID: 19719398.
3. Child Maltreatment. Available online: <https://www.who.int/news-room/fact-sheets/detail/childmaltreatment#:~:text=Child%20maltreatment%20is%20the%20abuse,under%2018%20years%20of%20age> (accessed on the 11th of July 2021).
4. Caslini M, Bartoli F, Crocamo C, Dakanalis A, Clerici M, Carrà G (2016) Disentangling the association between child abuse and eating disorders: A systematic review and meta-analysis. *Psychosom Med* 78(1):79-90.
5. Molendijk ML, Hoek HW, Brewerton TD, Elzinga BM (2017) Childhood maltreatment and eating disorder pathology: a systematic review and dose-response meta-analysis. *Psychol Med*, 1-15. doi:10.1017/S0033291716003561
6. Rijkers C, Schoorl M, van Hoeken D, Hoek HW (2019) Eating disorders and posttraumatic stress disorder. *Curr Opin Psychiatry* 32(6):510-517. doi:10.1097/YCO.0000000000000545
7. Racine SE, Wildes JE (2015) Emotion dysregulation and anorexia nervosa: an exploration of the role of childhood abuse. *Int J Eat Disord* 48(1):55-58. doi:10.1002/eat.22364
8. Rai T, Mainali P, Raza A, Rashid J, Rutkofsky I (2019) Exploring the Link Between Emotional Child Abuse and Anorexia Nervosa: A Psychopathological Correlation. *Cureus* 11(8):e5318. doi:10.7759/cureus.5318
9. Kong S, Bernstein K (2009) Childhood trauma as a predictor of eating psychopathology and its mediating variables in patients with eating disorders. *J Clin Nurs* 18(13):1897-1907. doi:10.1111/j.1365-2702.2008.02740.x
10. Bou Khalil R, Sleilaty G, Richa S, Seneque M, Iceta S, Rodgers R, Alacreu-Crespo A, Maimoun L, Lefebvre P, Renard E, Courtet P, Guillaume S (2020) The Impact of Retrospective Childhood Maltreatment on Eating Disorders as Mediated by Food Addiction: A Cross-Sectional Study. *Nutrients* 12(10):2969. doi: 10.3390/nu12102969. PMID: 32998411; PMCID: PMC7601309.
11. Monteleone AM, Patriciello G, Ruzzi V, Cimino M, Giorno CD, Steardo L Jr, Monteleone P, Maj M (2018) Deranged emotional and cortisol responses to a psychosocial stressor in anorexia nervosa women with childhood trauma exposure: Evidence for a "maltreated ecophenotype"? *J Psychiatr Res* 104:39-45. doi: 10.1016/j.jpsychires.2018.06.013. Epub 2018 Jun 19. PMID: 29936175.
12. Monteleone AM, Cascino G, Ruzzi V, Pellegrino F, Patriciello G, Barone E, Carfagno M, Monteleone P, Maj M (2021) Emotional traumatic experiences significantly contribute to identify a maltreated ecophenotype sub-group in eating disorders: Experimental evidence. *Eur Eat Disord Rev* 29(2):269-280. doi: 10.1002/erv.2818. Epub 2020 Dec 30. PMID: 33378110.
13. Nance DM, Sanders VM (2007) Autonomic innervation and regulation of the immune system (1987-2007). *Brain Behav Immun* 21(6):736-45. doi: 10.1016/j.bbi.2007.03.008. Epub 2007 Apr 27. PMID: 17467231; PMCID: PMC1986730.

14. Kim YK, Amidfar M, Won E (2019) A review on inflammatory cytokine-induced alterations of the brain as potential neural biomarkers in post-traumatic stress disorder. *Prog Neuropsychopharmacol Biol Psychiatry* 91:103-112. doi: 10.1016/j.pnpbp.2018.06.008. Epub 2018 Jun 19. PMID: 29932946.
15. Miller MW, Lin AP, Wolf EJ, Miller DR (2018) Oxidative Stress, Inflammation, and Neuroprogression in Chronic PTSD. *Harv Rev Psychiatry* 26(2):57-69. doi: 10.1097/HRP.000000000000167.
16. Swan MP, Hickman DL (2014) Evaluation of the neutrophil-lymphocyte ratio as a measure of distress in rats. *Lab Anim (NY)* 43(8):276-82. doi: 10.1038/labani.529. PMID: 25050728.
17. Hickman DL (2017) Evaluation of the neutrophil:lymphocyte ratio as an indicator of chronic distress in the laboratory mouse. *Lab Anim (NY)* 46(7):303-307. doi: 10.1038/labani.1298. PMID: 28644453; PMCID: PMC7091828.
18. Penz M, Kirschbaum C, Buske-Kirschbaum A, Wekenborg MK, Miller R (2018) Stressful life events predict one-year change of leukocyte composition in peripheral blood. *Psychoneuroendocrinology* 94:17-24. doi: 10.1016/j.psyneuen.2018.05.006.
19. Özdin S, Sarisoy G, Böke Ö (2017) A comparison of the neutrophil-lymphocyte, platelet-lymphocyte and monocyte-lymphocyte ratios in schizophrenia and bipolar disorder patients - a retrospective file review. *Nord J Psychiatry* 71(7):509-512. doi: 10.1080/08039488.2017.1340517.
20. Avci S (2018) Evaluation of the neutrophil/lymphocyte ratio, platelet/lymphocyte ratio, and mean platelet volume as inflammatory markers in children with attention-deficit hyperactivity disorder. *Psychiatry Clin Neurosci* 72(7):522-530. doi: 10.1111/pcn.12659.
21. Orum MH, Kara MZ, Egilmez OB, Kalenderoglu A (2018) Complete blood count alterations due to the opioid use: what about the lymphocyte-related ratios, especially in monocyte to lymphocyte ratio and platelet to lymphocyte ratio? *J Immunoassay Immunochem* 39(4):365-376. doi: 10.1080/15321819.2018.1460272.
22. Inanli I, Aydin M, Çaliskan AM, Eren I (2019) Neutrophil/lymphocyte ratio, monocyte/lymphocyte ratio, and mean platelet volume as systemic inflammatory markers in different states of bipolar disorder. *Nord J Psychiatry* 73(6):372-379. doi: 10.1080/08039488.2019.1640789.
23. Velasco Á, Rodríguez-Revuelta J, Olié E, Abad I, Fernández-Peláez A, Cazals A, Guillaume S, de la Fuente-Tomás L, Jiménez-Treviño L, Gutiérrez L, García-Portilla P, Bobes J, Courtet P, Sáiz PA (2020) Neutrophil-to-lymphocyte ratio: A potential new peripheral biomarker of suicidal behavior. *Eur Psychiatry* 63(1):e14. doi: 10.1192/j.eurpsy.2019.20.
24. Yu Q, Weng W, Zhou H, Tang Y, Ding S, Huang K, Liu Y (2020) Elevated Platelet Parameter in First-Episode Schizophrenia Patients: A Cross-Sectional Study. *J Interferon Cytokine Res* 40(11):524-529. doi: 10.1089/jir.2020.0117.
25. Fusar-Poli L, Natale A, Amerio A, Cimpoesu P, Grimaldi Filioli P, Aguglia E, Amore M, Serafini G, Aguglia A (2021) Neutrophil-to-Lymphocyte, Platelet-to-Lymphocyte and Monocyte-to-Lymphocyte Ratio in Bipolar Disorder. *Brain Sci* 11(1):58. doi: 10.3390/brainsci11010058. PMID: 33418881; PMCID: PMC7825034.
26. Dionisie V, Filip GA, Manea MC, Movileanu RC, Moisa E, Manea M, Riga S, Ciobanu AM (2021) Neutrophil-to-Lymphocyte Ratio, a Novel Inflammatory Marker, as a Predictor of Bipolar Type in Depressed Patients: A Quest for Biological Markers. *J Clin Med* 10(9):1924. doi: 10.3390/jcm10091924.
27. Zhu X, Zhou J, Zhu Y, Yan F, Han X, Tan Y, Li R (2021) Neutrophil/lymphocyte, platelet/lymphocyte and monocyte/lymphocyte ratios in schizophrenia. *Australas Psychiatry*. 2021 Jun 16:10398562211022753. doi: 10.1177/10398562211022753.
28. Gibson D, Mehler PS (2019) Anorexia Nervosa and the Immune System-A Narrative Review. *J Clin Med* 8(11):1915. doi: 10.3390/jcm8111915.
29. Morawiecka-Pietrzak MT, Malczyk Ż, Dąbrowska E, Blaska M, Pietrzak M, Gliwińska A, Góra A, Ziora K, Pluskiewicz W, Ostrowska Z (2021) The Relationship of Neutrophil-to-Lymphocyte Ratio and Platelet-to-Lymphocyte Ratio with Bone Mineral Density in adolescent girls suffering from anorexia nervosa. *Endokrynol Pol*. 2021 May 19. doi: 10.5603/EP.a2021.0036.
30. Cleary BS, Gaudiani JL, Mehler PS (2010) Interpreting the complete blood count in anorexia nervosa. *Eat Disord* 18(2):132-9. doi: 10.1080/10640260903585540.
31. Lemille J, Le Bras M, Fauconnier M, Grall-Bronnec M (2021) Anorexie mentale : anomalies des paramètres hématologiques et biochimiques [Anorexia nervosa: Abnormalities in hematological and biochemical parameters]. *Rev Med Interne* 42(8):558-565. doi: 10.1016/j.revmed.2020.12.010.

32. Caregaro L, Di Pascoli L, Favaro A, Nardi M, Santonastaso P (2005) Sodium depletion and hemoconcentration: overlooked complications in patients with anorexia nervosa? *Nutrition* 21(4):438-45. doi: 10.1016/j.nut.2004.08.022.
33. APA. *Diagnostic and Statistical Manual of Mental Disorders (5th ed.)* (2013) Arlington, VA: American Psychiatric Publishing.
34. Fairburn CG, Beglin SJ (1994) Assessment of eating disorders: interview or self-report questionnaire?. *Int J Eat Disord* 16(4):363-370.
35. Bernstein DP, Fink L (1998) *Childhood trauma questionnaire: A retrospective self-report*. The Psychological Corporation: San Antonio.
36. Choi JY, Choi YM, Gim MS, Park JH, Park SH (2014) The effects of childhood abuse on symptom complexity in a clinical sample: mediating effects of emotion regulation difficulties. *Child Abuse Negl* 38(8):1313-1319. doi:10.1016/j.chiabu.2014.04.016
37. Min M, Farkas K, Minnes S, Singer LT (2007) Impact of childhood abuse and neglect on substance abuse and psychological distress in adulthood. *J Trauma Stress* 20(5):833-844. doi:10.1002/jts.20250
38. Bublitz MH, Freeburg T, Sharp M, Salameh M, Bourjeily G (2021) Childhood adversity, prenatal depression, and maternal inflammation across pregnancy. *Obstetric Medicine* : 1753495X211011910
39. Gonzalez A (2013) The impact of childhood maltreatment on biological systems: Implications for clinical interventions. *Paediatr Child Health* 18(8):415-418.
40. Bremner JD, Vermetten E, Kelley ME (2007) Cortisol, dehydroepiandrosterone, and estradiol measured over 24 hours in women with childhood sexual abuse-related posttraumatic stress disorder. *J Nerv Ment Dis* 195:919-927.
41. Power C, Thomas C, Li L, Hertzman C (2012) Childhood psychosocial adversity and adult cortisol patterns. *Br J Psychiatry* 201:199-206.
42. Carpenter LL, Gawunga CE, Tykra AR, Lee JK, Anderson GM, Price LH (2010) Association between plasma IL-6 response to acute stress and early-life adversity in healthy adults. *Neuropsychopharmacology* 35:2617-2623.
43. Danese A, Pariante CM, Caspi A, Taylor A, Poulton R (2007) Childhood maltreatment predicts adult inflammation in a life-course study. *Proc Natl Acad Sci USA* 104:1319-24.
44. Bertone-Johnson ER, Whitcomb BW, Missmer SA, Karlson EW, Rich-Edwards JW (2012) Inflammation and early-life abuse in women. *Am J Prev Med* 43:611-620.
45. Coelho R, Viola TW, Walss-Bass C, Brietzke E, Grassi-Oliveira R (2014) Childhood maltreatment and inflammatory markers: a systematic review. *Acta Psychiatr Scand* 129(3):180-92. doi: 10.1111/acps.12217.
46. Lin BD, Hottenga JJ, Abdellaoui A, Dolan CV, de Geus EJC, Klufft C, Boomsma DI, Willemsen G (2016) Causes of variation in the neutrophil-lymphocyte and platelet-lymphocyte ratios: a twin-family study. *Biomark Med* 10(10):1061-1072. doi: 10.2217/bmm-2016-0147.
47. Wang R, Chen PJ, Chen WH (2011) Diet and exercise improve neutrophil to lymphocyte ratio in overweight adolescents. *Int J Sports Med* 32(12):982-6. doi: 10.1055/s-0031-1283185.
48. Rodríguez-Rodríguez E, López-Sobaler AM, Ortega RM, Delgado-Losada ML, López-Parra AM, Aparicio A (2020) Association between Neutrophil-to-Lymphocyte Ratio with Abdominal Obesity and Healthy Eating Index in a Representative Older Spanish Population. *Nutrients* 12(3):855. doi:10.3390/nu12030855
49. Barker T, Fulde G, Moulton B, Nadauld LD, Rhodes T (2020) An elevated neutrophil-to-lymphocyte ratio associates with weight loss and cachexia in cancer. *Sci Rep* 10(1):7535. doi:10.1038/s41598-020-64282-z
50. Palmacci F, Toti E, Raguzzini A, Catasta G, Aiello P, Peluso I, Biava M, Palmery M (2019) Neutrophil-to-Lymphocyte Ratio, Mediterranean Diet, and Bone Health in Coeliac Disease Patients: A Pilot Study. *Oxid Med Cell Longev* 2019:7384193. doi: 10.1155/2019/7384193.
51. Howard R, Scheiner A, Kanetsky PA, Egan KM (2019) Sociodemographic and lifestyle factors associated with the neutrophil-to-lymphocyte ratio. *Ann Epidemiol* 38:11-21.e6. doi: 10.1016/j.annepidem.2019.07.015.
52. Rodgers RF, DuBois R, Thiebaut S, Jaussent I, Maimoun L, Seneque M, Lefebvre P, Renard E, Courtet P, Guillaume S (2019) Structural differences in eating disorder psychopathology after history of childhood abuse: Insights from a Bayesian network analysis. *J Abnorm Psychol* 128(8):795-805. doi: 10.1037/abn0000470.
53. Dalton B, Bartholdy S, Robinson L, Solmi M, Ibrahim MAA, Breen G, Schmidt U, Himmerich H (2018) A meta-analysis of cytokine concentrations in eating disorders. *J Psychiatr Res*. 2018 Aug;103:252-264. doi: 10.1016/j.jpsychires.2018.06.002.

54. Matthews KA, Chang YF, Thurston RC, Bromberger JT (2014) Child abuse is related to inflammation in mid-life women: role of obesity. *Brain Behav Immun* 36:29-34. doi:10.1016/j.bbi.2013.09.013
55. Rai T, Mainali P, Raza A, Rashid J, Rutkofsky I (2019) Exploring the Link Between Emotional Child Abuse and Anorexia Nervosa: A Psychopathological Correlation. *Cureus* 11(8):e5318. doi: 10.7759/cureus.5318.
56. Monteleone AM, Tzischinsky O, Cascino G, Alon S, Pellegrino F, Ruzzi V, Latzer Y (2021) The connection between childhood maltreatment and eating disorder psychopathology: a network analysis study in people with bulimia nervosa and with binge eating disorder. *Eat Weight Disord*. 2021 Mar 28. doi: 10.1007/s40519-021-01169-6. Epub ahead of print.
57. Parylak SL, Koob GF, Zorrilla EP (2011) The dark side of food addiction. *Physiol Behav* 104(1):149-156. doi:10.1016/j.physbeh.2011.04.063
58. Wiss DA, Avena N, Gold M (2020) Food Addiction and Psychosocial Adversity: Biological Embedding, Contextual Factors, and Public Health Implications. *Nutrients* 12(11):3521. doi: 10.3390/nu12113521.
59. Pivarunas B, Conner BT (2015) Impulsivity and emotion dysregulation as predictors of food addiction. *Eat Behav*. 2015 Dec;19:9-14. doi: 10.1016/j.eatbeh.2015.06.007.
60. Tang A, Wade M, Fox NA, Nelson CA, Zeanah CH, Slopen N (2020) The prospective association between stressful life events and inflammation among adolescents with a history of early institutional rearing. *Dev Psychopathol* 32(5):1715-1724. doi: 10.1017/S0954579420001479.
61. La Rocque CL, Harkness KL, Bagby RM (2014) The differential relation of childhood maltreatment to stress sensitization in adolescent and young adult depression. *J Adolesc* 37(6):871-882. doi: 10.1016/j.adolescence.2014.05.012.
62. Wade M, Zeanah CH, Fox NA, Tibu F, Ciolan LE, Nelson CA (2019) Stress sensitization among severely neglected children and protection by social enrichment. *Nat Commun* 10(1):5771. doi: 10.1038/s41467-019-13622-3.
63. Sheridan MA, Fox NA, Zeanah CH, McLaughlin KA, Nelson CA 3rd (2012) Variation in neural development as a result of exposure to institutionalization early in childhood. *Proc Natl Acad Sci U S A* 109(32):12927-32. doi: 10.1073/pnas.1200041109.
64. Herringa RJ, Birn RM, Ruttelle PL, Burghy CA, Stodola DE, Davidson RJ, Essex MJ (2013) Childhood maltreatment is associated with altered fear circuitry and increased internalizing symptoms by late adolescence. *Proc Natl Acad Sci U S A* 110(47):19119-24. doi: 10.1073/pnas.1310766110.
65. Hostinar CE, Stellern SA, Schaefer C, Carlson SM, Gunnar MR (2012) Associations between early life adversity and executive function in children adopted internationally from orphanages. *Proc Natl Acad Sci U S A* 109 Suppl 2(Suppl 2):17208-12. doi: 10.1073/pnas.1121246109.
66. McCrory E, De Brito SA, Viding E (2010) Research review: the neurobiology and genetics of maltreatment and adversity. *J Child Psychol Psychiatry* 51(10):1079-95. doi: 10.1111/j.1469-7610.2010.02271.x.
67. Ensminger DC, Crocker DE, Lam EK, Allen KN, Vázquez-Medina JP (2021) Repeated stimulation of the HPA axis alters white blood cell count without increasing oxidative stress or inflammatory cytokines in fasting elephant seal pups. *J Exp Biol* 224(18):jeb243198. doi: 10.1242/jeb.243198.
68. Dmitrašinić G, Pešić V, Stanić D, Plečaš-Solarović B, Dajak M, Ignjatović S (2016) ACTH, Cortisol and IL-6 Levels in Athletes following Magnesium Supplementation. *J Med Biochem* 35(4):375-384. doi: 10.1515/jomb-2016-0021.
69. Teicher MH, Samson JA. Childhood maltreatment and psychopathology: A case for ecophenotypic variants as clinically and neurobiologically distinct subtypes. *Am J Psychiatry* 170(10):1114-33. doi: 10.1176/appi.ajp.2013.12070957.
70. Monteleone AM, Cascino G, Pellegrino F, Ruzzi V, Patriciello G, Marone L, De Felice G, Monteleone P, Maj M (2019) The association between childhood maltreatment and eating disorder psychopathology: A mixed-model investigation. *Eur Psychiatry* 61:111-118. doi: 10.1016/j.eurpsy.2019.08.002.
71. Castellini G, Lelli L, Cassioli E, Ciampi E, Zamponi F, Campone B, Monteleone AM, Ricca V (2018) Different outcomes, psychopathological features, and comorbidities in patients with eating disorders reporting childhood abuse: A 3-year follow-up study. *Eur Eat Disord Rev* 26(3):217-229. doi: 10.1002/erv.2586.

| Variable | Category | Description N (%) for categorical variables Median (Q1-Q3) for continuous variables Mean ± standard deviation for normally distributed continuous variables |
|---|--|---|
| Sex | Men | 12 (5.82%) |
| | Women | 194 (94.17%) |
| Age (years) | | 23.01 (19.46-31.11) |
| Marital status | Single | 149 (72.33%) |
| | Married/divorced | 54 (25.83) |
| Education level | High school level | 90 (43.68%) |
| | Bachelor or master university level | 74 (35.92%) |
| | Doctorate level | 23 (11.16%) |
| Professional status | White collar worker (employee, manager, intermediate status) | 79 (38.35%) |
| | Blue collar worker (agriculture, craftsman, worker, other) | 126 (61.16%) |
| BMI | | 17.71+/-2.62 |
| Nicotine consumption | Yes | 70 (33.98%) |
| | No | 132 (63.59%) |
| Current depression | Yes | 58 (28.15%) |
| | No | 126 (61.16%) |
| Current PTSD | Yes | 11 (5.34%) |
| | No | 173 (83.98%) |
| Current drug and or alcohol dependence and/or abuse | Yes | 10 (4.85%) |
| | No | 171 (83.01%) |
| History of suicide attempt | Yes | 38 (18.44%) |
| | No | 165 (85.09%) |
| EDE-Q | Total score | 3.32 (1.87-4.35) |
| | Restriction | 3.6 (1.35-4.8) |
| | Eating concern | 2.8 (1.4-3.8) |
| | Weight concern | 3.6 (1.6-4.8) |
| | Shape concern | 4.12 (2.37-5.25) |
| NLR | | 1.71 (1.24-2.14) |
| PLR | | 138.39 (109.67-180.91) |
| MLR | | 0.22 (0.17-0.27) |
| CM | CM(+) | 86 (41.74%) |
| | CM(-) | 102 (49.51%) |
| CM | Emotional abuse | 47 (22.81%) |
| | Physical abuse | 23 (11.16%) |
| | Sexual abuse | 41 (19.9%) |
| | Emotional neglect | 55 (26.69%) |
| | Physical neglect | 35 (16.99%) |

Table 1: Description of sociodemographic, clinical and biological variables of 206 participants with AN.

Abbreviations: Q1-Q3 = range between the first and the third quartiles; BMI = Body Mass Index; PTSD = Post-traumatic Stress Disorder; EDE-Q = Eating Disorder Examination Questionnaire; NLR = Neutrophil to Lymphocyte Ratio; PLR = Platelet to Lymphocyte Ratio; MLR = Monocyte to Lymphocyte Ratio; CM = Childhood Maltreatment.

| Variable | CM(+) (N=86) Median (Q1-Q3) | CM(-) (N=102) Median (Q1-Q3) | Test and p value | P value |
|----------|--------------------------------|---------------------------------|---------------------|---------|
| NLR | 1.84 (1.4-2.28) | 1.62 (1.2-2) | MWU | p=0.029 |
| PLR | 140.54 (119.33-180.53) | 135.81 (102.39-172.78) | MWU | p=0.344 |
| MLR | 0.22 (0.18-0.28) | 0.2 (0.17-0.27) | MWU | p=0.34 |

Table 2: Bivariate comparison of NLR, PLR and MLR levels in patients with AN with CM (+) and without CM (-).

Abbreviations: Q1-Q3 = range between the first and the third quartiles; NLR = Neutrophil to Lymphocyte Ratio; PLR = Platelet to Lymphocyte Ratio; MLR = Monocyte to Lymphocyte Ratio; CM = Childhood Maltreatment.

| Variable | Category | Median (Q1-Q3) of NLR in the different categories | Statistical test | P value |
|---|--|--|--|---|
| Sex | Men Women | 1.44 (0.87-1.79) 1.85 (1.29-2.14) | MWU | 0.087 |
| Age | | | Spearman's rho= 0.201 [0.06-0.33] | 0.005 |
| Marital status | Single Married/divorced | 1.73 (1.29-2.2) 1.55 (1.18-1.97) | MWU | 0.123 |
| Education level | High school level Bachelor or master university level Doctorate university level | 1.72 (1.29-2.12) 1.76 (1.3-2.15) 1.41 (1.06-2.15) | KW | 0.624 |
| Professional status | White collar worker (employee, manager, intermediate status) Blue collar worker (agriculture, craftsman, worker, other) | 1.81 (1.39-2.28) 1.67 (1.2-2.08) | MWU | 0.087 |
| BMI | | | Spearman's rho= 0.06 [-0.081-0.196] | 0.404 |
| EDE-Q | Total score Restriction Eating concern Weight concern Shape concern | | Spearman's rho: -0.037 [-0.186-0.114] -0.147 [-5.26x10 ⁻⁴ -(-0.28)] -0.016 [-0.163-0.132] 0.035 [-0.114-0.182] -0.004 [-0.153-0.145] | 0.632 0.049 0.837 0.649 0.957 |
| Nicotine consumption | Yes No | 1.81 (1.22-2.15) 1.65 (1.25-2.13) | MWU | 0.368 |
| Current depression | Yes No | 1.78 (1.3-2.29) 1.7 (1.3-2.13) | MWU | 0.301 |
| Current PTSD | Yes No | 1.72 (1.44-2) 1.72 (1.28-2.14) | MWU | 0.789 |
| Current drug and or alcohol dependence and/or abuse | Yes No | 2.16 (1.86-2.66) 1.7 (1.3-2.13) | MWU | 0.034 |
| History of suicide attempt | Yes No | 1.79 (1.24-2.28) 1.71 (1.21-2.12) | MWU | 0.622 |
| CM type | Emotional abuse Physical abuse Sexual abuse Emotional neglect Physical neglect | Yes; 2.04 (1.4-2.29) No; 1.64 (1.2-2.05) Yes; 1.73 (1.56-2.18) No; 1.72 (1.22-2.13) Yes; 1.79 (1.26-2.28) No; 1.7 (1.28-2.12) Yes; 1.82 (1.42-2.28) No; 1.71 (1.2-2.13) Yes; 1.92 (1.71-2.36) No; 1.65 (1.19-2.1) | MWU MWU MWU MWU MWU | 0.021 0.407 0.508 0.196 0.005 |

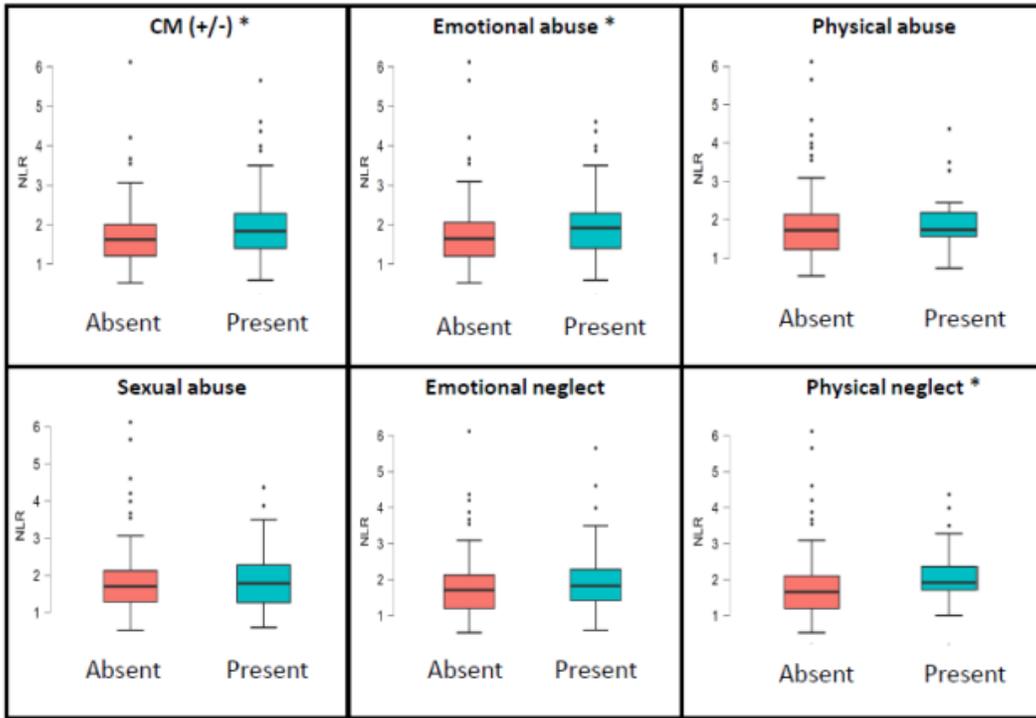
Table 3: Bivariate comparison of NLR levels with sociodemographic and clinical categorical and continuous variables.

Abbreviations: Q1-Q3 = range between the first and the third quartiles; MWU = Mann-Whitney-U; KW = Kruskal-Wallis; BMI = Body Mass Index; PTSD = Post-traumatic Stress Disorder; EDE-Q = Eating Disorder Examination Questionnaire; NLR = Neutrophil to Lymphocyte Ratio; PLR = Platelet to Lymphocyte Ratio; MLR = Monocyte to Lymphocyte Ratio; CM = Childhood Maltreatment.

| Independent variable | Model 1 with CM (+/-) (standardized coefficient β ; p value) | Model 1 characteristics | Model 2 with emotional abuse (standardized coefficient β ; p value) | Model 2 characteristics | Model 3 with physical neglect (standardized coefficient β ; p value) | Model 3 characteristics |
|----------------------|--|---------------------------------|---|---------------------------------|--|---------------------------------|
| CM | (0.31; p=0.076) | Adjusted R ² = 0.122 | (0.17; p=0.027) | Adjusted R ² = 0.137 | (0.194; p=0.008) | Adjusted R ² = 0.144 |
| Age | (0.213; p=0.008) | | (0.212; p=0.008) | | (0.218; p=0.005) | |
| Sex | (0.164; p=0.024) | P <0.001 | (0.153; p=0.035) | P <0.001 | (0.156; p=0.031) | P <0.001 |
| Marital status | (-0.286; p<0.001) | | (-0.31; p<0.001) | | (-0.281; p<0.001) | |
| EDE-Q restriction | (-0.186; p=0.011) | df = 167 | (-0.193; p=0.009) | df = 164 | (-0.195; p=0.007) | df = 164 |
| | | AIC = 251.69 | | AIC = 252.7 | | AIC = 252.55 |

Table 4: Three multivariate linear regression models with the indicated independent variables (each included a different CM category or type) and with NLR as dependent variable.

Abbreviations: EDE-Q = Eating Disorder Examination Questionnaire; CM = Childhood Maltreatment; NLR = Neutrophil to Lymphocyte Ratio; df = degree of freedom; AIC = Akaike Information Criterion.



*p<0.05

Figure 1: Comparison of NLR levels in patients with AN categorized according to their CM history and CM types.

Abbreviations: CM = Childhood maltreatment; NLR = Neutrophil to Lymphocyte Ratio.

Annexe D :

Weight suppression at lowest weight as a mediator between childhood maltreatment and eating disorder's clinical severity: a retrospective cohort study

Rami Bou Khalil^{1,2,3}; Anthony Kassab¹; Sami Richa¹; Maude Seneque^{2,3} ; Patrick Lefebvre⁴ ; Ariane Sultan⁵; Antoine Avignon⁶; Laurent Maimoun^{5,7}; Eric Renard²; Philippe Courtet^{2,3} ; Sebastien Guillaume^{2,3}.

1. Saint Joseph University-Hôtel Dieu de France Hospital, Department of Psychiatry, Beirut, Lebanon
2. Institute of Functional Genomics, University of Montpellier, CNRS, INSERM, Montpellier, France
3. Department of Psychiatric Emergency and Acute Care, Lapeyronie Hospital, CHRU, 34295 Montpellier, France
4. Department of Endocrinology, Diabetes, Nutrition, Montpellier University Hospital, University of Montpellier, Montpellier, France
5. University of Montpellier, PhyMedExp, INSERM, CNRS UMR, CHRU Montpellier, France
6. Desbrest Institute of Epidemiology and Public Health, Univ Montpellier, INSERM, CHU, Montpellier, France
7. Department of nuclear medicine, Lapeyronie Hospital, CHU Montpellier, Montpellier, France

Corresponding author: Rami Bou Khalil, MD, MSc, Institute of Functional Genomics, University of Montpellier, CNRS, INSERM, Montpellier, France AND Department of Psychiatric Emergency and Acute Care, Lapeyronie Hospital, CHRU, 34295 Montpellier, France AND Saint Joseph University/Hôtel Dieu de France Hospital, Department of Psychiatry, Beirut, postcode: 166830, Lebanon. E-mail: rami.boukhalil@usj.edu.lb. ORCID number: <https://orcid.org/0000-0003-1725-4755>

Declaration of interests: No conflict of interest for all authors.

Funding: The recruitment of the cohorts described in the study has been supported financially by CHRU Montpellier (grants number UF8854 and UF9804). However, the CHRU Montpellier had no role in the design, analysis, interpretation, or publication of our manuscript.

Data availability: all used data is available upon request.

Ethics approval statement: The data used in this study were collected as part of two previous studies approved by the CPP Sud-Méditerranée IV (reference number 11-04-SC) and CPP Sud-Est 6 (reference number: AU13-13) ethics committees.

Permission to reproduce materials from other sources: None declared

Weight suppression at lowest weight as a mediator between childhood maltreatment and eating disorder's clinical severity: a retrospective cohort study

Declaration of interests: No conflict of interest for all authors.

Funding: The recruitment of the cohorts described in the study has been supported financially by... However, the CHRU ... had no role in the design, analysis, interpretation, or publication of our manuscript.

Data availability: all used data is available upon request.

Ethics approval statement: The data used in this study were collected as part of two previous studies approved by the ... and ... ethics committees.

Permission to reproduce materials from other sources: None declared

Abstract

Objectives: The aim of this study is to assess the relationship between weight suppression (WS) and/or weight suppression at lowest (WS-LW) and eating disorders' severity, and to test whether WS and/or WS/LW play a mediator role between childhood maltreatment (CM) and the eating disorder's severity. **Methods:** In this retrospective cohort study, adult participants were selected at the Daycare Unit for multidisciplinary assessment of eating disorders in Montpellier, France, between March 2013 and January 2020. CM was assessed using child trauma questionnaire (CTQ) and eating disorder's clinical severity was assessed using the eating disorder examination questionnaire (EDE-Q). **Results:** In total, N=321 patients were included in the study. A positive correlation was found between WS-LW and the EDE-Q total score (Spearman's $\rho=0.262$; $p<0.001$). No correlation was found between WS and EDE-Q total score. The ROC analysis identified a WS-LW cutoff of 14.99 kg (AUC= 0.586 at 95% confidence interval; $p=0.016$; Se=64.6%; Sp=51.5%) for differentiating between a clinically severe and non-severe eating disorder. Finally, WS-LW mediated the relationship between CM severity and the eating disorder's clinical severity ($\beta= 0.024$; 95%CI=0.001-0.054). **Conclusion:** WS-LW is a proxy for neurobiological and neurobehavioral changes occurring after CM which helps potentially differentiating patients with clinically severe eating disorders.

Highlights

- Weight suppression at lowest weight gives clinicians an easy-to-determine parameter that might reflect the eating disorder clinical severity.
- Weight suppression at lowest weight is a mediator of the relationship between childhood maltreatment and eating disorders, and this might help to better understand eating disorders' pathogenesis.
- Weight suppression at lowest weight merits considering as an important indicator of prognosis in classifying and managing eating disorders' patients.

Keywords: Weight suppression; Weight suppression at lowest weight; Childhood trauma; Childhood maltreatment; Eating disorders; clinical severity.

Introduction and Aims

Anorexia nervosa (AN) affects 0.5%–1% of women during their lifetime and approximately one tenth as many men (Dobrescu et al., 2020). The main AN features are intense fear of weight gain, restriction of food intake, and body image disturbances (Attia et al., 2010). Due to its high social and professional impact and its high morbidity and mortality rates, AN is one of the most severe mental disorders (Van Hoeken & Hoek, 2020). Bulimia nervosa (BN) is another important eating disorder that affects 2-3% of the general population and is characterized by recurrent episodes of binge eating, followed by one or more compensatory behaviors to eliminate the calories (Rushing et al., 2003). AN and BN are both phenotypical manifestations of eating disorders which is considered as an unstable nosographic domain in psychiatry. As a matter of fact, patients with eating disorders may switch from one category/subcategory to another during the course of their disorder along with common manifestations for both disorders (e.g. fear of gaining back the weight lost, distorted perception of one's own body or extreme influence of the body in self-assessment) and subthreshold manifestations frequently found in patients as well as in the general population (Rojo Moreno et al., 2012). In addition, it seems that patients who switch from one category to another (classically from AN to BN) present a more clinically severe form of their eating disorder at a later time of their assessment (Strumila et al., 2020). Accordingly, it would be more realistic to apply a transdiagnostic dimensional approach when studying factors such as weight trajectory that are related to the chronologic evolution of the eating disorders.

Multiple biological, psychological, and environmental factors play a role in eating disorders development. The World Health Organization defines CM as the abuse (emotional, sexual, or physical) and neglect (emotional and physical) of children and adolescents that result in actual or potential harm to the child's health, survival, development, or dignity (World Health Organization, 2020). CM is a non-specific risk factor for the development of eating disorders as many patients report history of CM (Caslini et al., 2016; Sanci et al., 2008). CM also affects eating disorder's prognosis as it is demonstrated by a sufficient body of evidence on the relationship between CM severity and the eating disorder's clinical severity (Bou Khalil et al., 2020; Smyth et al., 2008). Several studies suggested that the relationship between eating disorders and CM could be marked by the development of a "maltreated ecophenotype" which presents specific clinical and biological characteristics, such as higher tendency to food

addiction, higher levels of low-grade inflammatory markers and higher disturbances in the hypothalamus-pituitary-adrenal axis (Bou Khalil et al., 2020; Bou Khalil et al., 2022; Monteleone et al., 2018(b)).

Weight suppression (WS) defines the difference between the highest weight (outside of pregnancy) in adulthood and the current weight (Lowe, 1984). According to recent findings, WS might reflect the eating disorder's clinical severity and has a predictive value of many features related to eating disorders. For instance, WS has been associated with higher risk for the development of future eating disorders, especially AN and BN, characterized by dietary restriction or compensatory weight control behaviors (Stice et al., 2020). Moreover, in BN, higher WS has been associated with higher treatment drop-out, greater bulimic symptoms, and worse therapeutic outcomes (Butryn et al., 2006; Herzog et al., 2010). Similar findings have been found for AN where WS correlated with shape concern, eating concern, food restriction, global eating pathology, depression, bulimia, and drive for thinness (Lowe et al., 2018). Accordingly, lower WS in patients with AN has been related to better outcomes and greater speed of weight gain (Berner et al., 2013; Gorell et al., 2019).

Some studies focused on modified versions of WS, for instance the greatest WS (i.e. the difference between the highest and lowest ever body mass index (BMI) z-score) and WS at lowest weight (WS-LW; the difference between the highest and lowest ever weight) (Witt et al., 2014). More specifically, in patients with AN, higher WS-LW has been associated with higher BMI at the 6-year and 10-year follow-up visits (Witt et al., 2014). This has been linked to the fact that WS-LW is more important as a predictor of weight gain when a very low weight has been reached. Speculatively, this finding has been related to biological or behavioral changes induced by the high WS-LW, or by a predisposition towards higher weight gain (Carter et al., 2015). Whatever the cause, WS and/or WS-LW seem to have a predictive value for weight gain in patients with AN and BN. This is a crucial factor in the management of patients with eating disorders because weight gain usually correlates with the psychological outcome and remission rates (Le Grange et al., 2014). However, the available literature does not determine which is the best indicator of post-treatment weight gain between WS and WS-LW. Moreover, although the majority of studies has been performed in patients with BN, WS or WS-LW might be more promising as an indicator of the eating disorder's clinical severity irrespective of the diagnostic category (AN or BN). In addition, the link between WS-LW and/or WS with CM in patients with

eating disorders has never been investigated. We hypothesized that in patients with eating disorders, history of severe CM is a risk factor of a more clinically severe eating disorder and that this link might be mediated by, among other factors, higher WS and/or WS-LW, as a proxy of neurobiological and neurobehavioral changes that have occurred following CM. Therefore, this study was designed: 1) to evaluate which indicator between WS or WS-LW is correlated to eating disorder's clinical severity, 2) to establish a cut-off for WS and/or WS-LW that indicates the presence of a clinically severe eating disorder and 3) to assess the possible mediation role of CM severity in the relationship between the best indicator (WS and/or WS-LW) from one side and the eating disorder's clinical severity (while controlling, among other factors, for the eating disorder's specific diagnostic category) from another side.

Materials and methods

Sample and design

For this retrospective cohort study, participants were selected at the Daycare Unit for multidisciplinary assessment of eating disorders in Montpellier, France, between March 2013 and January 2020. Patients were assessed for the study at their first day of management by the medical team. Inclusion criteria were: 1) being older than 18 years of age, 2) having a diagnosis of an eating disorder (AN or BN) according to the DSM-5 criteria (American Psychiatric Association, 2013), and 3) speaking and understanding French. Participants who did not sign the informed consent, those with an intellectual disability or a psychotic disorder, or those with a severe physical comorbidity were excluded from the study. Patients with missing values for the current and past weight trajectories were also excluded. Patients who reached the lowest weight before the age of 13 years for girls and 16 years for boys were excluded because at that age, their height did not correspond to their adult height at the time of assessment (de Onis et al., 2007). The cohorts selected for this study have been described in previous studies where some data from our database were already exploited (Bou Khalil et al., 2020; Bou Khalil et al., 2022). Overall, the cohort included 600 participants. After exclusion of patients who met one of the aforementioned criteria, the sample used in the current study included 321 participants. Sociodemographic data, body weight and height were collected and three questionnaires were filled in: the Mini-international Neuropsychiatric Interview (M.I.N.I., Version 5.0.0), the Eating Disorder Examination Questionnaire (EDE-Q), and the Child Trauma Questionnaire (CTQ).

The evaluated sociodemographic and clinical data were: age, sex, tobacco consumption, current height, current weight, and highest and lowest weight since reaching the current height, current eating disorder's diagnostic category (AN or BN).

The **M.I.N.I.** is a structured evaluation of psychiatric disorders according to the DSM-5. The interview is carried out by a mental health professional and is based on multiple branching flowcharts that lead to a specific diagnosis if several criteria are met. The aim of the M.I.N.I. interview was mainly to assess the presence of a current depressive episode in patients with the eating disorders (Lecrubier et al., 1998).

The **EDE-Q** is a 28-item self-report questionnaire used to evaluate ED symptoms over a 28-day period. It is scored based on a total score, and across four subscales that explore the four core clinical dimensions of ED: restraint, eating concern, body shape concern, weight concern (Fairburn & Beglin, 1994). Higher total and subscale scores indicate more problematic eating behaviors and attitudes. For this study, the total score was defined as a continuous variable for bivariate comparisons and the mediation analysis, and as a categorical variable for the ROC analysis with a cutoff of 4 (Meule, 2021). The Cronbach's alpha coefficient for EDE-Q in our sample was 0.833.

The **CTQ** is a 28-item self-report questionnaire for the retrospective assessment of exposure to trauma during childhood. It includes five subscales that represent different trauma types (physical abuse, emotional abuse, sexual abuse, physical neglect, and emotional neglect). A higher score on a subscale indicates more severe CM (Bernstein & Fink, 1998). The Cronbach's alpha coefficient of reliability for the CTQ in our sample was 0.802 (0.823 for emotional abuse, 0.856 for physical abuse, 0.959 for sexual abuse, 0.905 for emotional neglect, and 0.474 for physical neglect).

Ethics committee approval

The data used in this study were collected as part of two previous studies approved by the CPP Sud-Méditerranée IV (reference number 11-04-SC) and CPP Sud-Est 6 (reference number: AU13-13) ethics committees. The study was performed in compliance with the World Medical Association Declaration of Helsinki.

Statistical analysis

All statistical analyses were performed and/or checked by an experienced biomedical statistician. Quantitative variables were expressed as medians with interquartile ranges (IQR: Q1 – Q3) if not normally distributed, and as means and standard deviation (SD) if normally distributed. The Shapiro-Wilk test was used to assess normality. All assessed continuous variables (WS, WS-LW, patient's age, EDE-Q total score, CTQ total score and subscales' scores and current BMI) were not normally distributed. The Cronbach's alpha values were computed for the EDE-Q total score and CTQ total and subscales' scores.

First, WS and WS-LW were correlated with the EDE-Q total score in the whole sample than in AN and BN subgroups. A receiver operating characteristic (ROC) analysis was then performed to determine the best WS-LW cutoff that may differentiate between clinically severe and non-severe ED.

Second, possible factors that might affect the three variables of the mediation analysis (i.e. WS-LW, CTQ total score, and EDE-Q total score) were taken into account. Accordingly, a bivariate comparison was performed between the three continuous variables of the mediation analysis and other categorical variables using the Mann-Whitney U test and the Kruskal-Wallis test. Then, WS-LW was correlated with the remaining continuous variables using the Spearman's rho correlation.

Third, the hypothesis that WS-LW partially mediates the relationship between CM and ED was tested using the PROCESS Model 4 for mediation analyses. Bias-corrected bootstrapped confidence intervals (CI) based on 10,000 bootstrap samples were built for the indirect effect (i.e. CM effect on ED symptoms through WS-LW). WS-LW was considered to exert a mediation effect between CM and ED clinical symptoms when the 95% CIs for indirect effects did not overlap with zero (Bolin et al., 2013). The model of the mediation analysis was adjusted for variables having a p value <0.15 in the bivariate assessment with at least one of the three mediation variables. Accordingly, model 1 corresponds to the mediation analysis without adjustment to any other factor and model 2 corresponds to the mediation analysis adjusted to age, gender, current BMI, the presence of a current depressive episode and the current eating disorder's diagnostic category.

All statistical analyses were performed with SPSS Statistics 28.0.1.1

Results

Study sample

All relevant characteristics of our patients' sample (n=321) are presented in Table 1. Among the 321 patients with ED, 303 were women (94.39%). The median age was 25.67 (21.25 – 33.55) years and the mean current BMI was 18.1 (16.13-21.05) kg/m². Of the participants, 216 (67.29%) had AN and 105 (32.71%) had BN. According to the M.I.N.I., 90 (36.65%) had a current depressive episode at the time of assessment. Moreover, 164 (51.09%) and 133 (41.43%) participants did not consume tobacco at the time of assessment while 133 (41.43%) were active smokers and 21 (6.54%) had a history of tobacco consumption. The median CTQ total score was 42.5 (33-53) and the median subscales' scores were: 10 (6-14) for emotional abuse, 5 (5-7) for physical abuse, 5 (5-7) for sexual abuse, 12 (8-16) for emotional neglect, and 7 (5.5-10) for physical neglect. The median EDE-Q score was 3.83 (2.36-4.8).

Bivariate and ROC analyses

First, the correlation of WS and WS-LW with EDE-Q total score was evaluated to identify the variable that better reflected the eating disorder's clinical severity. WS-LW was positively correlated with EDE-Q total score (Spearman's $\rho=0.262$; $p<0.001$), but not WS (Spearman's $\rho=0.011$; $p=0.858$). This has remained true in the group of patients with AN (Spearman's $\rho=0.066$; $p=0.36$ for WS and Spearman's $\rho=0.165$; $p=0.022$ for WS-LW) as well as in the group of patients with BN (Spearman's $\rho= -0.01$; $p=0.923$ for WS and Spearman's $\rho=0.345$; $p<0.001$ for WS-LW) (Table 2). Accordingly, WS-LW has been found to be a better indicator of the eating disorder's clinical severity in comparison to WS.

Then, the WS-LW cutoff value that differentiated between clinically severe and non-severe eating disorder (according to the EDE-Q total score) was determined by a ROC analysis. Clinically severe eating disorders (as defined by an EDE-Q total score >4) was considered the state variable. The area under the curve (AUC) was 0.586 at 95% CI ($p=0.016$). The identified WS-LW cutoff value (14.99) had a sensitivity of 64.6% and a specificity of 51.5% (Figure 1).

Lastly, the three variables used in the model for the mediation analysis (WS-LW, CTQ total score, and EDE-Q total score) in addition to WS for the sake of a better comprehension were correlated and compared with other relevant variables (age, sex, tobacco consumption, current BMI, and current depressive episode and current eating disorder's diagnosis) to

determine what variables should be controlled in the mediation model. All tested variables, except for tobacco consumption, were considered to affect at least one of the three variables of the model considered for the mediation analysis (Table 2).

Mediation analysis

In model 1, WS-LW mediated between CM severity, according to the CTQ total score, and the current eating disorder's clinical severity, according to the EDE-Q total score (completely standardized coefficient of indirect effect $\beta = 0.059$; 95% CI=0.024-0.097). This result remained true also for the following CM subtypes: emotional abuse ($\beta = 0.054$; 95% CI=0.019-0.092), sexual abuse ($\beta = 0.065$; 95% CI=0.019-0.12), and physical neglect ($\beta = 0.038$; 95%CI=0.001-0.08). In model 2, the mediation analysis was adjusted for age, sex, current BMI, current depressive episode and current eating disorder's diagnostic category. WS-LW still mediated the relationship between CTQ total score and EDE-Q total score ($\beta = 0.025$; 95% CI=0.001-0.054). However, only sexual abuse remained significant as a mediator ($\beta = 0.035$; 95% CI=0.003-0.084) when the different CM types were examined (Table 3).

Discussion

To our knowledge, this study is the first: 1) to differentiate between WS-LW and WS, 2) to investigate WS-LW mediating role in the relationship between CM and eating disorders and 3) to propose a WS-LW cutoff score to be used as an eating disorders' severity indicator. Our study showed that WS-LW is a better predictor of eating disorder's severity than WS, as indicated by the positive correlation between WS-LW (but not WS) and EDE-Q total score. Moreover, a WS-LW cutoff value of 14.99 kg (sensitivity: 64.6%, specificity: 51.5%) could be used to differentiate patients with and without a clinically severe eating disorder (higher scores indicate a more clinically severe disorder). Lastly, WS-LW had a mediating role in the association between CM and the eating disorder's clinical severity ($\beta = 0.025$; 95% CI=0.001-0.054), particularly when the CM subtype was sexual abuse ($\beta = 0.035$; 95% CI=0.003-0.084) after having controlled for age, sex, current BMI, current depressive episode and current eating disorder's diagnosis. These findings validated our initial hypothesis concerning the presence of a specific ecophenotype of maltreated patients with eating disorders, and suggest that in these patients, a history of severe CM is a risk factor of a more clinically severe eating disorder, mediated, among

other factors, by higher WS-LW, possibly due to the neurobiological and neurobehavioural changes that took place following CM.

The relationship between CM, higher WS-LW values, and a more severe eating disorder may have multiple explanations, including the development of a food addiction, emotional dysregulation and a higher inflammatory state occurring after a CM. Food addiction has been repeatedly observed in eating disorders. Severe food addiction leads to more severe eating disorder's symptoms and to the subjective feelings of loss of control in patients which in turn might worsen symptoms and treatment outcome (Granero et al., 2018; Meule et al., 2014; Tran et al., 2020). Moreover, some patients with food addiction have a binge eating subtype that increases their eating disorder's clinical severity (Munguia et al., 2022; Tran et al., 2020). Patients with higher levels of food addiction also have higher weight variations than patients with lower food addiction levels which might contribute to higher WS-LW values (Tran et al., 2020). Therefore, food addiction, loss of control, and binge eating might contribute to higher WS-LW. This might explain why, WS-LW as a clinical proxy, can be accompanied at the initial assessment of a patient with either AN or BN with worse symptom severity. Moreover, we have previously demonstrated that patients with food addiction reported more frequently CM history and developed more clinically severe eating disorders (Bou Khalil et al., 2020).

The inflammatory reaction observed in patients with CM might also explain our findings. We have previously demonstrated that increased low-grade inflammation is present in patients with eating disorders and a history of CM (Bou Khalil et al., 2022). Chronic stress due to CM may leave an inflammatory mark (higher white blood cell count, higher C-reactive protein level, and higher interleukine-6 level) (Danese et al., 2007; Carpenter et al., 2010). Chronic stress is accompanied with disturbances in the hypothalamo-pituitary adrenal axis that might affect the immunity system in favor of a low-grade inflammatory state (Jessop et al., 2001; Monteleone et al., 2018(b)). In its turn, low grade inflammation may promote adipose tissue formation via increased leptin which contributes to the maintenance of the inflammatory state due to the secretions from the adipose tissue (La Cava et al., 2017). Accordingly, we postulate that chronic stress related to CM may be associated by a higher WS-LW and a more clinically severe eating disorder because of an underlying low-grade inflammatory state.

Emotional dysregulation is another factor that might explain the relationship between WS-LW and the eating disorder's clinical severity in patients with CM. It has been suggested

that CM is a risk factor for emotional dysregulation leading to several dimensional disturbances in phenotypical behaviors commonly found in eating disorders (Lavender et al., 2015; Racine & Wildes, 2015). As a matter of fact, dietary restrictions may facilitate avoidance of negative emotions, whereas binge eating and purging may allow reducing the experience of negative effects, and might be the result of impulse control difficulties (Racine & Wildes, 2013). Moreover, self-starvation may serve as a subjectively effective way to regulate negative emotions (Brockmeyer et al., 2012). Thus, emotional dysregulation may be of greater relevance in patients with higher WS-LW because higher reached weight because of emotional disturbances might lead to more severe weight loss.

All these findings are in line with our main hypothesis that the specific ecophenotype of maltreated patients with eating disorders may be clinically different than the non-maltreated group of patients with eating disorders on several levels. These levels are non-exhaustively related to the patients' weight trajectory, their relation to food reward, their emotion regulation capacities, their inflammatory state, etc.

Some patients with higher WS-LW may reach a very low weight during the evolution of their eating disorder and some of the complications developed during this low weight period can have permanent adverse effects even after weight restoration (Mehler & Brown, 2015). In agreement to this concern, in our study, WS-LW was not correlated with current BMI while being positively correlated with the eating disorder's clinical severity. This means that two patients with the same current BMI may have different WS-LW, thus different clinical levels of severity. According to the DSM-5 criteria, the clinical severity of AN per se is categorized with regards to the patient's BMI (American Psychiatric Association, 2013). Our findings shall incite such a categorization to take into account the patient's weight trajectory and severity indicators such as WS-LW that are more longitudinal and dynamic rather than to stick to a fixed transversal indicator such as the BMI at the time of assessment. As a matter of fact, according to the patient's age and vulnerability, adverse effects of malnutrition may permanently alter the brain's cognitive functioning due to cerebral atrophy, notably in the hippocampus and the cerebellum, and permanently change the brain neural circuitry, notably in the reward circuits which is expected to impact the clinical severity of the eating disorder even after weight restoration (Connan et al., 2006; Galler et al., 2021; Monteleone et al., 2018(a); Kar et al., 2008). Therefore, high WS-LW can suggest more severe complications that might still have repercussions, despite

weight recovery. This reinforces WS-LW relevance as compared with WS for predicting the eating disorder's clinical severity.

Finally, in the mediation analysis, WS-LW mediated the relationship between sexual abuse and the eating disorder's clinical severity ($\beta = 0.035$; 95% CI=0.003-0.084). As a matter of fact, eating disorders tend to have a worse outcome and a more severe course (with lower weight) in victims of sexual abuse because of a body perception pathway implicating feelings of body dissatisfaction, shame, sexual dysfunction, and fear of future sexual trauma (Madowitz et al., 2015). However, sexual abuse has been also associated with overweight and obesity, notably in the non-active phase of the eating disorders because purging behavior may play a role in coping with the negative emotional effect of the abuse (Opydo-Szymaczek et al., 2018). These data may partially explain why sexual abuse patients are associated with higher WS-LW and a more clinically severe eating disorder.

Our study has several limitations. First, some of the study questionnaires were self-reported, and this might constitute a source of bias. This is important particularly for the CTQ because participants with more severe clinical dimensions of eating disorders may more easily recall incidents of CM. Second, in the ROC analysis, the calculated AUC was relatively low, thus making the selected WS-LW cutoff less robust. More studies are needed to assess the reliability of the selected cutoff. Third, for physical neglect, the Cronbach's alpha was low and this could have affected the results of its association with the study main variables. Fourth, the mediation analysis revealed low direct and indirect effect coefficients. However, the presence of a mediating effect, even if low, is intended to help in better understanding eating disorder's pathogenesis and course.

Conclusion

This study demonstrated that WS-LW is a better predictor of eating disorders' clinical severity than WS, and that WS-LW is higher in patients with eating disorders and history of CM. A high WS-LW is an indicator that characterizes the ecophenotype of patients with eating disorders and a history of CM, and helps to predict and explain their bad prognosis and potential low treatment response rate. A special consideration needs to be warranted to the mediator effect of sexual abuse in comparison with other subtypes of CM. In addition, this study proposes a WS-LW cutoff value of 14.99 kg for differentiating patients with a clinically severe and non-severe

eating disorder. Future studies should explore in patients with history of CM, the relationship between WS-LW from one part, and inflammation markers, food addiction and emotional dysregulation from another part. This will help in better understanding how to approach WS-LW as a proxy of CM's effect of eating disorders' pathogenesis. The establishment of a reliable cutoff value for WS-LW may help in categorizing patients with eating disorders with the aim of tailoring more personalized treatment programs.

Acknowledgments: None declared

References:

1. American Psychiatric Association (2013). *DSM-5 TM guidebook the essential companion to the Diagnostic and statistical manual of mental disorders, fifth edition*. Washington, DC American Psychiatric Publishing.
2. Attia, E. (2010). Anorexia Nervosa: Current Status and Future Directions. *Annual Review of Medicine*, 61(1), pp.425–435. doi:10.1146/annurev.med.050208.200745.
3. Berner, L.A., Shaw, J.A., Witt, A.A. and Lowe, M.R. (2013). The relation of weight suppression and body mass index to symptomatology and treatment response in anorexia nervosa. *Journal of Abnormal Psychology*, 122(3), pp.694–708. doi:10.1037/a0033930.
4. Bernstein, D. P., Fink, L. (1998). *Childhood Trauma Questionnaire: A retrospective self-report manual*. San Antonio, TX: The Psychological Corporation.
5. Bolin, J.H., Hayes, Andrew F. (2013). Introduction to Mediation, Moderation, and Conditional Process Analysis: A Regression-Based Approach. New York, NY: The Guilford Press. *Journal of Educational Measurement*, 51(3), pp.335–337. doi:10.1111/jedm.12050.
6. Bou Khalil, R., Risch, N., Sleilaty, G., Richa, S., Seneque, M., Lefebvre, P., Sultan, A., Avignon, A., Maimoun, L., Renard, E., Courtet, P. and Guillaume, S. (2022). Neutrophil-to-lymphocyte ratio (NLR) variations in relationship with childhood maltreatment in patients with anorexia nervosa: a retrospective cohort study. *Eating and Weight Disorders - Studies on Anorexia, Bulimia and Obesity*. doi:10.1007/s40519-022-01372-z.
7. Bou Khalil, R., Sleilaty, G., Richa, S., Seneque, M., Iceta, S., Rodgers, R., Alacreu-Crespo, A., Maimoun, L., Lefebvre, P., Renard, E., Courtet, P. and Guillaume, S. (2020). The Impact of Retrospective Childhood Maltreatment on Eating Disorders as Mediated by Food Addiction: A Cross-Sectional Study. *Nutrients*, [online] 12(10), p.2969. doi:10.3390/nu12102969.
8. Brockmeyer, T., Holtforth, M.G., Bents, H., Kämmerer, A., Herzog, W. and Friederich, H.-C. (2012). Starvation and emotion regulation in anorexia nervosa. *Comprehensive Psychiatry*, 53(5), pp.496–501. doi:10.1016/j.comppsy.2011.09.003.

9. Butryn, M.L., Lowe, M.R., Safer, D.L. and Agras, W.S. (2006). Weight suppression is a robust predictor of outcome in the cognitive-behavioral treatment of bulimia nervosa. *Journal of Abnormal Psychology*, 115(1), pp.62–67. doi:10.1037/0021-843x.115.1.62.
10. Carter, F.A., Boden, J.M., Jordan, J., McIntosh, V.V.W., Bulik, C.M. and Joyce, P.R. (2015). Weight suppression predicts total weight gain and rate of weight gain in outpatients with anorexia nervosa. *International Journal of Eating Disorders*, 48(7), pp.912–918. doi:10.1002/eat.22425.
11. Carpenter, L.L., Gawuga, C.E., Tyrka, A.R., Lee, J.K., Anderson, G.M. and Price, L.H. (2010). Association between Plasma IL-6 Response to Acute Stress and Early-Life Adversity in Healthy Adults. *Neuropsychopharmacology*, 35(13), pp.2617–2623. doi:10.1038/npp.2010.159.
12. Caslini, M., Bartoli, F., Crocamo, C., Dakanalis, A., Clerici, M. and Carrà, G. (2016). Disentangling the Association Between Child Abuse and Eating Disorders. *Psychosomatic Medicine*, 78(1), pp.79–90. doi:10.1097/psy.0000000000000233.
13. Connan, F., Murphy, F., Connor, S.E.J., Rich, P., Murphy, T., Bara-Carill, N., Landau, S., Krljes, S., Ng, V., Williams, S., Morris, R.G., Campbell, I.C. and Treasure, J. (2006). Hippocampal volume and cognitive function in anorexia nervosa. *Psychiatry Research*, [online] 146(2), pp.117–125. doi:10.1016/j.psychres.2005.10.006.
14. Danese, A., Pariante, C.M., Caspi, A., Taylor, A. and Poulton, R. (2007). Childhood maltreatment predicts adult inflammation in a life-course study. *Proceedings of the National Academy of Sciences*, [online] 104(4), pp.1319–1324. doi:10.1073/pnas.0610362104.
15. de Onis, M. (2007). Development of a WHO growth reference for school-aged children and adolescents. *Bulletin of the World Health Organization*, 85(9), pp.660–667. doi:10.2471/blt.07.043497.
16. Dobrescu, S.R., Dinkler, L., Gillberg, C., Råstam, M., Gillberg, C. and Wentz, E. (2019). Anorexia nervosa: 30-year outcome. *The British Journal of Psychiatry*, 216(2), pp.97–104. doi:10.1192/bjp.2019.113.
17. Fairburn, C.G. and Beglin, S.J. (1994). Assessment of eating disorders: Interview or self-report questionnaire? *International Journal of Eating Disorders*, 16(4), pp.363–370. doi:10.1002/1098-108x(199412)16:4<363::aid-eat2260160405>3.0.co;2-#.
18. Galler, J.R., Bringas-Vega, M.L., Tang, Q., Rabinowitz, A.G., Musa, K.I., Chai, W.J., Omar, H., Rahman, M.R.A., Hamid, A.I.A., Abdullah, J.M. and Valdés-Sosa, P. (2021).

- Neurodevelopmental effects of childhood malnutrition: a neuroimaging perspective. *NeuroImage*, 231, p.117828. doi:10.1016/j.neuroimage.2021.117828.
19. Gorrell, S., Reilly, E.E., Schaumberg, K., Anderson, L.M. and Donahue, J.M. (2018). Weight suppression and its relation to eating disorder and weight outcomes: a narrative review. *Eating Disorders*, 27(1), pp.52–81. doi:10.1080/10640266.2018.1499297.
 20. Granero, R., Jiménez-Murcia, S., Gearhardt, A.N., Agüera, Z., Aymamí, N., Gómez-Peña, M., Lozano-Madrid, M., Mallorquí-Bagué, N., Mestre-Bach, G., Neto-Antao, M.I., Riesco, N., Sánchez, I., Steward, T., Soriano-Mas, C., Vintró-Alcaraz, C., Menchón, J.M., Casanueva, F.F., Diéguez, C. and Fernández-Aranda, F. (2018). Validation of the Spanish Version of the Yale Food Addiction Scale 2.0 (YFAS 2.0) and Clinical Correlates in a Sample of Eating Disorder, Gambling Disorder, and Healthy Control Participants. *Frontiers in Psychiatry*, 9. doi:10.3389/fpsy.2018.00208.
 21. Herzog, D.B., Thomas, J.G., Kass, A.E., Eddy, K.T., Franko, D.L. and Lowe, M.R. (2010). Weight suppression predicts weight change over 5 years in bulimia nervosa. *Psychiatry Research*, 177(3), pp.330–334. doi:10.1016/j.psychres.2010.03.002.
 22. Jessop, D.S., Harbuz, M.S. and Lightman, S.L. (2001). CRH in chronic inflammatory stress. *Peptides*, 22(5), pp.803–807. doi:10.1016/s0196-9781(01)00394-1.
 23. Kar, B.R., Rao, S.L. and Chandramouli, B.A. (2008). Cognitive development in children with chronic protein energy malnutrition. *Behavioral and Brain Functions*, [online] 4(1), p.31. doi:10.1186/1744-9081-4-31.
 24. La Cava, A. (2017). Leptin in inflammation and autoimmunity. *Cytokine*, 98, pp.51–58. doi:10.1016/j.cyto.2016.10.011.
 25. Lavender, J.M., Wonderlich, S.A., Engel, S.G., Gordon, K.H., Kaye, W.H. and Mitchell, J.E. (2015). Dimensions of emotion dysregulation in anorexia nervosa and bulimia nervosa: A conceptual review of the empirical literature. *Clinical Psychology Review*, [online] 40, pp.111–122. doi:10.1016/j.cpr.2015.05.010.
 26. Le Grange, D., Accurso, E.C., Lock, J., Agras, S. and Bryson, S.W. (2013). Early weight gain predicts outcome in two treatments for adolescent anorexia nervosa. *International Journal of Eating Disorders*, 47(2), pp.124–129. doi:10.1002/eat.22221.
 27. Lowe, M.R., Piers, A.D. and Benson, L. (2018). Weight Suppression in Eating Disorders: a Research and Conceptual Update. *Current Psychiatry Reports*, 20(10). doi:10.1007/s11920-018-0955-2.
 28. Lecrubier, Y., Sheehan, D., Hergueta, T. and Weiller, E. (1998). The mini international neuropsychiatric interview. *European Psychiatry*, 13, p.198s. doi:10.1016/s0924-9338(99)80239-9.
-

29. Madowitz, J., Matheson, B.E. and Liang, J. (2015). The relationship between eating disorders and sexual trauma. *Eating and Weight Disorders - Studies on Anorexia, Bulimia and Obesity*, 20(3), pp.281–293. doi:10.1007/s40519-015-0195-y.
30. Mehler, P.S. and Brown, C. (2015). Anorexia nervosa – medical complications. *Journal of Eating Disorders*, [online] 3(1). doi:10.1186/s40337-015-0040-8.
31. Meule, A. (2019). Reconsidering the use of cut-off scores for the Eating Disorder Examination–Questionnaire. *Eating Disorders*, pp.1–5. doi:10.1080/10640266.2019.1678981.
32. Meule, A., von Rezori, V. and Blechert, J. (2014). Food Addiction and Bulimia Nervosa. *European Eating Disorders Review*, 22(5), pp.331–337. doi:10.1002/erv.2306.
33. Monteleone, A.M., Castellini, G., Volpe, U., Ricca, V., Lelli, L., Monteleone, P. and Maj, M. (2018a). Neuroendocrinology and brain imaging of reward in eating disorders: A possible key to the treatment of anorexia nervosa and bulimia nervosa. *Progress in Neuro-Psychopharmacology and Biological Psychiatry*, 80, pp.132–142. doi:10.1016/j.pnpbp.2017.02.020.
34. Monteleone, A.M., Patriciello, G., Ruzzi, V., Cimino, M., Giorno, C.D., Steardo, L., Monteleone, P. and Maj, M. (2018). Deranged emotional and cortisol responses to a psychosocial stressor in anorexia nervosa women with childhood trauma exposure: Evidence for a ‘maltreated ecophenotype’?. *Journal of Psychiatric Research*, 104, pp.39–45. doi:10.1016/j.jpsychires.2018.06.013.
35. Munguía, L., Gaspar-Pérez, A., Jiménez-Murcia, S., Granero, R., Sánchez, I., Vintrol-Alcaraz, C., Diéguez, C., Gearhardt, A.N. and Fernández-Aranda, F. (2022). Food Addiction in Eating Disorders: A Cluster Analysis Approach and Treatment Outcome. *Nutrients*, 14(5), p.1084. doi:10.3390/nu14051084.
36. Opydo-Szymaczek, J., Jarzabek-Bielecka, G., Kędzia, W. and Borysewicz-Lewicka, M. (2018). Child sexual abuse as an etiological factor of overweight and eating disorders — considerations for primary health care providers. *Ginekologia Polska*, [online] 89(1), pp.48–54. doi:10.5603/gp.a2018.0009.
37. Racine, S.E. and Wildes, J.E. (2013). Emotion dysregulation and symptoms of anorexia nervosa: The unique roles of lack of emotional awareness and impulse control difficulties when upset. *International Journal of Eating Disorders*, [online] 46(7), pp.713–720. doi:10.1002/eat.22145.
38. Racine, S.E. and Wildes, J.E. (2014). Emotion dysregulation and anorexia nervosa: An exploration of the role of childhood abuse. *International Journal of Eating Disorders*, 48(1), pp.55–58. doi:10.1002/eat.22364.

39. Rojo Moreno, L., Plumed Domingo, J., Conesa Burguet, L., Vaz Leal, F., Diaz Marsá, M., Rojo-Bofill, L. and Livianos Aldana, L. (2012). Los trastornos de la conducta alimentaria: consideraciones sobre nosología, etiopatogenia y tratamiento en el siglo xxi. *Revista de Psiquiatría y Salud Mental*, 5(3), pp.197–204. doi:10.1016/j.rpsm.2012.02.002.
 40. Rushing, J.M., Jones, L.E. and Carney, C.P. (2003). Bulimia Nervosa: A Primary Care Review. *Primary care companion to the Journal of clinical psychiatry*, [online] 5(5), pp.217–224. doi:10.4088/pcc.v05n0505.
 41. Smyth, J.M., Heron, K.E., Wonderlich, S.A., Crosby, R.D. and Thompson, K.M. (2008). The influence of reported trauma and adverse events on eating disturbance in young adults. *The International Journal of Eating Disorders*, [online] 41(3), pp.195–202. doi:10.1002/eat.20490.
 42. Stice, E., Rohde, P., Shaw, H. and Desjardins, C. (2020). Weight suppression increases odds for future onset of anorexia nervosa, bulimia nervosa, and purging disorder, but not binge eating disorder. *The American Journal of Clinical Nutrition*. doi:10.1093/ajcn/nqaa146.
 43. Strumila, R., Nobile, B., Maimoun, L., Jaussent, I., Seneque, M., Thiebaut, S., Iceta, S., Dupuis-Maurin, K., Lefebvre, P., Courtet, P., Renard, E. and Guillaume, S. (2019). The implications of previous history of anorexia nervosa in patients with current bulimia nervosa: Alterations in daily functioning, decision-making, and bone status. *European Eating Disorders Review*, 28(1), pp.34–45. doi:10.1002/erv.2712.
 44. Tran, H., Poinot, P., Guillaume, S., Delaunay, D., Bernetiere, M., Bégin, C., Fournier, P., Peretti, N. and Iceta, S. (2020). FOOD ADDICTION AS A PROXY FOR ANOREXIA NERVOSA SEVERITY: NEW DATA BASED ON THE YALE FOOD ADDICTION SCALE 2.0. *Psychiatry Research*, p.113472. doi:10.1016/j.psychres.2020.113472.
 45. Witt, A.A., Berkowitz, S.A., Gillberg, C., Lowe, M.R., Råstam, M. and Wentz, E. (2014). Weight suppression and body mass index interact to predict long-term weight outcomes in adolescent-onset anorexia nervosa. *Journal of Consulting and Clinical Psychology*, 82(6), pp.1207–1211. doi:10.1037/a0037484.
 46. World Health Organization (2020). *Child Maltreatment*. [online] Who.int. Available at: <https://www.who.int/news-room/fact-sheets/detail/child-maltreatment>. Accessed on the 11th of July 2022.
-

Table 1: Description of all assessed cohort variables.

| Variable | N (%) | Median (Q1-Q3) |
|-----------------------------------|--------------|-----------------------|
| Sex | | |
| Men | 18 (5.6%) | |
| Women | 303 (94.39%) | |
| Age | | 25.67 (21.25 – 33.55) |
| Tobacco consumption | | |
| No | 164 (51.09%) | |
| Yes | 133 (41.43%) | |
| History of consumption | 21 (6.54%) | |
| Current BMI | | 18.1 (16.13-21.05) |
| ED diagnosis | | |
| AN | 216 (67.29%) | |
| BN | 105 (32.71) | |
| Current depressive episode | | |
| No | 213 (66.35%) | |
| Yes | 90 (36.65%) | |
| CTQ total score | | 42.5 (33-53) |
| Emotional abuse | | 10 (6-14) |
| Physical abuse | | 5 (5-7) |
| Sexual abuse | | 5 (5-7) |
| Emotional neglect | | 12 (8-16) |
| Physical neglect | | 7 (5.5-10) |
| EDE-Q total score | | 3.83 (2.36-4.8) |

CTQ: Childhood trauma questionnaire

EDE-Q: Eating disorder examination questionnaire

BMI: Body mass index

Table 2: Bivariate correlation and comparison of WS and WS-LW with age, sex, tobacco consumption, current BMI, EDE-Q total score, CTQ total score, and current depressive episode.

| Variable | WS-LW | WS | EDE-Q total score | CTQ total score |
|------------------------------------|--|--|-----------------------------------|-----------------------------------|
| EDE-Q | Whole sample: $\rho=0.262$, P<0.001 In AN: $\rho=0.262$, P=0.022 In BN: $\rho=0.345$, P<0.001 | Whole sample: $\rho=0.011$, P=0.858 In AN: $\rho=0.066$, P=0.36 In BN: $\rho=-0.01$, P=0.923 | | $\rho=0.307$, P<0.001 |
| Age | $\rho=0.168$, P=0.003 | $\rho=0.03$, P=0.59 | $\rho=0.102$, P=0.086 | $\rho=0.155$, P=0.012 |
| Sex | | | | |
| Men | 20.99 (15.49-26.12) | 12.85 (5.94-21.79) | 1.02 (1.33-4.32) | 38.5 (34.5-51.5) |
| Women | 18.07 (10.99-23) | 7.5 (2.99-13.29) | 1.89 (2.41-4.85) | 43 (33-53.75) |
| | MWU; P=0.061 | MWU; P=0.05 | MWU; P=0.114 | MWU; P=0.847 |
| Eating disorder's diagnosis | | | | |
| AN | 15.005 (10.316-22) | 8.702 (3.01-14.996) | 3.228 (1.68-4.611) | 39 (32-51) |
| BN | 17.99 (12.99-26) | 6.606 (2.811-11.49) | 4.375 (3.675-5.103) | 47 (37-55) |
| | MWU; P=0.002 | MWU; P=0.027 | MWU; P<0.001 | MWU; P=0.002 |
| Tobacco consumption | | | | |
| No | 15.89 (10.46-21.32) | 7.05 (2.27-12.99) | 3.72 (1.98-4.75) | 41 (33-49.75) |
| Yes | 17 (11.1-24.01) | 8 (4.01-14.92) | 4.05 (2.5-4.88) | 47 (33-55.75) |
| Lifetime history | 17.81 (11.99-27.99) | 7.5 (3.8-15.99) | 4.04 (3.01-4.27) | 46 (36-51) |
| | KW; P=0.214 | KW; P=0.341 | KW; P=0.309 | KW; P=0.127 |
| Current BMI | $\rho=0.201$ P<0.001 | $\rho=-0.339$ P<0.001 | $\rho=0.313$ P<0.001 | $\rho=0.289$ P<0.001 |
| Current depressive episode | | | | |
| No | 16 (10.99-22.41) | 7.99 (3-13.49) | 3.45 (1.79-4.47) | 40 (33-51) |
| Yes | 17 (11.99-24.99) | 7.1 (2.7-15) | 4.72 (3.67-5.22) | 48 (3575-59) |
| | MWU; P=0.407 | MWU; P=0.938 | MWU; P<0.001 | MWU; P<0.001 |

Table 3: Mediation analysis of CM severity between WS-LW, and EDE-Q in the whole sample.

| Predictor | N | Total effect coefficient (p value) | Direct effect coefficient (p value) | Indirect effect coefficient (completely standardized β) | 95% CI |
|---|-----|------------------------------------|-------------------------------------|--|--------------------|
| <i>Model 1: Unadjusted mediation analysis</i> | | | | | |
| CM (CTQ total score) | 240 | 0.029 (<0.001) | 0.023 (<0.001) | 0.059 | 0.025-0.098 |
| Emotional abuse | 237 | 0.082 (<0.001) | 0.065 (<0.001) | 0.054 | 0.019-0.092 |
| Physical abuse | 238 | 0.07 (0.009) | 0.061 (0.017) | 0.02 | -0.017-0.058 |
| Sexual abuse | 235 | 0.09 (<0.001) | 0.07 (<0.001) | 0.065 | 0.019-0.12 |
| Emotional neglect | 238 | 0.058 (0.004) | 0.045 (0.02) | 0.041 | -0.003-0.084 |
| Physical neglect | 237 | 0.103 (0.005) | 0.081 (0.023) | 0.038 | 0.001-0.08 |
| <i>Model 2: Mediation analysis after adjustment for age, sex, current BMI, current depressive episode and current eating disorder's diagnosis</i> | | | | | |
| CM (CTQ total score) | 227 | 0.017 (0.004) | 0.015 (0.012) | 0.025 | 0.001-0.054 |
| Emotional abuse | 224 | 0.041 (0.034) | 0.035 (0.064) | 0.019 | -0.007-0.049 |
| Physical abuse | 225 | 0.023 (0.37) | 0.027 (0.274) | -0.011 | -0.04-0.016 |
| Sexual abuse | 222 | 0.065 (<0.001) | 0.054 (0.004) | 0.035 | 0.003-0.084 |
| Emotional neglect | 225 | 0.034 (0.082) | 0.03 (0.113) | 0.012 | -0.022-0.042 |
| Physical neglect | 224 | 0.063 (0.067) | 0.054 (0.104) | 0.014 | -0.013-0.045 |

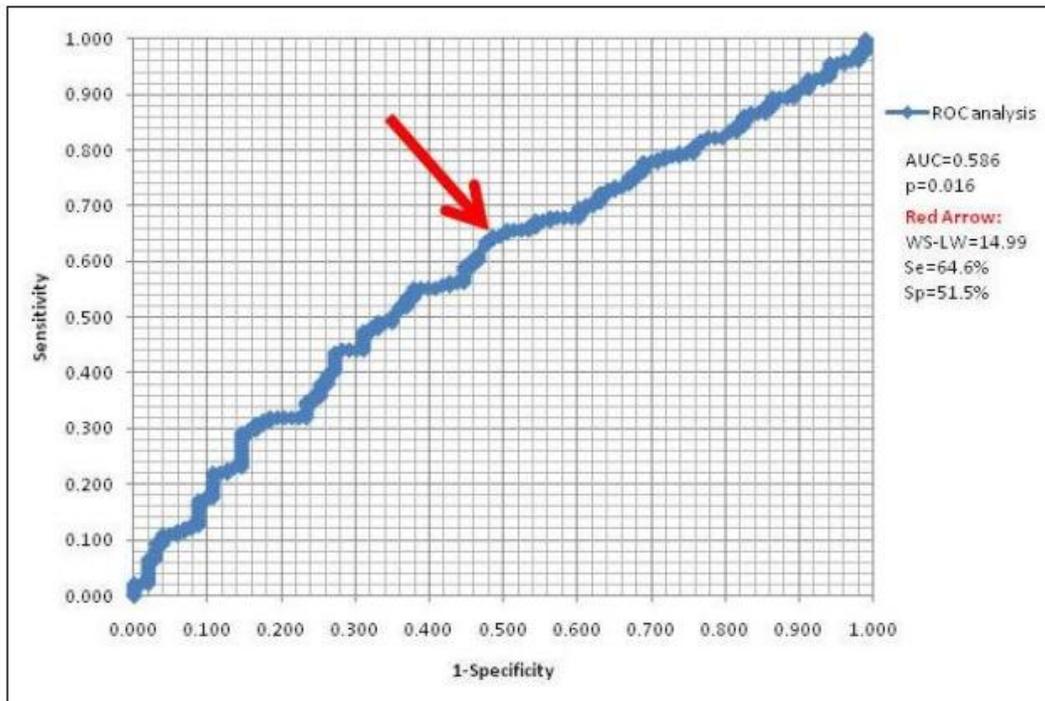


Figure 1: Receiver operation characteristic curve with area under the curve to determine the WS-LW cutoff value that discriminates between clinically severe and non-severe ED

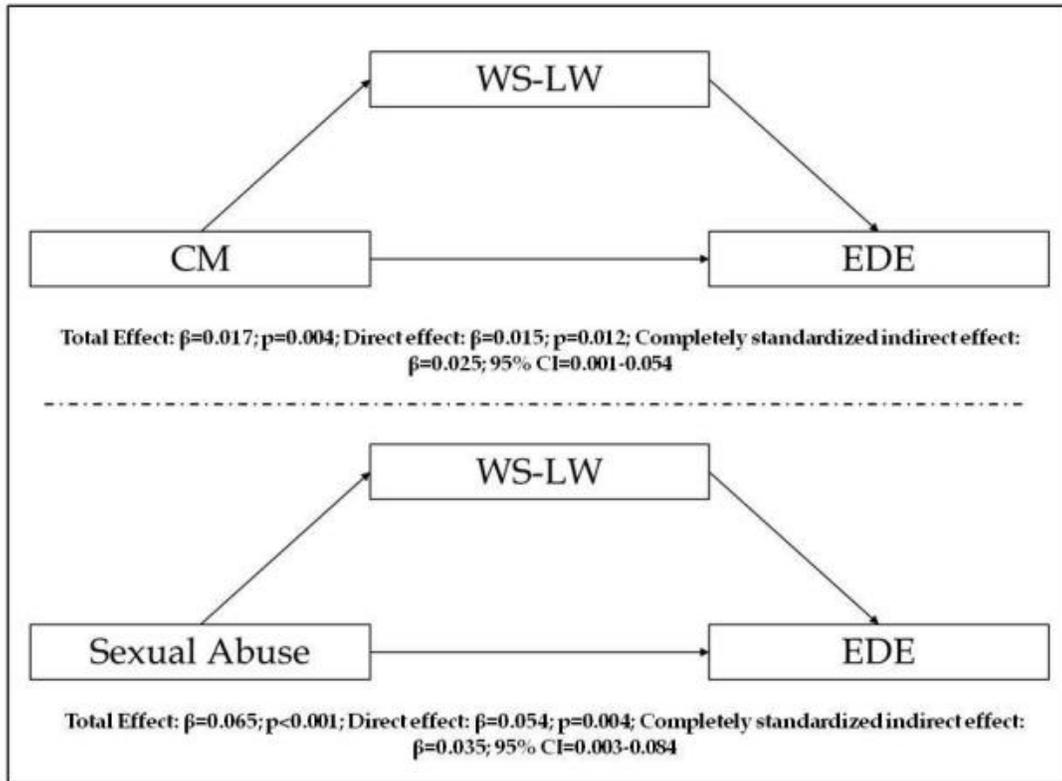


Figure 2: Results of the mediation analysis in the adjusted model (model 2) highlighting WS-WL mediator roles between the eating disorder's clinical severity from one part and CM severity in general and sexual abuse in particular from another part.

The effect of childhood sexual abuse on perceived lack of central coherence in patients with anorexia nervosa: a retrospective cohort study

Keywords: Anorexia Nervosa; Childhood Maltreatment; Sexual Abuse; Neuropsychology; Central Coherence.

Introduction

Anorexia nervosa (AN) is a serious mental disorder that affects approximately 0.5%-1% of the general population and is associated with higher mortality rates (Smink et al., 2012). Childhood maltreatment (CM) refers to any act or incident involving abuse (emotional, sexual or physical) and/or neglect (emotional and physical) that occurs to children under 18 years of age resulting in actual or potential harm to the child's health, survival, development, or dignity (World Health Organization, 2020). CM is a non-specific risk factor for more severe forms of AN (Caslini et al., 2016; Molendijk et al., 2017). Moreover, some CM subtypes, such as sexual and emotional abuse, seem to be more specifically associated with eating disorder symptoms (Guillaume et al., 2016). Longitudinal and large cohort studies have shown that CM is also a risk factor for cognitive impairments in adulthood, such as lower global intelligence, executive function, learning and working memory (Roberts et al., 2022; Su et al., 2019). In addition, compared with healthy controls, patients with AN display altered attention to disorder-related stimuli, perceptual processing impairment for discriminating body images, high attention to details, weaknesses in set shifting at low weight status, weaknesses in decision-making, and increased requirement of neural resources for working memory (Reville et al., 2016). However, no study has investigated whether, in patients with AN, history of CM is accompanied by a global and/or a selective alteration in cognitive functioning that require special assessments and management. Thus, the aim of this study was to explore whether neurocognitive impairments

differed between AN patients with and without a history of CM, and across different types of CM.

Overall, patients with symptomatic AN perform more poorly on neuropsychological test as compared with other groups (Harper et al., 2017). Specifically, cumulative data show that individuals with AN display difficulties in social cognition that translate into higher level of alexithymia, altered theory of mind, lack of empathy, and deficit in emotion recognition and processing (Mason et al., 2021). Moreover, patients with AN show a deficit in reward-related decision making with non-food stimuli and an excess with food-related stimuli compared with control subjects (Wu et al., 2016). They also show a tendency towards more risky decision making compared with control subjects, especially those with the restrictive AN subtype (Guillaume et al., 2015). Individuals with AN manifest difficulties in changing attitudes (set-shifting), which can be translated into cognitive rigidity (or lack of mental flexibility) during neuropsychological testing. They also pay greater attention to details, which during neuropsychological testing can manifest as a lack of central coherence (Keegan et al., 2021). The latter is one of the cognitive processing features that has received the most research attention in patients with AN and is defined as the inability to integrate pieces of information into coherent wholes (Happé & Frith, 2006). Lastly, other difficulties, such as lack of neural responsivity to hunger, difficulties in working memory and poor non-verbal performance, also have been observed in patients with AN (Reville et al., 2016).

Some neurocognitive dimensions may display particular disruptions in AN. For instance, patients with restrictive-type AN present more obvious cognitive impairment on the Repeatable Battery for the Assessment of Neuropsychological Status (that measures immediate and delayed memory, visuospatial/constructional skills, language and attention) than patients with non-

restrictive AN (Rylander et al., 2020). The degree of impairment, especially in relation to set-shifting and central coherence, is also correlated with AN duration (Berthoz et al., 2022; Grau et al., 2019). Interestingly, attention abnormalities in the Attention Network Test (that measures alerting, orienting and the executive control components of attention) observed in weight-restored patients with AN, compared with healthy adolescents, seem to be related to the presence of AN rather than to the effects of malnutrition (Weinbach et al., 2018). Finally, it is still debated whether these cognitive impairments are irreversibly acquired during severe malnutrition phases, or whether they can be restored with weight (Kjaersdam Telléus et al., 2016; Katzman et al., 2001).

Children with history of CM, particularly those with comorbid post-traumatic stress disorder (PTSD), often present lower general intelligence with deficits in verbal skills, visuospatial skills, information processing, learning skills, memory, and executive functions (Malabri et al., 2017). At the neurobiological level, neuro-hormonal changes may lead to accelerated neuronal death and myelin formation that can be implicated in the clinical occurrence of several mental disorders, such as depression and anxiety disorders (Antontseva et al., 2020). Neuroimaging studies have shown that patients with CM history present morphological alterations in several brain areas implicated in information processing, emotional regulation and reward, such as anterior cingulate, dorsal lateral prefrontal cortex, orbitofrontal cortex, corpus callosum, amygdala, striatum and hippocampus (Teicher & Samson, 2016; Herzberg & Gunnar, 2020). The white matter integrity between brain areas also is affected in patients with history of CM compared with control individuals, especially in the inferior longitudinal fasciculus and inferior frontal-occipital fasciculus (Lim et al., 2019). Interestingly, in patients with eating disorders and a comorbid history of CM, the reduction in white matter integrity of the corpus

callosum, internal capsule, posterior thalamic radiation, longitudinal fasciculus and corona radiata may explain how CM affects cognitive function during the eating disorder pathogenesis (Monteleone et al., 2019). In patients with other mental and neurological disorders, these connectivity alterations may affect processing speed, social cognitive processing, impaired visuo-spatial processing, impulsivity, and risky decision-making (Filley & Fields, 2016; Jiang et al., 2017; Peng et al., 2020 ; Wang et al., 2020). Moreover, evidence for adjacent areas of psychopathology, in patients with autism spectrum disorder, long white matter tract alterations can be clinically translated into an excessive attention to details and a lack of central coherence (Belmonte et al., 2004). Thus, it may be that similar pathways operate in AN.

To date, studies evaluating the relationship between neurocognitive deficits in AN patients and the presence of CM exist. We hypothesized that patients with AN and history of CM would display poorer global performance on neuropsychological tests, independently of the AN characteristics, psychiatric comorbidities and malnutrition. Specifically, this hypothesis is grounded in the theory that due to CM-related alterations in white matter integrity, patients with AN may present more difficulties in attention, cognitive flexibility, central coherence and risky decision-making compared with patients with AN without history of CM. Therefore, our main objective was to evaluate whether self-reported CM was associated with differences in global intelligence, attention, risky decision-making, perceived cognitive rigidity, and perceived central coherence in AN patients. The secondary objective was to determine whether this association varied across CM subtypes.

Materials and methods

Participants

This study included outpatients older than 15 years of age and with a diagnosis of AN according to the Diagnostic and Statistical Manual of Mental Disorders, fifth edition, criteria who were assessed at an eating disorder unit in Montpellier, France, between March 2017 and January 2020 (American Psychiatric Association, 2013). Patients with AN are referred to this daycare unit for multidisciplinary assessment, diagnostic confirmation, and management. Assessments by the medical team were scheduled on the first day of care. All participants provided informed consent or assent, and consent was obtained from parents or guardians for those under 18. Exclusion criteria were: 1) lack of consent; 2) mental disability, such as intellectual deficiency, or a psychotic disorder that precluded the possibility of providing informed consent; and 3) serious physical comorbidity. The data used for the present analysis were drawn from a large study approved by the Clermont Ferrand University CPP Sud-Est VI Ethics Committee (CPP: AU 1313; ID-RCB: 2017-A00269-44; N° Clinical Trial: NCT03160443). The study was conducted in compliance with the World Medical Association Declaration of Helsinki.

Measures

AN diagnosis was established through a non-structured clinical assessment by psychiatrists, psychologists, and nutritionists. A structured evaluation with the Mini-International Neuropsychiatric Interview (M.I.N.I., Version 5.0.0) was performed to detect psychiatric comorbidities (Sheehan et al., 1998). Body weight and height were collected in a standardized way during the clinical examination to calculate body mass index (BMI) at the time of assessment. Patients also provided their minimum weight after AN onset and their height at minimum weight to calculate the minimum BMI after AN onset. To determine malnutrition level at time of assessment, resting energy expenditure was evaluated by open-circuit indirect

calorimetry with the QUARK RMR system (COSMED, Rome, Italy). Calorimetric measurements were performed in the morning, between 8 a.m. and 10 a.m., after complete overnight fasting and smoking cessation. In addition, the following dimensions were assessed:

- **AN clinical severity:** The 28-item Eating Disorder Examination questionnaire (EDE-Q) was used to measure disordered eating over a 28-day period (Fairburn & Beglin, 1994). The standardized Cronbach's alpha coefficient was .81 for the EDE-Q items in this sample.
- **Childhood maltreatment:** The Child Trauma Questionnaire (CTQ) is a 28-item self-report instrument that was used for the retrospective assessment of maltreatment exposure during childhood. The CTQ has five subscales that represent different types of trauma (physical abuse, emotional abuse, sexual abuse, physical neglect, and emotional neglect). Items are scored using a five-point Likert scale ranging from 1 (never true) to 5 (very often true) (Bernstein & Fink, 1998). CM thresholds were considered for each CM type: none, low, moderate, and severe (Bernstein & Fink, 1998). CM types were then dichotomized as CM(+) if at least one subtype reached the moderate/severe level, versus CM(-), to minimize false identifications (Choi et al., 2014; Min et al., 2007). In this sample, the standardized Cronbach's alpha coefficient for the total CTQ score was 0.82 (0.82 for emotional abuse, 0.81 for physical abuse, 0.88 for sexual abuse, 0.89 for emotional neglect, and 0.52 for physical neglect). Due to the skewness of the distribution of CTQ subscale score, we have calculated the greatest lower bound reliability coefficient (GLB) and found it to be satisfactory (GLB = 0.706).
- **Premorbid global intelligence:** The French version of the National Adult Reading Test (NART) was used and includes 50 written words to test the participants' vocabulary

rather than their ability to apply regular pronunciation rules. The NART score may reflect the general intellectual capacity of an individual before any AN-related alteration (Mackinnon A & Mulligan R, 2005; Neslon, 1982).

- **Attention:** The d2 test of attention was employed in a paper-and-pencil format. The D2 is a cancellation test that requires individuals to scan for target items among distracter items in a series of consecutively ordered items. The ratio between the number of misses (omission errors: number of “d”s with two marks that were not marked) and the total number of processed items was the main variable considered in this study (Steinborn et al., 2018).
- **Risky decision-making:** The Iowa Gambling Task (IGT) that simulates real-life decision making was employed. The task involves 100 card selections from four decks of cards. Each selection is followed by a (more or less important) gain of money, but sometimes, and at unpredictable times, the selection of a card from any deck may be followed by a penalty entailing a money loss. The total net score was calculated by subtracting the number of cards picked from advantageous decks and the number of cards picked from the disadvantageous ones (Bechara et al., 1994).
- **Cognitive flexibility and central coherence:** These dimensions were assessed using the Detail and Flexibility Questionnaire (DFlex), a 24-item self-report questionnaire that evaluates two cognitive profile features and their correlates in daily life in patients with AN: difficulties in flexibility/cognitive rigidity (12 items; thereafter DFLEX_{RIG}) and attention to detail/weak central coherence (12 items; thereafter DFLEX_{ACC}). Items are rated on a 6-point Likert scale from 1 to 6, with higher scores indicating greater perceived

difficulties (Roberts et al., 2011). The Cronbach's alpha coefficient was 0.81 for the DFLEX_{RIG} and 0.86 for the DFLEX_{ACC}.

Statistical Analyses

Quantitative variables significantly departing from the normality assumptions (assessed with the Kolmogorov-Smirnov test) were expressed as medians with interquartile ranges (IQR: Q1–Q3). With the exception of BMI, minimum BMI, resting energy expenditure, NART score, IGT total score, and DFLEX_{ACC}, the remaining variables were not normally distributed.

In the first analysis, all assessed variables, including the neuropsychological test scores (NART score, d2 ratio score, IGT total net score, DFLEX_{RIG} and DFLEX_{ACC} scores), were compared between the CM(+) and CM(-) groups using the Student's *t* test (or the Mann–Whitney U test as non-parametric test) for continuous variables, or the Pearson's Chi-Square (or Fisher's exact test for small effect subgroups) for categorical variables.

Second, in the bivariate analysis, neuropsychological dimensions that significantly differed between the groups were considered as dependent variables. Their association with clinical parameters was assessed using the Student's *t* test (or the Mann–Whitney U test as non-parametric test) for dichotomous independent variables and the Pearson's correlation (or the Spearman's rho as non-parametric test) for continuous independent variables. Variables that revealed significant relationships with neuropsychological dimensions were selected as predictors in the multivariate analyses that followed.

In the final linear regression analysis, predicting neuropsychological dimensions that were found to vary across the CM groups, the variables identified above were included as

independent variables ($p < 0.15$). Normally distributed continuous independent variables were added to the linear regression model without modifications (e.g. minimum BMI). Skewed continuous independent variables in the linear regression model were classified into categories according to established cut-offs. Thus, the EDE-Q total score was dichotomized according to its clinical severity cut-offs (≥ 4 for a severe eating disorder) (Meule, 2021). In the first model (model 1), all independent variables relevant to our main hypothesis were included in the multivariate analysis. To examine the exploratory hypothesis, CM subtypes that presented a statistically significant difference in the bivariate analysis with the neuropsychological test scores were then entered as the independent variables in the subsequent models (models 2, 3, 4, and 5).

All statistical analyses were performed with JASP 0.16.0.0 and SPSS 28.0.1.1.

Results

Population characteristics

Overall, 150 patients (140 women; 93.33%) were included. Their median age was 22 [19-29] years, and their mean current BMI and minimum BMI were $17.84 \pm 2.23 \text{ kg/m}^2$ and $15.56 \pm 2.15 \text{ kg/m}^2$, respectively. Slightly more patients had restrictive-type AN ($n=77$; 51.33%). The median AN duration was 5 [2-11] years. Few patients ($N=18$; 12%) were in partial or complete remission. Using the M.I.N.I., current depressive disorder was diagnosed in 39 (26%) patients, current anxiety disorder other than obsessive compulsive disorder (OCD) and PTSD in 67 (50.4%), OCD in 12 (8%), PTSD in 6 (4%), current alcohol or substance use disorder in 9 (6%), and personal history of suicide attempt in 28 (18.66%). At assessment time, 66 patients (44%) patients were treated with psychotropic drugs. The mean NART score, IGT total score, and

DFlex_{ACC} score were 21.25 ± 4.17 , 4.28 ± 31.47 , and 41.73 ± 12.33 , respectively. The median d2 ratio and DFlex_{RIG} scores were 0.03 [0.017-0.051] and 49.5 [43-57], respectively (Table 1).

Comparison between the CM(+) and CM(-) groups

Comparison of the neuropsychological test scores between the CM(+) (n=65) and CM(-) (n=69) groups highlighted that only the DFlex_{ACC} score differed between groups (37 [31.75-46.25] vs 47 [39-53]; $p < .001$). This indicated higher attention to details and lower central coherence in patients with history of CM (Figure 1). The NART score (20.68 ± 4.12 vs 22.16 ± 4.15 respectively; $p = .055$) and the DFlex_{RIG} score (52 [45.25-58] vs 47 [40.75-56]; $p = 0.065$) differences were close to significance showing more difficulties in CM(+) group. Moreover, BMI at assessment time was lower ($p < 0.001$), resting energy expenditure was higher ($p = 0.046$), AN duration was longer ($p = 0.002$), and non-restrictive AN ($p < 0.001$), psychotropic drug intake at assessment time ($p = 0.006$) and personal history of attempted suicide ($p = 0.003$) were more frequent in patients in the CM(+) than CM(-) group (Table 2).

Bivariate analysis of the association of the assessed variables with DFlex_{ACC} variability

In the bivariate analysis, DFlex_{ACC} scores were significantly correlated with the non-dichotomized total CTQ score (Spearman's rho = 0.368; $p < 0.001$) and EDE-Q (Spearman's rho = 0.329; $p < 0.001$) total scores. The DFlex_{ACC} score was also lower among those partial/complete AN remission (32 [21.5-32.5] for patients with partial/complete remission vs 43 [35-51] for patients without; $p = 0.005$) and higher among those with current anxiety disorder other than OCD and PTSD (44.88 ± 10.27 for patients with anxiety disorder vs 39.88 ± 14.18 for patients without; $p = 0.029$). Independent variables with a tendency toward statistical

significance included AN subtype (tendency towards less central coherence in the non-restrictive subtype; $p = 0.059$), minimum BMI (tendency towards less central coherence in lower minimum BMI; $p = .091$) and presence of PTSD at time of assessment time (tendency towards less central coherence in patients with PTSD; $p = 0.103$) (Table 3).

Multivariate analysis

In model 1, self-reported CM was not significantly associated with DFLEX_{ACC} scores ($\beta = 0.161$; $p = 0.128$). Conversely, partial/complete AN remission ($\beta = -0.21$; $p = 0.037$) and higher minimum BMI ($\beta = -0.22$; $p = 0.027$) were significantly associated with lower DFLEX_{ACC} scores, that is better perceived central coherence and less attention to details. In model 3, history of a childhood sexual abuse ($\beta = 0.195$; $p = 0.048$) was associated with lower DFLEX_{ACC} scores. Partial/complete AN remission ($\beta = -0.226$; $p = 0.024$) and minimum BMI ($\beta = -0.233$; $p = 0.018$) were also significantly associated with lower DFLEX_{ACC}. No other CM subtype was significantly associated with DFLEX_{ACC} variability (Table 4).

Discussion

To our knowledge, this is the first study to investigate whether neuropsychological functioning in patients with AN varies according to a history of CM. Our hypothesis was that independently of AN characteristics, psychiatric comorbidities and malnutrition, An patients with a history of CM would perform more poorly as compared to those without a history of CM in terms of attention, cognitive flexibility, central coherence and risky decision-making. Consistent with our hypothesis, our findings revealed weaker central coherence with greater attention to details in patients with CM, and particularly those reporting childhood sexual abuse. Other neuropsychological functions (global attention, cognitive flexibility, risky decision making

and global premorbid intelligence) were not associated with history of CM in our sample. These findings thus confirm partially our hypothesis and suggest that in patients with AN, the presence of a specific CM subtype (sexual abuse) is associated with selective cognitive impairment (increased attention to details and lack of central coherence).

Our study showed that patients with AN and childhood sexual abuse display higher attention to details with weaker central coherence compared with those without history of childhood sexual abuse. Research in individuals with AN has highlighted the presence of poorer cognitive processing (Lang et al., 2014; Tchanturia et al., 2012). Cumulative evidences support the hypothesis that patients with severe mental disorders, such as autistic spectrum disorder and schizophrenia, have superior detail-focused processing (Booth & Happé, 2010; Lanillos et al., 2020). Studies on weak central coherence in patients with AN have also found heightened levels of detail-focused processing (Harrison et al., 2011). This lack of central coherence has been considered to be independent from weight restoration and anchored in the AN phenotype through a familial predisposition (Lang et al., 2016; Lopez et al., 2009; Roberts et al., 2013). Deficits in central coherence is of importance because it has been considered as one of the leading causes of poor treatment response to important treatment modalities, such as cognitive remediation therapy. This might negatively influence the remission rates in patients with AN (Brockmeyer et al., 2022; Keegan et al., 2022; Tchanturia et al., 2016; Zuchova et al., 2013). Neurologically, it is thought that long white matter tracts, such as the superior and inferior longitudinal fasciculi, play a role in this type of cognitive processing in individuals with brain injuries (without AN) (Turken et al., 2008). Although the only functional magnetic resonance imaging study on patients with early phase AN did not find any difference in attention to details and in the activity of any examined brain region between patients with and without AN (Leslie et al., 2021), these null

findings might be explained by lesions developing over time (Berthoz et al., 2022; Grau et al., 2019; Leslie et al., 2021). On the basis of our findings, it might be possible that a specific CM type and level may accelerate some pathogenic processes in patients with AN, leading to cognitive impairments, such as lack of central coherence, earlier in the course of the disorder course. Consistent with this, other neuroimaging data revealed that the left superior longitudinal fasciculus, among other implicated long white matter tracts, was altered in AN of patients with CM (versus those without CM). This may explain the lack of central coherence in this patient group (Monteleone et al., 2019). Moreover, CM effects on white matter integrity, especially in the superior and inferior longitudinal fasciculi, have been previously shown in children (Huang et al., 2012; Olson et al., 2020). Altogether, these findings may suggest that alterations in the white matter connectivity could potentially underlie the association found here between lack of central coherence and CM in patients with AN. This explanation would be aligned with the existence of a specific ecophenotype of maltreated individuals with AN who may present more severe and/or difficult-to-treat forms of the disorder.

In our study, sexual abuse was the only CM subtype associated with the perceived lack of central coherence after controlling for AN characteristics, psychiatric comorbidities and malnutrition in the multivariate analysis. As CM may have a dose-severity relationship with eating disorders, sexual abuse might be more specifically associated with higher perceived lack of coherence because it is one of the most severe forms of CM and is usually associated with other CM subtypes (Adams et al., 2018; Guillaume et al., 2016). Patients with AN and history of sexual abuse are more at risk of bingeing-purging behavior, depression, anxiety, lower self-esteem, interpersonal problems, borderline personality traits, substance use disorder, and OCD (Carter et al., 2006; Shrivastava et al., 2017; Turner et al., 2017). The medical literature points

toward a more prominent role of childhood sexual abuse in altering brain functioning in children, adolescents and young adults. Childhood sexual abuse, whether through psychiatric comorbidities, psychosocial stress or biological correlates, has been linked to several neuropsychological deficits particularly in attention, memory, executive functions, mathematical and verbal skills (Miragoli et al., 2019; Navalta et al., 2006; Trickett et al., 2011). Neuroanatomically, childhood sexual abuse has been associated with structural deficits in the reward circuit and genital sensory cortex as well as with amygdala hyper-reactivity during sad autobiographic memory recall while white matter integrity and connectivity alterations have been associated with neglect (Cassiers et al., 2018). This again suggests that sexual abuse may not be in itself specific to lower central coherence, but may merely be an index of severity. More studies are needed to better detail the characteristics and timing of childhood sexual abuse and other accompanying CM subtypes, the development of low central coherence, the development of AN, etc.

In our sample, patients with AN and CM history did not present alterations in risky decision-making or attention compared with patients without history of CM. It has been shown that CM leads to risky decision making through attentional difficulties and bad risk adjustment (Warmingham et al., 2021). It may be that in patients with AN, a ceiling effect related to the impact of AN on risky decision making exists, that prevents the identification of CM in this population. On the other hand, cognitive flexibility (DFlex_{RIG} score) and premorbid intelligence (NART score) tended to be worst (although not significantly) in the presence of a CM history. Other data indicate that CM has a role in reducing global cognitive performances and cognitive flexibility (Bernardes et al., 2020; Masson et al., 2016; Mothes et al., 2015). The psychological trauma after CM may result in long-term rigidity in some cognitive aspects, leading to the

development of psychological inflexibility, for instance. Psychological inflexibility is a pattern in which behavior is excessively controlled by one's thoughts, feelings and other internal experiences at the expense of more effective and meaningful actions. This relatively new construct shares many similarities with cognitive inflexibility/rigidity (Cherry et al., 2021). It has been theorized that psychological inflexibility may contribute to the development, maintenance, and exacerbation of a broad range of psychological problems, such as PTSD, depression, eating disorders, substance use disorders (Levin et al., 2014). Our findings on the cognitive rigidity and premorbid intelligence indicate that future studies should focus on the relationship between global cognitive performance/cognitive flexibility and CM in patients with AN using larger samples and other assessment tools.

Other factors also merit to be investigated in future studies. The presence of patients with partial/complete AN remission at assessment time might play an important role in the relative heterogeneity of the neuropsychological test results of patients with AN (Broomfield et al., 2021; Seidel et al., 2021). In our study, partial/complete remission was associated with better perceived central coherence. However, the relationships between lower minimum BMI and longer AN course with lower perceived lack of central coherence suggest that the neurobiological modifications that occur at a low weight and affect the brain regions responsible for attention to details might be irreversible. These findings diverge from those of other studies that indicated that weak central coherence was related to the AN phenotype (Lang et al., 2016; Lopez et al., 2009; Roberts et al., 2013). It may be that during the active and/or early phases of AN, increased low-grade inflammation, malnutrition and the neuro-hormonal profile may contribute to alter the perception of central coherence. This effect seems to be partially reversed upon weight restoration.

Our study presents limitations. First, as it was a retrospective study, the risk of recall bias exists. Second, the sample was not diverse in terms of some demographic or pathological characteristics (e.g. gender) which may have decrease the capacity to identify other important correlates. Third, the alpha Cronbach's coefficient was low for the CTQ subscale related to childhood physical neglect. However, the GLB yielded a satisfactory index of reliability.

In conclusion, in patients with AN, CM and in particular childhood sexual abuse is associated with lack of coherence and higher attention to details. This finding may explain why patients with AN and history of CM have present with more severe and difficult-to-treat forms of AN. Future studies should aim to determine whether lack of central coherence may underpin the severity and treatment resistance of AN in those with a history of CM. Moreover, clarifying the long-term relationship of CM, central coherence and AN (in remission or not) is warranted.

References

1. Adams, J., Mrug, S., Knight, D. C., 2018. Characteristics of child physical and sexual abuse as predictors of psychopathology. *Child Abuse Negl*, 86, 167–177. <https://doi.org/10.1016/j.chiabu.2018.09.019>
 2. American Psychiatric Association. 2013. *Diagnostic and Statistical Manual of Mental Disorders, 5th Edition: DSM-5 (5th ed.)*. American Psychiatric Publishing.
 3. Antontseva, E., Bondar, N., Reshetnikov, V., Merkulova, T., 2020. The Effects of Chronic Stress on Brain Myelination in Humans and in Various Rodent Models. *Neuroscience*, 441, 226–238. <https://doi.org/10.1016/j.neuroscience.2020.06.013>
 4. Bechara, A., Damasio, A. R., Damasio, H., Anderson, S. W., 1994. Insensitivity to future consequences following damage to human prefrontal cortex. *Cognition*, 50(1-3), 7–15. [https://doi.org/10.1016/0010-0277\(94\)90018-3](https://doi.org/10.1016/0010-0277(94)90018-3)
 5. Belmonte, M. K., Allen, G., Beckel-Mitchener, A., Boulanger, L. M., Carper, R. A., Webb, S. J., 2004. Autism and abnormal development of brain connectivity. *J Neurosci*, 24(42), 9228–9231. <https://doi.org/10.1523/JNEUROSCI.3340-04.2004>
 6. Bernardes, E. T., Manitto, A. M., Miguel, E. C., Pan, P. M., Batistuzzo, M. C., Rohde, L. A., Polanczyk, G. V. (2020). Relationships between childhood maltreatment, impairment in executive functions and disruptive behavior disorders in a community sample of children. *Eur Child Adolesc Psychiatry*, 29(7), 969–978. <https://doi.org/10.1007/s00787-019-01408-3>
 7. Bernstein, D.P., Fink, L., 1998. *Childhood trauma questionnaire: A retrospective self-report*. The Psychological Corporation.
-

8. Berthoz, S., Maria, A. S., Ringuenet, D., Bourdier, L., Nicolas, I., Blanchet, C., Foulon, C., Lavoisy, G., Godart, N., Barry, C., 2022. Cognitive flexibility and attention to detail in adolescents and adults with severe forms of anorexia nervosa. *Eur Eat Disord Rev*, 30(3), 289–297. <https://doi.org/10.1002/erv.2883>
9. Brockmeyer, T., Febry, H., Leiteritz-Rausch, A., Wünsch-Leiteritz, W., Leiteritz, A., Friederich, H. C., 2022. Cognitive flexibility, central coherence, and quality of life in anorexia nervosa. *J Eat Disord*, 10(1), 22. <https://doi.org/10.1186/s40337-022-00547-4>
10. Booth, R., Happé, F., 2010. "Hunting with a knife and ... fork": examining central coherence in autism, attention deficit/hyperactivity disorder, and typical development with a linguistic task. *J Exp Child Psychol*, 107(4), 377–393. <https://doi.org/10.1016/j.jecp.2010.06.003>
11. Broomfield, C., Stedal, K., Touyz, S., 2021. The Neuropsychological Profile of Severe and Enduring Anorexia Nervosa: A Systematic Review. *Front Psychol*, 12, 708536. <https://doi.org/10.3389/fpsyg.2021.708536>
12. Carter, J. C., Bewell, C., Blackmore, E., Woodside, D. B., 2006. The impact of childhood sexual abuse in anorexia nervosa. *Child Abuse Negl*, 30(3), 257–269. <https://doi.org/10.1016/j.chiabu.2005.09.004>
13. Caslini, M., Bartoli, F., Crocamo, C., Dakanalis, A., Clerici, M., Carrà, G., 2016. Disentangling the Association Between Child Abuse and Eating Disorders: A Systematic Review and Meta-Analysis. *Psychosom Med*, 78(1), 79–90. <https://doi.org/10.1097/PSY.0000000000000233>
14. Cassiers, L., Sabbe, B., Schmaal, L., Veltman, D. J., Penninx, B., Van Den Eede, F., 2018. Structural and Functional Brain Abnormalities Associated With Exposure to Different Childhood Trauma Subtypes: A Systematic Review of Neuroimaging Findings. *Front Psychiatry*, 9, 329. <https://doi.org/10.3389/fpsyg.2018.00329>
15. Cherry, K. M., Hoeven, E. V., Patterson, T. S., Lumley, M. N., 2021. Defining and measuring "psychological flexibility": A narrative scoping review of diverse flexibility and rigidity constructs and perspectives. *Clin Psychol Rev*, 84, 101973. Advance online publication. <https://doi.org/10.1016/j.cpr.2021.101973>
16. Choi, J. Y., Choi, Y. M., Gim, M. S., Park, J. H., Park, S. H., 2014. The effects of childhood abuse on symptom complexity in a clinical sample: mediating effects of emotion regulation difficulties. *Child Abuse Negl*, 38(8), 1313–1319. <https://doi.org/10.1016/j.chiabu.2014.04.016>
17. Fairburn, C. G., Beglin, S. J., 1994. Assessment of eating disorders: interview or self-report questionnaire?. *Int J Eat Disord*, 16(4), 363–370.
18. Filley, C. M., Fields, R. D., 2016. White matter and cognition: making the connection. *J Neurophysiol*, 116(5), 2093–2104. <https://doi.org/10.1152/jn.00221.2016>
19. Guillaume, S., Gorwood, P., Jollant, F., Van den Eynde, F., Courtet, P., Richard-Devantoy, S., 2015. Impaired decision-making in symptomatic anorexia and bulimia nervosa patients: a meta-analysis. *Psychol Med*, 45(16), 3377–3391. <https://doi.org/10.1017/S003329171500152X>
20. Guillaume, S., Jaussent, I., Maimoun, L., Ryst, A., Seneque, M., Villain, L., Hamroun, D., Lefebvre, P., Renard, E., Courtet, P., 2016. Associations between adverse childhood experiences and clinical characteristics of eating disorders. *Sci Rep*, 6, 35761. <https://doi.org/10.1038/srep35761>

21. Grau, A., Magallón-Neri, E., Faus, G., Feixas, G., 2019. Cognitive impairment in eating disorder patients of short and long-term duration: a case-control study. *Neuropsychiatr Dis Treat*, 15, 1329–1341. <https://doi.org/10.2147/NDT.S199927>
22. Happé, F., Frith, U., 2006. The weak coherence account: detail-focused cognitive style in autism spectrum disorders. *J Autism Dev Disord*, 36(1), 5–25. <https://doi.org/10.1007/s10803-005-0039-0>
23. Harper, J. A., Brodrick, B., Van Enkevort, E., McAdams, C. J., 2017. Neuropsychological and Cognitive Correlates of Recovery in Anorexia Nervosa. *Eur Eat Disord Rev*, 25(6), 491–500. <https://doi.org/10.1002/erv.2539>
24. Harrison, A., Tchanturia, K., Treasure, J., 2011. Measuring state trait properties of detail processing and global integration ability in eating disorders. *World J Biol Psychiatry*, 12(6), 462–472. <https://doi.org/10.3109/15622975.2010.551666>
25. Herzberg, M. P., Gunnar, M. R., 2020. Early life stress and brain function: Activity and connectivity associated with processing emotion and reward. *NeuroImage*, 209, 116493. <https://doi.org/10.1016/j.neuroimage.2019.116493>
26. Huang, H., Gundapuneedi, T., Rao, U., 2012. White matter disruptions in adolescents exposed to childhood maltreatment and vulnerability to psychopathology. *Neuropsychopharmacology*, 37(12), 2693–2701. <https://doi.org/10.1038/npp.2012.133>
27. Jiang, W., Shi, F., Liu, H., Li, G., Ding, Z., Shen, H., Shen, C., Lee, S. W., Hu, D., Wang, W., Shen, D., 2017. Reduced White Matter Integrity in Antisocial Personality Disorder: A Diffusion Tensor Imaging Study. *Sci Rep*, 7, 43002. <https://doi.org/10.1038/srep43002>
28. Katzman, D. K., Christensen, B., Young, A. R., Zipursky, R. B., 2001. Starving the brain: structural abnormalities and cognitive impairment in adolescents with anorexia nervosa. *Semin Clin Neuropsychiatry*, 6(2), 146–152. <https://doi.org/10.1053/scnp.2001.22263>
29. Keegan, E., Byrne, S., Hay, P., Touyz, S., Treasure, J., Schmidt, U., McIntosh, V., Wade, T. D., 2022. An exploratory examination of executive functioning as an outcome, moderator, and predictor in outpatient treatment for adults with anorexia nervosa. *J Eat Disord*, 10(1), 83. <https://doi.org/10.1186/s40337-022-00602-0>
30. Keegan, E., Tchanturia, K., Wade, T. D., 2021. Central coherence and set-shifting between nonunderweight eating disorders and anorexia nervosa: A systematic review and meta-analysis. *Int J Eat Disord*, 54(3), 229–243. <https://doi.org/10.1002/eat.23430>
31. Kjaersdam Tellés, G., Fagerlund, B., Jepsen, J. R., Bentz, M., Christiansen, E., Valentin, J. B., Thomsen, P. H., 2016. Are Weight Status and Cognition Associated? An Examination of Cognitive Development in Children and Adolescents with Anorexia Nervosa 1 Year after First Hospitalisation. *Eur Eat Disord Rev*, 24(5), 366–376. <https://doi.org/10.1002/erv.2445>
32. Lang, K., Lopez, C., Stahl, D., Tchanturia, K., & Treasure, J. (2014). Central coherence in eating disorders: an updated systematic review and meta-analysis. *World J Biol Psychiatry*, 15(8), 586–598. <https://doi.org/10.3109/15622975.2014.909606>
33. Lang, K., Treasure, J., Tchanturia, K., 2016. Is inefficient cognitive processing in anorexia nervosa a familial trait? A neuropsychological pilot study of mothers of offspring with a diagnosis of anorexia nervosa. *World J Biol Psychiatry*, 17(4), 258–265. <https://doi.org/10.3109/15622975.2015.1112035>

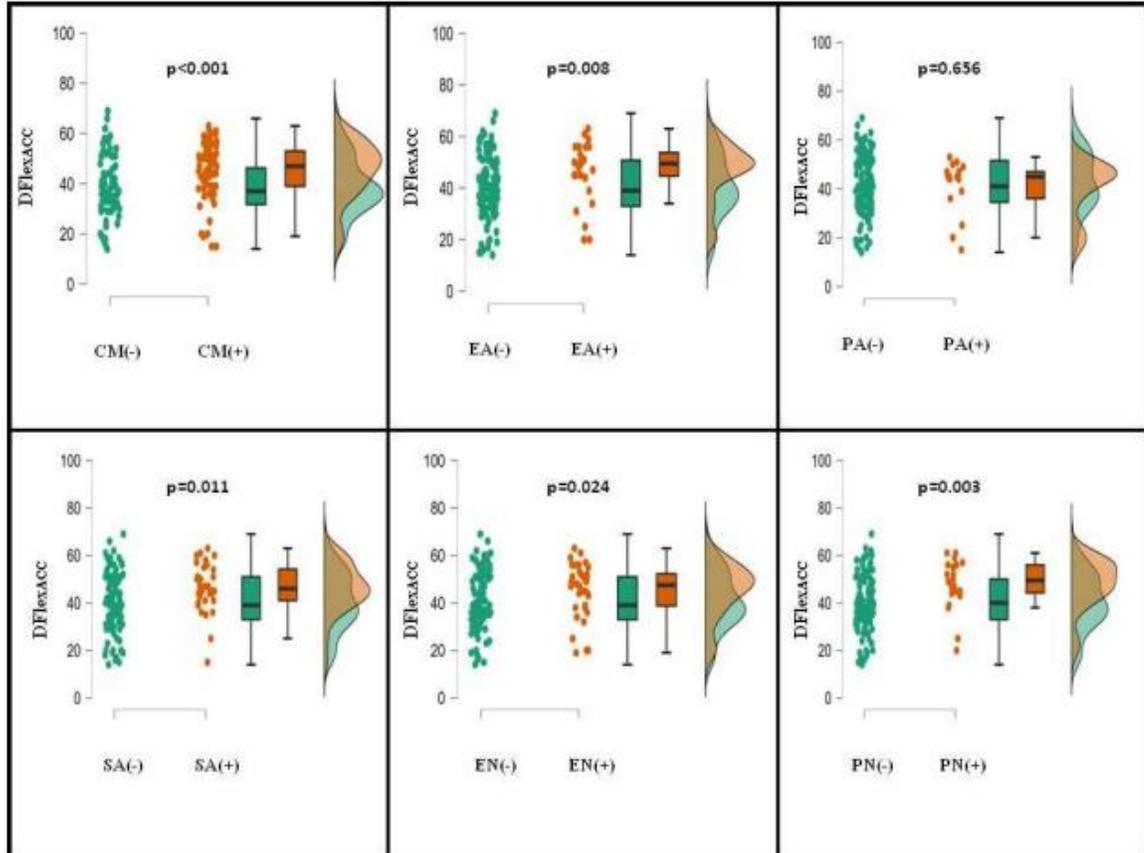
34. Lanillos, P., Oliva, D., Philippsen, A., Yamashita, Y., Nagai, Y., Cheng, G., 2020. A review on neural network models of schizophrenia and autism spectrum disorder. *Neural Netw*, 122, 338–363. <https://doi.org/10.1016/j.neunet.2019.10.014>
 35. Leslie, M., Halls, D., Leppanen, J., Sedgewick, F., Lang, K., Fonville, L., Simic, M., Mandy, W., Nicholls, D., Williams, S., Tchanturia, K., 2021. The neural correlates of a central coherence task in young women with anorexia nervosa. *Eur Eat Disord Rev*, 29(5), 744–755. <https://doi.org/10.1002/erv.2852>
 36. Levin, M. E., MacLane, C., Daflos, S., Seeley, J., Hayes, S. C., Biglan, A., Pistorello, J., 2014. Examining psychological inflexibility as a transdiagnostic process across psychological disorders. *J Contextual Behav Sci*, 3(3), 155–163. <https://doi.org/10.1016/j.jcbs.2014.06.003>
 37. Lim, L., Hart, H., Howells, H., Mehta, M. A., Simmons, A., Mirza, K., Rubia, K., 2019. Altered white matter connectivity in young people exposed to childhood abuse: a tract-based spatial statistics (TBSS) and tractography study. *J Psychiatry Neurosci*, 44(4), E11–E20. <https://doi.org/10.1503/jpn.170241>
 38. Lopez, C., Tchanturia, K., Stahl, D., Treasure, J., 2009. Weak central coherence in eating disorders: a step towards looking for an endophenotype of eating disorders. *J Clin Exp Neuropsychol*, 31(1), 117–125. <https://doi.org/10.1080/13803390802036092>
 39. Mackinnon, A., Mulligan, R., 2005. Estimation de l'intelligence prémorbide chez les francophones [The estimation of premorbid intelligence levels in French speakers]. *Encephale*, 31(1 Pt 1), 31–43. [https://doi.org/10.1016/s0013-7006\(05\)82370-x](https://doi.org/10.1016/s0013-7006(05)82370-x)
 40. Malarbi, S., Abu-Rayya, H. M., Muscara, F., Stargatt, R., 2017. Neuropsychological functioning of childhood trauma and post-traumatic stress disorder: A meta-analysis. *Neurosci Biobehav Rev*, 72, 68–86. <https://doi.org/10.1016/j.neubiorev.2016.11.004>
 41. Mason, T. B., Lesser, E. L., Dolgon-Krutolow, A. R., Wonderlich, S. A., & Smith, K. E. (2021). An updated transdiagnostic review of social cognition and eating disorder psychopathology. *J Psychiatr Res*, 143, 602–627. <https://doi.org/10.1016/j.jpsychires.2020.11.019>
 42. Masson, M., East-Richard, C., Cellard, C., 2016. A meta-analysis on the impact of psychiatric disorders and maltreatment on cognition. *Neuropsychology*, 30(2), 143–156. <https://doi.org/10.1037/neu0000228>
 43. Meule A., 2021. Reconsidering the use of cut-off scores for the Eating Disorder Examination-Questionnaire. *Eat Disord*, 29(5), 480–484. <https://doi.org/10.1080/10640266.2019.1678981>
 44. Min, M., Farkas, K., Minnes, S., Singer, L. T., 2007. Impact of childhood abuse and neglect on substance abuse and psychological distress in adulthood. *J Trauma Stress*, 20(5), 833–844. <https://doi.org/10.1002/jts.20250>
 45. Miragoli, S., Camisasca, E., Di Blasio, P., 2019. Investigating linguistic coherence relations in child sexual abuse: A comparison of PTSD and non-PTSD children. *Heliyon*, 5(2), e01163. <https://doi.org/10.1016/j.heliyon.2019.e01163>
 46. Molendijk, M. L., Hoek, H. W., Brewerton, T. D., Elzinga, B. M., 2017. Childhood maltreatment and eating disorder pathology: a systematic review and dose-response meta-analysis. *Psychol Med*, 1–15. Advance online publication. <https://doi.org/10.1017/S0033291716003561>
-

47. Monteleone, A. M., Monteleone, P., Esposito, F., Prinster, A., Ruzzi, V., Canna, A., Aiello, M., Di Salle, F., Maj, M., 2019. The effects of childhood maltreatment on brain structure in adults with eating disorders. *World J Biol Psychiatry*, 20(4), 301–309. <https://doi.org/10.1080/15622975.2017.1395071>
 48. Mothes, L., Kristensen, C. H., Grassi-Oliveira, R., Fonseca, R. P., de Lima Argimon, I. I., Irigaray, T. Q., 2015. Childhood maltreatment and executive functions in adolescents. *Child Adolesc Ment Health*, 20(1), 56–62. <https://doi.org/10.1111/camh.12068>
 49. Navalta, C. P., Polcari, A., Webster, D. M., Boghossian, A., & Teicher, M. H. (2006). Effects of childhood sexual abuse on neuropsychological and cognitive function in college women. *J Neuropsychiatry Clin Neurosci*, 18(1), 45–53. <https://doi.org/10.1176/jnp.18.1.45>
 50. Nelson, H. E. 1982. *The National Adult Reading Test (NART): test manual*. Windsor: NFER-Nelson.
 51. Olson, E. A., Overbey, T. A., Ostrand, C. G., Pizzagalli, D. A., Rauch, S. L., Rosso, I. M., 2020. Childhood maltreatment experiences are associated with altered diffusion in occipito-temporal white matter pathways. *Brain Behav*, 10(1), e01485. <https://doi.org/10.1002/brb3.1485>
 52. Peng, X., Zhang, R., Yan, W., Zhou, M., Lu, S., Xie, S., 2020. Reduced white matter integrity associated with cognitive deficits in patients with drug-naive first-episode schizophrenia revealed by diffusion tensor imaging. *Am J Transl Res*, 12(8), 4410–4421.
 53. Reville, M. C., O'Connor, L., Frampton, I., 2016. Literature Review of Cognitive Neuroscience and Anorexia Nervosa. *Curr Psychiatry Rep*, 18(2), 18. <https://doi.org/10.1007/s11920-015-0651-4>
 54. Roberts, A. L., Sumner, J. A., Koenen, K. C., Kubzansky, L. D., Grodstein, F., Rich-Edwards, J., Weisskopf, M. G., 2022. Childhood Abuse and Cognitive Function in a Large Cohort of Middle-Aged Women. *Child Maltreat*, 27(1), 100–113. <https://doi.org/10.1177/1077559520970647>
 55. Roberts, M. E., Barthel, F. M., Lopez, C., Tchanturia, K., Treasure, J. L., 2011. Development and validation of the Detail and Flexibility Questionnaire (DFlex) in eating disorders. *Eat Behav*, 12(3), 168–174. <https://doi.org/10.1016/j.eatbeh.2011.04.001>
 56. Roberts, M. E., Tchanturia, K., Treasure, J. L., 2013. Is attention to detail a similarly strong candidate endophenotype for anorexia nervosa and bulimia nervosa?. *World J Biol Psychiatry*, 14(6), 452–463. <https://doi.org/10.3109/15622975.2011.639804>
 57. Rylander, M., Taylor, G., Bennett, S., Pierce, C., Keniston, A., Mehler, P. S., 2020. Evaluation of cognitive function in patients with severe anorexia nervosa before and after medical stabilization. *J Eat Disord*, 8, 35. <https://doi.org/10.1186/s40337-020-00312-5>
 58. Seidel, M., Brooker, H., Lauenborg, K., Wesnes, K., Sjögren, M., 2021. Cognitive Function in Adults with Enduring Anorexia Nervosa. *Nutrients*, 13(3), 859. <https://doi.org/10.3390/nu13030859>
 59. Sheehan, D. V., Lecrubier, Y., Sheehan, K. H., Amorim, P., Janavs, J., Weiller, E., Hergueta, T., Baker, R., Dunbar, G. C., 1998. The Mini-International Neuropsychiatric Interview (M.I.N.I.): the development and validation of a structured diagnostic psychiatric interview for DSM-IV and ICD-10. *J Clin Psychiatry*, 59 Suppl 20, 22–57.
-

60. Shrivastava, A. K., Karia, S. B., Sonavane, S. S., De Sousa, A. A., 2017. Child sexual abuse and the development of psychiatric disorders: a neurobiological trajectory of pathogenesis. *Ind Psychiatry J*, 26(1), 4–12. https://doi.org/10.4103/ipj.ipj_38_15
61. Smink, F. R., van Hoeken, D., Hoek, H. W., 2012. Epidemiology of eating disorders: incidence, prevalence and mortality rates. *Curr Psychiatry Rep*, 14(4), 406–414. <https://doi.org/10.1007/s11920-012-0282-y>
62. Steinborn, M. B., Langner, R., Flehmig, H. C., Huestegge, L., 2018. Methodology of performance scoring in the d2 sustained-attention test: Cumulative-reliability functions and practical guidelines. *Psychol Assess*, 30(3), 339–357. <https://doi.org/10.1037/pas0000482>
63. Su, Y., D'Arcy, C., Yuan, S., Meng, X., 2019. How does childhood maltreatment influence ensuing cognitive functioning among people with the exposure of childhood maltreatment? A systematic review of prospective cohort studies. *J Affect Disord*, 252, 278–293. <https://doi.org/10.1016/j.jad.2019.04.026>
64. Tchanturia, K., Davies, H., Roberts, M., Harrison, A., Nakazato, M., Schmidt, U., Treasure, J., Morris, R., 2012. Poor cognitive flexibility in eating disorders: examining the evidence using the Wisconsin Card Sorting Task. *PLoS One*, 7(1), e28331. <https://doi.org/10.1371/journal.pone.0028331>
65. Tchanturia, K., Larsson, E., Adamson, J., 2016. How anorexia nervosa patients with high and low autistic traits respond to group Cognitive Remediation Therapy. *BMC Psychiatry*, 16(1), 334. <https://doi.org/10.1186/s12888-016-1044-x>
66. Teicher, M. H., Samson, J. A., 2016. Annual Research Review: Enduring neurobiological effects of childhood abuse and neglect. *J Child Psychol Psychiatry*, 57(3), 241–266. <https://doi.org/10.1111/jcpp.12507>
67. Trickett, P. K., Noll, J. G., Putnam, F. W., 2011. The impact of sexual abuse on female development: lessons from a multigenerational, longitudinal research study. *Dev Psychopathol*, 23(2), 453–476. <https://doi.org/10.1017/S0954579411000174>
68. Turken, A., Whitfield-Gabrieli, S., Bammer, R., Baldo, J. V., Dronkers, N. F., Gabrieli, J. D., 2008. Cognitive processing speed and the structure of white matter pathways: convergent evidence from normal variation and lesion studies. *Neuroimage*, 42(2), 1032–1044. <https://doi.org/10.1016/j.neuroimage.2008.03.057>
69. Turner, S., Taillieu, T., Cheung, K., Afifi, T. O., 2017. The relationship between childhood sexual abuse and mental health outcomes among males: Results from a nationally representative United States sample. *Child Abuse Negl*, 66, 64–72. <https://doi.org/10.1016/j.chiabu.2017.01.018>
70. Wang, Z., Bai, L., Liu, Q., Wang, S., Sun, C., Zhang, M., Zhang, Y., 2020. Corpus callosum integrity loss predicts cognitive impairment in Leukoaraiosis. *Ann Clin Transl Neurol*, 7(12), 2409–2420. <https://doi.org/10.1002/acn3.51231>
71. Warmingham, J. M., Handley, E. D., Russotti, J., Rogosch, F. A., Cicchetti, D., 2021. Childhood attention problems mediate effects of child maltreatment on decision-making performance in emerging adulthood. *Dev Psychol*, 57(3), 443–456. <https://doi.org/10.1037/dev0001154>
72. Weinbach, N., Sher, H., Lock, J. D., Henik, A., 2018. Attention networks in adolescent anorexia nervosa. *Eur Child Adolesc Psychiatry*, 27(3), 343–351. <https://doi.org/10.1007/s00787-017-1057-0>

73. W.H.O. (2020, June 8). Child maltreatment. WHO.Int. Retrieved July 2, 2022, from <https://www.who.int/news-room/fact-sheets/detail/child-maltreatment>
 74. Wu, M., Brockmeyer, T., Hartmann, M., Skunde, M., Herzog, W., Friederich, H. C., 2016. Reward-related decision making in eating and weight disorders: A systematic review and meta-analysis of the evidence from neuropsychological studies. *Neurosci Biobehav Rev*, 61, 177–196. <https://doi.org/10.1016/j.neubiorev.2015.11.017>
 75. Zuchova, S., Kubena, A. A., Erler, T., Papezova, H., 2013. Neuropsychological variables and clinical status in anorexia nervosa: relationship between visuospatial memory and central coherence and eating disorder symptom severity. *Eat Weight Disord*, 18(4), 421–428. <https://doi.org/10.1007/s40519-013-0062-7>
-

Figure 1: Comparison of the $DFlex_{ACC}$ score in the CM(-) and CM(+) groups and according to the presence or absence of the different CM subtypes



CM: Childhood maltreatment
 EA: Emotional abuse
 PA: Physical abuse
 SA: Sexual abuse
 EN : Emotional neglect
 PN : Physical neglect

Table 1: Description of all assessed variables in the sample of patients with anorexia nervosa (N=150).

| Variable | Category: N(%) | Mean \pm SD (or median [Q1-Q3]) |
|---|--|------------------------------------|
| Age | | 22 [19-29] years |
| Sex | Men: 10 (6.66%) Women: 140 (93.33%) | |
| Current BMI | | 17.84 \pm 2.23 kg/m ² |
| Minimum BMI | | 15.56 \pm 2.15 kg/m ² |
| AN duration | | 5 [2-11] years |
| AN subtype | Restrictive: 77 (51.3%) Non-restrictive: 70 (46.7%) | |
| AN in partial or complete remission | Yes: 18 (12%) No: 125 (83.33%) | |
| Current depressive disorder | Yes: 39 (26%) No: 94 (62.66%) | |
| Current anxiety disorder other than OCD or PTSD | Yes: 67 (50.4%) No: 66 (49.6%) | |
| Current OCD | Yes: 12 (8%) No: 121 (80.66%) | |
| Current PTSD | Yes: 6 (4%) No: 127 (84.66%) | |
| Current alcohol and substance use disorder | Yes: 9 (6%) No: 123 (82%) | |
| Current psychotropic drug intake | Yes: 66 (44%) No: 84 (56%) | |
| Personal history of attempted suicide | Yes: 28 (18.66%) No: 121 (80.66%) | |
| Resting energy expenditure | | 1151.81 \pm 207.99 Kcal/j |
| NART score | | 21.25 \pm 4.17 |
| d2 ratio score | | 0.03 [0.017-0.051] |
| IGT total score | | 4.28 \pm 31.47 |
| DFlex _{RIG} | | 49.5 [43-57] |
| DFlex _{ACC} | | 41.73 \pm 12.33 |
| CTQ total score | Yes: 65 (48.5%) No: 69 (51.49%) | 37 [31.25-50] |
| Emotional abuse | Yes: 31 (22.8%) No: 105 (77.2%) | 9 [6-12] |
| Physical abuse | Yes: 19 (13.8%) No: 119 (86.2%) | 5 [5-6.25] |
| Sexual abuse | Yes: 33 (24.4%) No: 102 (75.6%) | 5 [5-7] |
| Emotional neglect | Yes: 39 (28.5%) No: 98 (71.5%) | 11 [8-15] |
| Physical neglect | Yes: 24 (17.6%) No: 112 (82.4%) | 6 [5-9] |
| EDE-Q total score | Severe: 51 (39.5%) Non-severe: 78 (60.5%) | 3.51 [2.41-4.35] |

Abbreviations: AN: Anorexia Nervosa; BMI: Body Mass Index; CTQ: Childhood Trauma Questionnaire; DFlex_{RIG}: DFlex score for flexibility/cognitive rigidity; DFlex_{ACC}: DFlex score for attention to detail/weak central coherence; EDE-Q: Eating Disorder Examination Questionnaire; IGT: Iowa Gambling Test; NART: National Adult Reading Test; OCD: Obsessive compulsive disorder; PTSD: Post-traumatic Stress Disorder; SD: Standard Deviation.

Table 2: Comparison of the neuropsychological test results and evaluated variables in the CM(+) and CM(-) groups.

| Variable | CM(+) (N=65) | CM(-) (N=69) | Statistic test; <i>p</i> value |
|---|--|--|--------------------------------|
| Age | 23 [19-30] years | 22 [19-28] years | MWU; 0.202 |
| Sex | Men: 4 (6.15%) Women: 61 (93.84%) | Men: 5 (7.24%) Women: 64 (92.75%) | FET; 1 |
| Current BMI | 18.63 ± 2.19 kg/m ² | 17.19 ± 2 kg/m ² | MWU; < 0.001 |
| Minimal BMI | 15.59 [13.95-16.88] | 15.23 [14.13-16.9] | MWU; 0.685 |
| AN duration | 6[3-12] years | 4 [2-7.25] years | MWU; 0.002 |
| AN subtype | Restrictive: 20 (31.25%) Non-restrictive: 44 (68.75%) | Restrictive: 50 (73.52%) Non-restrictive: 18 (23.07%) | χ^2 ; < 0.001 |
| AN in partial or complete remission | Yes: 6 (9.37%) No: 58 (90.62%) | Yes: 7 (11.11%) No: 56 (88.88%) | FET; 0.778 |
| Current depressive disorder | Yes: 22 (37.93%) No: 36 (62.06%) | Yes: 14 (22.95%) No: 47 (77.04%) | χ^2 ; 0.075 |
| Current anxiety disorder other than OCD or PTSD | Yes: 34 (58.62%) No: 24 (41.37%) | Yes: 27 (44.26%) No: 34 (55.73%) | χ^2 ; 0.117 |
| Current OCD | Yes: 5 (8.62%) No: 53 (91.37%) | Yes: 4 (6.55%) No: 57 (93.44%) | FET; 0.739 |
| Current PTSD | Yes: 3 (5.35%) No: 53 (94.64%) | Yes: 3 (4.91%) No: 58 (95.08%) | FET; 1 |
| Current drug and/or alcohol use disorder | Yes: 5 (8.62%) No: 53 (91.37%) | Yes: 3 (4.91%) No: 58 (95.08%) | FET; 0.484 |
| Current psychotropic drug intake | Yes: 36 (55.38%) No: 29 (44.61%) | Yes: 22 (31.88%) No: 47 (68.11%) | χ^2 ; 0.006 |
| Personal history of attempted suicide | Yes: 20 (30.76%) No: 45 (69.23%) | Yes: 7 (10.29%) No: 61 (89.7%) | χ^2 ; 0.003 |
| Resting energy expenditure | 1191.61 ± 201.34 Kcal/day | 1115.92 ± 203.93 Kcal/day | MWU; 0.046 |
| NART score | 20.68 ± 4.12 | 22.16 ± 4.15 | T; 0.055 |
| d2 ratio score | 0.033 [0.017-0.05] | 0.026 [0.015-0.051] | MWU; 0.443 |
| IGT total net score | 0.833 ± 32.48 | 8.45 ± 31.89 | T; 0.249 |
| DFlex _{RIG} | 52 [45.25-58] | 47 [40.75-56] | MWU; 0.065 |
| DFlex _{ACC} | 47 [39-53] | 37 [31.75-46.25] | MWU; < 0.001 |

MWU: Mann-Whitney-U test

FET: Fisher's Exact Test

χ^2 : Chi-square test

T: Student's *t* test

Abbreviations: AN: Anorexia Nervosa; BMI: Body Mass Index; CM: Childhood maltreatment; CTQ: Childhood Trauma Questionnaire; DFlex_{RIG}: DFlex score for flexibility/cognitive rigidity; DFlex_{ACC}: DFlex score for attention to detail/weak central coherence; EDE-Q: Eating Disorder Examination Questionnaire; IGT: Iowa Gambling Test; NART: National Adult Reading Test; OCD: Obsessive compulsive disorder; PTSD: Post-traumatic Stress Disorder.

Table 3: Bivariate comparison of all assessed variables with the DFlex_{ACC} score.

| Variable | Continuous variables | Categorical variables | P value |
|---|--------------------------------|--|--------------------------------------|
| Age | Spearman's rho = 0.062 | | 0.473 |
| Sex | | MWU: Men 37 [36-41] Women 43 [33.25-51] | 0.306 |
| Current BMI | Pearson's correlation = 0.013 | | 0.882 |
| Minimal BMI | Pearson's correlation = -0.149 | | 0.091 |
| AN duration | Spearman's rho = 0.121 | | 0.17 |
| AN subtype | | MWU: Restrictive 39 [33-50] Non-restrictive 44.5 [36-54] | 0.059 |
| AN in partial or complete remission | | MWU: Present 32 [21.5-39.5] Absent 43 [35-51] | 0.005 |
| Current depressive disorder | | MWU: Present 44.5 [38.25-51.75] Absent 40.5 [32.25-51.75] | 0.159 |
| Current anxiety disorder other than OCD or PTSD | | MWU: Present 44.5 [37.25-52] Absent 39 [29.25-51] | 0.033 |
| Current OCD | | MWU: Present 51 [36-56] Absent 42 [34.5-51] | 0.174 |
| Current PTSD | | MWU: Present 51 [47.75-52.25] Absent 42 [33.75-52] | 0.103 |
| Current drug and/or alcohol use disorder | | MWU: Present 41 [28-51] Absent 43 [35-52] | 0.568 |
| Current psychotropic drugs intake | | MWU: Present 44.5 [35.25-52.75] Absent 39 [33-51] | 0.15 |
| Personal history of attempted suicide | | MWU: Present 45.5 [38-51.75] Absent 41 [33-51] | 0.268 |
| Resting energy expenditure | Pearson's correlation = -0.042 | | 0.641 |
| CTQ total score | Spearman's rho = 0.368* | MWU**: Present 47 [39-53] Absent 37 [31.75-46.25] | <0.001* <0.001** |
| Emotional abuse | | MWU: Present 49.5 [44.25-55.25] Absent 39 [33-51] | 0.008 |
| Physical abuse | | MWU: Present 45 [30.5-48] Absent 41 [34-52] | 0.656 |
| Sexual abuse | | MWU: Present 46 [41-54.75] Absent 39 [32.5-51] | 0.011 |
| Emotional neglect | | MWU: Present 47.5 [38.25-52.75] Absent 39 [33-51] | 0.024 |
| Physical neglect | | MWU: Present 49.5 [43.75-56] Absent 40 [33-50.5] | 0.003 |
| EDE-Q total score | Spearman's rho = 0.329 | | < 0.001 |
| Clinically severe eating disorder | | MWU: Present 45 [36.25-54] Absent 39 [30.25-48.75] | 0.005 |

*CTQ total score a continuous variable

**CTQ total as dichotomous variable

MWU: Mann-Whitney-U test

Abbreviations: AN: Anorexia Nervosa; BMI: Body Mass Index; CTQ: Childhood Trauma Questionnaire; DFlex_{ACC}: DFlex score for attention to detail/weak central coherence; EDE-Q: Eating Disorder Examination Questionnaire; OCD: Obsessive compulsive disorder; PTSD: Post-traumatic Stress Disorder.

Table 4: Multivariate analysis with DFlex_{ACC} as dependent variable.

| Independent variables | Model 1 (Adjusted $R^2 = 0.126$; $p = 0.007$; $df = 96$) | Model 2 with emotional abuse (Adjusted $R^2 = 0.115$; $p = 0.011$; $df = 98$) | Model 3 with sexual abuse (Adjusted $R^2 = 0.142$; $p = 0.004$; $df = 97$) | Model 4 with emotional neglect (Adjusted $R^2 = 0.112$; $p = 0.012$; $df = 97$) | Model 5 with physical neglect (Adjusted $R^2 = 0.15$; $p = 0.003$; $df = 96$) |
|---|--|--|---|--|--|
| CM (+/-) | $\beta = 0.161$; $p = 0.128$ | $\beta = 0.073$; $p = 0.463$ | $\beta = 0.195$; $p = 0.048$ | $\beta = 0.058$; $p = 0.56$ | $\beta = 0.068$; $p = 0.494$ |
| Clinically severe AN according to the EDE-Q score | $\beta = 0.155$; $p = 0.147$ | $\beta = 0.158$; $p = 0.141$ | $\beta = 0.151$; $p = 0.154$ | $\beta = 0.154$; $p = 0.156$ | $\beta = 0.103$; $p = 0.339$ |
| AN in partial or complete remission | $\beta = -0.21$; $p = 0.037$ | $\beta = -0.184$; $p = 0.066$ | $\beta = -0.226$; $p = 0.024$ | $\beta = -0.191$; $p = 0.056$ | $\beta = -0.178$; $p = 0.07$ |
| Current anxiety disorder other than OCD or PTSD | $\beta = 0.03$; $p = 0.775$ | $\beta = 0.051$; $p = 0.632$ | $\beta = 0.023$; $p = 0.829$ | $\beta = 0.061$; $p = 0.568$ | $\beta = 0.095$; $p = 0.376$ |
| Current PTSD | $\beta = 0.109$; $p = 0.266$ | $\beta = 0.11$; $p = 0.262$ | $\beta = 0.103$; $p = 0.287$ | $\beta = 0.119$; $p = 0.228$ | $\beta = 0.126$; $p = 0.194$ |
| Minimum BMI | $\beta = -0.22$; $p = 0.027$ | $\beta = -0.225$; $p = 0.024$ | $\beta = -0.233$; $p = 0.018$ | $\beta = -0.222$; $p = 0.026$ | $\beta = -0.265$; $p = 0.008$ |
| AN subtype | $\beta = 0.023$; $p = 0.826$ | $\beta = 0.081$; $p = 0.42$ | $\beta = 0.057$; $p = 0.562$ | $\beta = 0.081$; $p = 0.422$ | $\beta = 0.118$; $p = 0.238$ |

Abbreviations: AN: Anorexia Nervosa; BMI: Body Mass Index; CTQ: Childhood Trauma Questionnaire; df: degree of freedom; DFlex_{ACC}: DFlex score for attention to detail/weak central coherence; EDE-Q: Eating Disorder Examination Questionnaire; OCD: Obsessive compulsive disorder; PTSD: Post-traumatic Stress Disorder.