

Discipline : Nutrition

Sujet : Activité physique adaptée et renutrition au cours de l'anorexie mentale : rôle du métabolisme tryptophane-kynurénine

Acronyme : ANAKYN

Mots clés : Anorexie mentale, activité physique adaptée, nutrition, métabolisme, microbiote intestinal

Direction de thèse : Achamrah Najate

Unité de recherche : UMR1073 ADEN

Etablissement : Université de Rouen Normandie

Type de financement : Contrat doctoral établissement

Contact : najate.achamrah@univ-rouen.fr

L'activité physique adaptée (APA) est un nouvel outil thérapeutique potentiel dans l'anorexie mentale (AM) mais les essais cliniques randomisés font encore défaut, comme les études mécanistiques. Dans un modèle préclinique d'anorexie appelé ABA, nous avons rapporté que le maintien de l'activité physique pendant la phase de réalimentation est associé à un comportement anxieux amélioré et à une masse non grasse plus élevée. Cependant les mécanismes mis en jeu restent mal compris. Ces mécanismes pourraient impliquer une voie métabolique appelée la voie tryptophane (TRP) - kynurénine (KYN) et le microbiote intestinal, qui correspond à l'ensemble des microorganismes présents dans la lumière intestinale. Des données préliminaires montrent qu'au cours du modèle ABA, des modifications du métabolisme de la voie TRP-KYN sont présentes, ainsi qu'une modification de la composition du microbiote intestinal. Chez les patientes souffrant d'AM, la réalimentation seule ne permet pas de restaurer ces paramètres. L'APA pourrait donc permettre de normaliser ces paramètres et ainsi améliorer les symptômes associés à l'AM. Nous évaluerons donc, dans le modèle ABA, les effets de l'APA lors de la réalimentation sur la composition corporelle, les comportements anxieux et dépressifs, le métabolisme TRP-KYN dans les tissus périphériques et centraux, ainsi qu'au niveau du microbiote intestinal. En particulier, nous utiliserons une nouvelle approche méthodologique innovante que nous avons récemment développée nous permettant d'évaluer in vivo les flux de TRP et de ses métabolites. Enfin, pour évaluer le rôle du microbiote intestinal, nous réaliserons des expériences de transplantation de microbiote. Ainsi, ce projet permettra d'évaluer l'opportunité thérapeutique offerte par l'APA et d'élucider les mécanismes sous-jacents et apportera toutes les données précliniques pour la réalisation d'une étude clinique chez les patients atteints d'AM.

Adapted physical activity (APA) is a potential new therapeutic tool in anorexia nervosa (AN), but randomized clinical trials are still lacking, as are mechanistic studies. In a preclinical model of anorexia called ABA, we have reported that maintaining physical activity during the refeeding phase is associated with improved anxiety behaviour and higher fat-free mass. However, the mechanisms involved remain poorly understood. These mechanisms could involve a metabolic pathway called the tryptophan (TRP)-kynurenine (KYN) pathway and the intestinal microbiota, which corresponds to all the microorganisms present in the intestinal

lumen. Preliminary data show that during the ABA model, changes in the metabolism of the TRP-KYN pathway are present, as well as a changes in the gut microbiota composition. In patients suffering from AN, refeeding alone does not restore these parameters. APA could therefore make it possible to normalise these parameters and thus improve the symptoms associated with AN. We will therefore evaluate, in the ABA model, the effects of APA during refeeding on body composition, anxiety and depressive behaviour, TRP-KYN metabolism in peripheral and central tissues, and at the level of the intestinal microbiota. In particular, we will use a new and innovative methodological approach that we have recently developed, enabling us to assess the flux of TRP and its metabolites in vivo. Finally, to assess the role of gut microbiota, we will be carrying out microbiota transplantation experiments. This project will therefore enable us to assess the therapeutic opportunity offered by APA and to elucidate the underlying mechanisms. It will also provide all the preclinical data required for a clinical study in patients with AN.