

Faculté de Médecine

Année 2024

Thèse N°

Thèse pour le diplôme d'État de docteur en Médecine

Présentée et soutenue publiquement

le 13 septembre 2024

Par GALINAT Tiffany

**Traumatismes dans l'enfance chez la femme en situation d'obésité:
Association avec la dérégulation de l'axe corticotrope et de l'état
inflammatoire**

Thèse co-dirigée par Professeur TEISSIER Marie-Pierre et Docteur SALLE Laurence

Examineurs :

Mme. le Professeur Marie-Pierre TEISSIER, PU-PH

Mme. le Docteur Laurence SALLE, MCU-PH

M. le Professeur Pierre JESUS, PU-PH

Mme. Le Docteur Julie BROUSSAUD, MCU-PH

M. le Docteur Robin JEANNET, PhD

Mme. Le Docteur Marie-Alexandrine CHAMPIGNY, PH

Présidente et co-directrice

Co-directrice

Juge

Juge

Juge

Membre invitée



Faculté de Médecine

Année 2024

Thèse N°

Thèse pour le diplôme d'État de docteur en Médecine

Présentée et soutenue publiquement

Le 13 septembre 2024

Par GALINAT Tiffany

**Traumatismes dans l'enfance chez la femme en situation d'obésité :
Association avec la dérégulation de l'axe corticotrope et de l'état
inflammatoire**

Thèse co-dirigée par Professeur TEISSIER Marie-Pierre et Docteur SALLE Laurence

Examineurs :

Mme. le Professeur Marie-Pierre TEISSIER, PU-PH

Mme. le Docteur Laurence SALLE, MCU-PH

M. le Professeur Pierre JESUS, PU-PH

Mme. Le Docteur Julie BROSSEAUD, MCU-PH

M. le Docteur Robin JEANNET, PhD

Mme. Le Docteur Marie-Alexandrine CHAMPIGNY, PH

Présidente et co-directrice

Co-directrice

Juge

Juge

Juge

Membre invitée



Le 29 mars 2024

Doyen de la Faculté

Monsieur le Professeur **Pierre-Yves ROBERT**

Assesseurs

Madame le Professeur **Marie-Cécile PLOY**

Monsieur le Professeur **Jacques MONTEIL**

Monsieur le Professeur **Laurent FOURCADE**

Professeurs des Universités - Praticiens Hospitaliers

ABOYANS Victor	CARDIOLOGIE
ACHARD Jean-Michel	PHYSIOLOGIE
AJZENBERG Daniel	PARASITOLOGIE ET MYCOLOGIE
ALAIN Sophie	BACTERIOLOGIE-VIROLOGIE
AUBRY Karine	O.R.L.
BALLOUHEY Quentin	CHIRURGIE INFANTILE
BERTIN Philippe	THERAPEUTIQUE
BOURTHOUMIEU Sylvie	CYTOLOGIE ET HISTOLOGIE
CAIRE François	NEUROCHIRURGIE
CHRISTOU Niki	CHIRURGIE VISCERALE ET DIGESTIVE
CLAVERE Pierre	RADIOTHERAPIE
CLEMENT Jean-Pierre	PSYCHIATRIE D'ADULTES
COURATIER Philippe	NEUROLOGIE
DAVIET Jean-Christophe	MEDECINE PHYSIQUE ET DE READAPTATION
DELUCHE Elise	CANCEROLOGIE
DESCAZEAUD Aurélien	UROLOGIE
DRUET-CABANAC Michel	MEDECINE ET SANTE AU TRAVAIL
DUCHESNE Mathilde	ANATOMIE et CYTOLOGIE PATHOLOGIQUES

DURAND Karine	BIOLOGIE CELLULAIRE
DURAND-FONTANIER Sylvaine	ANATOMIE (CHIRURGIE DIGESTIVE)
FAUCHAIS Anne-Laure	MEDECINE INTERNE
FAUCHER Jean-François	MALADIES INFECTIEUSES
FAVREAU Frédéric	BIOCHIMIE ET BIOLOGIE MOLECULAIRE
FEUILLARD Jean	HEMATOLOGIE
FOURCADE Laurent	CHIRURGIE INFANTILE
GAUTHIER Tristan	GYNECOLOGIE-OBSTETRIQUE
GUIGONIS Vincent	PEDIATRIE
HANTZ Sébastien	BACTERIOLOGIE-VIROLOGIE
HOUETO Jean-Luc	NEUROLOGIE
JACCARD Arnaud	HEMATOLOGIE
JACQUES Jérémie	GASTRO-ENTEROLOGIE ; HEPATOLOGIE
JAUBERTEAU-MARCHAN M. Odile	IMMUNOLOGIE
JESUS Pierre	NUTRITION
JOUAN Jérôme	CHIRURGIE THORACIQUE ET VASCULAIRE
LABROUSSE François	ANATOMIE ET CYTOLOGIE PATHOLOGIQUES
LACROIX Philippe	MEDECINE VASCULAIRE
LAROCHE Marie-Laure	PHARMACOLOGIE CLINIQUE
LOUSTAUD-RATTI Véronique	HEPATOLOGIE
LY Kim	MEDECINE INTERNE
MAGNE Julien	EPIDEMIOLOGIE, ECONOMIE DE LA SANTE ET PREVENTION
MAGY Laurent	NEUROLOGIE
MARCHEIX Pierre-Sylvain	CHIRURGIE ORTHOPEDIQUE
MARQUET Pierre	PHARMACOLOGIE FONDAMENTALE
MATHONNET Muriel	CHIRURGIE DIGESTIVE

MELLONI Boris	PNEUMOLOGIE
MOHTY Dania	CARDIOLOGIE
MONTEIL Jacques	BIOPHYSIQUE ET MEDECINE NUCLEAIRE
MOUNAYER Charbel	RADIOLOGIE ET IMAGERIE MEDICALE
NUBUKPO Philippe	ADDICTOLOGIE
OLLIAC Bertrand	PEDOPSYCHIATRIE
PARAF François	MEDECINE LEGALE ET DROIT DE LA SANTE
PLOY Marie-Cécile	BACTERIOLOGIE-VIROLOGIE
PREUX Pierre-Marie	EPIDEMIOLOGIE, ECONOMIE DE LA SANTE ET PREVENTION
ROBERT Pierre-Yves	OPHTALMOLOGIE
ROUCHAUD Aymeric	RADIOLOGIE ET IMAGERIE MEDICALE
SALLE Jean-Yves	MEDECINE PHYSIQUE ET DE READAPTATION
STURTZ Franck	BIOCHIMIE ET BIOLOGIE MOLECULAIRE
TCHALLA Achille	GERIATRIE ET BIOLOGIE DU VIEILLISSEMENT
TEISSIER-CLEMENT Marie-Pierre	ENDOCRINOLOGIE, DIABETE ET MALADIES METABOLIQUES
TOURE Fatouma	NEPHROLOGIE
VALLEIX Denis	ANATOMIE
VERGNENEGRE Alain	EPIDEMIOLOGIE, ECONOMIE DE LA SANTE ET PREVENTION
VERGNE-SALLE Pascale	THERAPEUTIQUE
VIGNON Philippe	REANIMATION
VINCENT François	PHYSIOLOGIE
WOILLARD Jean-Baptiste	PHARMACOLOGIE FONDAMENTALE
YARDIN Catherine	CYTOLOGIE ET HISTOLOGIE
YERA Hélène	PARASITOLOGIE ET MYCOLOGIE

Professeurs Associés des Universités à mi-temps des disciplines médicales

BRIE Joël	CHIRURGIE MAXILLO-FACIALE ET STOMATOLOGIE
KARAM Henri-Hani	MEDECINE D'URGENCE
MOREAU Stéphane	EPIDEMIOLOGIE CLINIQUE
VANDROUX David	ANESTHESIOLOGIE ET REANIMATION

Maitres de Conférences des Universités – Praticiens Hospitaliers

COMPAGNAT Maxence	MEDECINE PHYSIQUE ET DE READAPTATION
COUVE-DEACON Elodie	BACTERIOLOGIE-VIROLOGIE
ESCLAIRE Françoise	BIOLOGIE CELLULAIRE
FAYE Pierre-Antoine	BIOCHIMIE ET BIOLOGIE MOLECULAIRE
FREDON Fabien	ANATOMIE/CHIRURGIE ORTHOPEDIQUE
GEYL Sophie	GASTRO-ENTEROLOGIE ; HEPATOLOGIE
LALOZE Jérôme	CHIRURGIE PLASTIQUE
LIA Anne-Sophie	BIOCHIMIE ET BIOLOGIE MOLECULAIRE
MARGUERITTE François	GYNECOLOGIE OBSTETRIQUE
PASCAL Virginie	IMMUNOLOGIE
RIZZO David	HEMATOLOGIE
SALLE Henri	NEUROCHIRURGIE
SALLE Laurence	ENDOCRINOLOGIE
TERRO Faraj	BIOLOGIE CELLULAIRE
TRICARD Jérémy	CHIRURGIE THORACIQUE ET CARDIO-VASCULAIRE

P.R.A.G.

GAUTIER Sylvie	ANGLAIS
-----------------------	---------

Maitre de Conférences des Universités associé à mi-temps

BELONI Pascale	SCIENCES INFIRMIERES
-----------------------	----------------------

Professeur des Universités de Médecine Générale

DUMOITIER Nathalie (Responsable du département de Médecine Générale)

Professeur associé des Universités à mi-temps de Médecine Générale

HOUDARD Gaëtan (du 01-09-2019 au 31-08-2025)

LAUCHET Nadège (du 01-09-2023 au 31-08-2026)

Maitres de Conférences associés à mi-temps de médecine générale

BAUDOT Pierre-Jean (du 01-09-2023 au 31-08-2026)

BUREAU-YNIESTA Coralie (du 01-09-2022 au 31-08-2025)

SEVE Léa (du 01-09-2021 au 31-08-2024)

Professeurs Emérites

ALDIGIER Jean-Claude du 01-09-2023 au 31-08-2024

LACROIX Philippe du 01-09-2024 au 31-08-2026

MABIT Christian du 01-09-2022 au 31-08-2024

MOREAU Jean-Jacques du 01-09-2019 au 31-08-2024

NATHAN-DENIZOT Nathalie du 01-09-2022 au 31-08-2024

TREVES Richard du 01-09-2023 au 31-08-2024

VALLAT Jean-Michel du 01-09-2023 au 31.08.2025

VIROT Patrice du 01-09-2023 au 31-08-2024

Le 1^e mai 2024

Assistants Hospitaliers Universitaires

ABDALLAH Sahar	ANESTHESIE REANIMATION
BOYER Claire	NEUROLOGIE
HAZELAS Pauline	BIOCHIMIE
CUSSINET Lucie	ORL
FERRERO Pierre-Alexandre	CHIRURGIE GENERALE
FRAY Camille	PEDIATRIE
GRIFFEUILLE Pauline	IPR
HERAULT Etienne	PARASITOLOGIE
JADEAU Cassandra	HEMATOLOGIE BIOLOGIE
KHAYATI Yasmine	HEMATOLOGIE
LAIDET Clémence	ANESTHESIOLOGIE REANIMATION
MEYER Sylvain	BACTERIOLOGIE VIROLOGIE HYGIENE
PERANI Alexandre	GENETIQUE
PLATEKER Olivier	ANESTHESIE REANIMATION
SERVASIER Lisa	CHIRURGIE OPTHOPEDIQUE

Chefs de Clinique – Assistants des Hôpitaux

ABDELKAFI Ezedin	CHIRURGIE THORACIQUE ET CARDIOVASCULAIRE
AGUADO Benoît	PNEUMOLOGIE
ANNERAUD Alicia	HEPATOLOGIE GASTROENTEROLOGIE
AUBOIROUX Marie	HEMATOLOGIE TRANSFUSION
BAUDOIN Maxime	RADIOLOGIE ET IMAGERIE MEDICALE
BEAUJOUAN Florent	CHIRURGIE UROLOGIQUE
BERENGER Adeline	PEDIATRIE

BLANCHET Aloïse	MEDECINE D'URGENCE
BONILLA Anthony	PSYCHIATRIE
BOUTALEB Amine Mamoun	CARDIOLOGIE
BURGUIERE Loïc	SOINS PALLIATIFS
CAILLARD Pauline	NEPHROLOGIE
CATANASE Alexandre	PEDOPSYCHIATRIE
CHASTAINGT Lucie	MEDECINE VASCULAIRE
CHROSCIANY Sacha	CHIRURGIE ORTHOPEDIQUE
COLLIN Rémi	HEPATO GASTRO ENTEROLOGIE
COUMES-SALOMON Camille	PNEUMOLOGIE ALLERGOLOGIE
DELPY Teddy	NEUROLOGIE
DU FAYET DE LA TOUR Anaïs	MEDECINE LEGALE
FESTOU Benjamin	MALADIES INFECTIEUSES ET TROPICALES
FRACHET Simon	NEUROLOGIE
GADON Emma	RHUMATOLOGIE
GEROME Raphaël	ANATOMIE ET CYTOLOGIE PATHOLOGIQUES
GOURGUE Maxime	CHIRURGIE
LADRAT Céline	MEDECINE PHYSIQUE ET DE READAPTATION
LAPLACE Benjamin	PSYCHIATRIE
LEMACON Camille	RHUMATOLOGIE
LOPEZ Jean-Guillaume	MEDECINE INTERNE
MACIA Antoine	CARDIOLOGIE
MEYNARD Alexandre	NEUROCHIRURGIE
MIO BERTOLO Emilie	DERMATOLOGIE
NASSER Yara	ENDOCRINOLOGIE
PAGES Esther	CHIRURGIE MAXILLO-FACIALE

PARREAU Simon	MEDECINE INTERNE
ROCHER Maxime	OPHTALMOLOGIE
TALLIER Maïa	GERIATRIE
TRAN Gia Van	NEUROCHIRURGIE
VERNIER Thibault	NUTRITION

Chefs de Clinique – Médecine Générale

HERAULT Kévin

CITERNE Julien

VANDOOREN Maïté

Praticiens Hospitaliers Universitaires

DARBAS Tiffany	ONCOLOGIE MEDICALE
HARDY Jérémie	CHIRURGIE ORTHOPEDIQUE
LAFON Thomas	MEDECINE D'URGENCE

Remerciements

À nos maîtres et juges,

À Madame le Professeur Marie-Pierre TEISSIER-CLEMENT, présidente du jury et co-directrice de thèse,

Professeur des Universités d'Endocrinologie, Diabétologie et Maladies métaboliques au CHU de Limoges, Praticien Hospitalier, Responsable de service.

Vous me faites l'Honneur d'accepter de présider le jury de cette thèse et de m'avoir également encadré sur ce travail. Je tiens à vous remercier pour votre pédagogie, vos conseils avisés, et votre bienveillance tout au long de mon internat. Vous avez toujours su être à l'écoute afin de pouvoir m'aider dans l'élaboration de mes projets.

Soyez assurée de ma reconnaissance et de mon profond respect.

À Madame le Docteur Laurence SALLE, co-directrice de thèse,
Maître de conférence des universités d'Endocrinologie, Diabétologie et Maladies métaboliques au CHU de Limoges, Praticien Hospitalier.

Je te remercie de m'avoir confié une partie de ce projet. Ta rigueur et ton professionnalisme sont une source d'inspiration au quotidien, tu nous pousses à toujours faire mieux et à faire progresser nos connaissances. J'espère que j'aurai l'honneur de continuer à travailler à tes côtés sur des projets futurs.

Sois assurée de ma reconnaissance et de mon profond respect.

À Monsieur le Professeur Pierre JÉSUS,

Professeur des Universités de Nutrition au CHU de Limoges, Praticien Hospitalier, Responsable de service.

Je te remercie pour ta gentillesse, et la bonne humeur au sein de l'Unité Transversale de Nutrition. Tu as su me faire découvrir une belle spécialité qu'est la nutrition en partageant ton expérience et tes connaissances. Je suis honorée de te compter parmi les membres de ce jury.

Sois assuré de ma reconnaissance et de mon profond respect.

A Monsieur le Docteur Robin JEANNET,

PhD, Ingénieur hospitalier au CHU de Limoges.

Je te remercie pour ton encadrement tout au long de mon année recherche et au cours de cette thèse. Merci pour ta bienveillance, ta bonne humeur et les franches rigolades. Tu as su me faire découvrir le monde de la recherche en laboratoire et partager ta riche expérience, je t'en remercie. J'espère pouvoir continuer à travailler sur des projets de recherche avec toi à l'avenir.

Sois assuré de ma reconnaissance et de mon profond respect.

A Madame le Docteur Marie-Alexandrine CHAMPIGNY,

Docteur en endocrinologie-pédiatrique, Praticien libéral.

Je te remercie pour ton accueil en pédiatrie, pour le temps court mais intense où tu as pu m'inculquer ton savoir, j'ai adoré travailler à tes côtés. Je suis admirative de tes connaissances et de ton courage, je te souhaite le meilleur et que la vie soit plus douce en dehors de l'Hôpital. J'espère pouvoir continuer de travailler avec toi et poursuivre mon apprentissage à tes côtés. Sois assurée de ma reconnaissance et de mon profond respect.

A Madame le Docteur Julie BROSSAUD,

Maître de conférence des Universités, Praticien Hospitalier au CHU de Bordeaux.

Je vous remercie pour votre aide précieuse pour ce travail, j'espère en être à la hauteur. J'espère que la fin de ce projet de recherche ne sera que le début pour des projets futurs. Soyez assurée de ma reconnaissance et de mon profond respect.

Droits d'auteurs

Cette création est mise à disposition selon le Contrat :
« **Attribution-Pas d'Utilisation Commerciale-Pas de modification 3.0 France** »
disponible en ligne : <http://creativecommons.org/licenses/by-nc-nd/3.0/fr/>



Liste des abréviations

ACE : Adverse Childhood Experience

ALAT : Alanine aminotransférase

ASAT : Aspartate aminotransférase

ACTH : Hormone adrénocorticotrope

AVP : Arginine-Vasopressine

CAR : Cortisol Awakening Response

CnAR : Cortisone Awakening Response

CRH : Corticotropin-releasing Hormone

CRP : Protéine C-réactive

CTQ : Childhood Trauma Questionnaire

DEBQ : Dutch Eating Behavior Questionnaire

HAD : Hospital Anxiety and Depression Scale

HbA1c : Hémoglobine glyquée

Axe HPS : Axe Hypothalamo-hypophyso-corticosurrénalien

IMC : Indice de masse corporelle

LT : Lymphocytes T

MDSC : Myeloid derived suppressor cells

M-MDSC : Monocytic Myeloid Derived suppressor cells

NFS : Numération formule sanguine

PCL-5 : Post-traumatic stress disorder Checklist version DSM-5

PMN-MDSC : Neutrophils and polymorphonuclear myeloid-derived suppressor cells

SSPT : Syndrome de stress post-traumatique

TCA : Trouble du comportement alimentaire

TCC : Thérapie cognitivo-comportementale

TSH : Thyréostimuline

Table des matières

INTRODUCTION.....	21
I. GENERALITES -PRE-REQUIS	22
I.1. L'obésité : un problème majeur de santé publique	22
I.1.1. Définition de l'obésité.....	22
I.1.2. Données épidémiologiques	22
I.1.3. Causes de l'obésité	24
I.1.4. Conséquences de l'obésité	25
I.2. Obésité et traumatismes dans l'enfance.....	26
I.3. Stress et dérégulation de l'axe corticotrope.....	28
I.3.1. Physiologie du stress.....	28
I.3.2. L'axe hypothalamo-hypophyso-corticosurrénalien (HPS) : axe corticotrope et stress.....	29
I.3.2.1. Rappel anatomique	29
I.3.2.2. Activité de l'axe HPS en réponse au stress.....	30
I.3.2.3. Le rétrocontrôle négatif.....	31
I.3.2.4. Rythme circadien.....	32
I.3.3. La mesure du stress par le dosage en cortisol dans différentes matrices.	33
I.3.4. Physiopathologie du stress dans l'obésité : rôle de l'exposition chronique au cortisol.....	36
I.3.5. Rôle du stress dans les troubles du comportement alimentaire.....	37
I.4. Obésité et inflammation.....	39
I.4.1. La Protéine C-réactive	40
I.4.2. Les lymphocytes	40
I.4.3. Les cytokines	41
I.4.4. Les Myéloïdes Derived Suppressor Cells	42
I.5. Rationnel de l'étude personnelle et hypothèses	43
II. MATERIEL ET METHODE	44
II.1. Objectifs de l'étude	44
II.1.1. Objectif principal :	44
II.1.2. Objectifs secondaires	44
II.2. Design de l'étude.....	44
II.3. Critères de jugement	45
II.3.1. Critère de jugement principal.....	45
II.3.2. Critères de jugement secondaires.....	45
II.4. Critères d'éligibilité	46
II.5. Déroulement de la recherche	47
II.6. Aspects statistiques.....	49
II.6.1. Calcul du nombre de sujets nécessaires	49
II.6.2. Méthodes statistiques employées	49
II.7. Aspects éthiques et réglementaires.....	49
III. RESULTATS	50
III.1. Population étudiée.....	50
III.2. Caractéristiques cliniques et biologiques des patientes.....	51
III.3. Critère de jugement principal	53
III.4. Critères de jugement secondaires	55

III.4.1. Données descriptives de la composition corporelle.....	55
III.4.2. Données descriptives des tests psychométriques	56
III.4.3. Données biologiques de la cortisone salivaire, cortisol urinaire et ses métabolites en spectrométrie de masse	56
III.4.4. Données concernant l'état inflammatoire : NFS, CRP et immunophénotypage des lymphocytes T et MDSC	58
III.5. Analyse en sous-groupe selon la présence d'abus sexuel dans l'enfance	62
IV. DISCUSSION.....	64
IV.1. Évaluation de l'axe corticotrope	64
IV.2. Profils cliniques et psychologiques des patientes	67
IV.3. Trouble du comportement alimentaire et chirurgie bariatrique	69
IV.4. Évaluation de l'état inflammatoire.....	70
IV.5. Limites de l'étude	72
V. PERSPECTIVES	74
CONCLUSION.....	76
Références bibliographiques	77
Annexes.....	89

Table des illustrations

Figure 1 : Évolution de la prévalence de l'obésité en France Métropolitaine	23
Figure 2 : Prévalence de l'obésité selon le sexe en France métropolitaine et Outre-mer. <i>Source</i> : Enquête épidémiologique nationale sur le surpoids et l'obésité , Ligue nationale contre l'obésité - OFEO 2024.	23
Figure 3 : Évolution de la prévalence de l'obésité selon le sexe en France métropolitaine. <i>Source</i> : Enquête épidémiologique nationale sur le surpoids et l'obésité , Ligue nationale contre l'obésité - OFEO 2024.	24
Figure 4 : Réponses biologiques à un stress aigu avec l'activation de l'axe corticotrope.	30
Figure 5 : Schéma représentant la conversion du cortisol en cortisone et inversement.	31
Figure 6 : Rythme de sécrétion basale de cortisol chez un homme caractérisé à la fois par un rythme circadien (ligne bleue) et un rythme ultradien d'environ une heure (rythme de sécrétion de l'ACTH : pics bleus ; rythme de sécrétion du cortisol : pics verts).	32
Figure 7 : Niveaux moyens de cortisol (\pm écarts-types) après le réveil du matin dans trois études indépendantes. Sujets étudiés : enfants âgés de 7 à 14 ans , adolescents âgés de 19 à 37 ans, adultes âgés de 59 à 82 ans.....	34
Figure 8 : Li, et al. "Childhood maltreatment increases the risk for visceral obesity." <i>Obesity</i> 23.8 (2015): 1625-1632.....	35
Figure 9 : Hyperactivité de l'axe corticotrope dans l'obésité abdominale: mécanismes impliqués et conséquences.....	37
Figure 10 : Schématisation de l'action des MDCS dans l'obésité.....	42
Figure 11 : Flow chart décrivant la population d'étude d'intérêt.....	50
Figure 12 : Graphique en forme de boite à moustache représentant les données du Cortisol Awakening Response (en nmol/L) selon la présence ou non de traumatismes dans l'enfance.	54
Figure 13 : Graphique en forme de boite à moustache représentant les données du Cortisone Awakening response (CnAR) (en nmol/L) selon la présence ou non de traumatismes dans l'enfance.	57
Figure 14 : Identification en cytométrie de flux des sous populations de lymphocytes, monocytes CD14+ et Neutrophiles CD15+.	58
Figure 15 : Identification en cytométrie de flux des différentes sous populations de monocytes après fenêtrage des monocytes CD 14 + : M-MDSC , classique, intermédiaire et non classique. Identification des PMN-MDSC après fenêtrage sur les neutrophiles CD15 +.	59
Figure 16 : Identification de nos sous populations de lymphocytes T CD4+ et CD8+ selon la présence des marqueurs FAS+ et PD1+ en cytométrie en flux	59
Figure 17 : Graphique en forme de boite à moustache représentant les dosages en cytométrie en flux de la sous population de Lymphocytes T CD8+ porteuse du marquage cellulaire PD1 (A) et de l'association PD1/ FAS (B).	61

Figure 18 : Graphiques en forme de boîte à moustache représentant le dosage en cytométrie en flux des PMN-MDSC (B) et des M-MDSC (C) selon la présence ou non de traumatismes dans l'enfance.	62
Figure 19 : Pente diurne du cortisol chez les personnes avec et sans adversité infantile. *Significatif à $p < 0,05$	67
Figure 20 : Analysis of cortisol in hair – State of the art and future directions ; Stalder and al, 2012.....	74
Figure 21 : A : Boîte à moustache représentant les données de cortisol salivaire au réveil selon la présence ou non de traumatismes dans l'enfance ; B : Cortisol salivaire à T30 minutes selon la présence ou non de traumatismes dans l'enfance ; C : Cortisone salivaire au réveil selon la présence ou non de traumatismes dans l'enfance ; D : Cortisone salivaire à T 30 minutes selon la présence ou non de traumatismes dans l'enfance.	104

Table des tableaux

Tableau 1 : Tableau récapitulatif du suivi des participantes au cours de l'étude.....	48
Tableau 2 : Tableau descriptif des caractéristiques cliniques et paracliniques des participantes incluses dans l'étude selon la présence ou non de traumatismes dans l'enfance	51
Tableau 3 : Tableau descriptif des données du bilan biologique des participantes selon la présence ou non de traumatismes dans l'enfance	53
Tableau 4 : Tableau descriptif des résultats du Childhood Trauma Questionnaires des participantes.	53
Tableau 5 : Tableau descriptif des analyses en spectrométrie de masse du cortisol salivaire de 42 des participantes incluses dans l'étude selon la présence ou non de traumatismes dans l'enfance	54
Tableau 6 : Tableau descriptif des données de composition corporelle des participantes selon la présence ou non de traumatismes dans l'enfance	55
Tableau 7 : Tableau descriptif des tests psychométriques des participantes selon la présence ou non de traumatismes dans l'enfance	56
Tableau 8 : Tableau descriptif des analyses en spectrométrie de masse de la cortisone salivaire et cortisol urinaire de 42 des participantes selon la présence ou non de traumatismes dans l'enfance	57
Tableau 9 : Tableau descriptif des données concernant l'état inflammatoire des participantes selon la présence ou non de traumatismes dans l'enfance	60
Tableau 10 : Tableau descriptif des tests psychométriques et des analyses du cortisol salivaire et urinaire en spectrométrie de masse dans l'étude selon la présence ou non d'abus sexuels dans l'enfance	63
Tableau 11 : Mix d'anticorps utilisé pour le marquage des Lymphocytes T	91
Tableau 12 : Mix d'anticorps utilisé pour le marquage des monocytes et neutrophiles.....	92
Tableau 13 : Concentration en métabolites du cortisol urinaire en spectrométrie de masse selon la présence ou non de traumatismes dans l'enfance	103

INTRODUCTION

Une inquiétude à l'échelle mondiale existe aujourd'hui avec l'augmentation de la prévalence de l'obésité qui devient un réel problème de santé publique en 2024. De nouvelles voies physiopathologiques s'ouvrent désormais autour du traumatisme d'une part, et autour de l'inflammation d'autre part.

En pratique clinique, nous avons observé une prévalence importante d'évènements traumatiques dans l'enfance chez des patientes prises en charge pour leur obésité, pouvant être une source de stress chronique.

A ce jour, des liens physiopathologiques sont identifiés entre le stress chronique et l'obésité, ouvrant le champ de la recherche. En effet, une des pistes se décline, autour du développement de l'obésité secondaire, sur la base d'une hypothèse neuro-endocrinienne via une dérégulation de l'axe hypothalamo-hypophyso-surrénalien (ou axe corticotrope), et du cortisol, médiée par le biais d'un stress chronique (1).

Ainsi seront étudiés, dans ce travail, l'impact des évènements de vie traumatiques qui pourraient constituer un facteur déclencheur de la prise de poids en recherchant les liens entre ces évènements, l'anxiété ou la dépression, des troubles du comportement alimentaire et la mise en évidence d'anomalies du cortisol. Pour étudier ce paramètre nous avons proposé une étude conduite chez des patientes obèses, prises en charge dans le service d'Endocrinologie du CHU de Limoges, en comparant des patientes ayant des antécédents d'évènement de vie douloureux versus des patientes non traumatisées.

L'analyse comprendra des données descriptives cliniques, une étude du comportement alimentaire, une échelle pour dépister un trouble anxieux ou dépressif et une évaluation du stress induit par des traumatismes dans l'enfance. Ces données seront associées à des mesures de variation du cortisol dans différentes matrices (salive et urine) afin de caractériser le stress et son impact sur l'axe corticotrope dont le rôle est majeur dans la prise en charge physiologique des situations stressantes.

D'autre part, le caractère inflammatoire de l'obésité a été identifié. Le développement du tissu adipeux s'accompagne d'une augmentation de la production de marqueurs inflammatoires tel que la protéine-C-réactive, ou des cytokines pro-inflammatoires (2). Ces molécules pro-inflammatoires ont été mises en cause dans le développement des complications de l'obésité tel que le diabète ou les maladies cardio-vasculaires.

Ainsi, l'état inflammatoire de patientes obèses sera étudié, en fonction de la présence ou non de traumatismes dans l'enfance en regard de données cliniques et biologiques.

I. GENERALITES -PRE-REQUIS

I.1. L'obésité : un problème majeur de santé publique

Devant une progression vertigineuse de la prévalence de l'obésité dans le monde les publications scientifiques, les instances nationales ou internationales, comme **l'Organisation mondiale de la santé (OMS) tirent la sonnette d'alarme**, et font écho à ce qui est, désormais qualifié « **d'épidémie** », non en raison de son mode de diffusion, mais du fait de ses conséquences, à savoir une mortalité accrue. Ce problème grandissant conduit les chercheurs du monde entier, à faire avancer les connaissances sur l'obésité générant une recrudescence du nombre de programmes de recherches en santé et de rassemblements scientifiques sur cette cruciale thématique de santé publique (3).

I.1.1. Définition de l'obésité

L'outil d'évaluation et de diagnostic de l'obésité, qui constitue la valeur de référence selon l'OMS est l'indice de masse corporel (IMC), déterminé par le poids exprimé en kilogrammes (kg) et divisé par la taille en mètre (m) au carré (kg/m^2) (4).

On parlera de surpoids pour un IMC compris entre 25 et 29,9 kg/m^2 , d'obésité modérée pour un IMC compris entre 30 et 34,9 kg/m^2 , d'obésité sévère pour un IMC compris entre 35 et 39,9 kg/m^2 et, enfin, d'obésité morbide pour un IMC supérieur à 40 kg/m^2 (5).

Un autre critère également pris en compte est le tour de taille. L'excès de masse grasse dans la région abdominale (adiposité viscérale) est en effet associé à un risque accru de diabète et de maladies cardiovasculaires, mais aussi de certains cancers, et ce indépendamment de l'IMC. Lorsque le tour de taille est supérieur à 94 cm chez l'homme et à 80 cm chez la femme (en dehors de la grossesse), la HAS parle également d'obésité abdominale (6).

I.1.2. Données épidémiologiques

En 2022, au niveau mondial, on estimait que 2,5 milliard d'adultes de 18 ans et plus étaient en surpoids dont plus de 890 millions étaient obèses, ce qui représente 43 % des adultes de 18 ans et plus en surpoids et 16% en situation d'obésité ; cette proportion a plus que doublé entre 1990 et 2022 (7).

En France, la dernière enquête épidémiologique nationale sur le surpoids et l'obésité, OFEO 2024 (Observatoire Français d'épidémiologie de l'Obésité) a remis à jour cette année les données épidémiologiques en France dans la continuité de l'étude Obepi-Roche en 2020(8). Avec pour chiffres clefs : **18 % des adultes, soit près de 10 millions de personnes, sont en situation d'obésité.**

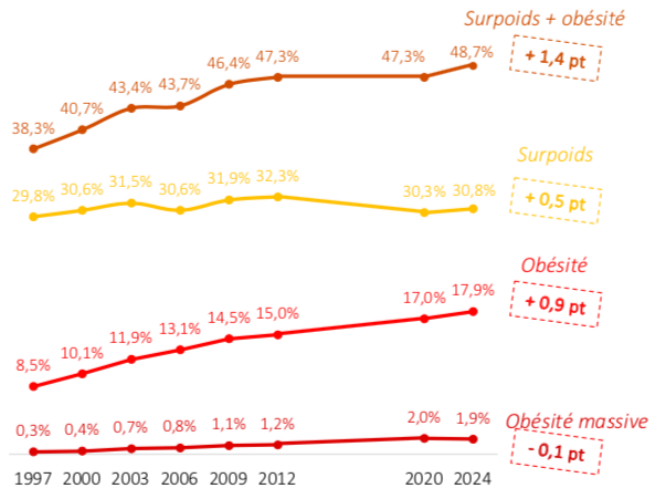


Figure 1 : Évolution de la prévalence de l'obésité en France Métropolitaine
 Source : Enquête épidémiologique nationale sur le surpoids et l'obésité , Ligue nationale contre l'obésité - OFEO 2024.

Nous observons une stagnation concernant la prévalence du surpoids mais une **nette progression de la prévalence de l'obésité en France** : avec une augmentation de 1 point en 4 ans, de 3 points en 12 ans. La prévalence est passée de 8,5% en 1997 à 18% en 2024. **(figure 1)**. On note une prévalence d'obésité plus importante chez la femme (estimée à 18,8% contre 17,4% chez l'homme) avec la part d'obésité massive 2 fois plus importante chez la femme (2,5% contre 1,2% chez l'homme) **(figure 2)**.

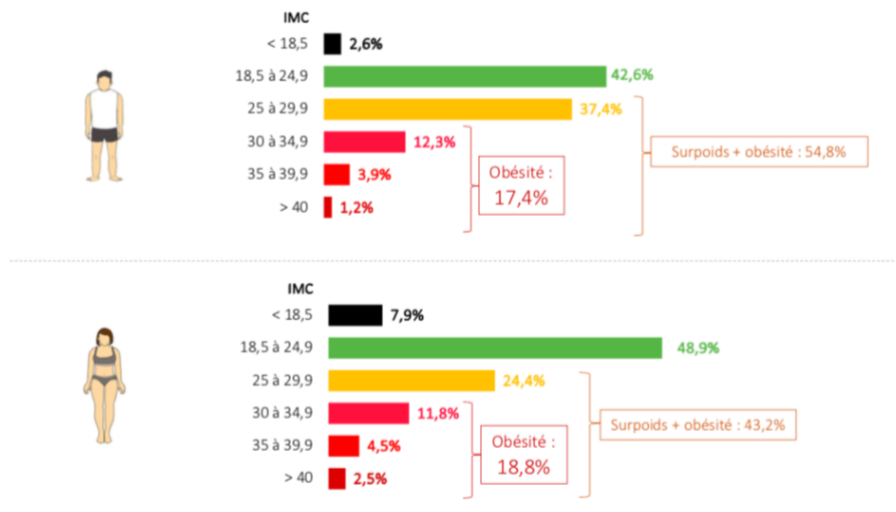


Figure 2 : Prévalence de l'obésité selon le sexe en France métropolitaine et Outre-mer.
 Source : Enquête épidémiologique nationale sur le surpoids et l'obésité , Ligue nationale contre l'obésité - OFEO 2024.

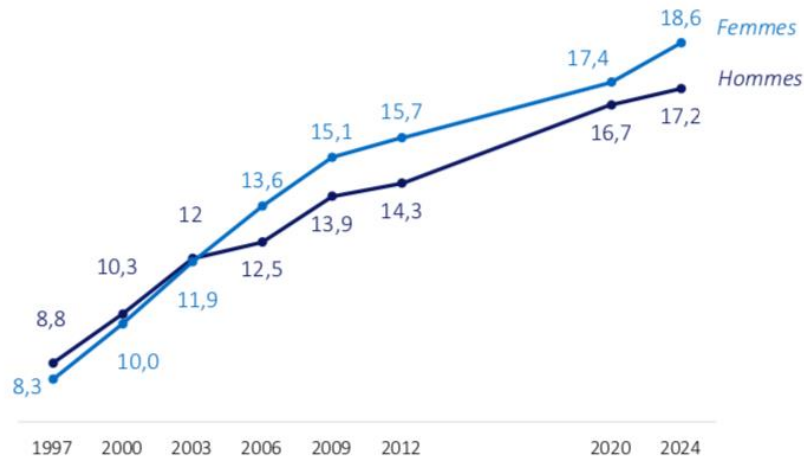


Figure 3 : Évolution de la prévalence de l'obésité selon le sexe en France métropolitaine.
Source : Enquête épidémiologique nationale sur le surpoids et l'obésité , Ligue nationale contre l'obésité - OFEO 2024.

Nous notons également une plus forte hausse de la prévalence de l'obésité chez la femme (+ 1.2%) par rapport à l'homme (+0.5%) entre 2020 et aujourd'hui (**figure 3**).

De plus, les catégories socio-professionnelles à plus faibles revenus sont plus touchées par l'obésité (21% chez les ouvriers contre 13% chez les cadres et 25% dans les foyers ayant des difficultés économiques, 14% dans les foyers sans difficultés).

I.1.3. Causes de l'obésité

Il existe de nombreuses causes à l'origine de l'obésité, et les facteurs qui contribuent à son développement et à son installation ne sont pas tous clairement définis. Il est incontestable que les changements alimentaires et une sédentarité accrue ont contribué à l'émergence récente de l'obésité. L'augmentation de la densité énergétique, l'alimentation industrielle excessive et la disponibilité de l'alimentation sont des facteurs qui encouragent les excès de calories. La sédentarité et les loisirs tels que la télévision ou les jeux vidéo, l'utilisation de la voiture et des transports en commun, dans les déplacements du quotidien, induisent quant à eux une diminution de l'activité physique et donc des dépenses énergétiques (9).

La génétique joue également un rôle important dans le développement de l'obésité comme en témoigne la prédisposition familiale. Un important polymorphisme génétique prédispose au développement de l'obésité. Il existe également de plus rares cas d'obésités monogéniques liées à des mutations dans les gènes de la voie leptine-mélanocortine qui joue un rôle clé dans le contrôle de la prise alimentaire. Ces mutations sont à l'origine de formes d'obésité précoce et sévère de l'enfant et constitue une entité à part, indépendante de l'obésité commune (10).

Des facteurs environnementaux semblent aussi largement impliqués au plan physiopathologique. Ainsi des éléments physico-chimiques, comme les pesticides et autres polluants, plus largement représentés par la famille des perturbateurs endocriniens sont désormais évoqués ; nous ne les aborderons pas ici. Par ailleurs, des facteurs psycho-sociaux ont été également validés, nous évoquons ici le rôle du stress chronique ou de stress répétés dans l'histoire personnelle susceptibles d'entraîner anxiété, dépression, troubles du

comportement. L'analyse de l'axe corticotrope ou axe hypothalamo-hypophyso-surrénalien (HPS) apparaît un point essentiel pour aborder l'impact du stress.

Ainsi, le rythme circadien généré par l'axe hypothalamo-hypophyso-surrénalien (HPS), encore nommé « horloge biologique interne » est essentiel et participe à la régulation du poids. Cette horloge est perturbée par l'insuffisance de sommeil, l'irrégularité des repas et le travail nocturne, mais aussi le temps passé sur les écrans, qui sont mis en cause dans le risque de surpoids(11). Il a été retrouvé qu'une restriction de sommeil conduite chez des adultes en bonne santé joue sur les hormones de l'appétit en augmentant la ghréline (hormone orexigène) et en diminuant la leptine (hormone de la satiété) (12).

Enfin le rôle du stress chronique notamment pendant l'enfance, en lien avec des expositions à des traumatismes précoces au cours de la vie, pourrait être un élément déterminant pour cet axe HPS. Sa dérégulation pourrait augmenter le risque de survenue d'une obésité.

I.1.4. Conséquences de l'obésité

Les conséquences de l'obésité sont maintenant bien connus tel que le diabète de type 2, les maladies respiratoires (syndrome d'apnée du sommeil, syndrome obésité-hypoventilation, asthme), l'hypertension artérielle, l'athérosclérose, la dyslipidémie, la stéatohépatite métabolique, la maladie rénale chronique. Pour une valeur d'IMC supérieure ou égale à 30 kg/m² comparée à un IMC <30kg/m², le risque de diabète de type 2 est multiplié par 10 chez la femme et 8 chez l'homme. Le gain de poids à l'âge adulte, l'adiposité abdominale, ainsi que la durée de l'obésité sont également des facteurs de risque de diabète de type 2 (9).

L'obésité est également associée à de nombreux cancers (seins, colo-rectal, rein, endomètre, foie, pancréas, œsophage...) (13,14). La mortalité liée à la surcharge pondérale augmente d'autant plus que l'obésité survient plus tôt dans la vie adulte (15).

L'étude épidémiologique française OFEO 2024, conduite chez des patients en situation d'obésité, objective la prévalence de complications cardio-métaboliques : 36% des patients sont traités ou ont été traités pour une HTA, 23% pour une hypercholestérolémie, 17% pour un diabète et 7% pour un cancer.

En raison des complications somatiques décrites ci-dessus, l'obésité s'accompagne d'un risque péri-opératoire et anesthésique particulièrement élevé. La mortalité péri-opératoire est essentiellement due à des complications d'ordre thrombo-embolique et aux complications respiratoires (16).

Enfin, l'obésité est également la source de conséquences psychosociales importantes notamment en raison de la forte stigmatisation et discrimination dont sont victimes les personnes en surcharge pondérale (15). Ces pressions sociales peuvent également participer au développement de troubles psychologiques tels que l'anxiété sociale, une perte d'estime de soi, du stress, des troubles du comportement alimentaire, de la dépression ainsi que des troubles de l'image corporelle (17,18).

I.2. Obésité et traumatismes dans l'enfance

Ces dernières années, les facteurs de risque psychosociaux pour divers problèmes de santé, ont suscité un intérêt croissant, en particulier : le stress (18), les traumatismes (20) et les expériences négatives vécues pendant l'enfance avant 16 ans (21,22), qui peuvent tous devenir "biologiquement ancrés"(23) .

Les expériences traumatiques dans l'enfance (en anglais : *Adverse Childhood Experience* (ACE)) sont des facteurs de stress intenses ou des événements traumatisants vécus par les enfants ou dont ils ont été témoins. Ils peuvent être définis et caractérisés comme des maltraitances infantiles récurrentes (violences physiques, psychologiques et sexuelles, négligence), des dysfonctionnements familiaux (violence entre les parents ou les personnes qui s'occupent de l'enfant, séparation des parents, incarcération ou toxicomanie d'un membre du ménage, maladie mentale, tentative de suicide ou suicide complet d'un membre de la famille, perte d'un parent avant l'âge de 16 ans) et des violences communautaires qui privent l'enfant d'un sentiment de stabilité, de sécurité et d'épanouissement (24) laissant des séquelles psychologiques et physiologiques qui se prolongent jusqu'à l'âge adulte (25).

Données épidémiologiques :

En 2022, l'OMS estimait que près de 3 enfants sur 4 – soit 300 millions d'enfants – âgés de 2 à 4 ans subissent régulièrement des châtimts corporels et/ou des violences psychologiques de la part de leurs parents et des personnes qui s'occupent d'eux. Une femme sur 5 et un homme sur 13 disent avoir subi des violences sexuelles dans leur enfance (entre 0 et 17 ans). L'OMS, en collaboration avec l'UNICEF, a demandé que la maltraitance soit reconnue comme un problème de santé publique à l'échelle mondiale(26).

En France, le plan de lutte contre les violences faites aux enfants (2023-2027) rapporte quelques chiffres clefs (27):

- 24 % des Français de plus de 18 ans estiment avoir été victimes de maltraitances graves dans leur enfance (sur un échantillon de 1 000 Français).
- En 2021, une étude de l'INSERM-CIASE a estimé que 3,9 millions de femmes (14,5%) et 1,5 million d'hommes (6,4%) ont été confrontés à des violences sexuelles avant l'âge de 18 ans, ce qui représente au total 5,4 millions de personnes (28).
- De plus, chaque année 160 000 enfants sont victimes de violences sexuelles, dont 77 % au sein de la famille (estimation CIIVISE) (29).

Dès lors, les enfants maltraités, devenus adultes, sont davantage exposés à divers problèmes comportementaux, physiques ou psychiques, à l'âge adulte, tels que (30–32):

- Des troubles dépressifs et anxieux
- Douleurs chroniques, diabète de type 2, hypertension artérielle et pathologies cardiovasculaires.
- De moins bons résultats scolaires, difficultés à l'accès à un emploi, criminalité.
- Comportements sexuels à risque, risque augmenté de maladies sexuelles transmissibles et de grossesses non désirées, prostitution.
- Risque d'addiction accrue à l'alcool, aux drogues et au tabagisme.
- Risque de développement d'un trouble de la personnalité;
- Enfin un risque de décès par tentative de suicide augmenté, et d'automutilation

Cette situation psychique serait également associée au développement d'une obésité à l'âge adulte.

En effet, plusieurs revues systématiques et méta-analyses objectivent cette association :

- *Danese and al. 2014*, retrouvait une association significative avec un OR estimé à 1,36(IC95% : 1,26-1,47) (33).
- *Hughes and al. 2017, Lancet public Health* retrouvait une association mais plutôt faible entre les traumatismes de l'enfance (ACE) et l'obésité avec une forte hétérogénéité OR = 1.39 (1.13-1.71), HR =75.1% (39.6-86.0), avec des OR qui étaient plus élevés dans les études rapportant des IMC plus élevés (34).
- *Wiss and al, 2020* dans leur méta-analyse d'études observationnelles (n=118 691) établissaient un lien entre les ACE et l'obésité à l'âge adulte avec un OR à 1,46 (1,28, 1,64) avec une hétérogénéité modérée (I²=70,8 %) (22). De plus, cette revue systématique suggère que les perturbations sociales, les changements de comportement en matière de santé et la réaction au stress chronique sont les explications les plus fréquemment mentionnées pour expliquer cette association.

En raison de l'augmentation de la prévalence et de la gravité de l'obésité et du nombre limité de traitements efficaces, il est essentiel de faire progresser les connaissances actuelles en matière de prévention de l'obésité en identifiant les facteurs de risque potentiellement modifiables, **tels que les évènements de vie adverses et ses sous-types, afin de mettre au point des cibles de prévention et des possibilités d'intervention nouvelles et spécifiques.**

Moyens d'évaluation des ACE par questionnaires :

Afin d'étudier l'impact des expériences traumatiques dans l'enfance sur le risque, le maintien et le développement de nombreuses maladies, des scores et questionnaires ont été développés tels que : **le Childhood Trauma Questionnaire (CTQ)** , ou le **Posttraumatic Stress Disorder ; Checklist for DSM-5 (PCL-5)** afin d'évaluer un éventuel **syndrome de stress post-traumatique (SSPT)**.

- **Le Childhood Trauma Questionnaire (CTQ ; Bernstein et al., 1994)(35)** est un questionnaire rétrospectif d'auto-évaluation qui a été mis au point pour fournir une évaluation brève, fiable et valide d'un large éventail d'expériences traumatiques vécues pendant l'enfance. Plus précisément, il évalue les expériences d'abus et de négligence dans l'enfance, y compris les abus physiques, émotionnels et sexuels et la négligence physique et émotionnelle, ainsi que les aspects liés à l'environnement de l'éducation des enfants. Le CTQ est destiné aux adolescents et aux adultes. Il contient 70 questions réparties en quatre facteurs : violence physique et émotionnelle, négligence émotionnelle, abus sexuel et négligence physique. Les réponses sont quantifiées sur une échelle de type Likert en 5 points selon la fréquence à laquelle les expériences se sont produites, avec 1 = "jamais vrai" et 5 = "très souvent vrai". L'administration de ce questionnaire prend 10 à 15 minutes. Ce questionnaire a été validé en version française par Paquette et al en 2004 (36). **Ce questionnaire a été retenu pour l'étude**

afin d'évaluer la présence ou non de traumatisme dans l'enfance chez nos patientes. (Annexe 3.1).

- **La Posttraumatic Stress Disorder Checklist for DSM-5 (PCL-5)** est un questionnaire d'auto-évaluation comprenant 20 items permettant d'évaluer la fréquence et la gravité des 20 symptômes d'un SSPT du DSM-5. Pour chaque item, un score de 2 ou plus (fourchette : 0 à 4) est considéré comme cliniquement pertinent. Le syndrome de stress post-traumatique se caractérise par des symptômes de réapparition de l'événement traumatique (flashbacks), une irritabilité accrue, des difficultés de concentration et une vigilance accrue à l'égard des stimuli qui rappellent l'événement traumatique. Les symptômes peuvent apparaître tôt ou quelques semaines après le traumatisme, mais dans certains cas, le temps de latence est considérablement plus long. A noter qu'il a été retrouvé une association significative entre un SSPT et un antécédent de maltraitance dans l'enfance. **Nous utiliserons ce questionnaire dans notre étude afin d'évaluer la présence d'un éventuel SSPT chez nos patientes incluses.** La version française a été validée par Ashbaugh and al. en 2016(37). **(Annexe 3.3).**

I.3. Stress et dérégulation de l'axe corticotrope

I.3.1. Physiologie du stress

Le stress a été défini par Evangelia Charmandari, Constantine Tsigos et George P. Chrousos: « *comme un état de menace ou de perception de menace pour l'homéostasie* »(38). Il s'agit d'un phénomène complexe qui peut être défini comme une réponse physiologique et comportementale à des stimuli perçus comme menaçants ou stressants. C'est un mécanisme majeur permettant l'adaptation d'un individu à son environnement et à ses changements lorsque la stimulation est brève et que l'organisme revient rapidement à son état basal une fois la menace écartée. Au contraire, le stress chronique, par son caractère prolongé peut être responsable d'une dérégulation de plusieurs systèmes. On voit ici l'importance d'une réponse brève, régulée, survenant au bon moment et dans un contexte approprié

La réponse physiologique au stress a initialement été étudiée par Hans Selye en 1961 et la description faite par cet auteur continue encore aujourd'hui à servir de modèle à la formalisation des différentes étapes qui la constituent (39).

Ces étapes sont connues sous le nom de « *syndrome général d'adaptation* » et comprend trois phases successives : la phase d'alarme, la phase de résistance et la phase d'épuisement. Au cours de ces phases, la réponse au stress fait intervenir deux grands axes anatomo-fonctionnels : le système hypothalamo-sympathico-adrénergique d'action rapide et brève et le **système hypothalamo-hypophyso-corticosurrénalien (HPS)** d'action plus lente et prolongée.

Ces étapes ont été reprises et analysées en 2012 par Jean Pierre Fresco (40).

- **La phase d'alarme** correspond au stress aigu et prépare à agir ; elle fait intervenir le système adrénérergique et noradrénérergique par le biais du système nerveux végétatif sympathique et des médullosurrénales. Les effets comprennent, par exemple,

l'élévation de la pression artérielle et du débit cardiaque ou encore l'élévation de la fréquence respiratoire.

- **La phase de résistance** correspond à un stress chronique et prépare à endurer, elle est liée à l'activation de l'axe hypothalamo-hypophysaire qui permet la sécrétion de glucocorticoïdes par les glandes corticosurrénales. Lors de cette phase, le système nerveux autonome et la réponse de l'axe HPS affectent également les facteurs hémostatiques, augmentant l'activation des plaquettes, les niveaux de fibrinogène, la viscosité et les facteurs de coagulation.
- Et enfin, **la phase d'épuisement** qui correspond au débordement des capacités d'adaptation de l'organisme. Elle survient si le stress est trop prolongé et/ou trop répété et se traduit par un épuisement des capacités énergétiques de l'organisme ainsi qu'une **élévation chronique du taux de cortisol avec une perte progressive du rétrocontrôle sur la commande hypothalamo-hypophysaire**. La somme des efforts physiologiques déployés pour compenser les perturbations causées par un facteur de stress est définie comme « la charge allostatique » (McEwen, 1998)(41). Le concept de charge allostatique renvoie à l'idée d'une usure biologique globale découlant de l'adaptation à l'environnement via les systèmes de réponse au stress.

Ainsi la réaction du stress est une réponse adaptative, dynamique et qui est à la fois biologique et comportementale, passant par la mise en jeu de l'axe hypothalamo-hypophyso-corticosurrénalien aussi appelé axe corticotrope.

Représentation schématique de la réponse physiologique à un stress aigu et chronique avec activation du système hypothalamo-sympathico-adrénergique et de l'axe HPS disponible en **Annexe 5**.

1.3.2. L'axe hypothalamo-hypophyso-corticosurrénalien (HPS) : axe corticotrope et stress

1.3.2.1. Rappel anatomique

L'axe corticotrope est composé du système limbique, de l'hypothalamus, l'hypophyse et les glandes surrénales (42,43).

Le système limbique est constitué de la région septale, du fornix, de l'hippocampe, du complexe amygdalien et des cortex insulaire et fronto-orbitaire postérieur. Il contrôle le comportement, les émotions, la motivation. Il intervient également dans la régulation de conditions internes de l'organisme telles que la température corporelle, la sensation de faim et de soif, l'équilibre osmotique. C'est une zone de perception des stimuli externes qui joue un rôle dans le déclenchement des réactions adaptatives en stimulant l'hypothalamus auquel il est relié.

L'hypothalamus est une région du cerveau qui assure le lien entre le système nerveux et le système hormonal au travers de leurs afférences. Il est régulé par le système limbique et joue un rôle primordial dans les fonctions végétatives et endocriniennes de l'organisme. Il intervient également dans le maintien de l'homéostasie hormonale et dans les réponses adaptatives du système endocrinien face aux situations de stress.

L'hypophyse est une glande endocrinienne située à la base du crâne dans une loge appelée "selle turcique", en rapport anatomique direct avec le chiasma optique. Elle est constituée de deux organes distincts : l'adénohypophyse et la neuro-hypophyse.

1.3.2.2. Activité de l'axe HPS en réponse au stress

Lors d'un stress émotionnel ou physique, l'hypothalamus reçoit des stimulations directes du système limbique ainsi que des stimulations noradrénergiques. En réponse à ces stimulations, les cellules paraventriculaires de l'hypothalamus libèrent des peptides hypothalamiques hypophysiotropes : la corticolibérine (CRH ou Corticotropin-Releasing Hormone) et l'arginine vasopressine (AVP) qui active l'adénohypophyse (**figure 4**).

Le CRH y stimule la synthèse de l'hormone adénocorticotrope (ACTH) par l'ante-hypophyse et sa libération dans la circulation sanguine. L'AVP est lui un peptide co-libéré avec la CRH qui potentialise l'action de cette dernière sur la libération d'ACTH.

À son tour, l'ACTH agit sur les récepteurs de la corticosurrénale pour stimuler la synthèse et la libération du **cortisol nommé aussi « hormone du stress »**. Le cortisol est une hormone stéroïde synthétisée à partir du cholestérol dans la zone fasciculée du cortex surrénalien, il circule dans le sang à la fois sous forme liée aux protéines (inactive) et sous forme libre (active). Lorsqu'il atteint une cellule cible, le cortisol libre se diffuse à travers la membrane cellulaire pour se lier au récepteur cytoplasmique des glucocorticoïdes (GR). Ce complexe ligand-récepteur se déplace vers le noyau où il se lie aux éléments de réponse aux glucocorticoïdes pour affecter la transcription des gènes cibles.

La mise en route de cet axe est corrélé à l'activation de mécanismes cognitivo-affectifs permettant de contrôler la situation stressante.

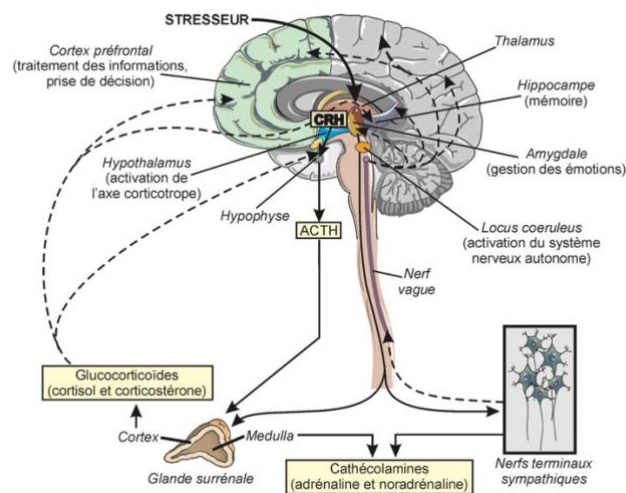


Figure 4 : Réponses biologiques à un stress aigu avec l'activation de l'axe corticotrope.

Source : Marie-Pierre Moisan, Michel Le Moal. *Le stress dans tous ses états. Médecine/sciences, 2012, 28 (6-7), pp.612-617.*

La demi-vie du cortisol est de 60 à 90 minutes, celui-ci est catabolisé en **cortisone**, métabolite inactif, par l'intermédiaire de l'enzyme 11 β -hydroxystéroïde déshydrogénase de type 2 (11 β -HSD2) dans les reins ainsi que les glandes salivaires.

Mais la cortisone peut également être de nouveau convertie en cortisol actif par la 11 β -hydroxystéroïde déshydrogénase de type 1 (11 β -HSD1) dans le foie, le tissu adipeux ainsi que le système nerveux central.

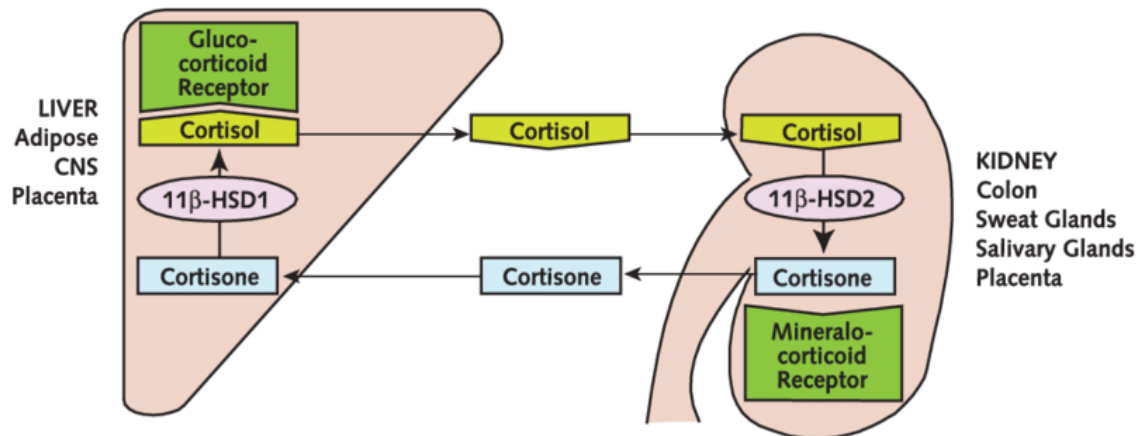


Figure 5 : Schéma représentant la conversion du cortisol en cortisone et inversement.

Source : Raff, Hershel, and James W. Findling. "A physiologic approach to diagnosis of the Cushing syndrome." *Annals of Internal Medicine* 138.12 (2003).

Selon la nature, l'intensité et la durée de l'agent stressant, d'autres facteurs comme l'angiotensine II ou les cytokines peuvent potentialiser l'activité et la réaction de l'axe corticotrope (44).

Après un stress ponctuel, le bon fonctionnement de l'axe corticotrope a pour caractéristique essentielle d'être régulé par rétroaction négative permettant un retour à la normale du taux de cortisol.

1.3.2.3. Le rétrocontrôle négatif

Les glucocorticoïdes sont capables de réguler leur propre sécrétion en exerçant un rétrocontrôle négatif sur chaque structure composant l'axe HPS. Ce rétrocontrôle négatif a pour but de limiter la production de l'hormone dans le sang et ainsi de limiter la durée d'exposition des tissus cibles au cortisol, délétère à long terme pour l'organisme.

Ainsi, il existe 3 types de rétrocontrôles (45):

- Un rétrocontrôle dit **rapide** (de quelques secondes à quelques minutes après un stress) médié par une action membranaire directe des glucocorticoïdes sur les cellules surrénales concernées.
- Un rétrocontrôle **intermédiaire** (de quelques minutes à quelques heures) qui diminue la sécrétion de CRF.
- Et enfin un rétrocontrôle **lent** (en quelques jours) qui par une action génomique, entraîne une diminution de la synthèse d'ACTH et du CRF.

Ce rétrocontrôle secondaire à un stress aigu a un rôle protecteur des structures cérébrales en permettant un retour à des concentrations normales de cortisol. Des mécanismes complexes faisant intervenir les récepteurs des glucocorticoïdes mais également des minéralocorticoïdes sont impliqués (43,46).

En effet, les taux élevés de glucocorticoïdes favorisent une neurotoxicité (47,48). Celle-ci se traduit par des changements morphologiques de certaines régions du cerveau qui modifient

les connectivités synaptiques et donc le bon fonctionnement cérébral, parallèlement, il existe un ralentissement de la neurogenèse au niveau hippocampique. Ces changements morphologiques au niveau cérébral sont associés à une altération de l'attention, de la mémoire et de la flexibilité comportementale.

De plus, la régulation physiologique de l'axe corticotrope suit un rythme particulier : le cortisol est sécrété de manière pulsatile selon un rythme circadien. La compréhension de ce rythme est essentielle à l'interprétation des résultats biologiques menées en pratique clinique mais également pour la recherche neuroendocrinologique.

Notons que l'intensité du rétrocontrôle négatif exercé par les glucocorticoïdes est accrue au moment de la phase active du cycle circadien et est également plus élevée en situation de stress aigu qu'en situation de stress chronique (49,50).

1.3.2.4. Rythme circadien

L'activité basale de l'axe HPS présente chez l'homme une rythmicité liée à l'alternance jour-nuit appelée cycle nyctéméral ou rythme circadien dont la période est d'à peu près 24h(51) (**figure 6**). Le CRH est donc sécrété de façon pulsatile dans le système porte hypophysaire et les pics de sécrétion sont atteints le matin au réveil, ce qui entraîne par la suite une augmentation de sécrétion d'ACTH et du cortisol. Mais cette variation circadienne n'est pas constituée d'une variation régulière des taux d'hormones. Elle est, en fait, caractérisée par un modèle ultradien rapide et pulsatile de sécrétion d'hormones, avec une périodicité d'environ une heure. Ce processus dynamique permettrait de mettre en place rapidement les processus d'adaptation au stress c'est-à-dire une régulation fine des processus d'homéostasie et d'allostasie.

Ainsi, la réaction d'éveil au cortisol, l'un des aspects liés à la régulation circadienne du cortisol, présente un intérêt particulier pour la recherche psycho-neuroendocrinologique.

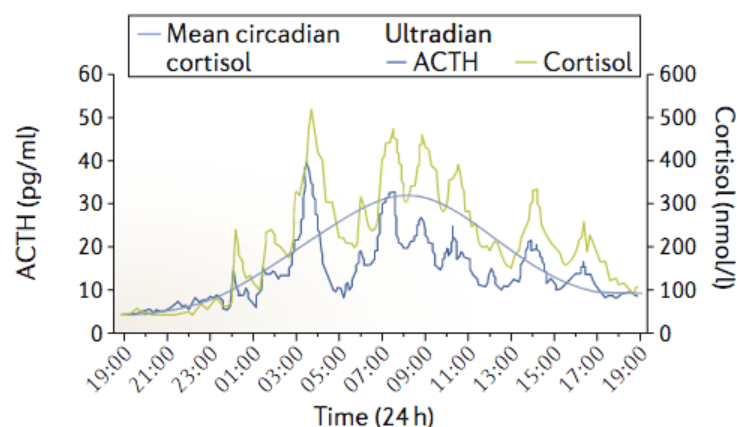


Figure 6 : Rythme de sécrétion basale de cortisol chez un homme caractérisé à la fois par un rythme circadien (ligne bleue) et un rythme ultradien d'environ une heure (rythme de sécrétion de l'ACTH : pics bleus ; rythme de sécrétion du cortisol : pics verts).

Source: Russell, G., Lightman, S. *The human stress response. Nat Rev Endocrinol* **15**, 525–534 (2019)(26)

1.3.2.5. La réaction d'éveil au cortisol : « Cortisol awakening response » :

Dans des conditions normales, la production de cortisol la plus élevée se produit dans la seconde moitié de la nuit, avec des niveaux de cortisol maximaux dans les premières heures de la matinée pour un sujet en rythme veille/sommeil de type diurne/nocturne. Par la suite, les niveaux de cortisol diminuent régulièrement tout au long de la journée, les niveaux les plus bas étant enregistrés au cours de la première moitié de la nuit (Tsigos et Chrousos, 2002) au moment de l'endormissement (42). En plus de ce cycle diurne bien décrit, on observe une forte augmentation du taux de cortisol dans les 20 à 30 minutes qui suivent le réveil du matin.

Ce phénomène est appelé la **réaction d'éveil au cortisol (« Cortisol Awakening response », CAR)** c'est-à-dire l'augmentation rapide du taux de cortisol au cours des 30 à 45 premières minutes suivant le réveil matinal, il a été décrit pour la première fois au milieu des années 1990 (Pruessner et al., 1997)(52). La CAR semble être un phénomène distinct, qui se superpose au rythme circadien du cortisol, car elle ajoute un effet incrémentiel significatif à la tendance linéaire de l'augmentation des concentrations de cortisol présente dans les premières heures de la matinée (53). L'évaluation de CAR est donc considérée comme une mesure fiable de la réactivité de l'axe HPS (54) et a fait l'objet d'études approfondies au cours des deux dernières décennies, non seulement dans des populations saines, mais aussi en relation avec de nombreux troubles, notamment les maladies cardiovasculaires et psychiatriques.

1.3.3. La mesure du stress par le dosage en cortisol dans différentes matrices.

La principale difficulté des études portant sur l'effet du stress chronique et le développement de l'obésité, et/ou de ses complications, réside dans le choix de la méthode d'évaluation du niveau de stress psychosocial. Le stress peut être évalué à l'aide de méthodes subjectives (auto-questionnaires (exemple : Perceived Stress Scale, PSS) (55) ou d'entretiens structurés qui restent les méthodes les plus couramment utilisées.

Comme vu précédemment, étant donné qu'une réponse au stress psychosocial entraîne l'activation de l'axe hypothalamo-hypophysé-surrénalien, **le dosage du cortisol, est fréquemment utilisé comme biomarqueur du stress psychologique.**

Malheureusement, les scientifiques qui cherchent à mesurer les niveaux de cortisol à long terme se sont heurtés à des difficultés méthodologiques : les stratégies traditionnelles d'évaluation du cortisol dans le plasma, la salive ou l'urine reflètent soit les concentrations d'hormones circulant de manière aiguë (plasma ou salive), soit leur intégration sur de courtes périodes d'échantillonnage, généralement 12 ou 24 heures (urine) (56). De plus la sécrétion de cortisol présente une importante variabilité intra et interindividuelle due à la rythmicité ultradienne et circadienne (57) comme à la réactivité en réponse à un stress aigu, tel que l'exercice intense (58), l'hypoxémie (56) ou les menaces psychosociales aiguës (59).

Contrairement au cortisol sérique, le cortisol salivaire reflète le cortisol libre (non lié). Il est recueilli par une méthode moins invasive ; c'est un outil robuste du fait de son caractère biologiquement stable. Cependant, les concentrations de cortisol salivaire fluctuent toujours de manière significative au cours de la journée (60). Ainsi afin d'avoir un reflet de l'exposition sur un temps donné, **le dosage du Cortisol salivaire au réveil puis à T30 minutes permet d'évaluer le Cortisol Awakening response. En effet comme vu précédemment, il est**

maintenant bien établi que le CAR constitue un indicateur majeur de la réactivité de l'axe corticotrope.

D'après *Clow et al* (61), chez les adultes en bonne santé, les concentrations de cortisol libre dans la salive augmentent de 50 à 160 % au cours des 30 premières minutes suivant immédiatement l'éveil (augmentation moyenne approximative de 9 nmol/l, fourchette de 4 à 15 nmol/l, estimée équivalente à environ trois épisodes de sécrétion). **Il a défini un CAR typique par une augmentation d'au moins 2,5 nmol/l du cortisol au cours des 30 premières minutes suivant le réveil (figure 7)** . Ceci indique que l'axe répond normalement.

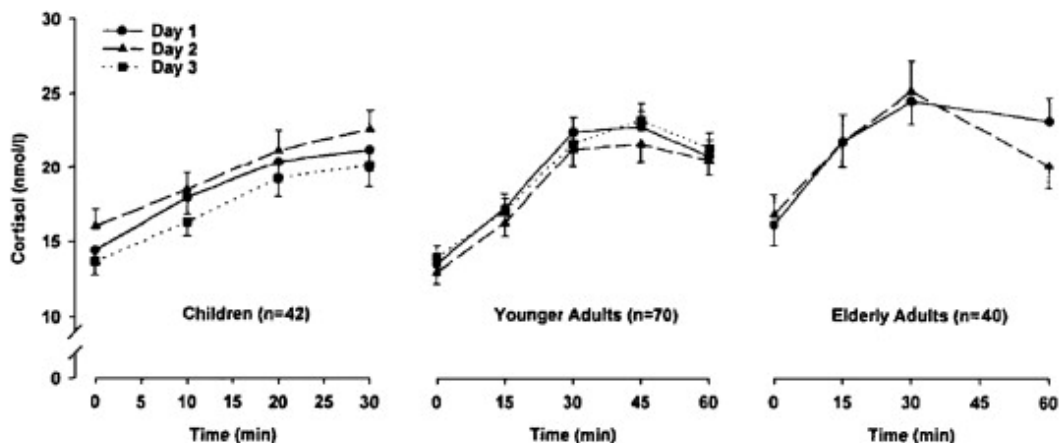


Figure 7 : Niveaux moyens de cortisol (\pm écarts-types) après le réveil du matin dans trois études indépendantes. Sujets étudiés : enfants âgés de 7 à 14 ans , adolescents âgés de 19 à 37 ans, adultes âgés de 59 à 82 ans.

Source : Pruessner et al. "Free cortisol levels after awakening: a reliable biological marker for the assessment of adrenocortical activity." (1997)

Le CAR est soumis à un contrôle régulateur différent du cortisol libéré pendant le reste de la journée. En effet les études montrent que le CAR n'est pas lié aux niveaux de cortisol pendant le reste de la journée (62,63), et a contrario il est sensible à l'exposition à la lumière alors que la sécrétion diurne ultérieure de cortisol ne l'est pas. Ainsi il a été mis en évidence qu'une voie extra-hypophysaire médiée par le système nerveux central était impliquée dans la régulation du CAR, avec une probabilité faible qu'elle affecte la sécrétion de cortisol pendant le reste de la journée (Clow et al., 2010)(64).

Par ailleurs, des auteurs ont également révélé de manière cohérente que le CAR n'était pas lié à la réactivité du cortisol au stress psychologique induit expérimentalement (54,65). Cette découverte a des implications importantes pour l'interprétation clinique des données du CAR, **c'est-à-dire qu'il est distinct de la réactivité du cortisol au stress psychologique aigu.**

Enfin, il est intéressant de noter que le CAR s'est avéré étroitement lié à l'augmentation du cortisol à la suite d'une provocation par l'ACTH, ce qui suggère que son expression peut être influencée par la capacité maximale du cortex surrénalien à produire du cortisol (54). Dans l'ensemble, ces données soulignent la nature distincte du CAR et suggèrent que son évaluation fournit des informations supplémentaires qui peuvent ne pas être obtenues à partir d'autres mesures du cortisol.

Cortisol Awakening response et stress chronique :

Ce marqueur a été décrit comme associé aux événements adverses de la vie ainsi que la dépression. Il a été démontré que les personnes soumises à un stress chronique peuvent présenter soit une **réponse éteinte du cortisol à un facteur de stress tel que des traumatismes dans l'enfance**, soit une **élévation prolongée avec peu ou pas de retour à la ligne de base (Gunnar and al. 2009)**.

L'étude de *Li and al. 2015* (66) a comparé des patients ayant présenté des antécédents de maltraitance dans l'enfance à ceux n'en ayant pas eu à l'aide du score CTQ. Ils ont pu observer que les sujets ayant des antécédents de maltraitance dans l'enfance présentaient une masse de graisse viscérale plus importante ($1\ 136 \pm 160$ vs. 836 ± 116 g, $P < 0,05$) que ceux n'en ayant pas eu. De plus, les patients ayant subi des traumatismes dans l'enfance présentaient un CAR salivaire atténué (**figure 8**).

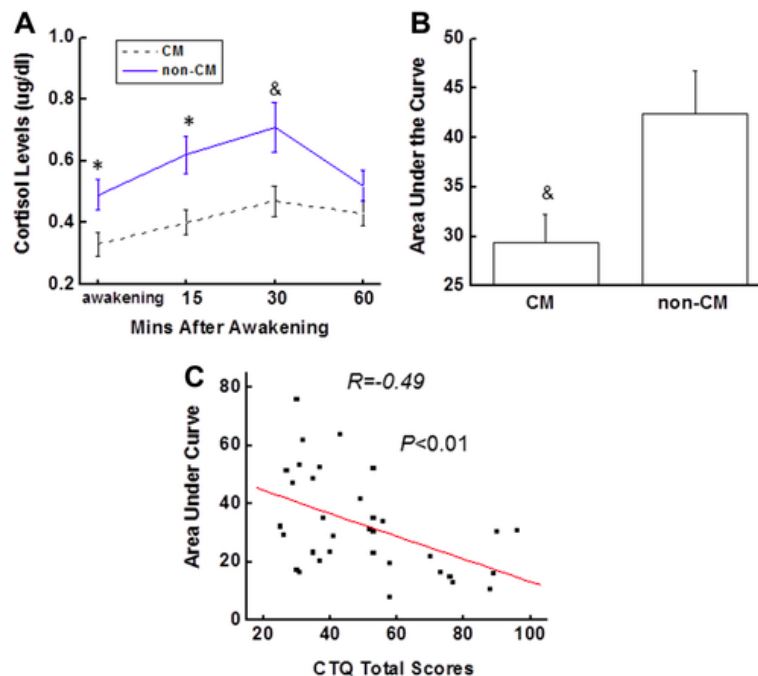


Figure 8 : Li, et al. "Childhood maltreatment increases the risk for visceral obesity." *Obesity* 23.8 (2015): 1625-1632.

(A) CAR à 0, 15, 30 et 60 minutes après le réveil dans le groupe CM (sujets ayant des antécédents de maltraitance dans l'enfance) et le groupe non-CM (sujets n'ayant pas d'antécédents de maltraitance dans l'enfance). (B) Comparaison de l'AUC entre le groupe CM et le groupe non CM. (C) Diagramme de dispersion indiquant la relation entre le score CTQ total et l'AUC du cortisol dans le groupe CM (coefficient de corrélation : $-0,49$, $P < 0,01$).

Les données sont présentées sous forme de moyenne \pm erreur standard. CTQ : questionnaire sur les traumatismes de l'enfance ; CM : maltraitance dans l'enfance.

Par conséquent, afin d'évaluer l'hypothèse d'une dérégulation de l'axe corticotrope chez des patientes ayant subis des traumatismes dans l'enfance, nous utiliserons dans cette étude le dosage de cortisol salivaire au réveil (T0) puis à T30 min afin de mesurer leur Cortisol Awakening Response.

Par ailleurs, comme vu précédemment le tissu parotidien héberge une activité 11 β -hydroxystéroïde déshydrogénase de type 2 (11 β -HSD2) qui converti le cortisol salivaire en cortisone (Blair et al. 2017)(67). La concentration de cortisol salivaire est donc déterminée à la fois par le cortisol libre sérique et par l'oxydation de ce dernier par la 11 β -HSD2 en cortisone. Par conséquent, dans la salive, la concentration de cortisone est 2 à 6 fois plus élevée que celle du cortisol (Bae et al., 2016)(68). Récemment, la cortisone salivaire s'est avérée être un meilleur marqueur de substitution du cortisol libre sérique, que le cortisol salivaire, en particulier lorsque les niveaux de cortisol sérique sont faibles (67,69). L'étude de Bae et al. 2019 a pu identifier la cortisone salivaire comme un marqueur de stress prometteur qui a montré un pouvoir discriminant élevé et des associations significatives avec d'autres mesures de stress (70).

Ainsi comme l'ont suggéré **Bae et al.** (70) dans leur étude (2019) nous réaliserons dans notre présente étude la réactivité à l'éveil en réalisant le dosage de cortisone salivaire en 2 points temporels : **au réveil puis à T30 minutes, que nous nommerons Cortisone Awakening Response (CnAR).**

De plus, le dosage du cortisol urinaire est classiquement utilisé en pratique clinique pour analyser la réactivité de l'axe HPS. Dans l'étude présente, le dosage du cortisol libre urinaire et de ces métabolites (cortisone, Tétrahydrocortisol (THF), Allo-THF, Tétrahydrocortisone (THE), α -cortol, β -cortol, α -cortolone, β -cortolone) sur échantillon seront également conduits, afin de permettre une analyse de la synthèse et une estimation des enzymes impliquées dans la métabolisation du cortisol.

1.3.4. Physiopathologie du stress dans l'obésité : rôle de l'exposition chronique au cortisol.

Bien que le stress soit une réponse normale et adaptative à des situations stressantes, une exposition chronique au stress peut avoir des effets néfastes sur la santé. Le mécanisme le plus évident semble être l'activation répétée de l'axe HPS. Ceci peut générer un excès de cortisol en lien avec des réponses moins adaptées du rétrocontrôle, en raison de stress répétés pouvant entraîner **une exposition prolongée et répétée au cortisol. On parle ici de dérégulation acquise de l'axe corticotrope.** Cet état favorise le développement d'une obésité abdominale et ses complications cardiovasculaires, métaboliques et immunitaires (42,71). Des études ont aussi montré qu'une augmentation, même modérée mais prolongée, de la sécrétion de cortisol, s'accompagnait d'un accroissement des réserves adipeuses, particulièrement au niveau viscéral, susceptibles de modifier le métabolisme glucido-lipidique et le système cardiovasculaire (72,73).

Ainsi le cortisol exerce des actions multiples :

- Au niveau hypothalamique, il stimule la biosynthèse et l'action du neuropeptide Y (NPY) qui est un puissant facteur orexigène, et inhibe la biosynthèse de la CRH dont l'action est anorexigène(74). Il induit une résistance aux effets de la leptine sur la prise alimentaire et la dépense énergétique(75).
- Au niveau du muscle et du foie, il contribue à l'insulinorésistance en induisant un hyperinsulinisme, qui favorise la liposynthèse et ainsi le développement d'une adiposité viscérale (73).

- Dans le tissu adipeux, le cortisol stimule l'activité de plusieurs enzymes: la lipoprotéine lipase (LPL) qui favorise le stockage des triglycérides, et la lipase hormonosensible (LHS) qui augmente la lipolyse, avec pour conséquence une libération accrue d'acides gras libres, favorisant l'insulinorésistance et la néoglucogenèse hépatique (76).
- Le cortisol augmente aussi l'expression d'un grand nombre de facteurs synthétisés et sécrétés par le tissu adipeux, comme le TNF- α (Tumor Necrosis Factor α) qui participe au phénomène d'insulinorésistance (77), ou le PAI-1 (Plasminogen Activator Inhibitor-1) qui est impliqué dans le développement de lésions athéromateuses (78).

La figure 9 reprend les mécanismes impliqués dans l'hyperactivité de l'axe corticotrope qui peuvent être isolés ou associés entre eux chez un même individu.

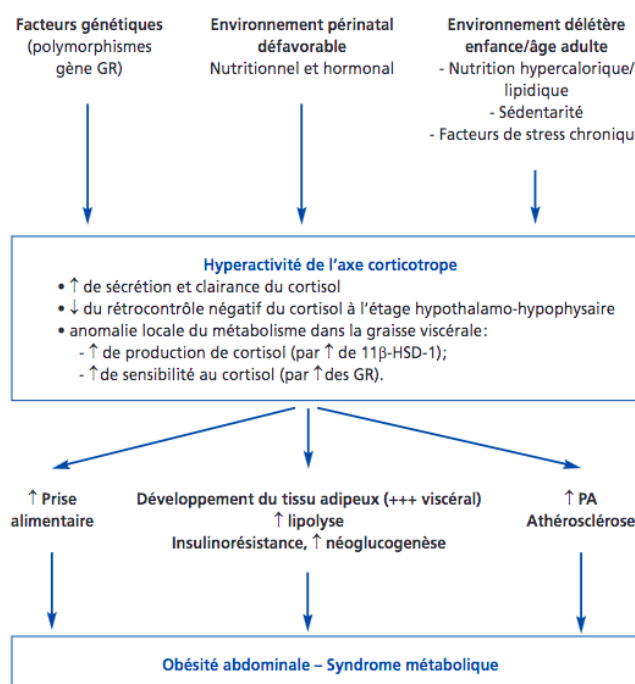


Figure 9 : Hyperactivité de l'axe corticotrope dans l'obésité abdominale: mécanismes impliqués et conséquences

Source : *Axe corticotrope et stress chronique dans l'obésité abdominale et le syndrome métabolique, Boullu-Ciocca and al. 2005.*

I.3.5. Rôle du stress dans les troubles du comportement alimentaire

Le lien classiquement le plus évident, entre stress et poids, passe par une modification du comportement alimentaire. L'effet du stress sur la prise alimentaire est variable selon le type de stress et selon les sujets, induisant tantôt une réduction tantôt un accroissement de la prise alimentaire (79). Effectivement, un stress aigu a tendance à diminuer l'appétit alors qu'un stress chronique peut induire l'inverse, particulièrement pour des aliments à haute palatabilité, à la fois riches en sucres rapides et en lipides. De l'autre côté de la balance énergétique, un stress chronique est également connu pour réduire l'activité physique et favoriser la sédentarité (80).

L'analyse systématique du comportement alimentaire est devenu aujourd'hui un point essentiel de l'évaluation initiale dans la prise en charge des patients en situation d'obésité (Recommandations de Bonnes Pratiques HAS 2023) (81).

Nous pouvons ainsi identifier plusieurs types de trouble du comportement alimentaire (liste non exclusive) :

- **L'alimentation émotionnelle (82)**: définie comme le fait de moduler la consommation alimentaire en réponse à un ressenti émotionnel plutôt qu'à celui de la faim ou de la satiété (confort eating). Elle peut être qualifiée de mécanisme adaptatif pathologique au stress chronique et donc un facteur contribuant à la prise de poids. Le lien entre l'alimentation émotionnelle et le stress semble être expliqué par le cortisol. En effet, lors d'un stimulus (agent stressant), le cortisol s'élève de manière réactionnelle comme discuté ci-dessus. Parmi les personnes obèses ayant une forte réactivité du cortisol à un stress donné, il est observé une grande intensité d'alimentation émotionnelle. Ces sujets ont également été identifiés comme ayant des difficultés à réguler leurs émotions, avec des réponses stéréotypées dirigées fréquemment sur la prise de nourriture (83).
- **La restriction cognitive (84)** se définit par une tentative volontaire, réussie ou non, de réduire les apports alimentaires (avec fréquemment exclusion des aliments « plaisir ») dans le but de contrôler son poids. La limitation volontaire des apports est alors contrôlée par des facteurs externes (injonctions des médias, croyances) et non par les facteurs internes (signaux de faim et de rassasiement). La restriction cognitive tend à favoriser le maintien d'une alimentation non intuitive et l'impulsivité alimentaire.
- **L'hyperphagie boulimique (HB)** : la HB ou binge eating disorder (BED) se manifeste par des épisodes d'ingestion de grande quantité de nourriture sur une courte période de temps et de manière compulsive, sans recours à des moyens de purge tels que les vomissements provoqués. En France, l'hyperphagie boulimique toucherait 0,7 % des femmes en population générale et 9 à 15 % des femmes consultant pour surpoids(85). Le stress est reconnu comme un facteur aggravant la HB. En effet, les accès hyperphagiques surviennent fréquemment en réponse au stress ou à des états émotionnels négatifs.

Plusieurs questionnaires sont utilisés pour le dépistage des troubles du comportement alimentaire dont le **SCOFF-F** et le **DEBQ** :

- **Le questionnaire SCOFF-F pour « Sick, Control, One Stone, Fat, Food »**, est un outil fiable et simple pour le dépistage des troubles syndromiques du comportement alimentaire (anorexie mentale, boulimie, HB)(81). Ce questionnaire est utilisé en pratique courante dans notre service.
- **Le Dutch Eating Behavior Questionnaire (DEBQ)** est un questionnaire d'auto-évaluation de 33 items développé par Van Strien et al. (1986) (87) qui permet d'évaluer trois comportements alimentaires distincts chez les adultes : l'alimentation émotionnelle, l'alimentation externe et l'alimentation restreinte. Les items du DEBQ vont de 1 (jamais) à 5 (très souvent), les scores les plus élevés indiquant une plus grande adhésion au comportement alimentaire. Ce questionnaire a été validé en français en 1996.

Dimension psycho-sociale et troubles du comportement alimentaire :

L'obésité est souvent associée à des atteintes du fonctionnement psychique passées ou présentes, pouvant avoir un impact sur la prise de poids, générant notamment des troubles du comportement alimentaire (88). En effet, plusieurs études ont montré que des personnes ayant vécu des traumatismes dans l'enfance étaient plus à risque de développer des troubles du comportement alimentaire (89,90). Pour exemple : la méta-analyse de Caslimi and al. 2016 a retrouvé une association significative entre la présence d'abus sexuel dans l'enfance et l'hyperphagie boulimie avec un OR= 2.31 (95% CI = 1.66-3.20, $p < .001$)(91).

De plus il est important de noter qu'un syndrome de stress post-traumatique (SSPT) est volontiers associé à un IMC plus élevé et à la survenue fréquentes de complications, notamment l'hypertension artérielle et le syndrome métabolique (92).

Ainsi comme le recommande la HAS, il est devenu essentiel d'identifier l'histoire des psycho-traumatismes des patients dans le cadre de la prise en charge de leur obésité(6).

I.4. Obésité et inflammation

L'obésité peut être considérée comme un état inflammatoire chronique de bas niveau. Par ce mécanisme, elle est associée au diabète de type 2, aux maladies cardiovasculaires et à un certain nombre de types de cancer, tels que le cancer du sein, de l'endomètre et colorectal (14,93). L'augmentation de masse grasse abdominale, classiquement en cause dans l'élévation des risques métaboliques et cardiovasculaires, est associée à une élévation modérée, mais chronique, des taux circulants de médiateurs inflammatoires. Il s'agit de marqueurs comme la protéine C réactive (CRP) (94), des cytokines (2), des interleukines, des molécules d'adhésion et du remodelage de la matrice extracellulaire, qui peuvent exercer des fonctions pro- ou anti-inflammatoires, ou encore prothrombotiques pour certaines (95).

Des études ont pu démontrer qu'une exposition chronique à des facteurs de stress psychosociaux entraîne une élévation durable de l'état inflammatoire (96). Cet état pro-inflammatoire est probablement due à la stimulation chronique ou répétée du système nerveux sympathique (97), ainsi qu'à la régulation négative progressive des principales voies anti-inflammatoires, telles que l'axe HPS (98) et le système nerveux parasympathique (99).

Par ailleurs, l'axe HPS est sensible à l'action complexe des cytokines, qu'elles soient produites dans le SNC ou acheminées par voie sanguine. Par exemple les cytokines : IL-1, IL-6, l'IFN γ et le TNF α ont une action activatrice sur cet axe (100,101). Afin de contre-réguler ces actions pro-inflammatoire, la libération par les surrénales de glucocorticoïdes inhibe la réponse inflammatoire et permet de contenir la réaction immunitaire. De fait, les glucocorticoïdes inhibent la fonction immunitaire des lymphocytes T ainsi que la production de cytokines et d'autres médiateurs de l'inflammation. De plus, ils suppriment la production d'interleukine-6 et d'interleukine-1 β en diminuant les taux de transcription des gènes de ces interleukines et la stabilité de leur ARN messenger (98). Ainsi, l'exposition chronique au stress est également associée à une altération de l'immunité acquise à médiation cellulaire par le biais de l'action des glucocorticoïdes sur les lymphocytes T (102).

Cet état pro-inflammatoire dans l'obésité entraîne des changements de nombreux marqueurs de l'inflammation comme par exemple : la Protéine C-réactive (CRP) et lymphocytes mais également certaines cytokines et les *Myeloïdes Derived Suppressor Cells* (MDSC, marqueurs d'immunosuppression) que nous étudierons dans cette présente étude.

I.4.1. La Protéine C-réactive

La protéine C-réactive est un marqueur sensible de l'inflammation systémique, synthétisée par le foie. La protéine C-réactive est un réactif de phase aiguë non spécifique qui est traditionnellement utilisé pour détecter une inflammation ou une infection.

En 2010, une méta-analyse de *l'Emerging Risk Factors Collaboration* a montré que chaque majoration de la CRP d'un écart-type était associée à une augmentation de 60 % du risque vasculaire (103). De plus, de nombreuses études transversales ont établi un lien entre l'obésité et la CRP (104). La méta-analyse de Choi et al, objectivait une forte corrélation positive entre l'IMC et la CRP, indépendamment des caractéristiques ethniques et du sexe (105), tant chez les adultes que chez les enfants (103).

Enfin, il a été retrouvé dans une méta-analyse que les personnes exposées à un traumatisme pendant l'enfance présentaient des niveaux périphériques de CRP à l'âge adulte significativement élevés (106).

Ainsi, nous souhaitons étudier le taux de CRP chez des patientes en situation d'obésité et observer s'il existe une différence selon la présence ou non de traumatismes dans l'enfance.

I.4.2. Les lymphocytes

Les lymphocytes sont des cellules du système immunitaire ayant un rôle central dans la défense de l'organisme contre des substances qu'elles considèrent comme étrangères. Il existe plusieurs types de lymphocyte, définis à la fois par leurs fonctions et leurs marqueurs membranaires. Ces différents types dérivent des mêmes précurseurs, les cellules souches lymphoïdes de la moelle osseuse hématopoïétique. Il existe 3 sous types de population lymphocytaire : les lymphocytes B, T et NK (Natural Killer). Nous nous concentrerons dans cette présente étude sur les Lymphocytes T.

Ils sont explorés quantitativement par la numération formule sanguine (NFS) ; l'étude de leur répartition entre différents types repose sur l'expression de molécules membranaires de différenciation, mise en évidence par immunophénotypage en cytométrie de flux.

Les lymphocytes B jouent un rôle dans l'immunité humorale, ils ont pour rôle de fabriquer des immunoglobulines (anticorps) qu'ils portent sur leur membrane cytoplasmique, chaque lymphocyte possédant un type d'immunoglobuline qui lui est propre. Lorsque l'un d'entre eux rencontre un antigène circulant, complémentaire de son immunoglobuline, il s'active et produit des anticorps afin de lutter contre cet antigène étranger. Les lymphocytes B se caractérisent sur le plan immunohistochimique par la présence de CD20 et l'absence de CD3 sur leur membrane cellulaire.

Les lymphocytes T se différencient en deux populations responsables de la réponse immunitaire de type cellulaire :

- **Les lymphocytes T CD4**, sont spécialisés dans la sécrétion de cytokines, molécules leur permettant de coopérer avec d'autres cellules, qui sont chargées de l'élimination

des antigènes. Des recherches récentes ont souligné le rôle important des cellules T CD4+ dans le contrôle de la communication entre le système immunitaire et le tissu adipeux au cours de la progression de l'obésité et des maladies associées à l'obésité. La fréquence des cellules T CD4+ circulantes est positivement associée à une augmentation de l'indice de masse corporelle (IMC) chez l'homme(107,108).

- **Les lymphocytes T CD8**, comprennent deux types de cellule : les lymphocytes cytotoxiques, capables de tuer les cellules étrangères cancéreuses ou celles infectées par un virus, et les lymphocytes T suppresseurs, dont le rôle est de contrôler les réponses immunitaires.

Les lymphocytes T se caractérisent en immunophénotypage par la présence de marqueurs CD3, et l'absence de CD19.

Les études actuelles se concentrent sur la présence et l'action des LT dans le tissu adipeux, nous réaliserons ici une étude sur les LT présents dans le sang circulant chez des patientes en obésité, afin d'évaluer s'il existe une différence en immunophénotypage selon la présence ou non de traumatismes dans l'enfance.

Nous étudierons également la présence de différents marqueurs membranaires présents sur les lymphocytes T et aux actions différentes :

- **Le récepteur Fas**, protéine transmembranaire, a pour rôle d'induire la mort cellulaire des lymphocytes T par apoptose lorsqu'il est activé par son ligand Fas-L (109).
- **La protéine PD-1** (Programmed cell Death protein- 1) est une protéine exprimée à la surface des LT activés, marqueur d'épuisement cellulaire, ayant pour rôle d'abaisser la réaction immunitaire et de favoriser l'auto-tolérance en supprimant l'activité inflammatoire des lymphocytes T. Son action permet notamment de prévenir les maladies-auto-immunes mais en contrepartie empêche l'action anti-tumorale(110).

I.4.3. Les cytokines

Les cytokines sont des médiateurs protéiques ou glycoprotéiques non anticorps, libérés par de nombreuses cellules dont les lymphocytes T CD4, qui agissent comme des médiateurs intercellulaires et jouent un rôle majeur dans les processus immunitaires et inflammatoires. Elles possèdent souvent des propriétés biologiques communes et agissent en réseaux sur de nombreuses cibles (111).

De nombreuses études ont rapporté une augmentation des concentrations circulantes de cytokines pro-inflammatoires chez les sujets obèses. Ainsi, les concentrations plasmatiques du facteur de nécrose tumorale alpha (TNF α) et de l'interleukine 6 (IL-6) sont 2 à 3 fois plus élevées chez les sujets obèses que chez les sujets minces appariés pour le sexe et l'âge(112). Une corrélation positive est également bien établie entre les concentrations circulantes de ces cytokines et l'IMC dans différentes populations (113,114).

D'autre part, lors d'un stress aigu, le système nerveux autonome stimule la sécrétion de catécholamines par la médullosurrénale entraînant la libération de cytokines pro-inflammatoires (115). Il a été montré sur une cohorte de 1037 sujets, que la maltraitance dans l'enfance est un facteur de risque indépendant de l'inflammation à l'âge adulte (116). Enfin une revue systématique a retrouvé une association entre des taux augmentés de cytokines pro-inflammatoire IL-6 et TNF- α et la présence d'une maltraitance dans l'enfance.

I.4.4. Les Myéloïdes Derived Suppressor Cells

Les Myeloid-Derived Suppressor Cells (MDSC) englobent une gamme de cellules myéloïdes immatures sur le plan du développement et à différents stades de la myélopoïèse. Elles sont définies phénotypiquement par une constellation de marqueurs. Étant donné qu'aucun de ces marqueurs n'est propre aux MDSC et que certains d'entre eux se chevauchent avec d'autres populations cellulaires, le phénotypage, associé à l'évaluation de l'activité immunosuppressive, constitue la stratégie optimale pour identifier les MDSC. La nomenclature, le phénotype et la fonction de cette population cellulaire a fait l'objet d'un consortium international dans le but d'harmoniser les procédures de marquage et a établi des normes de nomenclature et de caractérisation pour les MDSC (117).

Au cours des dix dernières années, les MDSC ont fait l'objet d'études intensives du fait de leur accumulation chez la plupart des patients atteints de cancer. Or les données épidémiologiques abondantes démontrent que l'obésité et son inflammation chronique augmentent non seulement le risque de cancer, mais aussi la progression des cancers. Ainsi les études actuelles se portent sur le rôle des MDSC dans le développement des complications inflammatoires de l'obésité notamment cancéreuses.

En effet, des études ont objectivé une augmentation du taux de MDSC chez les souris obèses mais également chez l'homme (118,119). L'étude de Bao and al. 2015, (120) a retrouvé chez des hommes d'origine chinoise dont l'IMC était supérieur à 25 kg/m² (sans diabète ou autres complications métaboliques) la présence de 3,5 fois plus de M-MDSC que chez des hommes dont l'IMC est inférieur à 25 kg/m².

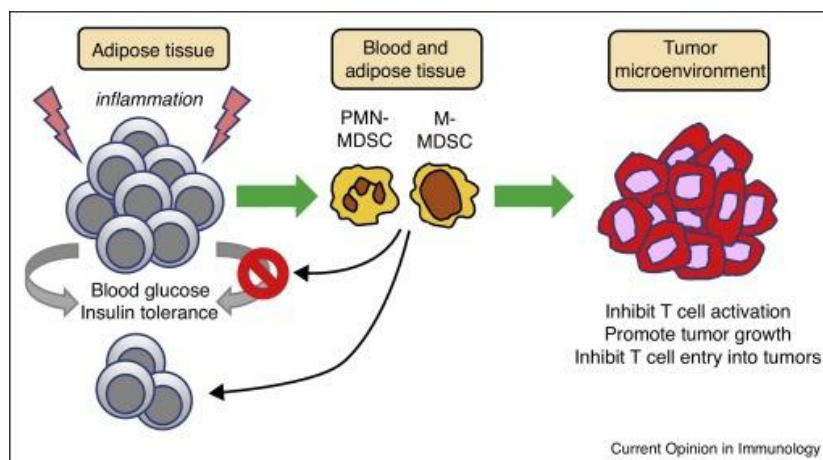


Figure 10 : Schématisation de l'action des MDSC dans l'obésité

Source : Ostrand-Rosenberg, Suzanne. "Myeloid derived-suppressor cells: their role in cancer and obesity." *Current opinion in immunology* 51 (2018): 68-75.

Selon Ostrand-Rosenberg (118), le milieu inflammatoire chronique du tissu adipeux induit une accumulation de PMN-MDSC et de M-MDSC qui sont à l'origine de plusieurs actions :

- De manière surprenante, des études ont montré qu'elles avaient des effets bénéfiques par le biais d'un rôle protecteur contre certains dysfonctionnements métaboliques associés à l'obésité. En effet, elles induisent une diminution de la glycémie et protègent de l'insulinorésistance associées à l'obésité, mais augmentent simultanément l'accumulation de cellules adipeuses.

- A contrario, elles ont des effets néfastes en favorisant la croissance tumorale en supprimant les cellules T réactives à la tumeur et en empêchant l'entrée des cellules T activées dans le microenvironnement tumoral.

De plus, comme vu précédemment, les médiateurs pro-inflammatoires IL-6, IL-1 β , TNF α et PGE2 sont augmentés dans l'obésité et sont connus comme des inducteurs majeurs de la différenciation et de l'accumulation des MDSC induites par la tumeur.

Par ailleurs, quelques données de la littérature ont aussi retrouvé une association entre stress chronique et accumulation de MDSC :

- L'étude de *Jin et al, 2013* (121) observait chez des souris mises en condition de stress psychologique chronique l'induction d'une accumulation de MDSC.
- L'étude de *Mundy-Bosse et al, 2011* (122) retrouvait dans un essai clinique randomisé chez des femmes traitées chirurgicalement pour un cancer du sein de stade II ou III, des niveaux plus élevés de MDSC lorsque ces femmes avaient présentés des événements de vie passés stressants.

I.5. Rationnel de l'étude personnelle et hypothèses

L'objectif de cette étude est d'analyser les liens possibles entre le stress chronique, l'inflammation et l'obésité en caractérisant l'association entre traumatismes psychiques et obésité par la mise en évidence d'anomalie de production du cortisol, ou de ses métabolites, ainsi que des anomalies de l'inflammation.

L'obésité ne se réduit pas simplement à un déséquilibre entre les entrées et les sorties d'énergie. Autrefois considéré comme un tissu de stockage passif, le tissu adipeux s'avère être un organe endocrine à part entière, intervenant notamment dans la modulation de l'axe corticotrope et de l'inflammation. La compréhension fine de ces mécanismes physiopathologiques est cruciale pour appréhender les événements reliés à l'obésité, comme la survenue de complications cardio-vasculaires ainsi que les cancers. Beaucoup d'études ont soulevé les liens possibles entre le stress chronique, l'inflammation et la survenue d'un déséquilibre de l'homéostasie.

Ainsi nous avons formulé plusieurs hypothèses autour de la survenue de l'obésité qui ont amené à la réalisation de cette étude. Nous posons donc les hypothèses que :

- la mesure de la **réactivité du cortisol salivaire au réveil** « cortisol awakening response» (CAR) est émoussée dans une population de femmes obèses ayant subis des traumatismes dans l'enfance par rapport à des femmes n'en ayant pas vécus.
- Il existe une **dérégulation de l'état inflammatoire** chez des patientes obèses ayant subis des traumatismes comparativement à des femmes obèses n'en ayant pas subis
- Enfin notre dernière hypothèse, est que les femmes obèses ayant subi des traumatismes dans l'enfance **sont plus à risque de présenter des troubles psychiques tels qu'un syndrome anxiodépressif, un syndrome de stress post-traumatique, ou des troubles du comportement alimentaire** en comparaison à des femmes n'en ayant pas subi.

II. MATERIEL ET METHODE

II.1. Objectifs de l'étude

II.1.1. Objectif principal :

L'objectif principal de notre étude est de comparer la réactivité du cortisol salivaire au réveil (CAR) chez la femme obèse en fonction de la présence ou non de traumatismes survenus dans l'enfance. Le traumatisme étant évalué à l'aide du Childhood Trauma Questionnaire (CTQ).

II.1.2. Objectifs secondaires

- 1) Comparer la composition corporelle chez la femme obèse en fonction de la présence de traumatismes survenus dans l'enfance.
- 2) Comparer les données de cortisone salivaire et cortisol urinaire (et ses métabolites) chez la femme obèse en fonction de la présence, ou non, de traumatismes survenus dans l'enfance.
- 3) Comparer les proportions d'existence actuelle d'une anxiété /dépression, d'un syndrome de stress post-traumatique (SSPT) et de troubles du comportement alimentaires en fonction de la présence, ou non, de traumatismes survenus dans l'enfance.
- 4) Comparer les paramètres de l'inflammation (NFS, immunophénotypage des Lymphocytes T et MDSC, dosage de la CRP) chez la femme obèse en fonction de la présence, ou non, de traumatismes survenus dans l'enfance.
- 5) Comparer le CAR dans le sous-groupe de patientes victimes d'abus sexuels.
- 6) Rechercher une corrélation entre les données de cortisol et cortisone salivaire et le score total du CTQ.

II.2. Design de l'étude

Il s'agit d'une étude monocentrique interventionnelle (de catégorie 2 à risques et contraintes minimales), incluant des patientes obèses et prises en charge dans le service d'Endocrinologie-Diabétologie-Maladies métaboliques du CHU de Limoges, ayant donné leur consentement.

Population étudiée : La population cible correspond à des femmes en situation d'obésité (avec un IMC $>30\text{kg/m}^2$) ayant été adressées au CHU de Limoges pour une prise en charge médicale ou chirurgicale de l'obésité.

Nous avons évalué la présence de traumatismes dans l'enfance chez les participantes grâce au Childhood trauma questionnaire (CTQ) , afin par la suite de pouvoir les classer en deux groupes selon l'existence ou non de traumatismes dans l'enfance.

Le Childhood Trauma Questionnaire (CTQ) a été utilisé dans sa version courte (28 items). Il s'agit d'un auto-questionnaire validé en langue française. Les patientes étaient donc autonomes pour le remplissage du questionnaire. (**Annexe 3.1**).

L'exposition à des événements traumatisants dans l'enfance est défini par le fait d'atteindre le score suivant pour au moins l'une des 5 sous-échelles du CTQ :

- abus physique >8,
- abus sexuel >8,
- négligence physique >8,
- abus émotionnel >10,
- négligence émotionnelle >15.

La passation de l'auto-questionnaire CTQ a été effectuée au cours d'une consultation avec les autres échelles utilisées en critères secondaires de jugement (HAD, PCL-5, DEBQ).

II.3. Critères de jugement

II.3.1. Critère de jugement principal

Le critère de jugement principal est la mesure de la **réactivité du cortisol salivaire au réveil (Cortisol Awakening Response, CAR)**.

Physiologiquement, il existe une augmentation du cortisol dans les 30 minutes suivant le réveil. Le CAR se définit comme étant la différence entre la valeur du cortisol salivaire recueillie 30 minutes après le réveil et celle au réveil. Les prélèvements salivaires seront effectués par le sujet à domicile suivant une procédure établie, grâce au tube Salicap®.

La mesure du critère principal de jugement s'effectuera une seule fois au cours de la recherche au début de la prise en charge.

Tous les prélèvements de cortisol salivaire feront l'objet d'une analyse dans un même centre par spectrométrie de masse (CHU de Bordeaux, Laboratoire d'hormonologie, Dr Julie Brossaud).

II.3.2. Critères de jugement secondaires

- 1) Dosage de la CRP, immunophénotypage des lymphocytes T, et des MDSCs (Myeloid-Derived Suppressor Cells).
- 2) Cortisone salivaire (au réveil puis à T30 minutes, afin d'évaluer la réponse de la cortisone à l'éveil) et cortisol libre urinaire et ses métabolites urinaires sur échantillon par spectrométrie de masse.

Les prélèvements seront réalisés à domicile par les patientes ce qui permettra de minimiser les effets du stress lié au contexte d'un prélèvement biologique.

La mesure du cortisol libre urinaire se fera sur les premières urines du matin au domicile du sujet selon un protocole remis au sujet en consultation. La valeur de cortisol libre urinaire sera rapportée à la créatinine urinaire.

Toutes les analyses seront réalisées dans un même centre par technique de référence en chromatographie liquide couplée à la spectrométrie de masse (LCMS) par **l'équipe du Dr Brossaud (CHU Bordeaux, Laboratoire d'Hormonologie)** du fait de leur expertise dans ce domaine analytique.

3) Analyse de la présence (partielle ou totale) d'éléments psychopathologiques au moyen d'échelles validées en langue française (**annexe 3**) :

- Anxiété et dépression par l'échelle « Hospital Anxiety and Depression Scale » (HAD), en considérant le seuil ≥ 11 pour chaque sous-score comme indicatif d'une symptomatologie dépressive ou anxieuse de façon certaine, de 8 à 10 symptomatologie douteuse, et ≤ 7 absente. (**Annexe 3.2**).
- Syndrome de stress post-traumatique (SSPT) par le score « Post-traumatic stress disorder Checklist version DSM-5" (PCL-5) évoqué de façon certaine si score > 33 , probable si score entre 31 et 33, et absente si < 31 . (**Annexe 3.3**).
- Troubles du comportement alimentaire par l'échelle « Dutch Eating Behavior Questionnaire » (DEBQ), avec des scores évalués comme positifs si le score moyen (score brut/ nombre d'items) est supérieur aux scores moyens évalués par l'étude de Lluch et al. dans une population de femmes obèses (123). (**Annexe 3.4**).

Les 3 échelles utilisées sont des auto-questionnaires validés en langue française. Elles sont proposées au sujet au cours de la consultation qui les complète en même temps que l'auto-questionnaire CTQ.

4) Évaluation de la composition corporelle par absorptiométrie biphotonique.

L'étude de la composition corporelle a été effectuée sur un seul appareil (Lunar IDXA, General Electric, date mise en service Octobre 2018) et par une seule technicienne dédiée à cette activité.

II.4. Critères d'éligibilité

Les critères d'inclusion de l'étude étaient :

- ≥ 18 ans
- sexe féminin (la difficulté de recueil 3 cm de cheveux chez l'homme associé aux différences de valeur de référence entre les 2 sexes nous a amené à cibler le recrutement sur la population féminine)
- $IMC \geq 30 \text{ kg/m}^2$
- savoir lire et écrire en langue française
- Avoir donné son accord pour participer

Les critères de non inclusion étaient :

- Antécédent de chirurgie bariatrique
- Tout état ou pathologie pouvant influencer l'axe corticotrope ou susceptible de modifier l'excrétion ou le dosage du cortisol :
 - grossesse, allaitement
 - insuffisance hépatocellulaire,
 - insuffisance cardiaque sévère,

- insuffisance cardiaque légère/modérée en cours de décompensation,
- tout trouble psychique non stabilisé depuis au moins un an
- dépendance à l'alcool (CIM 10) ou aux drogues, non sevrée depuis au moins un an
- néoplasie en cours de traitement
- Maladie infectieuse en cours ou une histoire de maladie auto-immune (à l'exception de l'hypothyroïdie auto-immune), de maladie inflammatoire et/ou de maladie neurodégénérative.
- Présence d'un adénome surrénalien ou de toute atteinte cortico-surrénalienne ou corticotrope connue ou suspectée cliniquement
- Seront aussi exclus les sujets répondant au diagnostic positif d'hypercorticisme ou suspects d'hypercorticisme: cortisol plasmatique à 8 h après freination minute (1 mg de dexaméthasone pris per os la veille à minuit) supérieur à 1,8 g/100 ml (50 nmol/l)
- Traitement antidépresseur, neuroleptique, benzodiazépine
- Traitement(s) susceptible(s) de modifier l'exploration de l'axe corticotrope : corticothérapie systémique ou locale ou infiltration de glucocorticoïdes depuis moins de 6 mois
- Prise actuelle d'anti-inflammatoires ou d'antibiotiques
- Travailleur en horaire décalé, par exemple infirmière de nuit, boulanger...

II.5. Déroulement de la recherche

1) La visite de pré-inclusion est assurée par le médecin investigateur et s'effectue dans le cadre d'une hospitalisation de jour programmée dans le parcours de soins. Elle a lieu entre 7 jours et au plus tard 28 jours avant la visite d'inclusion.

Au cours de cette visite sont pratiqués :

- L'examen clinique :
 - Age, Poids, taille, IMC, pression artérielle, tour de taille,
 - recherche de signes d'obésité secondaire (hypercorticisme),
 - recherche des facteurs de risque cardiovasculaire (tabagisme quantifié en paquet/année, antécédents familiaux de maladie cardio-vasculaire, diabète),
 - antécédents familiaux d'événement cardio-vasculaire, d'obésité et de diabète
 - syndrome d'apnée du sommeil appareillé (PPC ou VNI) ou non appareillé,
 - statut socio-économique (situation familiale, nombre d'enfants, profession)
 - type de prise en charge de l'obésité souhaitée : médicale/chirurgicale
 - nombre de grossesse et parité
- Les examens biologiques : glycémie à jeun, HbA1C, exploration d'une anomalie lipidique, ASAT, ALAT, Gamma GT, TP, clairance de la créatinine (CKD-Epi), TSH, ordonnance remise pour test de freination minute à faire à domicile
- Les examens paracliniques : échographie abdominale, fibroscan, composition corporelle

2) La visite d'inclusion s'effectue dans le cadre d'une consultation par le médecin investigateur. Au cours de cette visite l'investigateur recueille le consentement libre éclairé et écrit du participant.

De plus sont pratiqués au cours de cette visite :

- Remise des auto-questionnaires CTQ (Childhood Trauma Questionnaire), HAD (Hospital Anxiety and Depression Scale), PCL-5 (Post-traumatic stress disorder Checklist version DSM-5), DEBQ (Dutch Eating Behavior Questionnaire) au sujet qui les complète pendant la consultation.

3) La dernière visite d'hospitalisation de jour a lieu au minimum 14 jours et au maximum 28 jours après la visite d'inclusion. Cette visite consiste en une hospitalisation de jour programmée dans le parcours de soins.

Au cours de cette visite sont pratiqués :

- L'étude de l'inflammation, par les mesures de : CRP, NFS et immunophénotypage des MDSCs et Lymphocytes T, réalisées au laboratoire d'hématologie du CBRS du CHU de Limoges sous la supervision du Docteur JEANNET (protocoles de marquage en cytométrie de flux disponibles en **Annexe 2**).
- Recueil des 2 échantillons de salive et de l'échantillon d'urine pour conservation à - 80°C et envoi sur le CHU de Bordeaux pour analyse en spectrométrie de masse par Dr BROSSAUD.

Tableau 1 : Tableau récapitulatif du suivi des participantes au cours de l'étude

	Pré inclusion Hospitalisation de jour T-J28 -J7 ^(*)	Inclusion Consultation T J0	Visite Hospitalisation de jour T J21 +/- 7 jours (T J14- J28)
Critères d'éligibilité	✓	✓	
Consentement éclairé		✓	
Examen clinique ¹	✓		
Bilan biologique	✓ ²		✓ ⁷
Dosage des β HCG	✓		
Examens para cliniques	✓ ³		
Étude axe du cortisol	✓ ⁴	✓ ⁵	✓ ⁹
Tests psychométriques		✓ ⁶	

Sont en gras les examens spécifiquement réalisés pour la recherche

¹Examen clinique et caractéristiques patient

² Bilan biologique : glycémie à jeun, HBA1C, exploration d'une anomalie lipidique, ASAT, ALAT, Gamma GT, TP, clairance de la créatinine (CKD-Epi), TSH

³Examens para-cliniques : échographie abdominale, fibroscan, composition corporelle (masse grasse (g et % du poids), masse maigre (g et % du poids), masse de graisse androïde (g et %) ; masse de graisse gynoïde (g et %), rapport androïde/gynoïde)

⁴ Ordonnance remise pour freination minute sur le cortisol à faire à domicile

⁵ **Explication sur les modalités de prélèvement du cortisol libre urinaire et du cortisol salivaire à faire à domicile**

⁶ **Auto-questionnaires CTQ (Childhood Trauma Questionnaire), HAD (Hospital Anxiety and Depression Scale), PCL-5 (Post-traumatic stress disorder Checklist version DSM-5), DEBQ (Dutch Eating Behavior Questionnaire)**

⁷ **CRP, NFS , immunophénotypage des MDSCs et Lymphocytes T**

⁹ **Recueil, anonymisation et congélation des échantillons de cortisol libre urinaire et de cortisol salivaire**

II.6. Aspects statistiques

II.6.1. Calcul du nombre de sujets nécessaires

Le critère de jugement principal (différence de CAR entre T0 et T30) est comparé en fonction de la présence de traumatismes dans l'enfance tel qu'évalué par l'échelle CTQ. La présence de traumatisme dans l'enfant, l'exposition, est défini par le fait d'atteindre le score positif pour au moins l'une des 5 sous-échelles du CTQ (124).

Basé sur notre expérience et des résultats de la littérature(125,126), il est attendu une différence de 20% des différences de CAR (entre T0 et T30 minutes) entre les deux groupes. Cette différence de 20% est jugée cliniquement pertinente pour l'appréciation de l'association entre les différences de CAR et l'exposition au traumatisme ou à l'évènement stressant. Ainsi, le CAR dans le groupe non exposé est estimé à 3nmol/l tandis que le CAR dans le groupe exposé est estimé à 2,4 nmol/l. Pour un test unilatéral, avec une puissance à 80%, un risque $\alpha=5\%$, une déviation standard à 1,2, il est donc nécessaire d'inclure 51 patients dans chaque groupe. Le Logiciel N-query advisor 7.0 a été utilisé pour réaliser ce calcul.

Dans le cadre de cette thèse ne seront intégrées que les données préliminaires des 50 premières patientes incluses d'avril 2022 à Mars 2024.

II.6.2. Méthodes statistiques employées

Les analyses statistiques ont été réalisées grâce au logiciel JASP. La distribution des variables quantitatives a été évaluée à l'aide d'un test de Shapiro. Les variables quantitatives sont décrites par l'intermédiaire de leur moyenne \pm écart-type ou bien de leur médiane (Q1-Q3). Les variables qualitatives sont décrites à l'aide du n et de leur proportion (%). Les comparaisons des différentes variables entre 2 groupes en analyse univariée ont été réalisées à l'aide d'un test du t de Student, d'un test de Mann-Whitney, d'un test du χ^2 , en fonction de leur nature et de leur distribution. Le test t de Welch a été utilisé lorsque l'hypothèse d'égalité des variances était rejetée. Des analyses de corrélation ont été effectuées par le calcul du coefficient de corrélation R de Pearson. Pour l'ensemble des analyses, un seuil de significativité à 5% a été utilisé. Des figures sous forme de boîte à moustache ont été réalisées grâce au logiciel JAMOVI.

II.7. Aspects éthiques et réglementaires

Le promoteur et les investigateurs s'engagent à ce que cette recherche soit réalisée en conformité avec la loi n°2012-300 du 5 mars 2012 relative aux recherches impliquant la personne humaine, ainsi qu'en accord avec les Bonnes Pratiques Cliniques (I.C.H. E6 du 9 novembre 2016 et décision du 24 novembre 2006) et la déclaration d'Helsinki (qui peut être retrouvée dans sa version intégrale sur le site <http://www.wma.net>).

Cette recherche a reçu l'avis favorable du Comité de Protection des Personnes (CPP) Nord-Ouest 2.

III. RESULTATS

III.1. Population étudiée

Cinquante patientes adressées dans le service d'Endocrinologie Diabétologie Maladies métaboliques du CHU de Limoges pour une prise en charge de leur obésité ont été incluses dans l'étude OBEVIE entre Avril 2022 et Mars 2024.

Avant leur inclusion, toutes les participantes ont signé, de manière éclairée, un consentement écrit.

Nous avons donc formé 2 groupes de participantes selon la présence ou non de traumatismes dans l'enfance établis selon les résultats de l'auto-questionnaires CTQ.

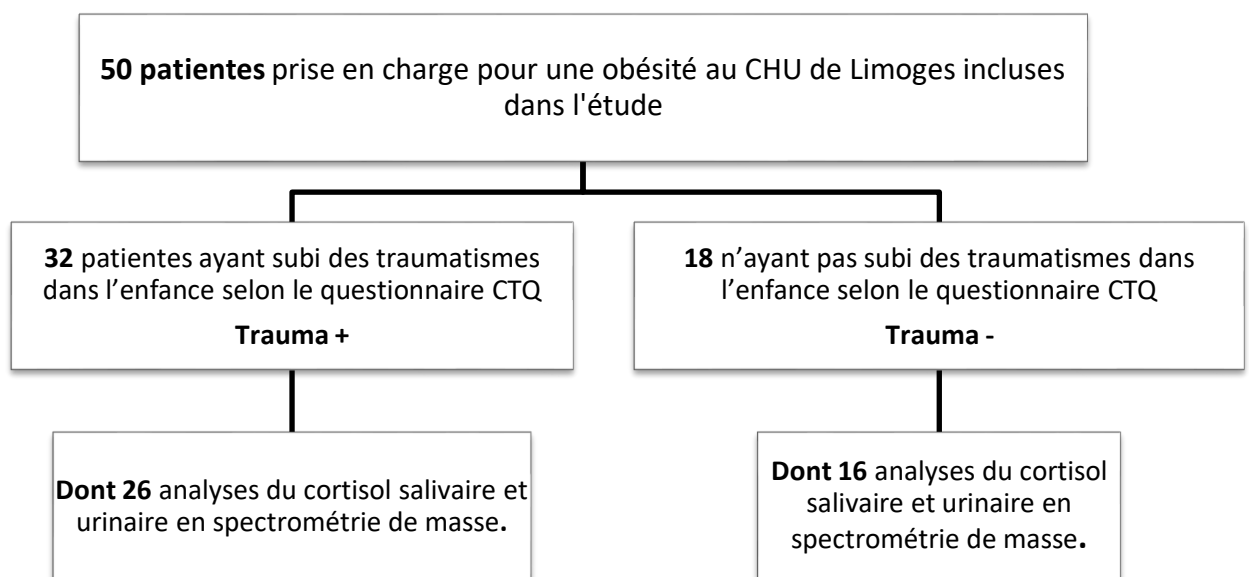


Figure 11 : Flow chart décrivant la population d'étude d'intérêt

Les participantes sont réparties en 2 groupes : 32 patientes ayant subi des traumatismes dans l'enfance (**Trauma +**) et 18 n'en ayant pas subi (**Trauma -**) (**figure 11**). Le Docteur BROSSAUD a pu réaliser les analyses en spectrométrie de masse du cortisol salivaire et urinaire des 42 premières patientes.

III.2. Caractéristiques cliniques et biologiques des patientes

Le **tableau 2** représente les données cliniques et paracliniques des 50 participantes incluses. Nous ne retrouvons pas de différence significative concernant l'âge, le poids ou l'IMC entre nos 2 groupes. De plus, aucune des 50 patientes ne présentait de signe clinique en faveur d'un hypercorticisme, ou avait un antécédent personnel de pathologie cardio-vasculaire (cardiopathie ischémique, AVC, AOMI). Seule la pression artérielle systolique (PAS) et le taux de tabagisme actif semblent différer entre les 2 groupes avec une PAS qui semble plus élevée dans le groupe Trauma + (tendance non retrouvée pour la pression artérielle diastolique), et plus de patientes du groupe Trauma + ont une consommation active de tabac.

Tableau 2 : Tableau descriptif des caractéristiques cliniques et paracliniques des participantes incluses dans l'étude selon la présence ou non de traumatismes dans l'enfance

	Trauma + (n=32)	Trauma - (n=18)	p-value
Age (ans)	40.4±11.6	39.7±11.6	0.843
Taille (cm)	163.6±6.9	162.9±5.749	0.682
Poids (kg)	115.3±22.08	114.8±20	0.926
IMC (kg/m ²)	42.8±6.2	43.1±6.8	0.886
Tour de taille (cm)	127.0±12	129.2±15.1	0.591
IMC à environ 18 ans (kg/m ²)	31.16±6.75	29.8±9.88	0.594
Age début prise de poids (ans)	18.16±9.923	17.72±9.44	0.880
PAS (mmHg)	136±16.9	127.5±9.3	0.056
PAD (mmHg)	76.2±12.5	74.7±10.5	0.664
Type de prise en charge n(%)			
- Médicale	16 (50)	5 (27.8)	0.126
- Chirurgical	16 (50)	13 (72.2)	
Profession n(%)			
- Chef d'entreprise	1 (3.1)	2 (11.1)	0.148
- Cadre/ingénieur	2 (6.3)	3 (16.6)	
- Technicien	0	1 (5.6)	
- Employée	16 (50)	7 (38.9)	
- Ouvrier	1 (3.1)	3 (16.6)	
- Chômeur	1 (3.1)	1 (5.6)	
- Étudiant	3 (9.4)	1 (5.6)	
- Sans profession	4 (12.5)	0	
- Autre	4 (12.5)	0	
Nombre d'enfants n(%)			
- 0	9 (28.1)	3 (16.7)	0.352
- 1	10 (31.3)	3 (16.7)	
- 2	8 (25.0)	7 (38.9)	
- 3	3 (9.4)	1 (5.5)	
- 4	2 (6.2)	3 (16.7)	
- 5	0	1 (5.5)	
Situation familiale n(%)			
- Célibataire/divorcée	10 (31.2)	1 (5.6)	0.112
- Marié/Pacsé	15 (49.9)	10 (55.5)	
- En concubinage	6 (18.8)	7 (38.9)	
- Veuve	1 (3.1)	0	
Niveau d'étude n(%)			
- Primaire	0	2 (11.1)	0.332
- Collège	4 (12.5)	1 (5.5)	
- Lycée	15 (46.9)	7 (38.9)	

- Bac +2	5 (15.6)	3 (16.7)	
- >Bac +3	6 (18.75)	5 (27.8)	
Principal type de revenu n(%)			
- Salaire	20 (62.5)	14 (77.8)	0.690
- Chômage	2 (6.3)	1 (5.5)	
- Pensions et retraite	1 (3.1)	0	
- Revenus indépendants	2 (6.3)	0	
- Prestations sociales	7 (21.8)	3 (16.7)	
Diabète n(%)	3 (9.4)	4 (22.2)	0.209
HTA traitée ou non n(%)	7 (21.9)	6 (33.3)	0.375
Tabagisme actif n(%)	9 (28.1)	1 (5.6)	0.055
Hypercholestérolémie n(%)	8 (25)	3 (16.6)	0.495
Traitement par statine, Ezetimibe ou inh PCSK9 n(%)	2 (6.2)	1 (5.6)	0.921
Hypertriglycéridémie n(%)	9 (28.1)	5 (27.8)	0.979
SAOS appareillé ou non n(%)	6 (18.8)	5 (27.8)	0.459
Antécédents familiaux de MCV à un âge précoce n(%)	6 (18.8)	2 (11.1)	0.479
Antécédents familiaux de diabète n(%)	15 (46.9)	12 (66.7)	0.215
Antécédents familiaux d'obésité (n%)	23 (71.9)	12 (66.7)	0.574
Échographie hépatique			
- Présence d'une stéatose n(%)	27 (84.4)	14 (77.8)	0.560
- Présence d'une hépatomégalie n(%)	30 (93.7)	16 (88.9)	0.543
- Flèche hépatique (cm)	18.7±2.6	18.5±1.9	0.787
Fibroscan (kPa)	5.4±2.2	5.3±1.5	0.941
Échelle de fibrose n(%)			
- F0	25 (78.1)	15 (83.3)	0.566
- F1-F2	2 (6.3)	2 (11.1)	
- F2-F3	5 (15.6)	1 (5.6)	

Le tableau 3 représente les données du bilan biologique réalisé au cours de la prise en charge d'une obésité dans notre service. Il existe une glycémie à jeun plus élevée ($p=0.047$) et une HbA1c plus élevée ($p=0.023$) dans le groupe Trauma -. Mais il est à noter que ces valeurs n'entraînent pas de prise en charge médicalement différente en pratique clinique (GAJ < 5,9 mmol/l soit 1,08 g/l). Les autres données biologiques ne diffèrent pas entre nos 2 groupes.

Tableau 3 : Tableau descriptif des données du bilan biologique des participantes selon la présence ou non de traumatismes dans l'enfance

	Trauma + (n=32)	Trauma – (n=18)	p-value
Cholestérol total (g/L)	1.85±0.28	1.74±0.37	0.220
HDL (g/L)	0.47±0.12	0.44±0.09	0.302
LDL (g/L)	1.11±0.25	1.03±0.35	0.394
Triglycérides (g/L)	1.35±0.56	1.44±0.95	0.687
Glycémie à jeun (mmol/L)	5.47±0.78	5.96±0.81	0.047
Hba1C (%)	5.47±0.36	5.76±0.52	0.023
Créatinine (µmol/L)	65.5±0.96	68.6±0.95	0.336
Clairance selon CDK EPI (mL/min)	98.3±15.55	96.8±19.27	0.767
ASAT (UI/L)	20.81±13.94	18.33±11.83	0.528
ALAT (UI/L)	25.41± 21.87	26.67±34.59	0.875
GGT (UI/L)	36.53± 25 .82	42.0± 24.09	0.465
TSH (mUI/L)	2.7±2.00	3.2±2.97	0.478

III.3. Critère de jugement principal

Le **tableau 4** reprend les résultats de l'auto-questionnaire CTQ ayant permis de former les 2 groupes d'intérêt selon la présence d'au moins un sous-score positif au CTQ les classant alors dans le groupe trauma +. Le sous-score le plus représenté dans le groupe Trauma+ étant celui de l'abus émotionnel avec 23 participantes sur 32 puis celui de la négligence physique avec 17 participantes.

Tableau 4 : Tableau descriptif des résultats du Childhood Trauma Questionnaires des participantes.

	Trauma + (n=32)	Trauma – (n=18)	p-value
Childhood Trauma questionnaire			
Score total (/125)	45.5 (39.5-56.25)	29 (28-30)	<0.001
Score Abus physique	5.5 (5-9)	5 (5-5)	
- Présence d'abus physique n(%)	11 (34.4)	0	
Score Abus émotionnel	11 (9-14.75)	5 (5-6)	
- Présence d'abus émotionnel n(%)	23 (71.8)	0	
Score Abus sexuel	6 (5-8.5)	5 (5)	
- Présence d'abus sexuel n(%)	11 (34.4)	0	
Score Négligence émotionnelle	14.5 (10.75-19)	7 (6.25-8.75)	
- Présence d'une négligence émotionnelle n(%)	16 (50)	0	
Score négligence physique	7.5 (5-11)	5 (5-9.25)	
- Présence d'une négligence physique n(%)	17 (53.1)	0	

Le tableau 5 représente les données du cortisol salivaire prélevé à T0, puis T30min dosé en spectrométrie de masse par Dr BROSSAUD. Les résultats du Cortisol Awakening Response (CAR) représente la différence du résultat à T30min moins celui à T0.

Nous n’observons pas de résultats significatifs sur cette population préliminaire, mais il existe une tendance avec un CAR qui semble plus faible dans le groupe Trauma + par rapport au groupe Trauma – ($p=0.357$) avec une **différence de 49% entre les 2 groupes alors que qu’une différence de 20% était escomptée pour le calcul du nombre de sujet nécessaire.**

Nous retrouvons également numériquement des concentrations de cortisol salivaire plus faibles, au réveil et à T 30 minutes dans le groupe Trauma+.

La figure 12 représente sous forme de boite à moustache les données du CAR pour les 2 groupes, avec des valeurs extrêmes plus élevées dans le groupe non traumatisé.

Tableau 5 : Tableau descriptif des analyses en spectrométrie de masse du cortisol salivaire de 42 des participantes incluses dans l’étude selon la présence ou non de traumatismes dans l’enfance

Analyse salivaire en spectrométrie de masse	Trauma + (n=26)	Trauma – (n=16)	p-value
Cortisol salivaire au réveil (nmol/L)	6.014±3.6	6.757±4.1	0.542
Cortisol salivaire à T30min (nmol/L)	8.12±5.06	11.44±8.53	0.120
Cortisol Awakening Response (nmol/L)	2.376±6.15	4.686±9.77	0.357

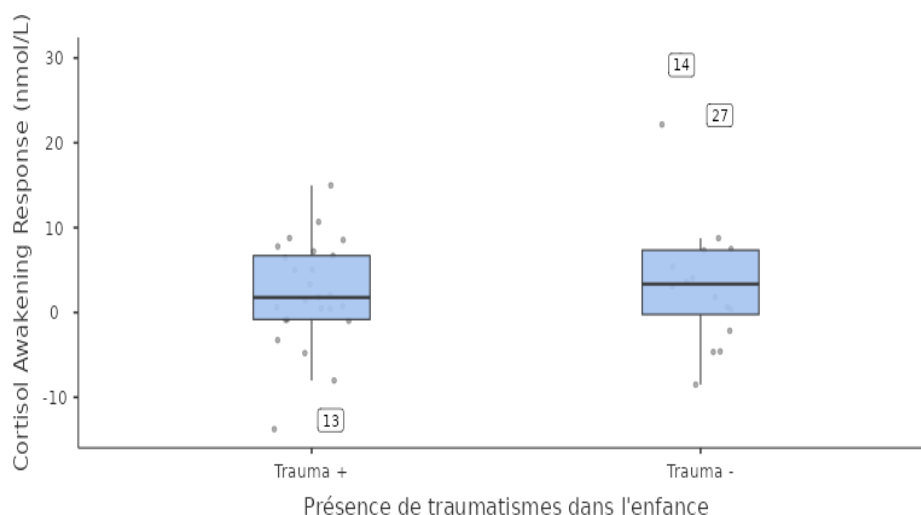


Figure 12 : Graphique en forme de boite à moustache représentant les données du Cortisol Awakening Response (en nmol/L) selon la présence ou non de traumatismes dans l’enfance.

Enfin une analyse de corrélation de Pearson a été réalisée entre le score total au CTQ et le CAR , dont les résultats ne ressortent pas significatifs $r = -0.227$, $p= 0.153$.

III.4. Critères de jugement secondaires

III.4.1. Données descriptives de la composition corporelle

Les données de composition corporelle des participantes sont représentées dans le **tableau 6**. Nous retrouvons une différence significative entre nos 2 groupes pour le Z-score lombaire qui semble abaissé dans le groupe Trauma + ($p = 0.037$). Il existe également une différence significative pour les données de masse grasse des jambes (en % de la masse totale des jambes) qui semble plus élevée dans le groupe Trauma + ($p = 0.014$). Enfin, il existe un pourcentage de masse maigre significativement moindre chez les participantes Trauma + ($p = 0.049$), avec une tendance plus basse pour le rapport androïde/gynoïde chez les Trauma +. Nous ne retrouvons pas de différence significative concernant les autres données de composition corporelle.

Tableau 6 : Tableau descriptif des données de composition corporelle des participantes selon la présence ou non de traumatismes dans l'enfance

	Trauma + (n=32)	Trauma - (n=18)	p-value
Tscore L1-L4	1.029±0.99	1.589±1.2	0.085
Zscore L1-L4	0.222±1.05	0.917±1.2	0.037
Densité osseuse moyenne col fémoral (g/cm ²)	1.267±0.14	1.317±0.2	0.411
Masse totale (kg)	114,3±22.8	113.4±20.3	0.889
Masse grasse totale (kg)	61.5±15.2	58.9±14.5	0.569
Masse maigre totale (kg)	50.8±8.3	52.5±7.6	0.489
Masse maigre (% du poids total)	45.1±3.4	47.6±4.5	0.049**
Masse grasse (% du poids total)	54.3±3.6	52.4±4.5	0.124**
Androïde : masse totale (kg)	9.99±2.09	10.2±2.3	0.679
Masse de graisse androïde (kg)	6.2±1.5	6.3±1.7	0.835
Masse grasse androïde (% de la région androïde)	61.9±4.1	61.1±4.9	0.538
Gynoïde : masse totale (kg)	18.4±4.5	20.5±10.5	0.339
Masse de graisse gynoïde (g)	10.1±3.0	9.5±2.9	0.496
Masse grasse gynoïde (% de la masse de la région gynoïde)	55.0±4.1	52.5±6.1	0.079
Rapport Androïde/gynoïde	1.127±0.08	1.172±0.1	0.089
Masse grasse des jambes (kg)	20.8±7.2	18.6±5.9	0.258
Masse grasse des jambes (% de la masse totale des jambes)	51.75±4.5	47.63±6.8	0.014
Masse grasse des bras (kg)	7.0±1.8	6.9±2.1	0.896
Masse grasse des bras (% de la masse totale des bras)	54.6±4.4	52.7±5.0	0.170
Masse grasse du tronc (kg)	32.6±7.4	32.4±7.9	0.935
Masse grasse du tronc (% de la masse totale du tronc)	58.3±3.8	57.3±4.3	0.421

** : Utilisation d'un test de Welch

III.4.2. Données descriptives des tests psychométriques

Le **tableau 7** représente les données des tests psychométriques (HAD score, PCL-5 score et DEBQ) dans nos 2 groupes de participantes. Nous observons un score HAD de dépression et d'anxiété significativement plus élevé dans le groupe Trauma + ($p=0.026$) mais également un score PCL-5 plus élevé ($p=0.004$) dans le groupe traumatisé en faveur d'un état de stress post-traumatique chez les patientes Trauma +. Nous n'avons pas de différence significative concernant un éventuel trouble du comportement alimentaire rapporté grâce au questionnaire DEBQ entre nos 2 groupes.

Tableau 7 : Tableau descriptif des tests psychométriques des participantes selon la présence ou non de traumatismes dans l'enfance

	Trauma + (n=32)	Trauma – (n=18)	p-value
HAD score			
Score dépression (/21)	6.8±3.8	4.4±2.9	0.026
- Absence n(%)	18 (56.3)	15 (83.3)	0.152
- Douteux n(%)	9 (28.1)	2 (11.1)	
- Confirmée n(%)	5 (15.6)	1 (5.6)	
Score Anxiété (/21)	10.6±3.5	8.2±4.3	0.041
- Absence n(%)	5 (15.6)	10 (55.6)	0.010
- Douteux n(%)	11 (34.4)	2 (11.1)	
- Confirmée n(%)	16 (50)	6 (33.3)	
PCL-5 score			
Score total (/80)	28.2±15.4	15.2±12.6	0.004
- PTSD absent n(%)	19 (59.4)	16 (88.8)	0.078
- PTSD probable n(%)	3 (9.4)	1 (5.6)	
- PTSD certain n(%)	10 (31.2)	1 (5.6)	
DEBQ			
- Émotion score (/65)	34.9±12.9	29.7±13.9	0.189
Score positif n(%)	18 (56.3)	9 (52.9)	0.835
- Restriction score (/50)	30.0±8.0	31.7±7.2	0.477
Score positif n(%)	16 (50)	11 (61.1)	0.449
- Externalité score (/50)	24.9±4.6	23.6±6.2	0.444**
Score positif n(%)	7 (21.9)	3 (16.7)	0.659

** : Utilisation d'un test de Welch

La moyenne de CAR chez les patientes Trauma + PTSD certain (n=9) est estimée à 1.40±8.07nmol/L, quant aux participantes Trauma + PTSD absent (n=10) la moyenne du CAR est de 2.46±7.92nmol/L.

III.4.3. Données biologiques de la cortisone salivaire, cortisol urinaire et ses métabolites en spectrométrie de masse

Le **tableau 8** représente les données de concentration en cortisone salivaire et cortisol/cortisone urinaire selon les 2 groupes. Les résultats ne mettent pas en lumière de différence significative entre les 2 groupes mais on constate numériquement un Cortisone Awakening Response (CnAR) plus bas de 28.7% pour le groupe Trauma +.

Tableau 8 : Tableau descriptif des analyses en spectrométrie de masse de la cortisone salivaire et cortisol urinaire de 42 des participantes selon la présence ou non de traumatismes dans l'enfance

	Trauma + (n=26)	Trauma - (n=16)	p-value
Analyse salivaire en spectrométrie de masse			
Cortisone salivaire au réveil (nmol/L)	24.854±12.97	23.956±12.2	0.825
Cortisone salivaire à T30min (nmol/L)	33.98±14.3	36.28±10.8	0.583
Cortisone Awakening Response (nmol/L)	8.79±19.69	12.33±16.74	0.710
Analyse urinaire en spectrométrie de masse			
Cortisol urinaire (µg/L)	76.5±86.9	55.4±33.7	0.358
Cortisone urinaire (µg/L)	135.6±120.1	135.8±80.2	0.994

La figure 13 représente sous forme de boîte à moustache les données du Cortisone Awakening Response (CnAR) dans les 2 groupes, avec des valeurs extrêmes plus basses dans le groupe Trauma+.

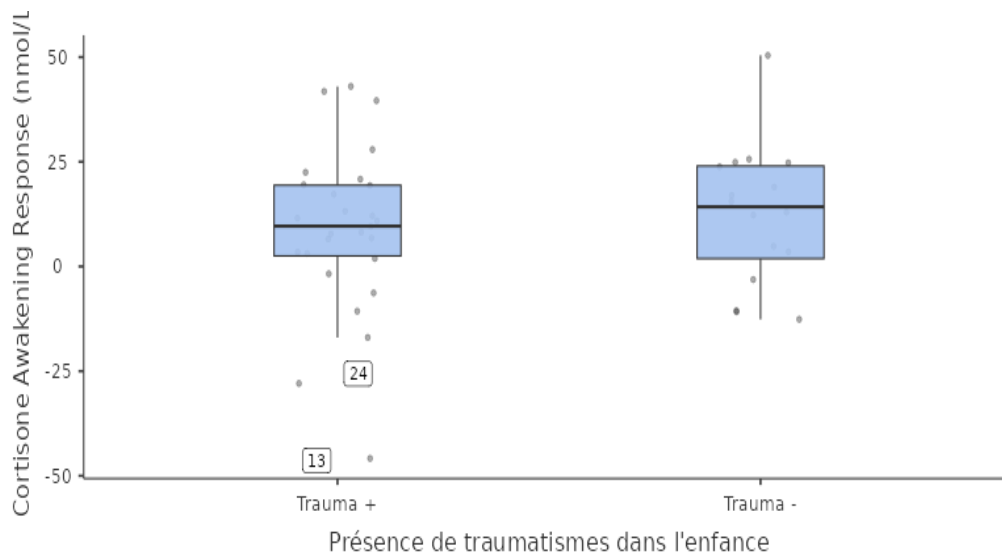


Figure 13 : Graphique en forme de boîte à moustache représentant les données du Cortisone Awakening response (CnAR) (en nmol/L) selon la présence ou non de traumatismes dans l'enfance.

Les données du cortisol et cortisone salivaire, au réveil et à 30 minutes, représentées sous forme de graphiques, sont également disponibles en **annexe 4**.

De plus, des analyses de corrélation de Pearson ont été réalisées entre le score total au CTQ et les données de cortisone salivaire. Nous retrouvons une corrélation négative à la limite de la significativité entre la cortisone salivaire à T30 minutes et le score total du CTQ ($r = -0.301$, $p = 0.053$), de même pour CnAR ($r = -0.277$, $p = 0.072$).

Enfin, il n'a pas été retrouvé de différences significatives pour les données des métabolites du cortisol urinaire entre nos 2 groupes, celles-ci sont reportées en **annexe 4**.

III.4.4. Données concernant l'état inflammatoire : NFS, CRP et immunophénotypage des lymphocytes T et MDSC

Les analyses d'immunophénotypage des lymphocytes T et des MDSC ont été conduites, en cytométrie en flux, sur les prélèvements de sang de nos patientes. J'ai pu participer aux manipulations techniques en laboratoire de façon active sous la supervision du Docteur JEANNET.

Les figures 14, 15 et 16 représentent les données d'immunophénotypage des MDSC et lymphocytes T en cytométrie en flux analysées grâce au logiciel Kaluza. Grâce au fenêtrage réalisé sur le logiciel, nous avons pu identifier nos différentes populations cellulaires d'intérêt.

Par la suite, nous avons calculé sur les échantillons le nombre (en pourcentage) de cellules de chaque sous population d'intérêt. Ces données sont représentées dans le **tableau 9**.

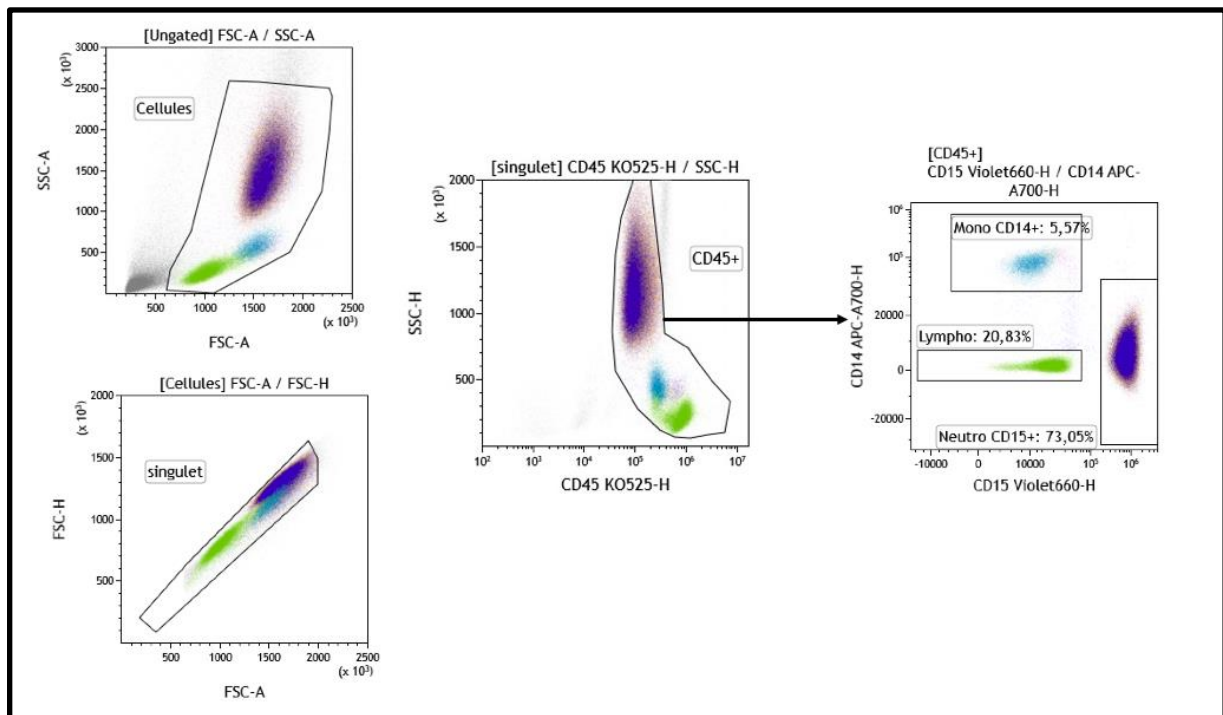


Figure 14 : Identification en cytométrie de flux des sous populations de lymphocytes, monocytes CD14+ et Neutrophiles CD15+.

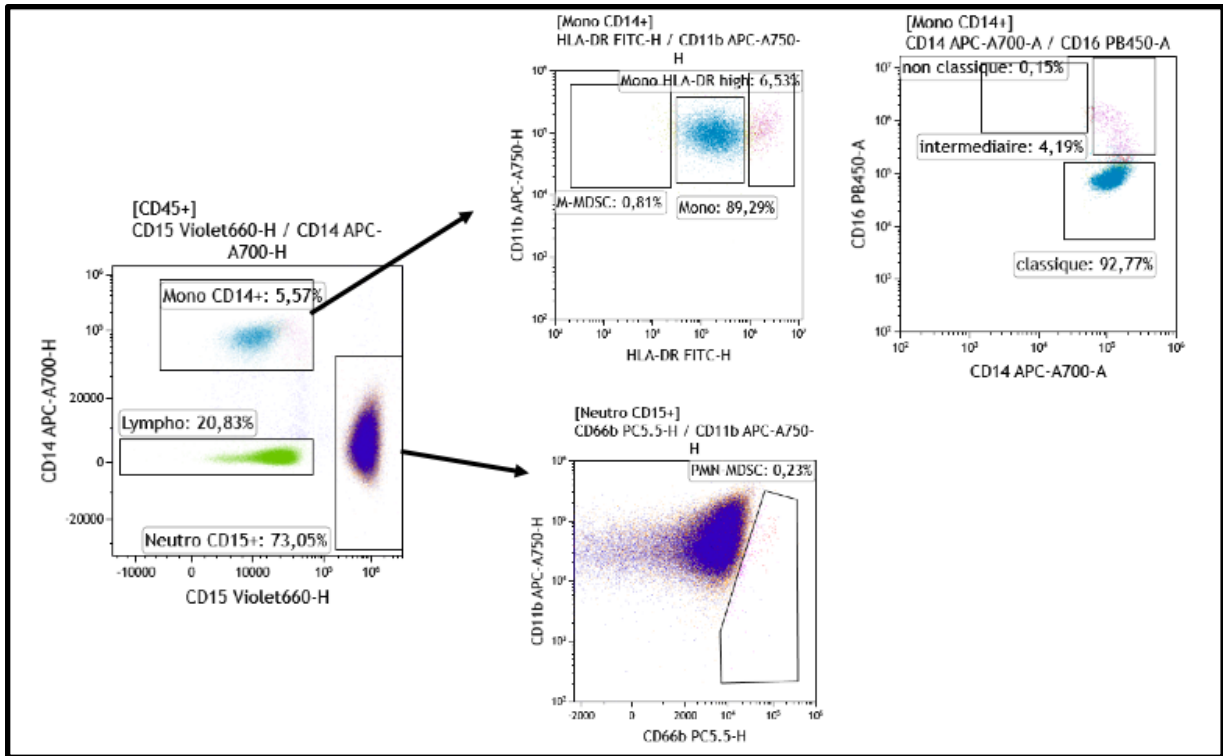


Figure 15 : Identification en cytométrie de flux des différentes sous populations de monocytes après fenêtrage des monocytes CD 14 + : M-MDSC , classique, intermédiaire et non classique. Identification des PMN-MDSC après fenêtrage sur les neutrophiles CD15 +.

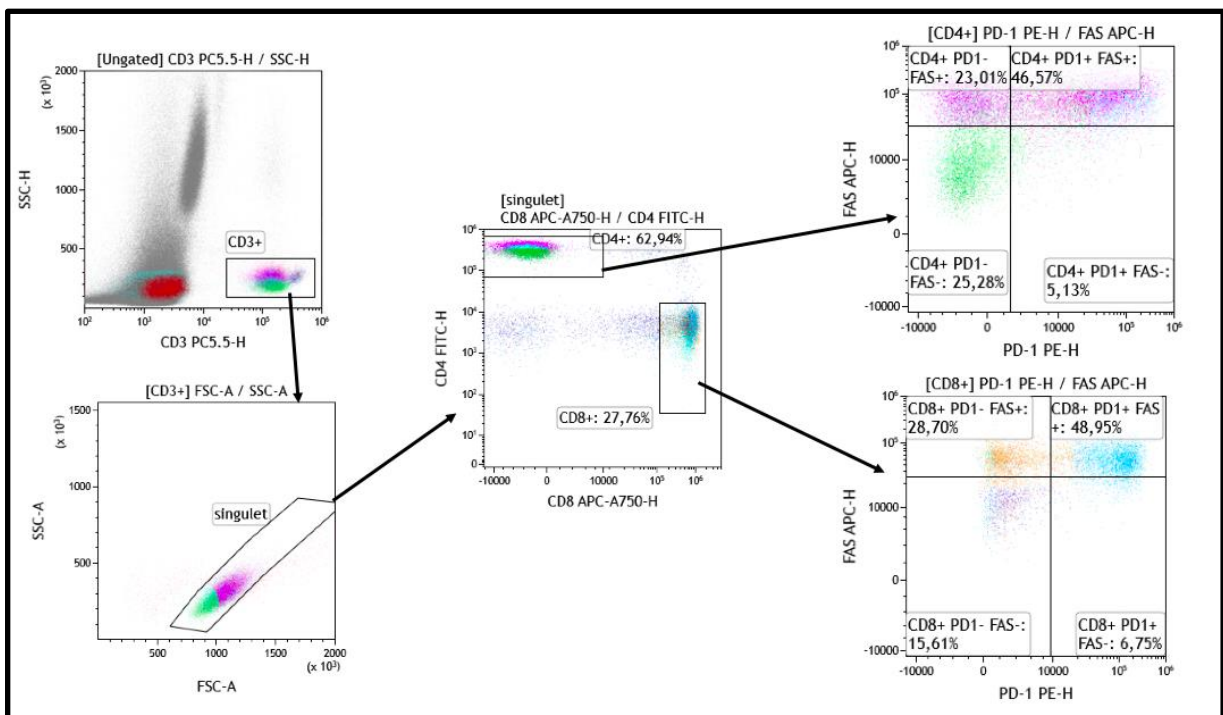


Figure 16 : Identification de nos sous populations de lymphocytes T CD4+ et CD8+ selon la présence des marqueurs FAS+ et PD1+ en cytométrie en flux .

Il n'est pas retrouvé de différence significative entre les 2 groupes, pour la numération sanguine et la CRP, ni selon l'immunophénotypage des MDSC.

Concernant le marquage des Lymphocytes T nous observons un nombre plus important de LT CD8+PD1+ ($p=0.029$) et de CD8+PD1/FAS+ ($p=0.017$) dans le groupe Trauma – par rapport au groupe Trauma +. **La figure 17** représente ces résultats sous forme de boîte à moustache.

Tableau 9 : Tableau descriptif des données concernant l'état inflammatoire des participantes selon la présence ou non de traumatismes dans l'enfance

	Trauma + (n=32)	Trauma – (n=18)	p-value
CRP (mg/L)	5.0 (3.0-10.5)	6.0 (3.0-11.0)	0.827
NFS			
Leucocytes (G/L)	7.42 (6.27-8.86)	7.71 (5.86-9.10)	0.726
Lymphocytes (G/L)	2.29 (1.90-2.92)	1.97 (1.79-2.50)	0.157
Neutrophiles (G/L)	4.17 (3.36-5.01)	4.62 (3.10-6.49)	0.565
Monocytes (G/L)	0.54 (0.43-0.62)	0.47 (0.43-0.63)	0.517
Marquage MDSC (%)			
M-MDSC	3.535(1.700-8.967)	4.045 (1.022-6.370)	0.368
PMN-MDSC	0.320 (0.150-0.667)	0.355 (0.217-0.592)	0.944
Classique	86.1 (79.0-90.5)	85.1(78.9-90.5)	0.992
Intermédiaire	5.97 (2.90-8.50)	4.83 (3.06-8.76)	0.928
Non classique	3.37 (1.75-5.34)	3.73 (2.64-5.16)	0.544
Marquage LT (%)			
%CD4+	64.32 (60.0-70.93)	65.33 (58.88-73.24)	0.881
% CD8+	27.66 (22.90-31.10)	23.58 (21.52-29.93)	0.248
CD4+ FAS+	51.72 (43.87-59.69)	53.81 (46.06-59.97)	0.585
CD4+ PD1 +	33.80 (26.69-40.56)	31.85 (27.29-39.32)	0.667
CD8+PD1-FAS-	40.44 (27.50-57.86)	33.43 (25.17-41.85)	0.174
CD8+PD1+FAS+	24.46 (17.73-35.39)	38.55 (30.16-40.45)	0.015
CD8+ FAS +	51.86 (38.20-65.91)	61.53 (49.74-67.65)	0.146
CD8+PD1+	27.5 (20.91-34.38)	38.0 (30.19-45.10)	0.029

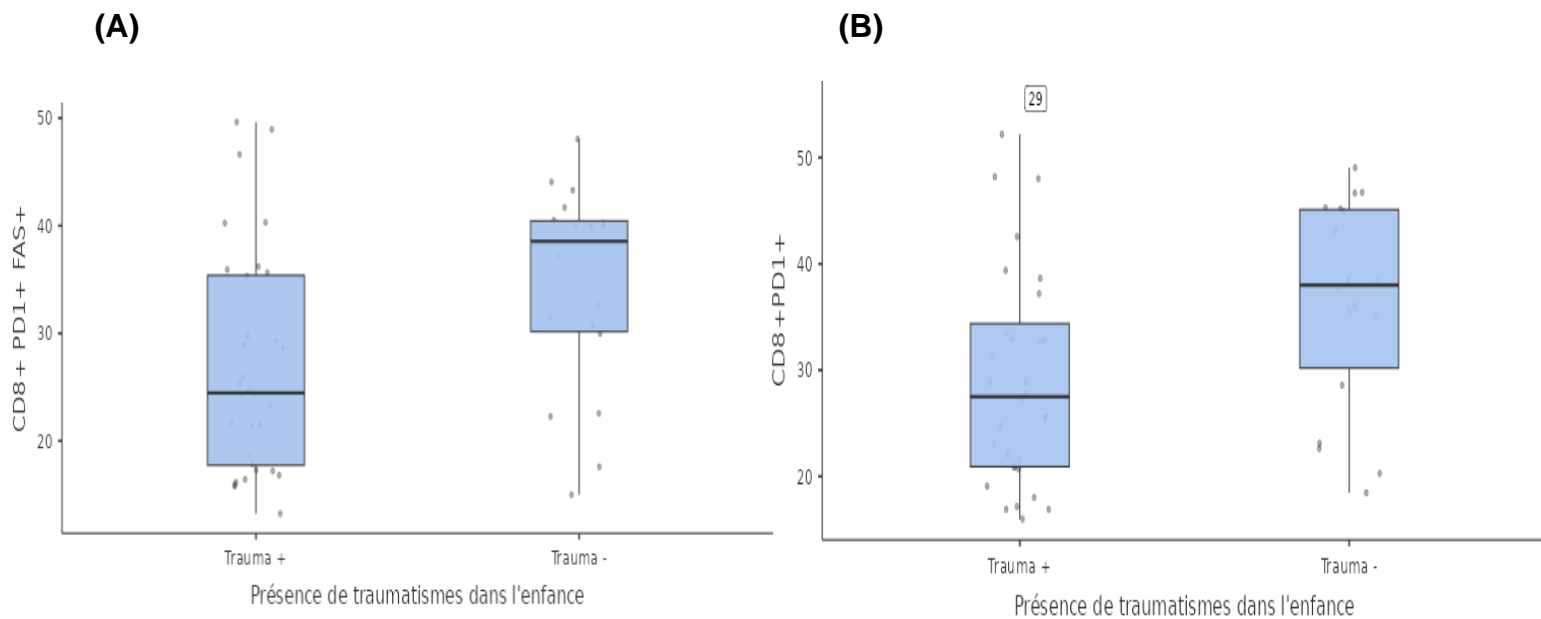


Figure 17 : Graphique en forme de boîte à moustache représentant les dosages en cytométrie en flux de la sous population de Lymphocytes T CD8+ porteuse du marquage cellulaire PD1 (A) et de l'association PD1/ FAS (B).

La figure 18 représente sous forme de boîte à moustache les sous-populations cellulaires d'immatures granuleux de PMN-MDSC (A) et de M-MDSC (B) dans les 2 groupes de participants. Il n'y a pas de différence significative entre les groupes mais des valeurs extrêmes, plus élevées, sont observées chez les patientes ayant subi des traumatismes dans l'enfance

Concernant l'activation des lymphocytes T par le biais des marqueurs HLADR et CD38, il n'existe pas de différence significative entre les 2 groupes, ces résultats n'ont pas été présentés.

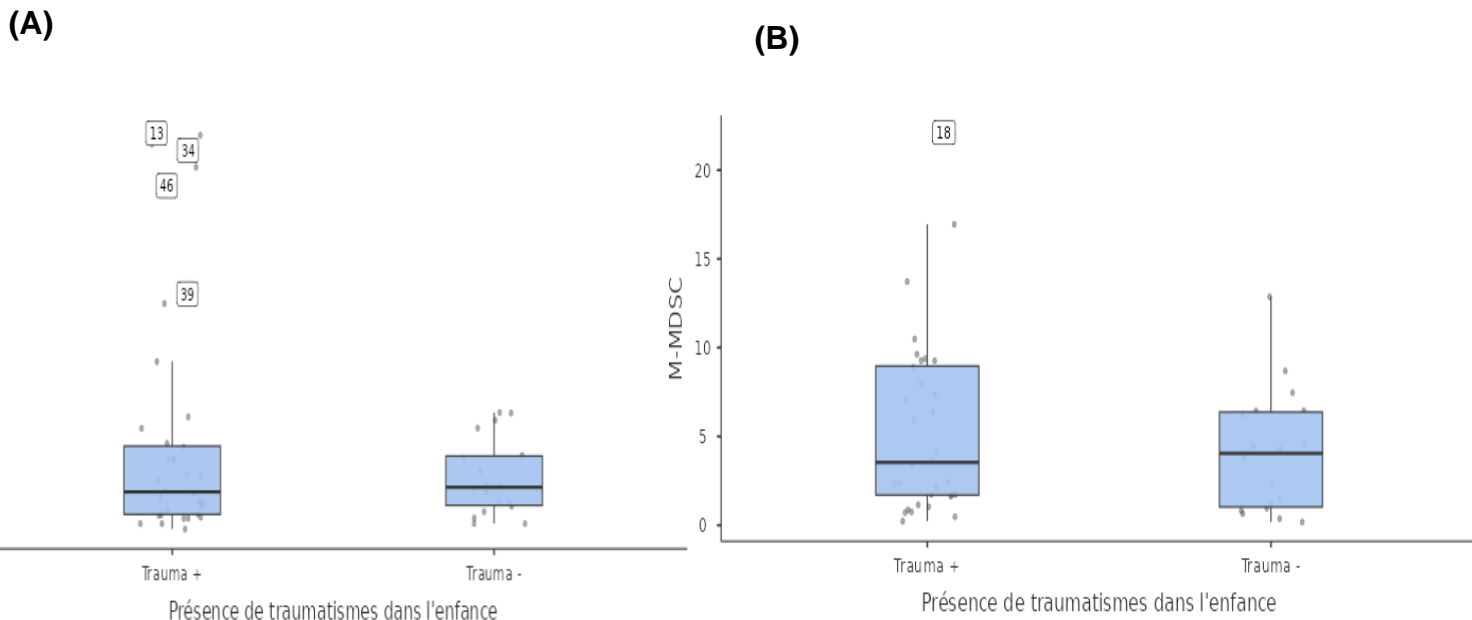


Figure 18 : Graphiques en forme de boîte à moustache représentant le dosage en cytométrie en flux des PMN-MDSC (B) et des M-MDSC (C) selon la présence ou non de traumatismes dans l'enfance.

III.5. Analyse en sous-groupe selon la présence d'abus sexuel dans l'enfance

En sous-analyse, selon les différents sous-scores du questionnaire CTQ, nous retrouvons des différences significatives concernant la présence ou non d'abus sexuels (**tableau 10**). A noter l'existence de données manquantes pour ces analyses : 1 pour les analyses salivaires au réveil dans chaque groupe, et 2 pour les analyses salivaires à T30 minutes dans le groupe ayant subi un abus sexuel.

Le Cortisone Awakening Response (CnAR) est significativement plus bas en présence d'abus sexuels dans l'enfance ($p=0.023$) chez les 11 patientes ayant un antécédent d'abus sexuel. Il est intéressant de noter que les dosages de cortisol et cortisone à T30 minutes **sont abaissés** par rapport au réveil dans le groupe de femmes ayant subi des abus sexuels ($CAR = -0.92 \pm 6.3 \text{ nmol/L}$, $CnAR = -1.79 \pm 20.9 \text{ nmol/L}$), montrant au-delà d'un éroussement, une nette diminution du cortisol à 30 minutes du réveil.

Concernant les tests psychométriques, nous retrouvons un score émotion du DEBQ plus élevé en présence d'un abus sexuel ($p=0.048$), en faveur d'une alimentation émotionnelle, sans autre différence significative pour les autres sous-scores du DEBQ. Enfin, il existe un score évocateur d'un syndrome de stress post-traumatique significativement plus élevé dans le groupe de patientes ayant subi un abus sexuel dans l'enfance ($p=0.016$).

Tableau 10 : Tableau descriptif des tests psychométriques et des analyses du cortisol salivaire et urinaire en spectrométrie de masse dans l'étude selon la présence ou non d'abus sexuels dans l'enfance

	Présence d'abus sexuel (n=11)	Absence d'abus sexuel (n=39)	p-value
Tests psychométriques			
PCL-5 score	33.36±14.9	20.74±14.9	0.016
HAD score anxiété (/21)	11.0±3.1	9.36±4.1	0.222
HAD score dépression (/21)	6.73±2.8	5.74±3.9	0.436
DEBQ externalité score (/50)	25.36±4.1	24.26±5.5	0.539
DEBQ émotion score (/50)	40.0±11.9	31.6±7.7	0.048
DEBQ restriction score (/50)	27.1±6.9	31.6±7.7	0.085
Analyses du cortisol			
	n=10	n=34	
Cortisol salivaire au réveil (nmol/L)	7.11±4.7	6.07±3.5	0.472
Cortisol salivaire à T30min (nmol/L)	6.26±3.5	10.12±7.1	0.144
Cortisol Awakening Response (nmol/L)	-0.92±6.3	4.29±7.8	0.087
Cortisone salivaire au réveil (nmol/L)	31.0±14.9	22.7±11.5	0.080
Cortisone salivaire à T30min (nmol/L)	29.6±10.7	36.1±13.3	0.206
Cortisone Awakening Response (nmol/L)	-1.79±20.9	14.1±16.0	0.023
Cortisol urinaire (µg/L)	76.02±79.4	66.70±71.4	0.725
Cortisone urinaire (µg/L)	128.04±109.3	137.88±106.98	0.800

IV. DISCUSSION

Notre étude se compose d'un plus grand nombre de participantes dans le groupe traumatisé (n=32), contre 18 dans le groupe non traumatisé. D'après ce constat, il semble qu'un nombre important de patientes prises en charge pour une obésité aient été victime de maltraitance dans l'enfance. Il paraît donc indispensable de dépister les éventuels traumatismes dans l'enfance au cours de la prise en charge de patients en situation d'obésité afin de pouvoir leur proposer un suivi psychologique adapté. Le contexte de traumatisme est peut-être associé, par ailleurs, à d'autres troubles psycho-pathologiques et justifie d'une prise en charge.

Concernant les principaux résultats, il existe une tendance à l'émoussement du CAR et du CnAR chez les femmes en situation d'obésité ayant subi des traumatismes dans l'enfance. Ce résultat majeur évoque donc que des événements de vie traumatiques anciens peuvent avoir des conséquences à long terme sur le profil corticotrope. Par ailleurs, nous retrouvons également une différence significative concernant les résultats aux tests psychométriques (HAD score et PCL-5 score) entre les 2 groupes à la faveur de l'impact psychique des événements de vie. Enfin, les données de l'état inflammatoire diffèrent peu entre les 2 groupes de participantes, mise à part pour la sous population de Lymphocytes T CD8+.

Cette partie se concentrera sur la discussion de ces principaux résultats en rapport avec les données de la littérature actuelle.

IV.1. Évaluation de l'axe corticotrope

La dysrégulation de l'axe HPS est probablement l'un des mécanismes par lequel le stress chronique, provoqué par des traumatismes dans l'enfance, affecte la santé tout au long de la vie. En effet, la dérégulation de l'axe corticotrope par le biais d'une modification de son rythme de sécrétion diurne, et de l'altération des niveaux de cortisol, sont associés à de nombreuses maladies chroniques présentes à l'âge adulte telles que la dépression et le cancer (127–129). La recherche concernant le dosage du Cortisol Awakening Response comme marqueur du fonctionnement de l'axe HPS est devenu populaire ces dernières années, bien que sa fonction et sa régulation ne soient pas encore entièrement comprises.

Les preuves de l'association entre les événements traumatiques dans l'enfance et le CAR sont encore discordantes dans la littérature :

- Deux méta-analyses récentes suggèrent que les *Adverses Childhood Experiences* (ACE) sont associés à une réponse émoussée du cortisol au stress social (Bunea et al., 2017) (130) et, en fonction de la gravité de l'ACE, à une hypo- ou hyper-réactivité du cortisol (Hosseini-Kamkar et al., 2021)(131).
- Une autre méta-analyse a fait état d'une grande hétérogénéité dans les études qu'elle a identifiées, ne permettant pas de retrouver une franche association entre un stress précoce dans la vie et le cortisol (Fogelman et Canli, 2018)(132), de plus les auteurs ont plutôt objectivé une augmentation du CAR chez les personnes ayant subi un abus sexuel dans l'enfance.

Concernant les résultats de notre étude, **nous avons observé une différence de CAR de 49% entre les 2 groupes**, avec un **émoussement du CAR et du CnAR chez les patientes ayant subi des traumatismes dans l'enfance**. Cette réponse émoussée du CAR et du CnAR était attendue dans le groupe de patientes traumatisées au vu de la littérature et notamment

des données publiées par Sapolsky, relatives à la cascade glucocorticoïde en situation de stress chronique (133).

En analyse en sous-groupe, nous avons mis en évidence un **net abaissement des taux de cortisol et cortisone salivaire à T30 minutes par rapport au réveil chez les femmes abusées sexuellement sur le faible effectif de patients dont nous disposons**. Les moyennes de CAR (-0.92 ± 6.3 nmol/L) et CnAR (-1.79 ± 20.9 nmol/L) sont négatives chez ces patientes obèses. Nous remarquons également une corrélation négative à la limite de la significativité entre le CnAR et le score total du CTQ ($r = -0.277$, $p=0.072$). Ces données nous amènent à évoquer que plus le nombre de traumatisme est important, plus le CnAR a tendance à diminuer.

Comme vu précédemment, de par la présence de l'enzyme 11β -hydroxystéroïde déshydrogénase de type 2 dans les glandes salivaires, le cortisol libre sérique est converti en cortisone dans la salive. Ceci explique que la cortisone salivaire est en quantité plus importante que le cortisol salivaire. Peu d'études jusqu'à aujourd'hui ont été réalisées avec l'utilisation de la cortisone salivaire comme marqueur du stress chronique. Or l'étude d'Anderson et Wideman suggère que le CnAR pourrait être plus étroitement lié à la dynamique du cortisol sérique pendant la période post-éveil, et pourrait donc être un biomarqueur intéressant en plus du CAR pour évaluer le fonctionnement de l'axe HPS(134). **Des études complémentaires sur la réponse à l'éveil de la cortisone (CnAR) sont nécessaires, afin d'évaluer s'il s'agit d'un bon marqueur de la réactivité de l'axe HPS au stress chronique.**

Nous constatons aussi qu'un tiers des patientes traumatisées présentaient un syndrome de stress post-traumatique certain ($n=10$ sur 32 participantes soit 31.2%), documenté par l'évaluation d'un score > 33 sur l'échelle PCL-5 (**tableau 7**). Or la moyenne du CAR chez les patientes Trauma + SSPT certain ($n=9$) est estimée à 1.40 ± 8.07 nmol/L, contre 2.46 ± 7.92 nmol/L chez les participantes Trauma + SSPT absent ($n=10$). Ainsi nous retrouvons un CAR atténué chez les participantes Trauma+ avec un syndrome de stress post-traumatique (SSPT) en comparaison avec celles traumatisées sans SSPT. Ces résultats sont concordants avec les données de la littérature qui retrouvent de manière caractéristique un CAR émoussé avec un faible échantillon au premier réveil chez des sujets présentant un SSPT (64).

L'étude de Keeshin et al.(135) réalisée sur 24 adolescentes (âge moyen : $15 \pm 1,5$ ans) ayant subi des abus sexuels récents versus témoins sains non traumatisés, retrouvait qu'un aplatissement du CAR était associé à la gravité d'un SSPT ($r = -0,41$, $P < 0,05$). Une adversité accrue avant l'abus sexuel était également associée à un aplatissement de la réponse d'éveil du cortisol ($r = -0,53$, $P < 0,01$).

A la lumière de ces résultats, ils pourraient être rapportés au **concept de résilience** mais qui n'a pas été spécifiquement évalué dans cette étude. La résilience a été définie comme la capacité à « rebondir » face à l'adversité (Block et Kremen, 1996)(136), et à faire face aux expériences de vie défavorables (137), et à considérer les difficultés comme des défis à maîtriser plutôt que comme des menaces à endurer (138). La résilience psychologique peut aider à atténuer les effets du stress chronique sur l'axe HPS. Les ressources de résilience de la régulation émotionnelle et du soutien social ont été étudiées en conjonction avec le cortisol diurne des adultes (Adam et al., 2006, Lai et al., 2012)(139,140) et peuvent protéger ou renforcer les effets du fonctionnement altéré de l'axe HPS sur la santé. Par exemple, certains schémas d'activité de l'axe HPS (par exemple : un cortisol diurne plus élevé), combinés à des ressources de résilience plus faibles (exemple : un soutien social médiocre), pourraient prédisposer conjointement les individus à des conséquences psychophysiologiques ou avoir

des conséquences organiques plus importantes pour des patients atteints de maladies chroniques(141).

De fait, on peut supposer ici que les patientes non résilientes, suite à un traumatisme dans l'enfance, et qui développent donc un SSPT présentent une dérégulation de l'axe HPS plus intense avec un émoussement du CAR plus important que des patientes dites résilientes suite à des traumatismes dans l'enfance.

Comme notre étude, celle de Demakakos et al, (142) suggère l'existence d'une association à vie entre l'adversité dans l'enfance, la réponse au stress et la fonction de l'axe HPS. La distance chronologique entre l'exposition et le résultat, qui était en moyenne de plus de 50 ans dans cette étude, indiquait à **quel point l'effet du traumatisme, survenu dans l'enfance, sur le système de stress, peut être perturbateur. Ces auteurs mettent en évidence son potentiel pathogène au cours de la vie (141).**

Ainsi, les mécanismes physiopathologiques sous-jacents contribuant à l'émoussement du CAR, et donc à la réduction de l'activité de l'axe HPS chez des sujets ayant subi des traumatismes dans l'enfance, restent incertains. **Toutefois, l'une des hypothèses retenue est celle d'une altération de l'inhibition de la rétroaction négative physiologique, médiée par les glucocorticoïdes, au niveau de l'hypophyse en cas d'évènements indésirables répétés au début de la vie, en l'absence de trouble psycho-pathologique sous-jacent.**

Les explications biologiques sont qu'une élévation du CRH se produit au début du traumatisme et persiste à l'âge adulte, mais que les élévations initiales des niveaux d'ACTH et de cortisol s'atténuent avec une exposition chronique à un CRH élevé(143). Ainsi un CRH élevé provoque à son tour une régulation adaptative à la baisse des récepteurs hypophysaires du CRH et du CRH neuronal après le début du traumatisme. Ces idées concordent avec la théorie de la charge allostatique de McEwen(43), qui émet l'hypothèse que les organismes s'adaptent pour réguler à nouveau les réponses psychobiologiques au stress chronique afin d'éviter des dommages physiques à l'organisme.

Des études antérieures ont pu observer la présence de changements épigénétiques induits par le stress lié à l'adversité. En effet, les données suggèrent que l'adversité précoce modifie l'épigénome et l'expression des gènes. Elles ont mis l'accent sur son effet épigénétique au niveau de la signalisation des glucocorticoïdes sur l'axe HPS (Anacker et al., 2014, Schar et al., 2022, Tyrka et al., 2016)(144–146). L'étude de McGowan et al. (147) qui a examiné des échantillons d'hippocampe post-mortem d'individus ayant des antécédents d'abus, ou de négligence extrême, a montré une diminution des niveaux d'ARNm des récepteurs des glucocorticoïdes hippocampiques.

Ainsi, une activation soutenue et répétée de l'axe HPS par un stress chronique pourrait le rendre « hypofonctionnel » et comme « désensibilisé » aux stimuli stressants (66). Par conséquent, la réponse atténuée du cortisol à l'éveil pourrait être un mécanisme physiopathologique potentiel dans le développement de l'obésité, chez les individus exposés de manière répétée à des traumatismes dans l'enfance. Cependant, à ce stade, il n'est pas possible d'apporter une réponse définitive en termes de relation causale entre la réponse atténuée du cortisol à l'éveil et l'obésité.

En outre, une autre composante caractérisant le schéma de sécrétion de cortisol diurne peut être utilisée en plus du CAR : **la pente diurne de cortisol.** Cette composante du cycle cortisolique n'a pas pu être réalisée dans cette étude du fait du coût lié au dosage du cortisol sur plusieurs points sur la journée.

Les données de l'étude de Adam et al, 2017 (128) suggèrent qu'une pente de cortisol diurne plus plate est associée à des problèmes de santé mentale et physique et à un risque accru de mortalité. Kuras et al, 2017 (148) ont constaté dans leur étude qu'une adversité infantile faible à modérée prédisait un cortisol matinal plus faible ainsi qu'une pente de cortisol atténuée.

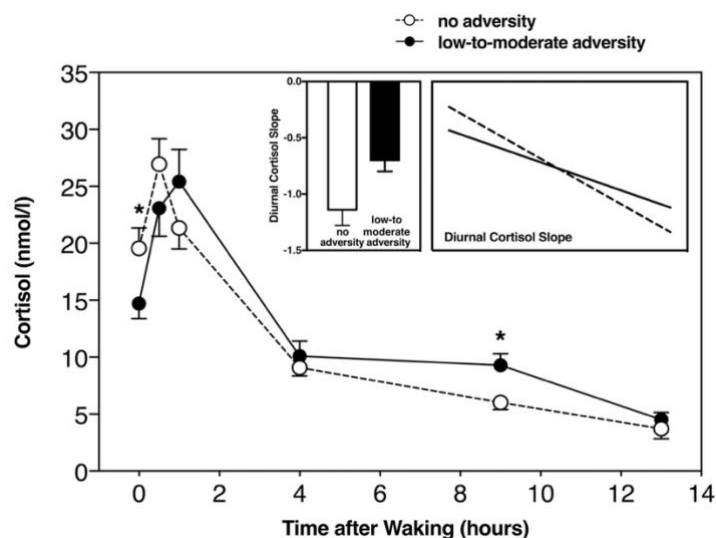


Figure 19 : Pente diurne du cortisol chez les personnes avec et sans adversité infantile.
*Significatif à $p < 0,05$

Source : Kuras, Yuliya I., et al. "Blunted diurnal cortisol activity in healthy adults with childhood adversity." *Frontiers in human neuroscience* 11 (2017): 574.

Concernant les données de cortisol urinaire et ses métabolites, il n'a pas été retrouvé de différence significative entre les groupes, tout comme dans la littérature, ce qui en fait probablement des mauvais marqueurs de la dérégulation fine de l'axe HPS (146).

IV.2. Profils cliniques et psychologiques des patientes

Concernant la plupart des données cliniques et biologiques, il n'a pas été retrouvé de différence significative entre nos 2 groupes, notamment les données des complications de l'obésité tel que dyslipidémie, diabète, et la stéato-fibrose hépatique. Seules, la pression artérielle systolique et la consommation active de tabac, sont augmentées dans le groupe de femmes Trauma +. Ces résultats sont cohérents avec les données de la littérature (149), en effet la revue systématique de Scott et al, retrouvait une association entre l'adversité dans l'enfance et antécédents auto-déclarés d'hypertension chez des femmes aux états Unis (150). Le nombre plus important de patientes Trauma + ayant une consommation active de tabac est cohérente avec la littérature, étant plus à risque de développer une addiction. La méta-analyse de Hughes et al. , 2017 retrouvait une association modérée entre adversité et tabagisme (OR =2.82 [2.38-3.34]), mais forte pour la consommation d'alcool (OR=5.84 [3.99-8.56]) et de drogues (OR =5.62 [4.46-7.07])(34).

Il n'est également par retrouvé de différence concernant les milieux socio-professionnels entre les 2 groupes or les études retrouvent un niveau éducatif plus bas, des difficultés plus grandes pour accéder à l'emploi et des salaires moins élevés chez des adultes ayant subi une maltraitance dans l'enfance (151,152). Il est possible que nous retrouvions ce résultat du fait d'un biais de sélection dans le cadre d'une inclusion en milieu hospitalier, en effet il est connu

que les personnes de milieu social défavorisé ont moins accès aux soins et consultent moins les spécialistes (153).

Dans notre étude, les données de composition corporelle retrouvent une répartition en masse grasseuse au niveau des jambes plus importante chez les participantes trauma + avec en regard un pourcentage de masse maigre totale moindre. Il n'a pas été calculé l'indice de masse grasse (en anglais « *fat mass index* ») ici mais cela aurait pu nous donner des informations supplémentaires. De plus, nous retrouvons une tendance plus basse concernant le rapport androïde/gynoïde pour le groupe Trauma+.

Peu d'études dans la littérature ont évalué la composition corporelle selon la présence ou non de traumatismes dans l'enfance chez des personnes en obésité. L'étude de Li et al. en 2015(66), retrouvait une masse grasse viscérale plus importante ($p < 0,05$) chez les sujets traumatisés, mais sans différence objectivée pour la masse grasse corporelle totale, la graisse androïde, l'indice de masse corporelle ou le rapport taille/hanches. Chez ces patients, le CAR était significativement atténué dans le groupe traumatisé dans l'enfance.

L'étude interventionnelle contrôlée randomisée (Etude LIFEStyle) de Van Dammen et al, (2021) (154) menée au Pays-Bas, a pu examiner la composition corporelle après une intervention sur le mode de vie auprès de 577 femmes infertiles avec un indice de masse corporelle (IMC) ≥ 29 kg/m² au moment de la randomisation ; puis 110 (19 %) pour le suivi, 6 ans plus tard. L'intervention visait à perdre du poids en améliorant l'alimentation et en augmentant l'activité physique. Il a pu être observé que l'intervention chez les femmes ayant connu l'adversité dans l'enfance, a réduit significativement le poids d'en moyenne 10kg ($p = 0,02$), l'IMC de 3,2 kg/m², ($p = 0,04$), le tour de taille de 7.9cm ($p=0.03$) et le pourcentage de graisse corporelle de 4.5% ($p < 0,01$). Alors que l'intervention n'a pas eu d'effet sur ces mêmes paramètres chez les femmes n'ayant pas vécu d'adversité durant l'enfance. Ainsi ils émettent l'hypothèse que les femmes qui ont été exposées à l'adversité dans leur enfance peuvent être particulièrement sensibles aux composantes sociales positives de l'intervention sur le mode de vie, y compris les composantes du conseil motivationnel. L'intervention sur le mode de vie peut avoir accru le sentiment de contrôle et d'auto-efficacité.

Concernant les tests psychométriques, en accord avec la littérature nous retrouvons un score HAD dépression et anxiété significativement plus important dans le groupe Trauma +, mais comme vu précédemment seules 5 des participantes traumatisées présentent un syndrome dépressif confirmé, alors que le syndrome anxieux est plus prévalent chez 50% des patientes traumatisées. La méta-analyse de Humphreys et al, retrouvait que des scores CTQ plus élevés étaient associés à un diagnostic de dépression ($g = 1,07$; IC à 95 %, 0,95-1,19) et à des scores plus élevés de symptômes dépressifs ($Z = 0,35$; IC à 95 %, 0,32-0,38)(155). La méta-analyse de Xiao et al, 2023 retrouvait également une association positive entre *Adverse Childhood Experiences* (ACE), dépression et anxiété à l'âge adulte (156).

Quant au dépistage d'un **syndrome de stress post-traumatique (SSPT)** grâce au score PCL-5, nous objectivons qu'un tiers des participantes ayant subi des traumatismes dans l'enfance ont un SSPT certain (31,2%). Et un tiers des patientes traumatisées (11 participantes, (34,4%) ont subi des abus sexuels dans l'enfance. Les données de la littérature ont également rapportées le lien entre les abus sexuels dans l'enfance et la survenue de stress post traumatique (157,158).

Il paraît donc essentiel à ce jour de dépister les éventuels troubles psychiques tel qu'un syndrome anxiodépressif ou un SSPT associés aux traumatismes dans l'enfance au cours de la prise en charge des patients obèses.

L'étude ACTION-FRANCE, avait pour but d'identifier les comportements et les obstacles potentiels à une prise en charge efficace de l'obésité en France (159). Cette étude a objectivé des améliorations à réaliser sur la prise en charge les troubles psycho-pathologiques dans la prise en charge de l'obésité, révélant que peu de patients obèses avaient recours à une prise en charge psychologique. Or les problèmes de santé mentale et émotionnelle sont considérés par les patients eux-mêmes comme l'un des **principaux obstacles à la perte de poids**.

De plus, les études montrent que la **thérapie cognitivo-comportementale (TCC)** est particulièrement prometteuse pour traiter la psychopathologie de l'enfant et de l'adulte après un traumatisme infantile (comprenant le SSPT) (160,161) mais c'est également une approche réputée, avec l'entretien motivationnel, pour son efficacité dans la prise en charge des troubles du comportement alimentaire et de l'obésité (162).

Une proposition systématique de prise en charge psychologique adaptée avec recours à des modalités adaptées au contexte psycho-pathologique chez des patientes en situation d'obésité et ayant subi des traumatismes dans l'enfance semble être indispensable.

IV.3. Trouble du comportement alimentaire et chirurgie bariatrique

Au vu de l'importance des traumatismes dans l'enfance, on peut s'interroger sur le rôle des traumatismes dans l'enfance en tant qu'obstacle à la perte pondérale. Les études prospectives récentes, qui explorent l'association entre traumatismes dans l'enfance et perte de poids, suite à une chirurgie bariatrique, retrouvent des résultats divergents (163).

Ainsi, la réussite de la chirurgie bariatrique est largement conditionnée par le respect des règles diététiques. L'échelle DEBQ a été utilisée dans cette étude afin de caractériser les comportements alimentaires chez les participantes, mais il n'a pas été retrouvé ici de différence significative entre les 2 groupes pour chaque sous-score du DEBQ, selon la présence ou non de traumatisme. Il est possible que le faible effectif de nos 2 sous-groupes soit incriminé dans la non significativité.

En revanche, en analyse en sous-groupe, nous retrouvons un **score émotion plus élevé chez des participantes abusées sexuellement**, ceci est en faveur d'une alimentation émotionnelle dans ce groupe, sans différence significative pour les autres sous-score du DEBQ. Ces résultats s'accordent avec les données de la littérature selon laquelle la maltraitance dans l'enfance dont les abus sexuels sont associés à une alimentation émotionnelle majorée par le biais de difficultés dans le contrôle des impulsions (164,165). Une piste psycho-biologique autour du cortisol pourrait aussi être avancée. En effet, il a été montré que le cortisol augmente l'appétit et modifie les préférences alimentaires en faveur des aliments dits "de confort", c'est-à-dire des aliments riches en graisses et en sucres ajoutés, qui peuvent réduire la sensation de stress, en atténuant l'activité de l'axe HPS (76,166) . Ainsi des stimuli stressseurs aigus, mais répétés, seraient capables d'induire la libération de cortisol ceci conduisant à une consommation excessive d'"aliments de confort" et, en fin de compte, à une prise de masse grasse excessive.

Ces résultats confortent les idées avancées précédemment et suggèrent la nécessité d'un dépistage et d'un suivi psycho-nutritionnel adapté (avec prise en charge des TCA) chez des

patients victimes de maltraitance dans l'enfance. Ces mesures sont à appliquer également aux patients suivis en post-chirurgie bariatrique afin d'assurer au maximum la réussite de celle-ci.

IV.4. Évaluation de l'état inflammatoire

La découverte d'un état inflammatoire chronique de bas grade dans l'obésité ouvre des perspectives dans la recherche des mécanismes physiopathologiques pouvant expliquer le développement des complications liées à l'obésité, leur évolution et leur maintien. L'un des objectifs secondaires de cette étude était de rechercher d'éventuelles associations entre traumatismes dans l'enfance, dérégulation de l'axe corticotrope et inflammation chez des patientes obèses.

Les études antérieures se sont concentrées sur la recherche des différences sur le statut inflammatoire entre des sujets sains et des sujets en situation d'obésité, peu d'études ont tenté de mettre en évidence des différences au sein de populations de sujets obèses. Les questions qui se posent donc ici sont : Est-ce que la réponse immunitaire est la même au sein d'une population de sujets obèses ? Quels sujets sont plus à risque de pathologie dysimmunitaire ou inflammatoire ? ou bien encore de cancer ? Le fait d'avoir subi une maltraitance dans l'enfance est-il un des facteurs associé à ce type de modification inflammatoire ?

Concernant les résultats de l'étude, l'une de nos hypothèses au vu de la littérature était qu'il pouvait exister un taux de CRP plus élevé dans le groupe traumatisé (167) mais nous n'avons pas retrouvé de différence significative entre les 2 groupes ni sur les données de la NFS. Là encore la taille des échantillons pourrait constituer un biais. La poursuite de l'étude à plus grande échelle s'avère nécessaire pour répondre à cette interrogation.

De plus, nous espérons retrouver des différences significatives concernant l'immunophénotypage des MDSC en cytométrie en flux. Selon les hypothèses de Ostrand-Rosenberg et al, il était attendu que le taux soit plus élevé dans le groupe traumatisé. La différence n'est pas statistiquement significative mais nous retrouvons tout de même des valeurs extrêmes plus élevées dans le groupe traumatisé (**figure 18**). Ces résultats sont probablement expliqués par un manque de puissance. En effet, cette population cellulaire est en faible nombre (moins de 5% de la population cellulaire totale), des différences significatives ne seraient retrouvées qu'en cas de grand nombre de sujets.

Les différences objectivées concernent les lymphocytes T CD8+ PD1 + et LT CD8 + PD1 +FAS+ qui sont augmentés dans le groupe n'ayant pas subi de traumatismes dans l'enfance. Ces cellules sont donc porteuses de signaux de mort cellulaire, signifiant qu'elles sont épuisées et pro-apoptotiques. Une interprétation possible serait que les traumatismes dans l'enfance pourraient influencer les sous-types lymphocytaires en lien avec une inflammation chronique capable d'inhiber les signaux cellulaires : ainsi il y a moins de cellules avec des marqueurs de mort cellulaire dans le groupe de femmes ayant subi des traumatismes dans l'enfance, ceci pouvant être un indicateur d'inflammation persistante.

A ce jour, peu de données sont disponibles dans la littérature sur les effets éventuels de traumatismes dans l'enfance sur l'immunité cellulaire et la fonctionnalité des lymphocytes T CD4(+) et CD8(+). L'étude de Elwenspoek et al, 2017 (168) a retrouvé que l'adversité dans l'enfance était associée à une réduction significative du nombre de cellules T CD69+CD8+, et à une augmentation du nombre de cellules T HLA-DR+ CD4 et HLA-DR+ CD8, ainsi qu'à une augmentation du nombre de cellules T CD25+CD8+. A ce jour, nos résultats concernant le

marquage HLA-DR sur les LT CD8 et CD4, non représentés dans les tableaux, ne différaient pas entre les 2 groupes de patientes étudiées.

Pour rappel les lymphocytes T se développent et mûrissent dans le thymus, qui est plus volumineux à la naissance et pendant les premières années de la vie, mais diminue considérablement à l'adolescence, après « l'apprentissage immunitaire » durant la première période de vie. Des études ont montré que l'involution du thymus était accélérée chez les jeunes enfants gravement maltraités ou négligés, et le degré d'involution était corrélé à la durée de la maltraitance. Dans les cas les plus sévères d'involution du thymus, celle-ci s'est accompagnée d'une atrophie de la rate et des ganglions lymphatiques (Fukunaga et al., 1992) (169). Les liens entre les événements de vie traumatiques dans l'enfance et l'immunité cellulaire sont donc établis. Le rôle du cortisol dans ces liens reste toutefois à démontrer. Mais la piste, cortisol dérégulé, inflammation chronique, dérégulation de l'immunité cellulaire par modification des lymphocytes reste plausible et concrète dans l'obésité.

Pour rappel, une réponse immunitaire cellulaire altérée rend un individu plus vulnérable aux infections et à certains types de cancer. Or il a été montré que des femmes abusées sexuellement dans l'enfance présentaient un risque plus élevé de vaginose bactérienne pendant la grossesse (170). De plus, les patients atteints d'un carcinome basocellulaire rapportant des antécédents de maltraitance émotionnelle, présenteraient une infiltration de cellules immunitaires plus faible dans la tumeur, reflétant une réponse immunitaire antitumorale plus faible (171). Enfin il est intéressant de noter que les données de Lémieux et al. 2008 suggèrent que le nombre de lymphocytes T actifs est corrélé au syndrome de stress post traumatique chez les femmes ayant des antécédents d'abus sexuels (172).

Il n'est donc pas surprenant que la maltraitance dans l'enfance ait un impact permanent sur l'immunité cellulaire, même si les mécanismes exacts restent à ce jour obscurs.

Nos résultats vont dans le sens d'hypothèses physiopathologiques à la faveur de l'établissement d'un état pro-inflammatoire et dysimmunitaire suite à un traumatisme dans l'enfance. Ils seraient en partie causés par la dérégulation de l'axe corticotrope. Comme vu précédemment, l'hypocortisolisme secondaire à un stress chronique prolongé entraînerait un défaut du rétrocontrôle avec des conséquences physiopathologiques variées liées à l'excès d'activité des voies de signalisation du CRH ou du système nerveux sympathique qui sont normalement freinés par des niveaux efficaces de glucocorticoïdes. Ainsi l'inflammation, quand elle n'est pas maîtrisée, conduit à une augmentation de la libération de cytokines pro-inflammatoires (TNF alpha, IL-1 et IL-6)(98), et celles-ci ont également une activité stimulante de l'axe HPS.

Comme le développe Chrousos (98), une réponse excessive de l'axe HPS en cas de stress peut accroître la sensibilité aux agents infectieux et aux tumeurs, mais renforcer la résistance aux maladies auto-immunes ou inflammatoires. Inversement, une réponse défectueuse de l'axe HPS peut imiter l'état de carence en glucocorticoïdes et donc entraîner une résistance aux infections, mais une susceptibilité accrue aux maladies auto-immunes ou inflammatoires.

Cet état pro-inflammatoire à bas bruit est également un levier pour la croissance du tissu adipeux, notamment au niveau viscéral. Or le tissu adipeux est lui-même producteur de messagers pro-inflammatoires, qui entretiennent le cercle vicieux : l'obésité s'auto-entretiendrait à travers une dérégulation de l'axe HPS et de l'inflammation. Ainsi tous ces processus participent à l'établissement des complications de l'obésité telles que les maladies cardiovasculaires, le diabète, et cancers.

L'ensemble de la réaction physiopathologique à un stress chronique en phase de résistance avec ses conséquences métaboliques et inflammatoires a été schématisé en **annexe 6**.

IV.5. Limites de l'étude

Il est important de signaler que notre étude peut être soumise à différents biais.

Premièrement, un biais de mémorisation est à prendre en compte du fait de l'utilisation d'auto-questionnaires (critères subjectifs) dont le CTQ pour la formation des 2 groupes distincts. A noter qu'un sous-score de déni est compris dans le CTQ afin d'évaluer un éventuel biais de réponse positive, nous retrouvons 1 participante dans chaque groupe présentant un déni côté à 3/3, rendant nos résultats pertinents.

Secondairement, un biais de sélection est également à notifier, en effet les patientes qui étaient traitées par antidépresseurs ou benzodiazépines ont été exclues de cette étude, car pouvant fausser les résultats des dosages hormonaux, or ces patientes peuvent avoir été soumises à des traumatismes dans l'enfance plus sévères. De plus, les participantes peuvent avoir présenté des traumatismes dans un présent plus proche et non dans l'enfance, pouvant également être à l'origine d'une dérégulation de l'axe corticotrope constituant un biais dans l'interprétation des résultats hormonaux.

Enfin, un biais lié à la petite taille des échantillons reste possible.

Concernant les analyses biologiques : des différences méthodologiques de recueil et d'analyse du CAR peuvent contribuer à des disparités de résultats entre les différentes études de la littérature. La mesure du CAR étant sensible aux violations de protocole, afin d'éviter des biais possibles les prélèvements étaient toujours fait la veille de la congélation. En effet les recherches suggèrent que le cortisol salivaire est relativement stable à température ambiante pendant une courte période (< 5 jours) après laquelle les concentrations commencent à diminuer (173). De plus, une notice explicative était remise aux participantes avec explication données par le même investigateur. L'un des écueils possible est que les participantes n'aient pas respecté les 30 minutes entre chaque prélèvement salivaire. D'autre part, certaines covariables du CAR sont difficiles à adapter en condition ambulatoire tel que : les niveaux de lumière ambiant, la saison, la phase du cycle menstruel, certains facteurs psychosociaux (exemple : sentiment de menace ou de solitude la veille de l'échantillonnage)(173).

D'autre part, l'analyse des données relatives au comportement alimentaire amène à pondérer nos résultats. De nombreuses études ont retrouvé une association significative entre traumatismes dans l'enfance et hyperphagie boulimie. Nous n'avons pas dépisté ici ce type de trouble du comportement alimentaire. Il aurait été intéressant de rechercher ce trouble en utilisant par exemple la Binge Eating Scale (BES)(174). D'autant que l'étude de Monteleone and al, 2015 (175) a pu observer un affaiblissement significatif du CAR dans un groupe de patient souffrant d'hyperphagie boulimie ayant subi des traumatismes dans l'enfance en comparaison à des patients souffrant d'hyperphagie boulimie mais non traumatisés.

De plus, il a maintenant été prouvé que le développement de graisse viscérale est associé au risque de complication métabolique de l'obésité. Ce tissu adipeux est aussi un lieu de production de nombreux médiateurs inflammatoires(176). Or, dans notre étude, nous n'avons malheureusement pas eu la possibilité d'estimer le tissu adipeux viscéral par exemple grâce à un logiciel dédié (CORESCAN).

Des études récentes ont également montré que le poids et l'IMC seuls n'était pas des mesures adéquates pour repérer des changements sous-jacents de la masse maigre (MM) et de la

masse grasse (MG). Tout comme l'IMC est utile pour évaluer l'excès ou le déficit de poids corporel des individus de différentes tailles, l'indice de masse maigre (FFMI, en anglais « *fat-free mass index* » FFMI ; kg/m²) et l'indice de masse grasse (IMG, en anglais « *fat mass index* » FMI ; kg/m²) sont potentiellement utiles pour évaluer les paramètres de composition corporelle en éliminant efficacement les différences de MM et de MG associées à la taille (177). Il sera donc intéressant de calculer ces paramètres pour la cohorte finale.

Concernant les données de l'inflammation, la prévalence plus importante du tabagisme chez les participantes traumatisées n=9 (28.1%), est peut être un biais dans l'interprétation des résultats. En effet, il est maintenant bien décrit que le tabagisme altère l'immunité cellulaire (178). Par exemple, des modifications des sous-populations de cellules T CD4 + périphériques ont été décrites chez les fumeurs, avec des variations selon le niveau d'exposition avec une augmentation de leur nombre chez les Caucasiens (179). Les lymphocytes T CD8 + sont aussi suspects d'anomalies depuis plusieurs années (180).

Enfin, nous avons menés une étude transversale ne pouvant que démontrer une association et non une causalité, les études futures devraient donc intégrer des modèles prospectifs longitudinaux pour démêler cette association complexe et révéler les relations temporelles entre les traumatismes, l'émoussement du CAR et l'obésité. Il sera également intéressant d'associer une mesure de la pente de cortisol diurne afin de souligner le sens de l'association.

V. PERSPECTIVES

En perspective, nous souhaitons réaliser l'**analyse du cortisol capillaire** sur la totalité de nos patientes incluses par spectrométrie de masse qui est la technique de référence. Cette analyse sera réalisée par le Dr BROSSAUD au CHU de Bordeaux.

Notre hypothèse est que les taux de cortisol capillaire sont plus élevés chez des patientes ayant subis des traumatismes dans l'enfance en comparaison à celles n'en ayant pas subi.

En effet, l'analyse des cheveux est utilisée depuis des décennies pour surveiller l'exposition à des composés exogènes, en particulier pour détecter la consommation de drogues. Comme les cheveux poussent en moyenne de 1 cm par mois, l'évaluation des drogues dans les cheveux peut refléter les changements dans leur exposition au fil du temps. C'est pourquoi la quantification dans les cheveux de composés produits de manière endogène, tels que le cortisol, a suscité un intérêt croissant. Les cheveux peuvent constituer une « **mémoire** » à **long terme** pour étudier les conséquences physiologiques d'une exposition prolongée au cortisol et donc au stress chronique. En effet, la méta-analyse de Stalder and al, 2017, a révélé que les patients exposés à un stress chronique avaient un taux de cortisol capillaire 22% plus élevé. Il a été également démontré que ce biomarqueur était corrélé à l'IMC, ainsi qu'au tour de taille (181).

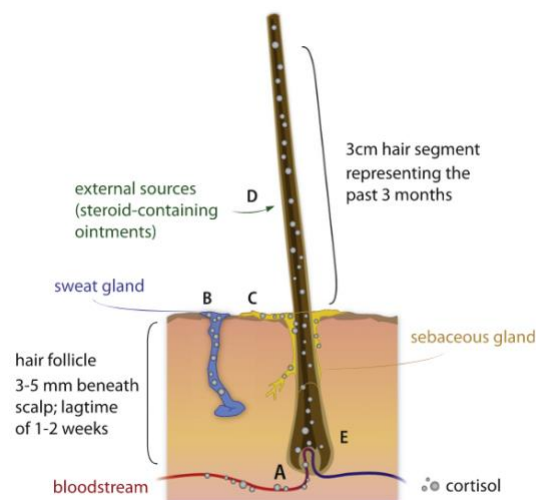


Figure 20 : Analysis of cortisol in hair – State of the art and future directions ; Stalder and al, 2012

Le cortisol peut être incorporé dans les cheveux par diffusion passive à partir du sang (A), de la sueur (B) et/ou du sébum (C) ainsi qu'à partir de sources externes (D). En outre, il a été proposé que le cortisol produit localement puisse également contribuer aux concentrations de cortisol dans les cheveux (E).

Cette méthode a notamment plusieurs avantages : le prélèvement de cheveux est simple, non invasif et indolore et la facilité de conservation des échantillons à température ambiante soulignent la grande utilité de cette méthode pour la recherche sur le terrain. De plus, il existe une relative stabilité intra-individuelle des niveaux de cortisol dans les cheveux soulignant donc l'utilité de cette méthode pour obtenir des estimations stables de la sécrétion de cortisol à long terme.

Enfin, sur le versant inflammatoire, nous souhaitons par la suite pouvoir doser les cytokines suivantes : IL-1beta, IFN-alpha2, IFN-gamma, TNF-alpha, CCL2 (MCP-1), IL-6, CXCL8 (IL-8), IL-10, IL-12p70, IL-17A, IL-18, IL-23 et l'IL-33 dans les sérums de nos patientes incluses.

En nous basant sur les données de la littérature, notre hypothèse est que certaines de ces cytokines seront à des niveaux plus importants chez les patientes ayant subi des traumatismes dans l'enfance.

Il serait également intéressant de réaliser une **biobanque de tissu adipeux** grâce aux déchets post-opératoires suite à une chirurgie bariatrique (conservation à -80°). Ceci dans l'objectif de réaliser **des coupes immuno-histologiques de tissu adipeux sous cutané et viscéral** et d'y analyser les marqueurs locaux d'inflammation dont les populations lymphocytaires, les macrophages et MDSC et ultérieurement réaliser également des analyses épigénétiques.

Puis, par la suite, cette étude pourrait être réalisée sur une population d'hommes en comparaison.

CONCLUSION

Le terme de « neurosymphonie du stress » employé par Joëls and al. , 2009 (182) qualifie bien ce système complexe de réponse au stress, finement coordonné par l'axe HPS, et qui est essentiel à l'homéostasie. Le paradoxe est que ces mécanismes ne semblent pas adaptés aux situations de stress chronique que nous subissons, en particulier le stress induit par une maltraitance dans l'enfance, au moment où se mature l'axe du stress. En tout cas, une grande variabilité individuelle existe dans les réponses de stress et la susceptibilité aux maladies qui leurs sont associées.

Ainsi comme la littérature nous le démontre, les mécanismes qui relient le stress chronique provoqué par des traumatismes dans l'enfance, l'obésité et ses multiples complications notamment inflammatoires, sont reliées par une dérégulation neuro-endocrine de l'axe HPS.

Notre hypothèse est que cette dérégulation se fait dans le sens d'une diminution de la sensibilité de l'axe HPS aux stimuli stressants, rendant celui-ci hypofonctionnel comme semble l'indiquer l'éroussement de la réponse du cortisol à l'éveil (CAR). Nous observons une différence de CAR de 49% entre les 2 groupes, avec une tendance à l'éroussement du CAR et du CnAR chez les patientes ayant subi des traumatismes dans l'enfance versus les non traumatisées. Nous espérons obtenir des résultats significatifs sur le total des 102 participantes, à terme, afin de parvenir à des conclusions plus robustes. Ces premiers résultats confortent les idées d'Anderson et al, selon lesquelles la réponse à l'éveil de la cortisone (CnAR) serait également un bon marqueur de la réactivité de l'axe HPS au stress chronique. Notre travail montre l'intérêt de ce nouveau marqueur biologique.

De plus, au vu de nos résultats, il paraît essentiel de dépister les éventuels troubles psychiques tels qu'un syndrome anxiodépressif, un syndrome de stress post-traumatique ou un trouble du comportement alimentaire associés aux traumatismes dans l'enfance au cours de la prise en charge des patients obèses. Ces pathologies sont considérées comme l'un des principaux obstacles à la perte de poids des patients.

Enfin des études complémentaires sont à réaliser afin de mieux comprendre les conséquences de la maltraitance dans l'enfance sur l'état inflammatoire et l'immunité cellulaire et leurs liens avec le tissu adipeux.

En conclusion, en raison de l'augmentation majeure de la prévalence et de la gravité de l'obésité et du nombre limité de traitements efficaces, il est essentiel de faire progresser les connaissances actuelles en matière de prévention de l'obésité en identifiant les facteurs de risque potentiellement modifiables. Le dépistage systématique d'évènements de vie traumatiques dans la prise en charge des personnes en situation d'obésité et notamment dès l'enfance semble être un facteur important afin de pouvoir mettre en place des interventions spécifiques, notamment avec la proposition d'un suivi psychothérapeutique adapté et personnalisé telle qu'une thérapie cognitivo-comportementale.

Références bibliographiques

1. Correia, J., C. et al. Rôle du stress dans l'obésité. *Rev Med Suisse*. 2021;17 (731):567-570.
2. Clément K, Vignes S. Inflammation, adipokines et obésité. *La Revue de Médecine Interne*. 1 sept 2009 ;30(9):824-32.
3. Rubino F, Batterham RL, Koch M, Mingrone G, Roux CW le, Farooqi IS, et al. Lancet Diabetes & Endocrinology Commission on the Definition and Diagnosis of Clinical Obesity. *The Lancet Diabetes & Endocrinology*. 1 avr 2023;11(4):226-8.
4. Physical status: the use of and interpretation of anthropometry, report of a WHO expert committee . Disponible sur: <https://www.who.int/publications/i/item/9241208546>
5. Masson E. Obésité et troubles psychopathologiques. Disponible sur: <https://www.em-consulte.com/article/249116/obesite-et-troubles-psychopathologiques>
6. Recommandations HAS obésité adulte. Disponible sur: https://www.has-sante.fr/upload/docs/application/pdf/2011-12/recommandation_obesite_adulte.pdf
7. Okunogbe A, Nugent R, Spencer G, Powis J, Ralston J, Wilding J. Economic impacts of overweight and obesity: current and future estimates for 161 countries. *BMJ Glob Health*. sept 2022;7(9):e009773.
8. Fontbonne A, Currie A, Tounian P, Picot MC, Foulatier O, Nedelcu M, et al. Prevalence of Overweight and Obesity in France: The 2020 Obepi-Roche Study by the “Ligue Contre l’Obésité”. *JCM*. 25 janv 2023;12(3):925.
9. Basdevant A. L’obésité : origines et conséquences d’une épidémie. *Comptes Rendus Biologies*. 1 août 2006 ;329(8):562-9.
10. Dubern B, Clément K. Les aspects génétiques de l’obésité. *Médecine des Maladies Métaboliques*. 1 juin 2007 ;1(2):22-7.
11. Chaput, J. P., McHill, A. W., Cox, R. C., Broussard, J. L., Dutil, C., da Costa, B. G., ... & Wright Jr, K. P. (2023). The role of insufficient sleep and circadian misalignment in obesity. *Nature Reviews Endocrinology*, 19(2), 82-97.
12. Zhu B, Shi C, Park CG, Zhao X, Reutrakul S. Effects of sleep restriction on metabolism-related parameters in healthy adults: A comprehensive review and meta-analysis of randomized controlled trials. *Sleep Medicine Reviews* . 1 juin 2019;45:18-30.
13. Murray CJL, Aravkin AY, Zheng P, Abbafati C, Abbas KM, Abbasi-Kangevari M, et al. Global burden of 87 risk factors in 204 countries and territories, 1990–2019: a systematic analysis for the Global Burden of Disease Study 2019. *The Lancet*. oct 2020 ;396(10258):1223-49.
14. Renehan AG, Tyson M, Egger M, Heller RF, Zwahlen M. Body-mass index and incidence of cancer: a systematic review and meta-analysis of prospective observational studies. *Lancet*. 16 févr 2008;371(9612):569-78.
15. Weltgesundheitsorganisation, World Health Organization, éditeurs. Obesity: preventing and managing the global epidemic: report of a WHO consultation ; [Consultation on Obesity, 1997 Geneva, Switzerland]. Geneva: World Health Organization; 2000. 253 p. (WHO technical report series).

16. Louvet PJP, Barbe DP. L'OBESITE : nature, conséquences et prise en charge.
17. Puhl RM, King KM. Weight discrimination and bullying. *Best Practice & Research Clinical Endocrinology & Metabolism*. 1 avr 2013 ;27(2):117-27.
18. O'Brien KM, Tronick EZ, Moore CL. Relationship between Hair Cortisol and Perceived Chronic Stress in a Diverse Sample. *Stress Health*. oct 2013;29(4):337-44.
19. Thoits PA. Stress and Health: Major Findings and Policy Implications. *J Health Soc Behav*. 1 mars 2010;51(1_suppl):S41-53.
20. Cook A, Spinazzola J, Ford J, Lanktree C, Blaustein M, Cloitre M, et al. Complex trauma. *Psychiatric annals*. 2005;35(5):390-8.
21. Van Niel C, Pachter LM, Wade RJ, Felitti VJ, Stein MT. Adverse Events in Children: Predictors of Adult Physical and Mental Conditions. *Journal of Developmental & Behavioral Pediatrics*. oct 2014 ;35(8):549.
22. Wiss DA, Brewerton TD. Adverse Childhood Experiences and Adult Obesity: A Systematic Review of Plausible Mechanisms and Meta-Analysis of Cross-Sectional Studies. *Physiology & Behavior*. 1 sept 2020;223:112964.
23. Berens AE, Jensen SKG, Nelson CA. Biological embedding of childhood adversity: from physiological mechanisms to clinical implications. *BMC Medicine*. 20 juill 2017 ;15(1):135.
24. Adverse childhood experiences: towards a clear conceptual meaning - Kalmakis - 2014 - *Journal of Advanced Nursing* - Wiley Online Library
25. World Health Organization. Adverse childhood experiences international questionnaire. *Adverse childhood experiences international questionnaire (ACE-IQ)*. 2018;245-58.
26. World Health Organization. Report of the consultation on child abuse prevention. Geneva: WHO; 1999. p. 29–31.
27. Plan de lutte contre les violences faites aux enfants 2023-2027.
28. Violences sexuelles : Au cœur d'une enquête accablante · Inserm, La science pour la santé. Disponible sur: <https://www.inserm.fr/actualite/violences-sexuelles-au-coeur-dune-enquete-accablante/>
29. <https://www.ciivise.fr/wp-content/uploads/2023/11/Synthese-VF.pdf> [Internet]. [cité 23 juill 2024]. Disponible sur: <https://www.ciivise.fr/wp-content/uploads/2023/11/Synthese-VF.pdf>
30. Petruccelli K, Davis J, Berman T. Adverse childhood experiences and associated health outcomes: A systematic review and meta-analysis. *Child Abuse & Neglect*. 1 nov 2019;97:104127.
31. Benarous X, Consoli A, Raffin M, Cohen D. Abus, maltraitance et négligence : (1) épidémiologie et retentissements psychiques, somatiques et sociaux. *Neuropsychiatrie de l'Enfance et de l'Adolescence* . 1 sept 2014 ;62(5):299-312.
32. Vámosi M, Heitmann BL, Kyvik KO. The relation between an adverse psychological and social environment in childhood and the development of adult obesity: a systematic literature review. *Obesity Reviews*. 2010 ;11(3):177-84.
33. Danese A, Tan M. Childhood maltreatment and obesity: systematic review and meta-analysis. *Mol Psychiatry*. mai 2014;19(5):544-54.

34. Hughes K, Bellis MA, Hardcastle KA, Sethi D, Butchart A, Mikton C, et al. The effect of multiple adverse childhood experiences on health: a systematic review and meta-analysis. *The Lancet Public Health*. août 2017 ;2(8):e356-66.
35. Bernstein DP, Fink L, Handelsman L, Foote J. *Childhood trauma questionnaire. Assessment of family violence: A handbook for researchers and practitioners*. 1998;
36. Paquette D, Laporte L, Bigras M, Zoccolillo M. Validation de la version française du CTQ et prévalence de l'histoire de maltraitance. *smq*. 2004;29(1):201-20.
37. Psychometric Validation of the English and French Versions of the Posttraumatic Stress Disorder Checklist for DSM-5 (PCL-5). Disponible sur: <https://journals.plos.org/plosone/article?id=10.1371/journal.pone.0161645>
38. Charmandari E, Tsigos C, Chrousos G. Endocrinology of the stress response. *Annu Rev Physiol*. 2005;67:259-84.
39. Selye H. *The Physiopathology of Stress*. Tort & Med YB. 1961;1:695.
40. Fresco JP. Chapitre 1 Physiologie et physiopathologie du stress. In: *Chapitre 1 Physiologie et physiopathologie du stress*. EDP Sciences; 2012. p. 7-30.
41. McEwen BS. Protective and Damaging Effects of Stress Mediators. *N Engl J Med*. 15 janv 1998;338(3):171-9.
42. Tsigos C, Chrousos GP. Hypothalamic–pituitary–adrenal axis, neuroendocrine factors and stress. *Journal of Psychosomatic Research*. 1 oct 2002;53(4):865-71.
43. McEwen BS. Physiology and Neurobiology of Stress and Adaptation: Central Role of the Brain. *Physiological Reviews*. juill 2007;87(3):873-904.
44. Moisan et Le Moal - 2012 - Le stress dans tous ses états.
45. Duval F. *Endocrinologie et psychiatrie*. EMC - Psychiatrie. janv 2004;1(1):1-28.
46. Moisan MP, Le Moal M. Le stress dans tous ses états. *Med Sci (Paris)*. juin 2012 ;28(6-7):612-7.
47. de Kloet ER, Joëls M, Holsboer F. Stress and the brain: from adaptation to disease. *Nat Rev Neurosci*. juin 2005 ;6(6):463-75.
48. Groc L, Chaouloff F. Axe corticotrope et plasticité de la communication neuronale - Décryptage des mécanismes cellulaires. *Med Sci (Paris)*. 1 août 2008 ;24(8-9):776-8.
49. Eichenbaum H, Shedlack KJ, Eckmann KW. Thalamocortical Mechanisms in Odor-Guided Behavior: I. Effects of Lesions of the Mediodorsal Thalamic Nucleus and Frontal Cortex on Olfactory Discrimination in the Rat. *Brain Behavior and Evolution*. 19 mars 2008 ;17(4):255-75.
50. Cooney JM, Dinan TG. Hypothalamic–pituitary–adrenal axis early-feedback responses are preserved in melancholic depression: a study of sertraline treatment. *Human Psychopharmacology: Clinical and Experimental*. 2000;15(5):351-6.
51. de Kloet ER, Sarabdjitsingh RA. Everything Has Rhythm: Focus on Glucocorticoid Pulsatility. *Endocrinology*. 1 juill 2008;149(7):3241-3.

52. Pruessner JC, Wolf OT, Hellhammer DH, Buske-Kirschbaum A, Von Auer K, Jobst S, et al. Free cortisol levels after awakening: A reliable biological marker for the assessment of adrenocortical activity. *Life Sciences*. 1997;61(26):2539-49.
53. Wilhelm I, Born J, Kudielka BM, Schlotz W, Wüst S. Is the cortisol awakening rise a response to awakening? *Psychoneuroendocrinology*. 2007;32(4):358-66.
54. Schmidt-Reinwald A, Pruessner JC, Hellhammer DH, Federenko I, Rohleder N, Schürmeyer TH, et al. The cortisol response to awakening in relation to different challenge tests and a 12-hour cortisol rhythm. *Life Sciences*. 1999;64(18):1653-60.
55. Simon PD. The 10-item Perceived Stress Scale as a valid measure of stress perception. *Asia Pac Psychiatry*. juin 2021;13(2):e12420.
56. Remer T, Maser-Gluth C, Wudy SA. Glucocorticoid measurements in health and disease--metabolic implications and the potential of 24-h urine analyses. *Mini Rev Med Chem*. févr 2008;8(2):153-70.
57. Spiga F, Walker JJ, Terry JR, Lightman SL. HPA Axis-Rhythms. In: *Comprehensive Physiology*. John Wiley & Sons, Ltd; 2014. p. 1273-98.
58. Galbo H. *Endocrinology and Metabolism in Exercise*. *Int J Sports Med* [Internet]. août 1981;02(4):203-11.
59. Foley P, Kirschbaum C. Human hypothalamus-pituitary-adrenal axis responses to acute psychosocial stress in laboratory settings. *Neurosci Biobehav Rev*. sept 2010;35(1):91-6.
60. Vining RF, McGinley RA, Maksvytis JJ, Ho KY. Salivary cortisol: a better measure of adrenal cortical function than serum cortisol. *Ann Clin Biochem*. nov 1983;20 (Pt 6):329-35.
61. Clow A, Thorn L, Evans P, Hucklebridge F. The Awakening Cortisol Response: Methodological Issues and Significance. *Stress*. 1 mars 2004;7(1):29-37.
62. Maina G, Palmas A, Bovenzi M, Filon FL. Salivary cortisol and psychosocial hazards at work. *Am J Ind Med*. mars 2009;52(3):251-60.
63. Edwards S, Clow A, Evans P, Hucklebridge F. Exploration of the awakening cortisol response in relation to diurnal cortisol secretory activity. *Life Sci*. 23 mars 2001;68(18):2093-103.
64. Clow A, Hucklebridge F, Stalder T, Evans P, Thorn L. The cortisol awakening response: More than a measure of HPA axis function. *Neuroscience & Biobehavioral Reviews*. 1 sept 2010 [cité 12 août 2024];35(1):97-103.
65. Bouma EMC, Riese H, Ormel J, Verhulst FC, Oldehinkel AJ. Adolescents' cortisol responses to awakening and social stress; effects of gender, menstrual phase and oral contraceptives. The TRAILS study. *Psychoneuroendocrinology*. juill 2009;34(6):884-93.
66. Li L, Chassan RA, Bruer EH, Gower BA, Shelton RC. Childhood maltreatment increases the risk for visceral obesity. *Obesity*. 2015;23(8):1625-32.
67. Blair J, Adaway J, Keevil B, Ross R. Salivary cortisol and cortisone in the clinical setting. *Current Opinion in Endocrinology, Diabetes and Obesity*. juin 2017;24(3):161.

68. Bae YJ, Gaudl A, Jaeger S, Stadelmann S, Hiemisch A, Kiess W, et al. Immunoassay or LC-MS/MS for the measurement of salivary cortisol in children? *Clinical Chemistry and Laboratory Medicine (CCLM)* . 1 mai 2016;54(5):811-22.
69. Perogamvros I, Keevil BG, Ray DW, Trainer PJ. Salivary Cortisone Is a Potential Biomarker for Serum Free Cortisol. *The Journal of Clinical Endocrinology & Metabolism [Internet]*. 1 nov 2010;95(11):4951-8.
70. Bae YJ, Reinelt J, Netto J, Uhlig M, Willenberg A, Ceglarek U, et al. Salivary cortisone, as a biomarker for psychosocial stress, is associated with state anxiety and heart rate. *Psychoneuroendocrinology*. 1 mars 2019;101:35-41.
71. Boullu-Ciocca S, Verger P, Bocquier A, Oliver C. Axe corticotrope et stress chronique dans l'obésité abdominale et le syndrome métabolique. *La Presse Médicale*. 1 déc 2005 ;34(21):1646-53.
72. Whitworth JA, Williamson PM, Mangos G, Kelly JJ. Cardiovascular consequences of cortisol excess. *Vasc Health Risk Manag*. 2005;1(4):291-9.
73. Baxter JD, Rousseau GG. Glucocorticoid hormone action: an overview. *Monogr Endocrinol*. 1 janv 1979;12:1-24.
74. Richard D. The role of corticotropin-releasing hormone in the regulation of energy balance. *Current Opinion in Endocrinology, Diabetes and Obesity*. févr 1999 ;6(1):10.
75. Ur E, Grossman A, Després JP. Obesity Results as a Consequence of Glucocorticoid Induced Leptin Resistance. *Horm Metab Res*. déc 1996;28(12):744-7.
76. Dallman MF, Pecoraro N, Akana SF, la Fleur SE, Gomez F, Houshyar H, et al. Chronic stress and obesity: A new view of "comfort food". *Proceedings of the National Academy of Sciences*. 30 sept 2003;100(20):11696-701.
77. Hotamisligil GS, Spiegelman BM. Tumor Necrosis Factor α : A Key Component of the Obesity-Diabetes Link. *Diabetes*. 1 nov 1994;43(11):1271-8.
78. Juhan-Vague I, Alessi MC. Plasminogen Activator Inhibitor 1 and Atherothrombosis. *Thromb Haemost*. 1993;70(7):138-43.
79. Lecerf JM. Stress et obésité. *Nutrition Clinique et Métabolisme*. juin 2006 20(2):99-107.
80. Dalhoum M, Berriche O, Ines B, Ramla M, Jamoussi H. Troubles du comportement alimentaire et obésité : quel lien ? *Nutrition Clinique et Métabolisme*. 1 mai 2023;37(2, Supplement 2):e92.
81. Guide Parcours_surpoids-obesite_de_l'adulte.. Disponible sur: https://www.has-sante.fr/upload/docs/application/pdf/2023-02/guide._parcours_surpoids-obesite_de_ladulte.pdf
82. Berthoz S. Concept d'alimentation émotionnelle : mesure et données expérimentales. *European Psychiatry*. 1 nov 2015;30(8, Supplement):S29-30. Disponible sur: <https://www.sciencedirect.com/science/article/pii/S0924933815002680>
83. Herhaus B, Ullmann E, Chrousos G, Petrowski K. High/low cortisol reactivity and food intake in people with obesity and healthy weight. *Transl Psychiatry*. 27 janv 2020;10(1):40.
84. Zermati JP. Les 10es Entretiens de nutrition, institut Pasteur de Lille L'obésité, une maladie nutritionnelle ? *Obes* 1 sept 2008;3(3):120-3.

85. Basdevant A, Pouillon M, Lahlou N, Le Barzic M, Brillant M, Guy-Grand B. Prevalence of binge eating disorder in different populations of French women. *International Journal of Eating Disorders*. 1995;18(4):309-15.
86. Morgan JF, Reid F, Lacey JH. The SCOFF questionnaire: assessment of a new screening tool for eating disorders. *BMJ*. 4 déc 1999;319(7223):1467-8.
87. van Strien T. Causes of Emotional Eating and Matched Treatment of Obesity. *Curr Diab Rep*. 25 avr 2018;18(6):35.
88. Petry NM, Barry D, Pietrzak RH, Wagner JA. Overweight and Obesity Are Associated With Psychiatric Disorders: Results From the National Epidemiologic Survey on Alcohol and Related Conditions. *Psychosomatic Medicine*. avr 2008;70(3):288.
89. Vidaña AG, Forbush KT, Barnhart EL, Mildrum Chana S, Chapa DAN, Richson B, et al. Impact of trauma in childhood and adulthood on eating-disorder symptoms. *Eat Behav*. déc 2020;39:101426.
90. Smyth JM, Heron KE, Wonderlich SA, Crosby RD, Thompson KM. The influence of reported trauma and adverse events on eating disturbance in young adults. *Int J Eat Disord*. avr 2008;41(3):195-202.
91. Caslini M, Bartoli F, Crocamo C, Dakanalis A, Clerici M, Carrà G. Disentangling the Association Between Child Abuse and Eating Disorders: A Systematic Review and Meta-Analysis. *Psychosom Med*. janv 2016;78(1):79-90.
92. Jin H, Lanouette NM, Mudaliar S, Henry R, Folsom DP, Khandrika S, et al. Association of Posttraumatic Stress Disorder With Increased Prevalence of Metabolic Syndrome. *Journal of Clinical Psychopharmacology*. juin 2009 ;29(3):210.
93. Rader DJ. Effect of Insulin Resistance, Dyslipidemia, and Intra-abdominal Adiposity on the Development of Cardiovascular Disease and Diabetes Mellitus. *The American Journal of Medicine*. 1 mars 2007;120(3):S12-8.
94. Visser M, Bouter LM, McQuillan GM, Wener MH, Harris TB. Elevated C-Reactive Protein Levels in Overweight and Obese Adults. *JAMA*. 8 déc 1999;282(22):2131-5.
95. Yudkin JS. Adipose tissue, insulin action and vascular disease: inflammatory signals. *Int J Obes*. déc 2003;27(3):S25-8.
96. Kiecolt-Glaser JK, Preacher KJ, MacCallum RC, Atkinson C, Malarkey WB, Glaser R. Chronic stress and age-related increases in the proinflammatory cytokine IL-6. *Proceedings of the National Academy of Sciences*. 22 juill 2003;100(15):9090-5.
97. Bierhaus A, Wolf J, Andrassy M, Rohleder N, Humpert PM, Petrov D, et al. A mechanism converting psychosocial stress into mononuclear cell activation. *Proceedings of the National Academy of Sciences*. 18 févr 2003;100(4):1920-5.
98. Chrousos GP. The Hypothalamic–Pituitary–Adrenal Axis and Immune-Mediated Inflammation. *New England Journal of Medicine*. 18 mai 1995;332(20):1351-63.
99. Thayer JF, Sternberg EM. Neural aspects of immunomodulation: Focus on the vagus nerve. *Brain, Behavior, and Immunity* . 1 nov 2010;24(8):1223-8.
100. Jacque C, Thurin JM. Stress, immunité et physiologie du système nerveux. *ms*. 2002 ;18(11):1160-6.

101. Vitkovic L, Bockaert J, Jacque C. "Inflammatory" Cytokines. *Journal of Neurochemistry* . 2000 ;74(2):457-71.
102. Glaser R, Rabin B, Chesney M, Cohen S, Natelson B. Stress-Induced Immunomodulation Implications for Infectious Diseases? *JAMA*. 23 juin 1999 ;281(24):2268-70.
103. Emerging Risk Factors Collaboration, Kaptoge S, Di Angelantonio E, Lowe G, Pepys MB, Thompson SG, et al. C-reactive protein concentration and risk of coronary heart disease, stroke, and mortality: an individual participant meta-analysis. *Lancet*. 9 janv 2010;375(9709):132-40.
104. Brooks GC, Blaha MJ, Blumenthal RS. Relation of C-Reactive Protein to Abdominal Adiposity. *The American Journal of Cardiology*. 1 juill 2010 ;106(1):56-61.
105. Choi J, Joseph L, Pilote L. Obesity and C-reactive protein in various populations: a systematic review and meta-analysis. *Obesity Reviews*. 2013;14(3):232-44.
106. Baumeister D, Akhtar R, Ciufolini S, Pariante CM, Mondelli V. Childhood trauma and adulthood inflammation: a meta-analysis of peripheral C-reactive protein, interleukin-6 and tumour necrosis factor- α . *Mol Psychiatry*. mai 2016;21(5):642-9.
107. Zhao Y, Lin L, Li J, Xiao Z, Chen B, Wan L, et al. CD4+ T cells in obesity and obesity-associated diseases. *Cellular Immunology* . 1 oct 2018 ;332:1-6.
108. Pecht T, Gutman-Tirosh A, Bashan N, Rudich A. Peripheral blood leucocyte subclasses as potential biomarkers of adipose tissue inflammation and obesity subphenotypes in humans. *Obesity Reviews*. 2014;15(4):322-37.
109. Nagata S. Fas and Fas Ligand: A Death Factor and Its Receptor. In: Dixon FJ, éditeur. *Advances in Immunology* [Internet]. Academic Press; 1994. p. 129-44.
110. Riella LV, Paterson AM, Sharpe AH, Chandraker A. Role of the PD-1 Pathway in the Immune Response. *American Journal of Transplantation*. 1 oct 2012;12(10):2575-87.
111. Bastard JP, Vidal H. Adipokines, inflammation et insulino-résistance dans l'obésité. 2022;16:6.
112. Bastard JP, Jardel C, Bruckert E, Blondy P, Capeau J, Laville M, et al. Elevated Levels of Interleukin 6 Are Reduced in Serum and Subcutaneous Adipose Tissue of Obese Women after Weight Loss*. *The Journal of Clinical Endocrinology & Metabolism*. 1 sept 2000 ;85(9):3338-42.
113. Festa A, D'Agostino Jr R, Williams K, Karter AJ, Mayer-Davis EJ, Tracy RP, et al. The relation of body fat mass and distribution to markers of chronic inflammation. *Int J Obes*. oct 2001 ;25(10):1407-15.
114. Kern PA, Ranganathan S, Li C, Wood L, Ranganathan G. Adipose tissue tumor necrosis factor and interleukin-6 expression in human obesity and insulin resistance. *American Journal of Physiology-Endocrinology and Metabolism*. mai 2001;280(5):E745-51.
115. Kim YK, Maes M. The role of the cytokine network in psychological stress. *Acta Neuropsychiatrica*. juin 2003 ;15(3):148-55.
116. Childhood maltreatment predicts adult inflammation in a life-course study | PNAS. Disponible sur: <https://www.pnas.org/doi/abs/10.1073/pnas.0610362104>

117. Bronte V, Brandau S, Chen SH, Colombo MP, Frey AB, Greten TF, et al. Recommendations for myeloid-derived suppressor cell nomenclature and characterization standards. *Nat Commun.* 25 nov 2016;7(1):12150.
118. Ostrand-Rosenberg S. Myeloid derived-suppressor cells: their role in cancer and obesity. *Current Opinion in Immunology.* avr 2018 ;51:68-75.
119. Hale M, Itani F, Buchta CM, Wald G, Bing M, Norian LA. Obesity Triggers Enhanced MDSC Accumulation in Murine Renal Tumors via Elevated Local Production of CCL2. *PLOS ONE.* 13 mars 2015;10(3):e0118784.
120. Bao Y, Mo J, Ruan L, Li G. Increased monocytic CD14+HLADRlow/- myeloid-derived suppressor cells in obesity. *Molecular Medicine Reports.* mars 2015;11(3):2322-8.
121. Jin J, Wang X, Wang Q, Guo X, Cao J, Zhang X, et al. Chronic Psychological Stress Induces the Accumulation of Myeloid-Derived Suppressor Cells in Mice. Rameshwar P, éditeur. *PLoS ONE.* 18 sept 2013;8(9):e74497.
122. Mundy-Bosse BL, Thornton LM, Yang HC, Andersen BL, Carson WE. Psychological stress is associated with altered levels of myeloid-derived suppressor cells in breast cancer patients. *Cellular Immunology.* janv 2011;270(1):80-7.
123. Lluch A, Kahn J, Stricker-Krongrad A, Ziegler O, Drouin P, Méjean L. Internal validation of a French version of the Dutch eating behaviour questionnaire. *Eur Psychiatry.* 1996;11(4):198-203.
124. Walker EA, Gelfand A, Katon WJ, Koss MP, Von Korff M, Bernstein D, et al. Adult health status of women with histories of childhood abuse and neglect. *Am J Med.* oct 1999;107(4):332-9.
125. Therrien F, Drapeau V, Lalonde J, Lupien SJ, Beaulieu S, Tremblay A, et al. Awakening cortisol response in lean, obese, and reduced obese individuals: effect of gender and fat distribution. *Obesity (Silver Spring).* févr 2007;15(2):377-85.
126. Wexler J, Ajibewa TA, Lee J, Toledo-Corral C, Hasson RE. Community violence exposure and cortisol awakening responses in adolescents who are overweight/obese. *Psychoneuroendocrinology.* 2020;121:104842.
127. O'Connor DB, Thayer JF, Vedhara K. Stress and Health: A Review of Psychobiological Processes. *Annual Review of Psychology.* 4 janv 2021 ;72(Volume 72, 2021):663-88.
128. Adam EK, Quinn ME, Tavernier R, McQuillan MT, Dahlke KA, Gilbert KE. Diurnal cortisol slopes and mental and physical health outcomes: A systematic review and meta-analysis. *Psychoneuroendocrinology.* 1 sept 2017;83:25-41.
129. Chrousos GP. Stress and disorders of the stress system. *Nat Rev Endocrinol.* juill 2009;5(7):374-81.
130. Bunea IM, Szentágotai-Táatar A, Miu AC. Early-life adversity and cortisol response to social stress: a meta-analysis. *Transl Psychiatry.* 11 déc 2017;7(12):1274.
131. Hosseini-Kamkar N, Lowe C, Morton JB. The differential calibration of the HPA axis as a function of trauma versus adversity: A systematic review and p-curve meta-analyses. *Neurosci Biobehav Rev.* août 2021;127:54-135.

132. Fogelman N, Canli T. Early life stress and cortisol: A meta-analysis. *Hormones and Behavior* [Internet]. 1 févr 2018 ;98:63-76.
133. Sapolsky RM, Romero LM, Munck AU. How Do Glucocorticoids Influence Stress Responses? Integrating Permissive, Suppressive, Stimulatory, and Preparative Actions*. *Endocrine Reviews* [Internet]. 1 févr 2000;21(1):55-89.
134. Anderson T, Wideman L. The association between the cortisol and cortisone awakening responses. *Psychoneuroendocrinology*. 1 juin 2023;152:106075.
135. Keeshin BR, Strawn JR, Out D, Granger DA, Putnam FW. Cortisol Awakening Response in Adolescents with Acute Sexual Abuse Related Posttraumatic Stress Disorder. *Depression and Anxiety*. 2014 ;31(2):107-14.
136. Block J, Kremen AM. IQ and ego-resiliency: Conceptual and empirical connections and separateness. *Journal of Personality and Social Psychology*. 1996;70(2):349-61.
137. Luthar SS. *Resilience and Vulnerability: Adaptation in the Context of Childhood Adversities*. Cambridge University Press; 2003. 610 p.
138. Kobasa SC, Puccetti MC. Personality and social resources in stress resistance. *Journal of Personality and Social Psychology*. 1983;45(4):839-50.
139. Lai JCL, Chong AML, Siu OT, Evans P, Chan CLW, Ho RTH. Social Network Characteristics and Salivary Cortisol in Healthy Older People. *The Scientific World Journal* [Internet]. 2012 [cité 13 août 2024];2012(1):929067.
140. Adam EK, Hawkey LC, Kudielka BM, Cacioppo JT. Day-to-day dynamics of experience–cortisol associations in a population-based sample of older adults. *Proceedings of the National Academy of Sciences*. 7 nov 2006 ;103(45):17058-63.
141. Bergquist SH, Wang D, Roberts DL, Moore MA. Hair cortisol, perceived stress, and resilience as predictors of coronary arterial disease. *Stress and Health*. août 2022 ;38(3):453-62.
142. Demakakos P, Steptoe A. Adverse childhood experiences and diurnal cortisol patterns in older people in England. *Psychoneuroendocrinology*. 1 août 2022 [cité 10 août 2024];142:105798.
143. De Bellis MD, Zisk A. The biological effects of childhood trauma. *Child Adolesc Psychiatr Clin N Am*. avr 2014;23(2):185-222, vii.
144. Tyrka AR, Ridout KK, Parade SH. Childhood adversity and epigenetic regulation of glucocorticoid signaling genes: Associations in children and adults. *Development and Psychopathology*. nov 2016 ;28(4pt2):1319-31.
145. Anacker C, O'Donnell KJ, Meaney MJ. Early life adversity and the epigenetic programming of hypothalamic-pituitary-adrenal function. *Dialogues in Clinical Neuroscience* [Internet]. 30 sept 2014;16(3):321-33.
146. Schär S, Mürner-Lavanchy I, Schmidt SJ, Koenig J, Kaess M. Child maltreatment and hypothalamic-pituitary-adrenal axis functioning: A systematic review and meta-analysis. *Frontiers in Neuroendocrinology*. 1 juill 2022;66:100987.

147. McGowan PO, Sasaki A, D'Alessio AC, Dymov S, Labonté B, Szyf M, et al. Epigenetic regulation of the glucocorticoid receptor in human brain associates with childhood abuse. *Nat Neurosci.* mars 2009;12(3):342-8.
148. Kuras YI, Assaf N, Thoma MV, Gianferante D, Hanlin L, Chen X, et al. Blunted Diurnal Cortisol Activity in Healthy Adults with Childhood Adversity. *Front Hum Neurosci.* 28 nov 2017 ;11.
149. Jakubowski KP, Cundiff JM, Matthews KA. Cumulative childhood adversity and adult cardiometabolic disease: A meta-analysis. *Health Psychol.* août 2018;37(8):701-15.
150. Scott J, McMillian-Bohler J, Johnson R, Simmons LA. Adverse Childhood Experiences and Blood Pressure in Women in the United States: A Systematic Review. *J Midwifery Womens Health.* janv 2021 ;66(1):78-87.
151. Lansford JE, Dodge KA, Pettit GS, Bates JE, Crozier J, Kaplow J. A 12-Year Prospective Study of the Long-term Effects of Early Child Physical Maltreatment on Psychological, Behavioral, and Academic Problems in Adolescence. *Archives of Pediatrics & Adolescent Medicine.* 1 août 2002;156(8):824-30.
152. Boden JM, Horwood LJ, Fergusson DM. Exposure to childhood sexual and physical abuse and subsequent educational achievement outcomes. *Child Abuse & Neglect.* 1 oct 2007 ;31(10):1101-14.
153. de Saint Pol T. Les inégalités sociales face à la santé en France. Regards croisés sur l'économie. 2009;5(1):65-70. Disponible sur: <https://www.cairn.info/revue-regards-croises-sur-l-economie-2009-1-page-65.htm>
154. van Dammen L, Bush NR, de Rooij S, Mol BW, Mutsaerts M, van Oers A, et al. A lifestyle intervention randomized controlled trial in obese women with infertility improved body composition among those who experienced childhood adversity. *Stress Health.* févr 2021;37(1):93-102.
155. Humphreys KL, LeMoult J, Wear JG, Piersiak HA, Lee A, Gotlib IH. Child maltreatment and depression: A meta-analysis of studies using the Childhood Trauma Questionnaire. *Child Abuse Negl.* avr 2020;102:104361.
156. Xiao Z, Murat Baldwin M, Wong SC, Obsuth I, Meinck F, Murray AL. The Impact of Childhood Psychological Maltreatment on Mental Health Outcomes in Adulthood: A Systematic Review and Meta-Analysis. *Trauma Violence Abuse.* déc 2023;24(5):3049-64.
157. Bremner JD, Southwick SM, Johnson DR, Yehuda R, Charney DS. Childhood physical abuse and combat-related posttraumatic stress disorder in Vietnam veterans. *Am J Psychiatry.* févr 1993;150(2):235-9.
158. Boumpa V, Papatoukaki A, Kourti A, Mintzia S, Panagouli E, Bacopoulou F, et al. Sexual abuse and post-traumatic stress disorder in childhood, adolescence and young adulthood: a systematic review and meta-analysis. *Eur Child Adolesc Psychiatry.* juin 2024;33(6):1653-73.
159. Salle L, Foulatier O, Coupaye M, Frering V, Constantin A, Joly AS, et al. ACTION-FRANCE: Insights into Perceptions, Attitudes, and Barriers to Obesity Management in France. *J Clin Med.* 15 juin 2024;13(12):3519.

160. Dorsey S, McLaughlin KA, Kerns SEU, Harrison JP, Lambert HK, Briggs EC, et al. Evidence Base Update for Psychosocial Treatments for Children and Adolescents Exposed to Traumatic Events. *Journal of Clinical Child & Adolescent Psychology*. 4 mai 2017 ;46(3):303-30.
161. Bohus M, Kleindienst N, Hahn C, Müller-Engelmann M, Ludäscher P, Steil R, et al. Dialectical Behavior Therapy for Posttraumatic Stress Disorder (DBT-PTSD) Compared With Cognitive Processing Therapy (CPT) in Complex Presentations of PTSD in Women Survivors of Childhood Abuse: A Randomized Clinical Trial. *JAMA Psychiatry*. 1 déc 2020;77(12):1235-45.
162. Reiner M, Carrard I, Golay A. 0 L'entretien motivationnel dans la thérapie cognitivo-comportementale des patients obèses. *Revue Médicale Suisse*. 2010;
163. Konrad C, Inhoffen J, Friederich HC, Hartmann M, Wild B. Prevalence of adverse childhood experiences and effect on outcomes in bariatric surgery patients: a systematic review and meta-analysis. *Surg Obes Relat Dis*. févr 2023;19(2):118-29.
164. Michopoulos V, Powers A, Moore C, Villarreal S, Ressler KJ, Bradley B. The mediating role of emotion dysregulation and depression on the relationship between childhood trauma exposure and emotional eating. *Appetite*. 1 août 2015 ;91:129-36.
165. Tilstra-Ferrell EL, Redondo RA, Russin SE, Braden A. Emotion regulation difficulties, child sexual, physical, and emotional abuse and emotional eating. *Journal of Family Trauma, Child Custody & Child Development*. 2 oct 2023;20(4):389-409.
166. Vicennati V, Pasqui F, Cavazza C, Garelli S, Casadio E, di Dalmazi G, et al. Cortisol, energy intake, and food frequency in overweight/obese women. *Nutrition*. 1 juin 2011 ;27(6):677-80.
167. Brown M, Worrell C, Pariante CM. Inflammation and early life stress: An updated review of childhood trauma and inflammatory markers in adulthood. *Pharmacology Biochemistry and Behavior* . déc 2021;211:173291.
168. Elwenspoek MMC, Kuehn A, Muller CP, Turner JD. The effects of early life adversity on the immune system. *Psychoneuroendocrinology*. 1 août 2017;82:140-54.
169. Fukunaga T, Mizoi Y, Yamashita A, Yamada M, Yamamoto Y, Tatsuno Y, et al. Thymus of abused/neglected children. *Forensic Science International*. 1 févr 1992 [cité 25 août 2024];53(1):69-79.
170. Cammack, A. L., Buss, C., Entringer, S., Hogue, C. J., Hobel, C. J., & Wadhwa, P. D. (2011). The association between early life adversity and bacterial vaginosis during pregnancy. *American journal of obstetrics and gynecology*, 204(5), 431-e1.
171. Fagundes, C. P., Glaser, R., Johnson, S. L., Andridge, R. R., Yang, E. V., Di Gregorio, M. P., ... & Kiecolt-Glaser, J. K. (2012). Basal cell carcinoma: stressful life events and the tumor environment. *Archives of general psychiatry*, 69(6), 618-626.
172. Lemieux A, Coe CL, Carnes M. Symptom severity predicts degree of T cell activation in adult women following childhood maltreatment. *Brain, Behavior, and Immunity*. août 2008;22(6):994-1003.

173. Stalder T, Kirschbaum C, Kudielka BM, Adam EK, Pruessner JC, Wüst S, et al. Assessment of the cortisol awakening response: Expert consensus guidelines. *Psychoneuroendocrinology*. 1 janv 2016;63:414-32.
174. Brunault P, Gaillard P, Ballon N, Couet C, Isnard P, Cook S, et al. [Validation of the French version of the Binge Eating Scale: Examination of its factor structure, internal consistency and construct validity in a non-clinical and a clinical population]. *Encephale*. oct 2016;42(5):426-33.
175. Monteleone AM, Monteleone P, Serino I, Scognamiglio P, Di Genio M, Maj M. Childhood trauma and cortisol awakening response in symptomatic patients with anorexia nervosa and bulimia nervosa. *Int J Eat Disord*. sept 2015;48(6):615-21.
176. Kawai T, Autieri MV, Scalia R. Adipose tissue inflammation and metabolic dysfunction in obesity. *American Journal of Physiology-Cell Physiology*. 1 mars 2021;320(3):C375-91.
177. VanItallie T, Yang M, Heymsfield S, Funk R, Boileau R. Height-normalized indices of the body's fat-free mass and fat mass: potentially useful indicators of nutritional status. *The American Journal of Clinical Nutrition*. 1 déc 1990;52(6):953-9.
178. de March AK, Béné MC, Derniame S, Massin F, Aguilar P, Faure G. Tabac et immunité muqueuse: Inflammation ou déficit immunitaire acquis. *Revue Française des Laboratoires*. 1 mars 2004 ;2004(361):27-31.
179. Tanigawa T, Araki S, Nakata A, Kitamura F, Yasumoto M, Sakurai S, et al. Increase in Memory (CD4+CD29+ and CD4+CD45RO+) T and Naive (CD4+CD45RA+)T-Cell Subpopulations in Smokers. *Archives of Environmental Health: An International Journal*. 1 nov 1998;53(6):378-83.
180. Mattoli S, Kleimberg J, Stacey MA, Bellini A, Sun G, Marini M. The Role of CD8+ Th2 Lymphocytes in the Development of Smoking-Related Lung Damage. *Biochemical and Biophysical Research Communications*. 9 oct 1997;239(1):146-9.
181. Stalder T, Steudte-Schmiedgen S, Alexander N, Klucken T, Vater A, Wichmann S, et al. Stress-related and basic determinants of hair cortisol in humans: A meta-analysis. *Psychoneuroendocrinology*. mars 2017;77:261-74.
182. 10. Joels M, Baram TZ. The neuro-symphony of stress. *Nat Rev Neurosci* 2009 ; 10 : 459-66.

Annexes

Annexe 1. Modalité de recueil de salive	90
Annexe 2. Protocole de marquage pour l'immunophenotypage des Lymphocytes T et des Myeloïd-Derived Suppressor Cells (MDSC)	91
Annexe 2.1. Protocole de marquage des Lymphocytes T	91
Annexe 2.2. Protocole de marquage des Monocytes, neutrophiles et MDSC	92
Annexe 3. Tests psychométriques	93
Annexe 3.1. Childhood Trauma Questionnaire (CTQ, Bernstein et Fink, 1998)	93
Annexe 3.2. Echelle HAD : Hospital Anxiety and Depression scale.....	94
Annexe 3.3. Questionnaire PCL-5 (Post-traumatic disorder Checklist Version DSM-5) ..	95
Annexe 3.4. Dutch Eating Behaviour Questionnaire (DEBQ)	96
Annexe 4. Tableaux et figures supplémentaires représentant les données de cortisol en spectrométrie de masse	103
Annexe 5. Schéma représentatif de la réponse physiologique à un stress aigu et chronique avec activation du système hypothalamo-sympathico-adrénergique et de l'axe hypothalamo-hypophyso-surrénalien.....	105
Annexe 6. Schéma résumé représentatif de la réponse physiopathologique à un stress chronique en phase d'épuisement.	106

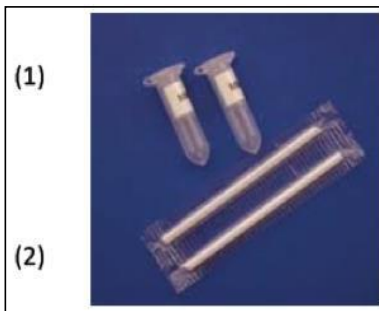
Annexe 1. Modalité de recueil de salive

Modalité de recueil de salive avec le SaliCap®

➤ Dispositif

(1) Le tube Salicap®

(2) La paille



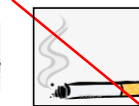
➤ les étapes

- Ouvrir le tube Salicap®
- Remplir au moins la moitié du tube de salive à l'aide la paille
- Reboucher le tube Salicap
- Conservez dans votre réfrigérateur à +4°C jusqu'à votre consultation



➤ Quelques recommandations

- Ne pas manger dans l'heure qui précède le recueil
- Pas de tabac 4 heures avant le prélèvement
- Pas de prise récente de réglisse ou de substitut nicotinique
- Pas de rinçage de bouche ni de brossage de dents dans les 30 minutes précédant le recueil



Annexe 2. Protocole de marquage pour l'immunophénotypage des Lymphocytes T et des Myeloïd-Derived Suppressor Cells (MDSC)

Annexe 2.1. Protocole de marquage des Lymphocytes T

L'immunophénotypage est réalisé à partir d'un échantillon de sang (tube EDTA 4mL).

- 1) Préparer le mix d'anticorps dans un tube eppendorf 1,5mL pour le nombre d'échantillons à marquer à partir du **tableau 11**.

Tableau 11 : Mix d'anticorps utilisé pour le marquage des Lymphocytes T

Laser	détecteur	fluorochrome	anticorps	Volume (µL)
488/bleu	525/40	FITC	CD4	2
	585/42	PE	PD-1	2
	690/50	PC5.5	CD3	2
	780/60	PC7	HLA-DR	2
638/rouge	660/10	APC	CD95 (FAS)	2
	780/60	APC-Cy7	CD8	2
405/violet	450/45	BV421	CD38	2

- 1) Ajouter 50 µL de sang (EDTA 3K BC tube) dans un tube de marquage
- 2) Ajouter 10 µl de sérum de veau fœtal (SVF) puis vortexer
- 3) Ajouter 13,5 µl du mix d'anticorps par échantillon
- 4) Vortexer et incuber 20 minutes à l'abris de la lumière.
- 5) Ajouter 450 µL de solution de lyse (Versalyse avec fixateur)
- 6) Vortexer vigoureusement pendant 5 secondes,
- 7) Incuber 10 minutes à l'abris de la lumière
- 8) Ajouter 3 mL de PBS.
- 9) Centrifuger le tube à 650 x g pendant 5 minutes.
- 10) Resuspendre le culot dans 500 µL de PBS
- 11) Faire l'acquisition de l'échantillon en cytométrie de flux avec l'appareil DxFlex.

Annexe 2.2. Protocole de marquage des Monocytes, neutrophiles et MDSC

L'immunophénotypage est réalisé à partir d'un échantillon de sang (tube EDTA 4mL).

- 1) Préparer le mix d'anticorps dans un tube eppendorf 1,5mL pour le nombre d'échantillons à marquer à partir du **tableau 12**.

Tableau 12 : Mix d'anticorps utilisé pour le marquage des monocytes et neutrophiles

laser	détecteur	fluorochrome	anticorps	Volume (µL)
488/bleu	525/40	FITC	HLA-DR	2,5
	585/42	PE	PD-L1	2,5
	690/50	PC5.5	CD66b	2,5
	780/60	PC7	CD178(FAS-L)	2,5
638/rouge	660/10	APC	LOX-1	2,5
	712/25	APC-A700	CD14	2,5
	780/60	APC-Cy7	CD11b	2,5
405/violet	450/45	BV421	CD16	2,5
	525/40	BV510	CD45	2,5
	660/10	BV560	CD15	2,5

- 2) Identifier un tube à hémolyse
- 3) Prélever 50µL de sang et le déposer dans le tube de cytométrie.
Attention : si besoin, ajuster la concentration de l'échantillon à 10G/L en diluant avec du PBS ou prélever le volume nécessaire pour avoir moins de 10 G/L
- 4) Ajouter 10 µl de sérum de veau fœtal (SVF) puis vortexer
- 5) Ajouter 24,5 µl du mix d'anticorps par échantillon
- 6) Vortexer et incuber 20 minutes à l'abris de la lumière.
- 7) Ajouter 450 µL de solution de lyse (Versalyse avec fixateur)
- 8) Vortexer vigoureusement pendant 5 secondes,
- 9) Incuber 10 minutes à l'abris de la lumière
- 10) Ajouter 3 mL de PBS.
- 11) Centrifuger le tube at 650 x g / 5 minutes.
- 12) Resuspendre le culot dans 500 µL de PBS
- 13) Faire l'acquisition en cytométrie de l'échantillon sur un appareil DxFlex.

Annexe 3. Tests psychométriques

Annexe 3.1. Childhood Trauma Questionnaire (CTQ, Bernstein et Fink, 1998)

La page suivante porte sur ton expérience de vie pendant ton enfance et ton adolescence. Ces questions peuvent être difficiles.

TE

Durant mon enfance et mon adolescence...	Jamais	Rarement	Quelque fois	Souvent	Très souvent
1. J'ai manqué de nourriture.	1	2	3	4	5
2. Il y avait quelqu'un pour prendre soin de moi et me protéger.	1	2	3	4	5
3. Les membres de ma famille me traitaient de « stupide », « paresseuse » ou « laide ».	1	2	3	4	5
4. Il y a un membre de ma famille qui m'a aidé à me faire sentir importante ou spéciale.	1	2	3	4	5
5. J'ai dû porter des vêtements sales.	1	2	3	4	5
6. Je me sentais aimée.	1	2	3	4	5
7. J'ai eu le sentiment que mes parents n'avaient pas désiré ma naissance.	1	2	3	4	5
8. J'ai été frappée par un membre de ma famille à un point tel que j'ai dû voir un médecin ou aller à l'hôpital.	1	2	3	4	5
9. J'ai été frappée par un membre de ma famille au point d'en avoir des bleus ou des marques.	1	2	3	4	5
10. J'ai été punie avec une ceinture, un bâton ou tout autre objet.	1	2	3	4	5
11. Il n'y avait rien que j'aurais voulu changer dans ma famille.	1	2	3	4	5
12. Mes parents étaient trop ivres ou drogués pour prendre soin des enfants.	1	2	3	4	5
13. Il y avait beaucoup d'entraide entre les membres de ma famille.	1	2	3	4	5
14. Les membres de ma famille me disaient des choses blessantes ou insultantes.	1	2	3	4	5
15. Je me sentais être abusée physiquement.	1	2	3	4	5
16. J'ai été frappée ou battue au point qu'un professeur, un voisin ou un médecin s'en soit aperçu.	1	2	3	4	5
17. Je sentais qu'il y avait un membre de ma famille qui me haïssait.	1	2	3	4	5
18. Les membres de ma famille étaient proches les uns des autres.	1	2	3	4	5
19. Quelqu'un a tenté de me faire des attouchements sexuels ou tenté de m'amener à poser de tels gestes.	1	2	3	4	5
20. Quelqu'un m'a menacé de blessures ou de mentir sur mon compte afin que j'aie des contacts sexuels avec lui/elle.	1	2	3	4	5
21. J'ai eu une enfance parfaite.	1	2	3	4	5
22. Quelqu'un a essayé de me faire poser des gestes sexuels ou de me faire voir des choses sexuelles.	1	2	3	4	5
23. J'ai été maltraitée.	1	2	3	4	5
24. Je me sentais être abusée émotionnellement.	1	2	3	4	5
25. Il y avait quelqu'un pour m'amener consulter un médecin lorsque nécessaire.	1	2	3	4	5
26. J'avais la meilleure famille au monde.	1	2	3	4	5
27. Je me sentais être abusée sexuellement.	1	2	3	4	5
28. Ma famille était une source de force et de soutien.	1	2	3	4	5

Annexe 3.2. Echelle HAD : Hospital Anxiety and Depression scale

Échelle HAD : Hospital Anxiety and Depression scale

L'échelle HAD est un instrument qui permet de dépister les troubles anxieux et dépressifs. Elle comporte 14 items cotés de 0 à 3. Sept questions se rapportent à l'anxiété (total A) et sept autres à la dimension dépressive (total D), permettant ainsi l'obtention de deux scores (note maximale de chaque score = 21).

1. Je me sens tendu(e) ou énervé(e)

- La plupart du temps	3
- Souvent	2
- De temps en temps	1
- Jamais	0

2. Je prends plaisir aux mêmes choses qu'autrefois

- Oui, tout autant	0
- Pas autant	1
- Un peu seulement	2
- Presque plus	3

3. J'ai une sensation de peur comme si quelque chose d'horrible allait m'arriver

- Oui, très nettement	3
- Oui, mais ce n'est pas trop grave	2
- Un peu, mais cela ne m'inquiète pas	1
- Pas du tout	0

4. Je ris facilement et vois le bon côté des choses

- Autant que par le passé	0
- Plus autant qu'avant	1
- Vraiment moins qu'avant	2
- Plus du tout	3

5. Je me fais du souci

- Très souvent	3
- Assez souvent	2
- Occasionnellement	1
- Très occasionnellement	0

6. Je suis de bonne humeur

- Jamais	3
- Rarement	2
- Assez souvent	1
- La plupart du temps	0

7. Je peux rester tranquillement assis(e) à ne rien faire et me sentir décontracté(e)

- Oui, quoi qu'il arrive	0
- Oui, en général	1
- Rarement	2
- Jamais	3

8. J'ai l'impression de fonctionner au ralenti

- Presque toujours	3
- Très souvent	2
- Parfois	1
- Jamais	0

9. J'éprouve des sensations de peur et j'ai l'estomac noué

- Jamais	0
- Parfois	1
- Assez souvent	2
- Très souvent	3

10. Je ne m'intéresse plus à mon apparence

- Plus du tout	3
- Je n'y accorde pas autant d'attention que je devrais	2
- Il se peut que je n'y fasse plus autant attention	1
- J'y prête autant d'attention que par le passé	0

11. J'ai la bougeotte et n'arrive pas à tenir en place

- Oui, c'est tout à fait le cas	3
- Un peu	2
- Pas tellement	1
- Pas du tout	0

12. Je me réjouis d'avance à l'idée de faire certaines choses

- Autant qu'avant	0
- Un peu moins qu'avant	1
- Bien moins qu'avant	2
- Presque jamais	3

13. J'éprouve des sensations soudaines de panique

- Vraiment très souvent	3
- Assez souvent	2
- Pas très souvent	1
- Jamais	0

14. Je peux prendre plaisir à un bon livre ou à une bonne émission de radio ou de télévision

- Souvent	0
- Parfois	1
- Rarement	2
- Très rarement	3

Annexe 3.3. Questionnaire PCL-5 (Post-traumatic disorder Checklist Version DSM-5)

PCL-5

Post-traumatic stress disorder Checklist version DSM-5

Consignes : Voici une liste de problèmes que les gens éprouvent parfois suite à une expérience vraiment stressante. Veuillez lire chaque énoncé attentivement et cocher la case pour indiquer dans quelle mesure ce problème vous a affecté dans le dernier mois.

<i>Dans le dernier mois, dans quelle mesure avez-vous été affecté par :</i>	<i>Pas du tout</i>	<i>Un peu</i>	<i>Modérément</i>	<i>Beaucoup</i>	<i>Extrêmement</i>
1. Des souvenirs répétés, pénibles et involontaires de l'expérience stressante ?					
2. Des rêves répétés et pénibles de l'expérience stressante ?					
3. Se sentir ou agir soudainement comme si vous viviez à nouveau l'expérience stressante ?					
4. Se sentir mal quand quelque chose vous rappelle l'événement ?					
5. Avoir de fortes réactions physiques lorsque quelque chose vous rappelle l'événement (accélération cardiaque, difficulté respiratoire, sudation) ?					
6. Essayer d'éviter les souvenirs, pensées, et sentiments liés à l'événement ?					
7. Essayer d'éviter les personnes et les choses qui vous rappellent l'expérience stressante (lieux, personnes, activités, objets) ?					
8. Des difficultés à vous rappeler des parties importantes de l'événement ?					
9. Des croyances négatives sur vous-même, les autres, le monde (des croyances comme : je suis mauvais, j'ai quelque chose qui cloche, je ne peux avoir confiance en personne, le monde est dangereux) ?					
10. Vous blâmer ou blâmer quelqu'un d'autre pour l'événement ou ce qui s'est produit ensuite ?					
11. Avoir des sentiments négatifs intenses tels que peur, horreur, colère, culpabilité, ou honte ?					
12. Perdre de l'intérêt pour des activités que vous aimiez auparavant ?					
13. Vous sentir distant ou coupé des autres ?					
14. Avoir du mal à éprouver des sentiments positifs (par exemple être incapable de ressentir de la joie ou de l'amour envers vos proches) ?					
15. Comportement irritable, explosions de colère, ou agir agressivement ?					
16. Prendre des risques inconsidérés ou encore avoir des conduites qui pourraient vous mettre en danger ?					
17. Être en état de « super-alerte », hyper vigilant ou sur vos gardes ?					
18. Sursauter facilement ?					
19. Avoir du mal à vous concentrer ?					
20. Avoir du mal à trouver le sommeil ou à rester endormi ?					

PCL-5 (8/14/2013) Weathers, Litz, Keane, Palmieri, Marx, & Schnurr – National Center for PTSD
Traduction française N. Desbiendras

Annexe 3.4. Dutch Eating Behaviour Questionnaire (DEBQ)

Dutch Eating Behaviour Questionnaire (DEBQ)

Vous trouverez dans les pages qui suivent un certain nombre de questions concernant vos habitudes alimentaires. Lisez attentivement chaque question et marquez d'une croix la case correspondant à la réponse que vous considérez comme la meilleure. Vous ne devez donner qu'une seule réponse par question. Votre première impression est souvent la meilleure, ne vous attardez donc pas trop longtemps sur chaque question.

1. Quand vous êtes irrité(e), avez-vous envie de manger ?

- Jamais
- Rarement
- Parfois
- Souvent
- Très souvent
- Je ne suis jamais irrité(e)

2. Si vous trouvez un plat savoureux, en mangez-vous plus que d'habitude ?

- Jamais
- Rarement
- Parfois
- Souvent
- Très souvent

3. Avez-vous envie de manger lorsque vous n'avez rien à faire ?

- Jamais
- Rarement
- Parfois
- Souvent
- Très souvent
- J'ai toujours quelque chose à faire

4. Quand vous avez pris un peu de poids, mangez-vous moins que d'habitude ?

- Jamais
- Rarement
- Parfois
- Souvent
- Très souvent
- Je ne prends jamais de poids

5. Avez-vous envie de manger lorsque vous êtes déprimé(e) ou découragé(e) ?

- Jamais

- Rarement
- Parfois
- Souvent
- Très souvent
- Je ne suis jamais déprimé(e) ou découragé(e)

6. Si un plat vous paraît appétissant par son odeur ou son aspect, en mangez-vous plus que d'habitude ?

- Jamais
- Rarement
- Parfois
- Souvent
- Très souvent

7. Vous arrive-t-il de refuser de la nourriture ou des boissons que l'on vous offre parce que vous voulez faire attention à votre poids ?

- Jamais
- Rarement
- Parfois
- Souvent
- Très souvent

8. Avez-vous envie de manger lorsque vous vous sentez seul(e) ?

- Jamais
- Rarement
- Parfois
- Souvent
- Très souvent
- Je ne me sens jamais seul(e)

9. Quand vous voyez ou vous sentez quelque chose d'appétissant, l'envie vous prend-elle de manger ?

- Jamais
- Rarement
- Parfois
- Souvent
- Très souvent

10. Quand vous vous sentez abandonné(e), avez-vous envie de manger ?

- Jamais
- Rarement
- Parfois
- Souvent

- Très souvent
- Je ne me sens jamais abandonné(e)

11. Aux repas, essayez-vous de manger moins que ce que vous auriez envie de manger ?

- Jamais
- Rarement
- Parfois
- Souvent
- Très souvent

12. Si vous disposez de quelque chose d'appétissant, le mangez-vous immédiatement ?

- Jamais
- Rarement
- Parfois
- Souvent
- Très souvent

13. Quand vous êtes fâché(e), avez-vous envie de manger ?

- Jamais
- Rarement
- Parfois
- Souvent
- Très souvent
- Je ne suis jamais fâché(e)

14. Surveillez-vous exactement ce que vous mangez ?

- Jamais
- Rarement
- Parfois
- Souvent
- Très souvent

15. Lorsque vous passez devant une boulangerie, l'envie vous prend-elle d'acheter quelque chose ?

- Jamais
- Rarement
- Parfois
- Souvent
- Très souvent

16. Lorsque quelque chose de désagréable vous attend, avez-vous envie de manger ?

- Jamais

- Rarement
- Parfois
- Souvent
- Très souvent

17. Mangez-vous volontairement des nourritures peu caloriques ?

- Jamais
- Rarement
- Parfois
- Souvent
- Très souvent

18. Lorsque vous voyez d'autres personnes manger, l'envie vous prend-elle de manger également ?

- Jamais
- Rarement
- Parfois
- Souvent
- Très souvent

19. Quand vous avez trop mangé, mangez-vous moins le lendemain que d'habitude ?

- Jamais
- Rarement
- Parfois
- Souvent
- Très souvent
- Je ne mange jamais trop

20. Avez-vous envie de manger lorsque vous êtes inquiet(e), soucieux(euse) ou tendu(e) ?

- Jamais
- Rarement
- Parfois
- Souvent
- Très souvent
- Je ne suis jamais inquiet(e), soucieux(euse) ou tendu(e)

21. Pouvez-vous résister à des nourritures délicieuses ?

- Jamais
- Rarement
- Parfois
- Souvent
- Très souvent

22. Mangez-vous volontairement un peu moins pour ne pas grossir ?

- Jamais
- Rarement
- Parfois
- Souvent
- Très souvent

23. Quand quelque chose vous contrarie ou ne se déroule pas comme vous le souhaitez, avez-vous envie de manger ?

- Jamais
- Rarement
- Parfois
- Souvent
- Très souvent

24. Si vous passez devant un snack-bar ou un café, avez-vous envie d'entrer prendre quelque chose de bon ?

- Jamais
- Rarement
- Parfois
- Souvent
- Très souvent

25. Lorsque vous êtes énervé(e), avez-vous envie de manger ?

- Jamais
- Rarement
- Parfois
- Souvent
- Très souvent
- Je ne suis jamais énervé(e)

26. Essayez-vous de ne pas manger entre les repas parce que vous surveillez votre poids ?

- Jamais
- Rarement
- Parfois
- Souvent
- Très souvent

27. Mangez-vous plus que d'habitude en voyant d'autres gens manger ?

- Jamais
- Rarement

- Parfois
- Souvent
- Très souvent

28. Avez-vous envie de manger quand vous vous ennuyez ou quand vous ne tenez pas en place ?

- Jamais
- Rarement
- Parfois
- Souvent
- Très souvent
- e ne m'ennuie jamais ou je suis toujours calme

29. Pendant la soirée, essayez-vous de ne pas manger parce que vous surveillez votre poids ?

- Jamais
- Rarement
- Parfois
- Souvent
- Très souvent

30. Quand vous êtes anxieux(euse), avez-vous de manger ?

- Jamais
- Rarement
- Parfois
- Souvent
- Très souvent
- Je ne suis jamais anxieux(euse)

31. Lorsque vous mangez, tenez-vous compte de votre poids ?

- Jamais
- Rarement
- Parfois
- Souvent
- Très souvent

32. Lorsque vous êtes déçu(e), avez-vous envie de manger ?

- Jamais
- Rarement
- Parfois
- Souvent
- Très souvent

- Je ne suis jamais déçu(e)

33. Quand vous préparez un repas, avez-vous tendance à manger quelque chose ?

- Jamais
- Rarement
- Parfois
- Souvent
- Très souvent

Les scores établis sont les suivants:

- Score de restriction: 10 questions (n° 4, 7, 11, 14, 17, 19, 22, 26, 29 et 31) sur la volonté «organisée» de contrôler son poids.
- Score d'émotivité : 13 questions (n° 1, 3, 5, 8, 10, 13, 16, 20, 23, 25, 28, 30, 32) sur l'alimentation émotionnelle.
- Score d'externalité : 10 questions (n° 2, 6, 9, 12, 15, 18, 21, 24, 27 et 33). Ce score permet de savoir si le sujet est sensible aux stimuli externes des aliments, et à leurs qualités sensorielles, qui influencent les prises alimentaires.

Annexe 4. Tableaux et figures supplémentaires représentant les données de cortisol en spectrométrie de masse

Tableau 13 : Concentration en métabolites du cortisol urinaire en spectrométrie de masse selon la présence ou non de traumatismes dans l'enfance

	Trauma + (n=28)	Trauma – (n=16)	P value
THF (µg/L)	1352 (718.8-2047)	1764 (1077.6-2577)	0.240
AlloTHF (µg/L)	140 (90.7-204)	125 (78.6-148)	0.218
THE (µg/L)	2719 (1637.6-4410)	3258 (2390.1-5105)	0.404
Alpha-cortol (µg/L)	134 (70-216)	117 (77.4-203)	1.000
Beta-cortol (µg/L)	266 (130.8-438)	311 (121.6-381)	0.844
Alpha-cortolone (µg/L)	860 (511.4-1388)	839 (633.5-1171)	0.856
Beta-cortolone (µg/L)	415 (203.1-563)	430 (254.8-702)	0.476

Figure A :

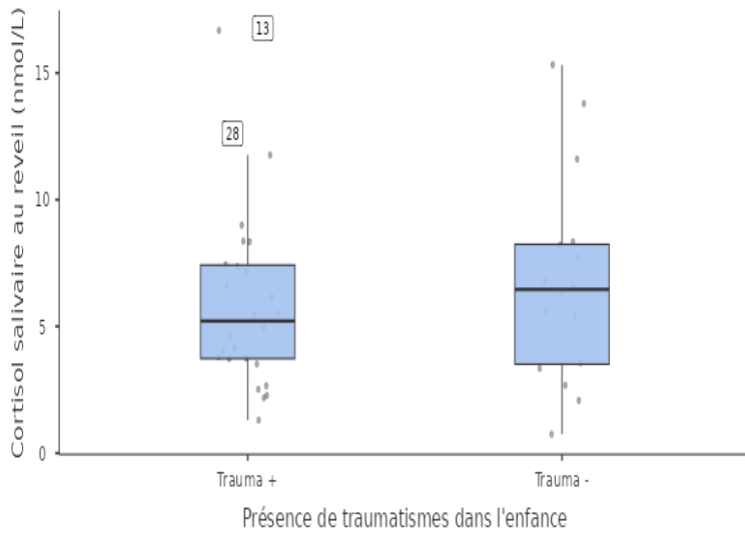


Figure B :

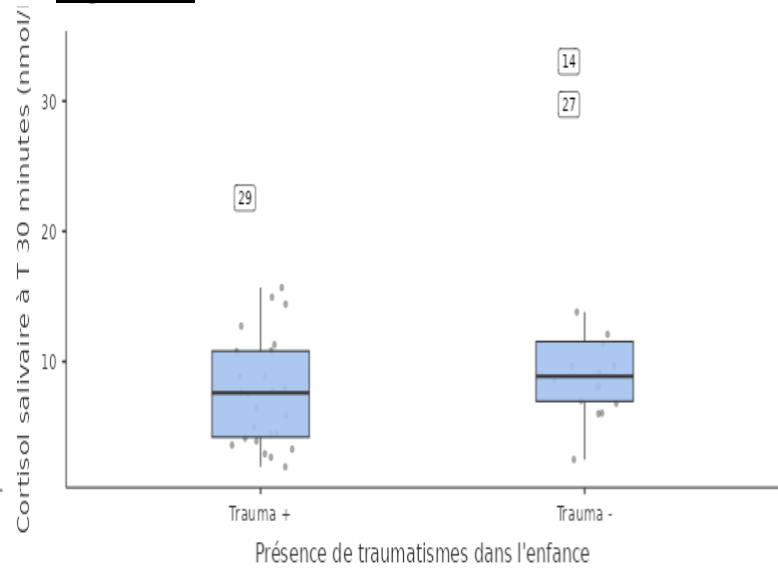


Figure C :

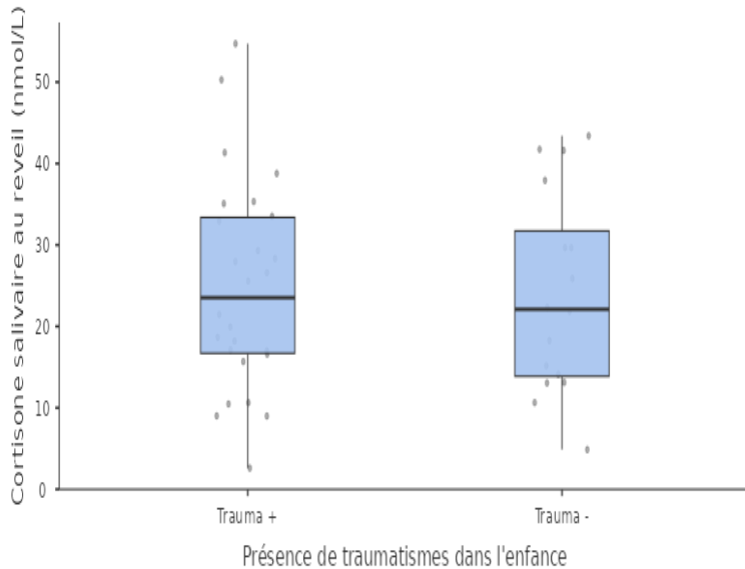


Figure D :

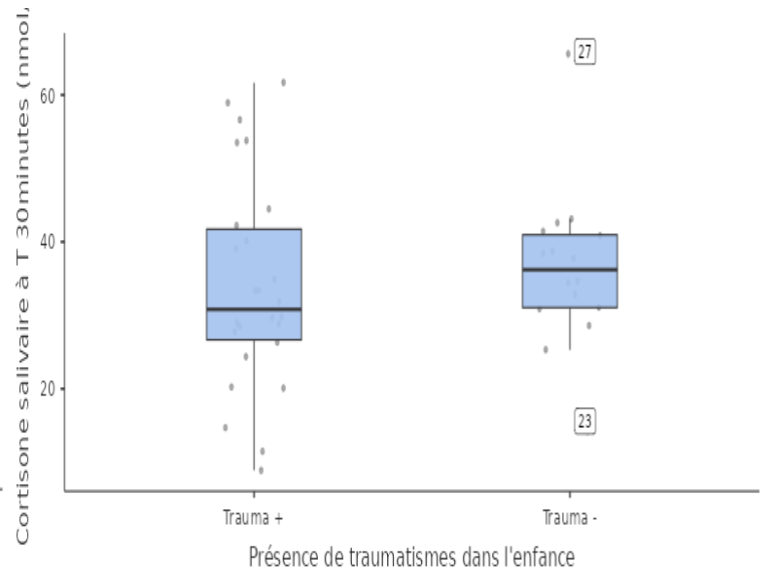
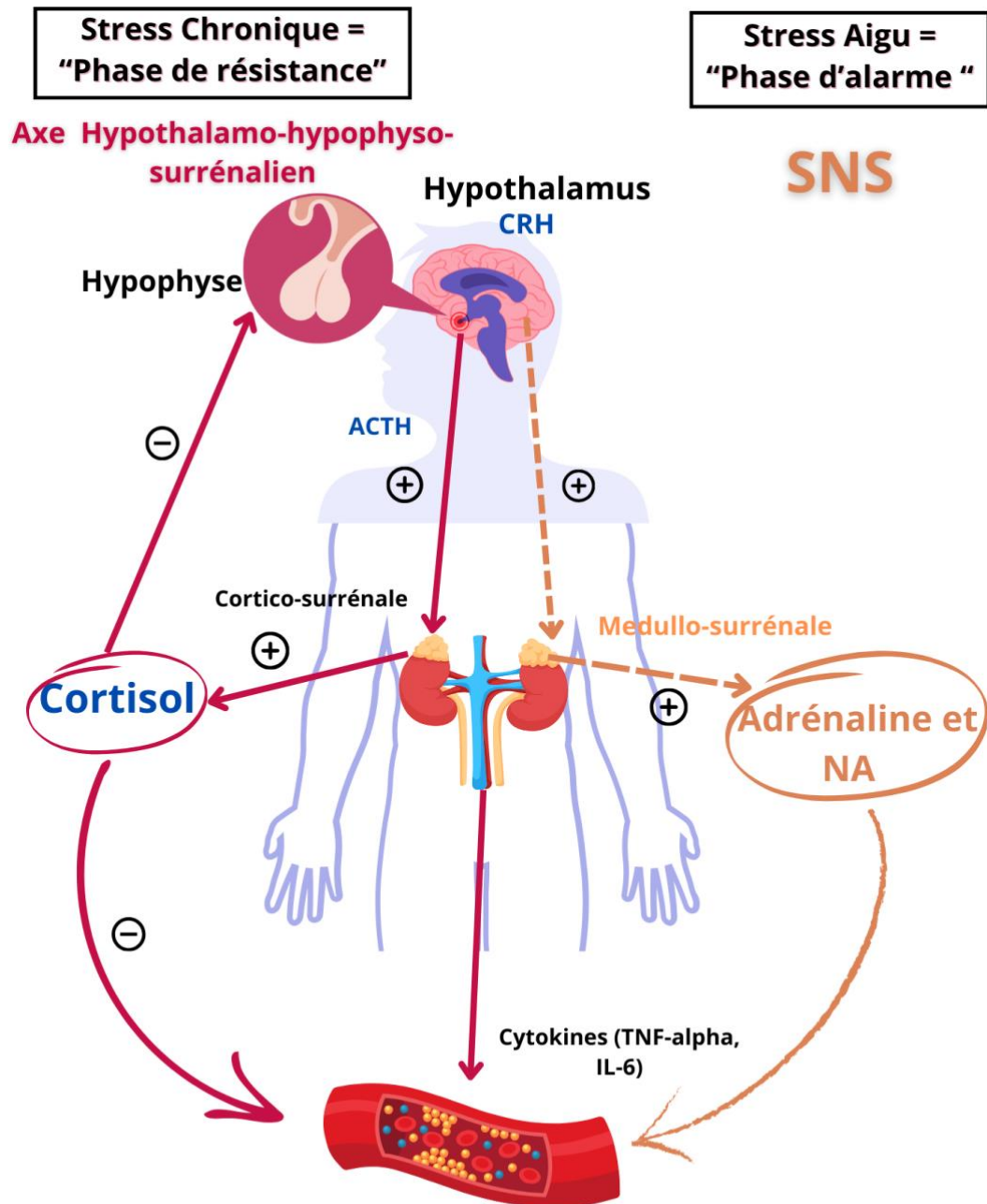


Figure 21 : **A :** Boîte à moustache représentant les données de cortisol salivaire au réveil selon la présence ou non de traumatismes dans l'enfance ; **B :** Cortisol salivaire à T30 minutes selon la présence ou non de traumatismes dans l'enfance ; **C :** Cortisone salivaire au réveil selon la présence ou non de traumatismes dans l'enfance ; **D :** Cortisone salivaire à T30 minutes selon la présence ou non de traumatismes dans l'enfance.

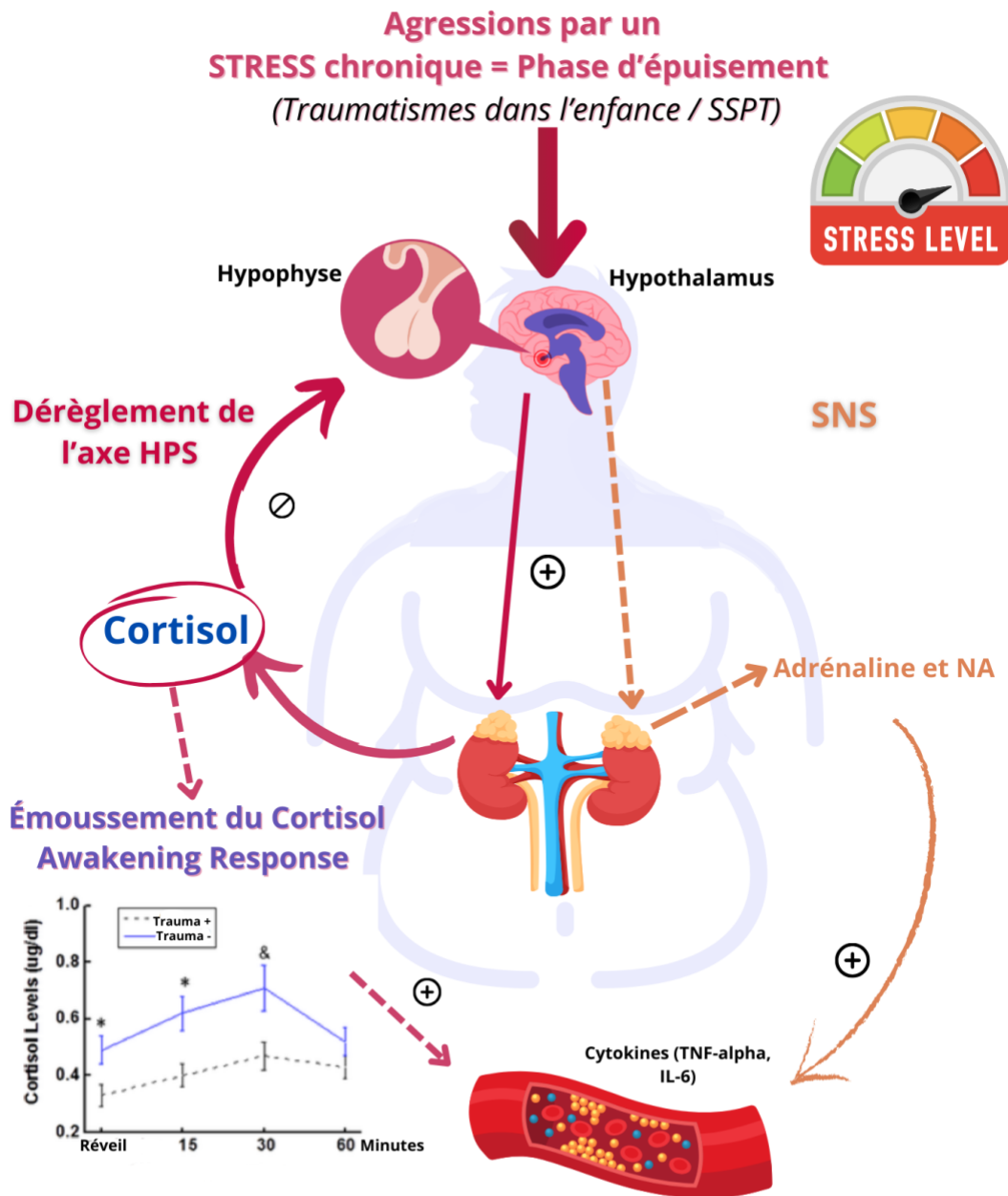
Annexe 5. Schéma représentatif de la réponse physiologique à un stress aigu et chronique avec activation du système hypothalamo-sympathico-adrénergique et de l'axe hypothalamo-hypophyso-surrénalien.



Régulation fine de l'état inflammatoire

- Le cortisol inhibe la réponse inflammatoire et contient la réponse immunitaire
- Libération de cytokines pro-inflammatoire (TNF-alpha, IL-1, IL-6) et adipokines par la surrénale et cellules porteuses de récepteurs glucocorticoïdes. Qui ont également une activité stimulante de l'axe HPS.

Annexe 6. Schéma résumé représentatif de la réponse physiopathologique à un stress chronique en phase d'épuisement. ¹



ETAT PRO-INFLAMMATOIRE

- **Hypocortisolisme = Défaut de rétrocontrôle** = Augmentation de la libération de cytokines pro-inflammatoires (TNF-alpha, IL-6)
- Liposynthèse , insulinoresistance , développement de lésions athéromateuses
- Infiltration du tissu adipeux en macrophages et LT pro-inflammatoires

=> **Complications de l'obésité = Risque cardio-vasculaire/ Dysimmunité/ Cancer**

¹ L'axe corticotrope peut être dérégulé lorsqu'il est soumis à un stress chronique répété (par exemple des traumatismes dans l'enfance et/ou un SSPT). Celui-ci devient comme « désensibilisé » aux stimuli, et provoque un émoussement du CAR, engendrant à sa suite un défaut de rétrocontrôle des glucocorticoïdes sur l'hypophyse, le développement de l'obésité et enfin un excès de l'activité pro-inflammatoire. Cette dérégulation peut être ainsi à l'origine de multiples complications de l'obésité.

Serment d'Hippocrate

En présence des maîtres de cette école, de mes condisciples, je promets et je jure d'être fidèle aux lois de l'honneur et de la probité dans l'exercice de la médecine.

Je dispenserai mes soins sans distinction de race, de religion, d'idéologie ou de situation sociale.

Admis à l'intérieur des maisons, mes yeux ne verront pas ce qui s'y passe, ma langue taira les secrets qui me seront confiés et mon état ne servira pas à corrompre les mœurs ni à favoriser les crimes.

Je serai reconnaissant envers mes maîtres, et solidaire moralement de mes confrères. Conscient de mes responsabilités envers les patients, je continuerai à perfectionner mon savoir.

Si je remplis ce serment sans l'enfreindre, qu'il me soit donné de jouir de l'estime des hommes et de mes condisciples, si je le viole et que je me parjure, puissé-je avoir un sort contraire.

Traumatismes dans l'enfance chez la femme en situation d'obésité : Association avec la dérégulation de l'axe corticotrope et de l'état inflammatoire

Introduction : Cette étude porte sur l'impact des événements de vie traumatiques de l'enfance qui pourraient constituer un facteur déclencheur de la prise de poids en recherchant les liens entre ces événements, syndrome de stress post-traumatique (SSPT), mise en évidence d'anomalies de la réponse à l'éveil du cortisol et une dérégulation de l'état inflammatoire. **Méthode :** Nous avons mené une étude prospective sur des femmes en situation d'obésité (IMC >30kg/m²) admises dans le service d'Endocrinologie du CHU de Limoges pour une prise en charge de leur obésité. L'objectif principal était de comparer la réponse au réveil du cortisol salivaire (CAR) chez les femmes obèses en fonction de la présence de traumatismes dans l'enfance (évalués à l'aide du Childhood Trauma Questionnaire, CTQ). Les objectifs secondaires étaient de comparer des données de composition corporelle, de cortisone salivaire (CnAR), et métabolites urinaires, d'échelles psychométriques (HAD, PCL-5 et DEBQ), et enfin d'évaluer l'état inflammatoire (CRP, NFS, et immunophénotypages des Lymphocytes T) entre les 2 groupes. **Résultats :** Une différence de 49% du CAR entre les deux groupes a été observée, avec un émoussement du CAR et du CnAR chez les patientes ayant subi des traumatismes dans l'enfance. Un tiers des participantes du groupe traumatisé présente un SSPT, et un tiers ont subi des abus sexuels. La prévalence des troubles anxieux ou dépressifs est significativement plus élevée dans le groupe traumatisé. Concernant l'état inflammatoire, des signaux d'épuisement cellulaire (PD1 et FAS) sur les lymphocytes T CD8 plus importants ont été objectivés dans le groupe non traumatisé. **Conclusion :** En accord avec les données de la littérature l'émoussement du CAR serait le reflet d'une dérégulation de l'axe HPS secondaire à une activation soutenue et répétée par un stress chronique qui le rendrait « hypofonctionnel » et comme « désensibilisé » aux stimuli. Par ailleurs, le dépistage et la prise en charge des troubles psychiques associés aux traumatismes dans l'enfance (SSPT, anxiété/dépression) devrait faire partie intégrante de la prise en charge de l'obésité.

Mots-clés : Obésité, traumatismes dans l'enfance, Axe hypothalamo-hypophyso-corticosurrénalien, réaction d'éveil au cortisol, Inflammation

Childhood traumas in obese women: Association with deregulation of the glucocorticoid axis and inflammatory state

Introduction: This study examines the impact of Adverse Childhood Experiences (ACE), which may be a trigger for weight gain by investigating the associations between these events, post-traumatic stress disorder (PTSD), evidence of defects in the Cortisol Awakening Response (CAR) and a deregulation of the inflammatory state. **Methods:** We conducted a prospective study of obese women (BMI >30 kg/m²) admitted to the Endocrinology Unit of the University Hospital of Limoges for treatment of their obesity. The primary objective was to compare the response to salivary CAR in obese women according to the presence of ACE (assessed by the Childhood Trauma Questionnaire, CTQ). Secondary objectives were to compare data on body composition, salivary cortisone (CnAR) and urinary metabolites, psychometric scales (HAD, PCL-5 and DEBQ) and inflammatory states (CRP, FBC and T lymphocyte immunophenotyping) between the 2 groups. **Results:** There was a 49% difference in CAR between the 2 groups, with blunting of CAR and CnAR in patients who had experienced childhood trauma. One third of the participants in the trauma group had PTSD and one third had been sexually abused. The prevalence of anxiety and depressive disorders was significantly higher in the trauma group. Regarding the inflammatory state, cell exhaustion signals (PD1 and FAS) on CD8 T lymphocytes were greater in the non-trauma group. **Conclusions:** Consistent with data in the literature, blunting of the CAR reflects a deregulation of the HPS axis secondary to prolonged and repeated activation by chronic stress, rendering it "hypofunctional" and "desensitised" to stimuli. In addition, screening and treatment of psychological disorders associated with childhood trauma (PTSD, anxiety/depression) should be an integral part of obesity management.

Keywords : Obesity, Adverse Childhood Experience, hypothalamic-pituitary-adrenal axis, Cortisol Awakening Response, inflammation

