

UNIVERSITE TOULOUSE III PAUL SABATIER

**FACULTE DE SANTE
DEPARTEMENT DES SCIENCES PHARMACEUTIQUES**

ANNEE : 2022

THESE 2022/TOU3/2139

THESE

EN VUE DE L'OBTENTION DU DIPLOME D'ETAT DE DOCTEUR EN PHARMACIE

Présentée et soutenue publiquement
par

PAULINE GUSTIN

**ÉTUDE D'UN TROUBLE DU COMPORTEMENT
ALIMENTAIRE : L'ANOREXIE MENTALE**

Le 12 Décembre 2022

Directeur de thèse : Dr. Sophie Séronie-Vivien

JURY

Président : Dr. Bruno Guiard

1er assesseur : Dr. Sophie Séronie-Vivien

2ème assesseur : Dr. Émilie Jouanjus

3ème assesseur : Dr. Marie-Hélène Bernon

PERSONNEL ENSEIGNANT
de la Faculté des Sciences Pharmaceutiques de l'Université Paul Sabatier au
1er octobre 2020

Professeurs Emérites

Mme BARRE A.	Biologie Cellulaire
M. BENOIST H.	Immunologie
M. BERNADOU J.	Chimie Thérapeutique
M. CAMPISTRON G.	Physiologie
M. GAIRIN J.E.	Pharmacologie
Mme NEPVEU F.	Chimie analytique
M. ROUGE P.	Biologie Cellulaire
M. SALLES B.	Toxicologie

Professeurs des Universités

Hospitalo-Universitaires

Mme AYYOUB M.	Immunologie
M. CESTAC P.	Pharmacie Clinique
M. CHATELUT E.	Pharmacologie
Mme DE MAS MANSAT V.	Hématologie
M. FAVRE G.	Biochimie
Mme GANDIA P.	Pharmacologie
M. PARINI A.	Physiologie
M. PASQUIER C. (Doyen)	Bactériologie - Virologie
Mme ROQUES C.	Bactériologie - Virologie
Mme ROUSSIN A.	Pharmacologie
Mme SALLERIN B.	Pharmacie Clinique
M. VALENTIN A.	Parasitologie

Universitaires

Mme BERNARDES-GÉNISSON V.	Chimie thérapeutique
Mme BOUTET E.	Toxicologie - Sémiologie
Mme COUDERC B.	Biochimie
M. CUSSAC D. (Vice-Doyen)	Physiologie
M. FABRE N.	Pharmacognosie
Mme GIROD-FULLANA S.	Pharmacie Galénique
M. GUIARD B.	Pharmacologie
M. LETISSE F.	Chimie pharmaceutique
Mme MULLER-STAU MONT C.	Toxicologie - Sémiologie
Mme REYBIER-VUATTOUX K.	Chimie analytique
M. SEGUI B.	Biologie Cellulaire
Mme SIXOU S.	Biochimie
M. SOUCHARD J-P.	Chimie analytique
Mme TABOULET F.	Droit Pharmaceutique
M. VERHAEGHE P.	Chimie Thérapeutique

Maîtres de Conférences des Universités

Hospitalo-Universitaires

M. DELCOURT N.	Biochimie
Mme JUILLARD-CONDAT B.	Droit Pharmaceutique
M. PUISSET F.	Pharmacie Clinique
Mme ROUCH L.	Pharmacie Clinique
Mme ROUZAUD-LABORDE C.	Pharmacie Clinique
Mme SERONIE-VIVIEN S (*)	Biochimie
Mme THOMAS F. (*)	Pharmacologie

Universitaires

Mme ARELLANO C. (*)	Chimie Thérapeutique
Mme AUTHIER H.	Parasitologie
M. BERGE M. (*)	Bactériologie - Virologie
Mme BON C. (*)	Biophysique
M. BOUJILA J. (*)	Chimie analytique
M. BROUILLET F.	Pharmacie Galénique
Mme CABOU C.	Physiologie
Mme CAZALBOU S. (*)	Pharmacie Galénique
Mme CHAPUY-REGAUD S.	Bactériologie - Virologie
Mme COLACIOS C.	Immunologie
Mme COSTE A. (*)	Parasitologie
Mme DERA EVE C. (*)	Chimie Thérapeutique
Mme ECHINARD-DOUIN V.	Physiologie
Mme EL GARAH F.	Chimie Pharmaceutique
Mme EL HAGE S.	Chimie Pharmaceutique
Mme FALLONE F.	Toxicologie
Mme FERNANDEZ-VIDAL A.	Toxicologie
Mme GADEA A.	Pharmacognosie
Mme HALOVA-LAJOIE B.	Chimie Pharmaceutique
Mme JOUANJUS E.	Pharmacologie
Mme LAJOIE-MAZENC I.	Biochimie
Mme LEFEVRE L.	Physiologie
Mme LE LAMER A-C.	Pharmacognosie
M. LE NAOUR A.	Toxicologie
M. LEMARIE A.	Biochimie
M. MARTI G.	Pharmacognosie
Mme MONFERRAN S.	Biochimie
M. SAINTE-MARIE Y.	Physiologie
M. STIGLIANI J-L.	Chimie Pharmaceutique
M. SUDOR J. (*)	Chimie Analytique
Mme TERRISSE A-D.	Hématologie
Mme TOURRETTE-DIALLO A. (*)	Pharmacie Galénique
Mme VANSTEELANDT M.	Pharmacognosie
Mme WHITE-KONING M. (*)	Mathématiques

(*) Titulaire de l'habilitation à diriger des recherches (HDR)

Enseignants non titulaires

Assistants Hospitalo-Universitaires

Mme LARGEAUD L.	Immunologie
M. LE LOUEDEC F.	Pharmacologie
M. MOUMENI A.	Biochimie
M. PAGES A.	Pharmacie Clinique
Mme SALABERT A.S	Biophysique
Mme TRIBAUDEAU L.	Droit Pharmaceutique

Attaché Temporaire d'Enseignement et de Recherche (ATER)

M. François-Xavier TOUBLET	Chimie Thérapeutique
----------------------------	----------------------

REMERCIEMENTS

Aux Membres du jury

Je tiens à remercier Mme Séronie-Vivien, maître de conférence dans le département des Sciences Pharmaceutiques de la faculté de santé de Toulouse, qui m'a accompagnée et guidée tout au long de cette thèse et qui m'a fait partager son savoir-faire. Merci pour votre gentillesse, votre disponibilité permanente, votre patience et vos encouragements.

Je remercie Mr. Guiard, professeur et chercheur en neuropharmacologie et maître de conférence en pharmacologie et Mme Jouanjus, maître de conférence et chercheur en pharmacoépidémiologie, toxicomanie et pharmacologie. Merci de participer à la soutenance de cette thèse d'exercice. Merci pour votre disponibilité.

Un énorme merci à Mme Bernon d'avoir accepté de faire partie de mon jury. Vous m'avez tellement appris lors du premier stage, merci de m'avoir transmis ce savoir-faire.

A ma famille & belle famille

Je remercie mes parents et ma belle-famille pour leur soutien dans ce grand parcours que sont les études de pharmacie ! Merci d'avoir cru en moi. Grâce à vous j'ai eu le courage de persévérer pour arriver jusqu'au bout.

Merci à mes parents pour l'éducation qu'ils m'ont donnée mais aussi les valeurs inculquées.

Merci à mes grands-parents qui sont fiers du parcours que j'ai réalisé. Une énorme pensée pour deux d'entre eux qui sont partis bien trop tôt mais qui prennent soin de moi de là-haut.

Je vous aime merci pour tout.

A mes amis

Merci à Cécilia et Claire, mes amies de l'Université, qui ont su me supporter pendant ces années d'études. Je vous remercie pour ces années passées ensemble aussi bien dans les moments difficiles que dans les moments de joie.

Je remercie Tracy, mon amie depuis 15 ans, qui m'a aidée, encouragée et soutenue dans mon parcours.

Merci également à notre grande famille des amis militaires, Caroline et Alexandre, Coralie et Corey, Marion et David, Nadège et Rémy qui ont su être présents dès que le besoin s'en est fait ressentir. Je vous remercie d'être là pour moi. Vous êtes plus que des amis, je dirai même une famille, vous êtes tous géniaux.

A mon mari & notre fils

Je dis un grand MERCI à mon mari pour sa présence et son soutien pendant ces six années mais surtout durant cette dernière année d'étude avec l'arrivée de notre petit bout. Merci à toi de m'avoir supportée pendant ces longues années, de m'avoir remonté le moral dans les moments difficiles, d'avoir cru en moi comme l'ont fait mes parents et les tiens également. Merci pour le plus beau cadeau de cette fin d'étude, l'agrandissement de notre famille, la naissance de notre petit Aaron qui n'était pas un poisson d'Avril ! Vous êtes mes amours je vous aime.

A mes anciens employeurs et collègues de travail

M. et Mme Bernon je vous remercie de m'avoir fait découvrir le métier de pharmacien d'officine lors de mon premier stage officinal.

Merci à mes anciens employeurs, Lionel et Grégory, qui sont aussi mes employeurs actuels. Vous m'avez transmis le goût de l'exercice officinal pendant mes années d'études. Je vous remercie de m'avoir fait et de me faire confiance.

Merci à l'ensemble des mes collègues qui m'ont transmis leur savoir-faire.

Vous m'avez tous transmis la passion pour le métier de pharmacien et je vous en remercie.

Pour terminer cette longue page de remerciements, riche en émotion et pour mon épanouissement personnel, je tiens à dire que je suis fière du parcours réalisé, fière d'être arrivée au bout de ces six années d'études qui n'auront pas été de tout repos mais qui m'auront permis de rencontrer de magnifiques personnes.

TABLE DES MATIÈRES

REMERCIEMENTS	4
LISTE DES ABREVIATIONS	8
LISTE DES FIGURES	9
LISTE DES TABLEAUX	10
INTRODUCTION GÉNÉRALE.....	11
I- DÉFINITION ET ÉPIDÉMIOLOGIE	13
A) Introduction	13
B) Critères diagnostiques	17
1) <i>Chez les adultes</i>	17
2) <i>Chez les enfants et adolescents</i>	18
C) Incidence de l'AM.....	19
1) <i>De la pré-adolescence à l'âge adulte</i>	19
2) <i>De l'enfance à l'adolescence</i>	24
D) Prévalence	26
E) Mortalité.....	32
F) Facteurs prédisposants.....	35
II- PHYSIOPATHOLOGIE NEUROENDOCRINIENNE DE L'ANOREXIE MENTALE	38
A) Dysfonctionnement de l'appétit	38
1) <i>Aspect psychique</i>	38
2) <i>Impact sur le Système Nerveux Central (SNC)</i>	42
3) <i>Impact sur les hormones et peptides régulateurs de l'appétit</i>	46
a- <i>Hormone orexigène : la ghréline</i>	46
b- <i>Hormone anorexigène</i>	47
c- <i>Autres hormones et peptides</i>	49
B) Dysfonctionnements de l'axe hypothalamo-hypophysaire.....	51
1) <i>Anorexie mentale et axe hypothalamo-hypophysaire gonadique</i>	52
2) <i>AM et axe hypothalamo-hypophysaire surrénalien</i>	54
3) <i>AM et axe hypothalamo-hypophysaire thyroïdien</i>	57
4) <i>Hormones hypophysaires postérieures et équilibre hydro-sodé</i>	60
5) <i>Hormones de croissance – facteur de croissance analogue à l'insuline 1</i>	61
C) Dysfonctionnement du métabolisme osseux	65
III- STRATEGIES THERAPEUTIQUES	69
A) Objectif : restaurer le poids	69
B) Stratégie nutritionnelle	69
1) <i>Modalités</i>	69
a- Enrichissement calorique des repas	69
1- <i>Avec un apport hypocalorique</i>	70
2- <i>Avec un apport hypercalorique</i>	71
b- Réalimentation entérale par voie nasogastrique	73

2) <i>Bénéfices obtenus</i>	74
C) Stratégie psychothérapeutique.....	79
1) <i>Thérapies familiales</i>	79
2) <i>Thérapies cognitivo-comportementales</i>	82
D) Stratégie pharmacologique	85
1) <i>Traitements hormonaux</i>	85
2) <i>Biphosphonates et analogues de la parathormone</i>	87
a- <i>Alendronate et risédronate</i>	88
b- <i>Tériparatide</i>	89
3) <i>Médicaments psychotropes</i>	90
CONCLUSION	93
REFERENCES BIBLIOGRAPHIQUES	94
SERMENT DE GALIEN	101

LISTE DES ABREVIATIONS

ACTH : Adréno Cortico Trophic Hormone
AM : Anorexie Mentale
AMR : Anorexie Mentale Restrictive
COMT : Catechol-O-MethyTransferase
CRH : Corticotropin-Releasing-Hormone
DHEA : DéHydroEpiAndrostérone
DMO : Densité Minérale Osseuse
EDE : Eating Disorder Examination
EDE-Q : Eating Disorder Examination Questionnaire
FBT : Family Based Treatment
FSH : Follicle Stimulating Hormone
GHRH : Growth Hormone-Releasing Hormone
GnRH : Gonadotrophin -Releasing-Hormone
HHG : Hypothalamo-Hypophyso-Gonadique
HHS : Hypothalamo-Hypophyso-Surrénalien
HHT : Hypothalamo-Hypophyso-Thyroïdien
IC : Intervalle de Confiance
IGF-1 : Insuline like Growth Factor
IMC : Indice de Masse Corporelle
IRMf : Imagerie par Résonance Magnétique fonctionnelles
LH : Luteinizing Hormone
NT : neurotransmetteur
NAc : Noyau Accumbens
P1NP : Procollagène de type 1 Propeptide N terminal
rhIGF-1 : Recombinant Humain IGF-1
SNC : Système Nerveux Central
TCA : Troubles du Comportement Alimentaire
TCC : Thérapie Cognitivo- Comportementale
TCD : Thérapie Comportementale Dialectique
TCC-E : Thérapie Cognitivo- Comportementale Enhanced
TOC : Trouble Obsessionnel Compulsif
TRH : Thyrotropin-Releasing-Hormone
TSH : Thyroid Stimulating Hormone
VTA : Zone Tegmentale Ventrale

LISTE DES FIGURES

Figure 1 : Evolution de l'incidence de l'AM chez les femmes de tous âges en fonction des années	20
Figure 2 : Evolution de l'incidence de l'AM chez les jeunes femmes en fonction des années	21
Figure 3 : Prévalence des TCA au cours de la vie	28
Figure 4 : La prévalence à vie de l'AM dans différents pays ou régions du globe	28
Figure 5 : Facteurs émotionnels et obsessionnels-compulsifs	38
Figure 6 : Stimuli alimentaires vs non alimentaires	40
Figure 7 : Plaisir visuels et olfactifs en fonction de la densité énergétique et du moment du repas	41
Figure 8 : Désir visuels et olfactifs en fonction de la densité énergétique et du moment du repas	41
Figure 9 : Le système nerveux central	42
Figure 10 : Le cortex cérébral	43
Figure 11 : Situation anatomique de l'hypophyse	51
Figure 12 : L'hypophyse et ses organes cibles	52
Figure 13 : Fonctionnement de l'axe hypothalamo-hypophysaire gonadique	53
Figure 14 : Représentation d'une glande surrénale	55
Figure 15 : Fonctionnement de l'axe hypothalamo-hypophysaire surrénalien	56
Figure 16 : Fonctionnement de l'axe hypothalamo-hypophysaire thyroïdien	58
Figure 17 : Synthèse des hormones thyroïdiennes.....	59
Figure 18 : Fonctionnement de l'axe hypothalamo-hypophysaire de l'hormone de croissance...	62
Figure 19 : Impact de l'anorexie mentale sur l'hormone de croissance (GH) et l'IGF-1	63
Figure 20 : Dérégulation endocrinienne dans l'AM	64
Figure 21 : Pourcentage de participants atteints d'AM avec une densité osseuse normale, une ostéopénie et une ostéoporose	66
Figure 22 : L'effet de la dérégulation endocrinienne sur le microenvironnement osseux	67
Figure 23 : Augmentation de l'IMC (en %) au cours du séjour hospitalier	70
Figure 24 : Comparaison de l'augmentation de la prescription calorique	71
Figure 25 : Variation de l'IMC en fonction du régime alimentaire	72
Figure 26 : Pourcentage de graisse corporelle	75
Figure 27 : Concentrations sérique de GH	76
Figure 28 : Concentration sérique d'IGF-1	76
Figure 29 : Impact du poids et/ou de la récupération menstruelle sur la DMO chez des femmes adultes atteintes d'AM	77
Figure 30 : IMC et EDE-Q des patients traités par TCC-E	84
Figure 31 : Pourcentage de P1NP et de CTX	87
Figure 32 : Z-score au niveau de la colonne vertébrale	89
Figure 33 : Augmentation de la DMO au niveau du rachis	90
Figure 34 : Augmentation de l'IMC par mois entre les deux groupes	92

LISTE DES TABLEAUX

Tableau 1 : Répartition de l'AM	14
Tableau 2 : Manifestations cliniques et complications de l'AM	14
Tableau 3 : Anomalies biologiques	15
Tableau 4 : Comparaison entre les sexes	16
Tableau 5 : IMC et statut pondéral	18
Tableau 6 : Percentile et statut pondéral	18
Tableau 7 : Incidence de l'AM chez des femmes	20
Tableau 8 : Incidence globale de l'AM au Pays-Bas	22
Tableau 9 : Incidence de l'AM chez des femmes de 15 à 19 ans	22
Tableau 10 : Incidence de l'AM pour une population anglaise	23
Tableau 11 : Incidence de l'AM chez des sujets norvégiens	23
Tableau 12 : Incidence (pour 100 000 sujets) tous sexes confondus	24
Tableau 13 : Incidence (pour 100 000 sujets) en fonction du sexe	24
Tableau 14 : Prévalence en fonction des différents critères diagnostiques	27
Tableau 15 : Evolution de la prévalence dans le temps	27
Tableau 16 : Prévalence à vie par caractéristiques sociodémographiques	29
Tableau 17 : Prévalence à 12 mois par caractéristiques sociodémographiques	31
Tableau 18 : Mortalité des patients AM	32
Tableau 19 : Mortalité masculine en cas d'AM	33
Tableau 20 : Mortalité en fonction du sexe	33
Tableau 21 : Mortalité des patients AM dénutris	34
Tableau 22 : Gènes et protéines impliqués	35
Tableau 23 : Zygosité	36
Tableau 24 : Caractéristiques des participantes	39
Tableau 25 : Calories consommées	40
Tableau 26 : Altération du SNC en cas d'AM	45
Tableau 27 : Dysfonction endocrinienne chez les femmes et les adolescentes atteintes d'anorexie mentale	68
Tableau 28 : Comparaison des groupes à la sortie	72
Tableau 29 : Résultats de l'étude : sonde nasogastrique vs contrôle	73
Tableau 30 : Résultats de l'étude rétrospective	74
Tableau 31 : Impact du poids et/ou de la récupération menstruelle sur la DMO chez des femmes adultes atteintes d'AM	78
Tableau 32 : Taux de rémission complète pendant l'étude	80
Tableau 33 : Taux de rémission complète lors du suivi	80
Tableau 34 : Taux de rémission partielle pendant l'étude	80
Tableau 35 : Rémission des deux thérapies : PFT vs FBT	81
Tableau 36 : TCC vs conseils nutritionnels	82
Tableau 37 : Augmentation moyenne du poids et de l'IMC	83
Tableau 38 : Augmentation de la DMO	88
Tableau 39 : DMO de la colonne vertébrale	88
Tableau 40 : Résultats de l'administration de risédronate	89
Tableau 41 : Augmentation de la DMO au niveau du rachis	90
Tableau 42 : Maintien de l'IMC avec la fluoxétine vs placebo	91
Tableau 43 : Gain de poids par mois	92

INTRODUCTION GÉNÉRALE

L'alimentation est un processus qui assure un approvisionnement adéquat et varié en substrats nutritionnels essentiels pour maintenir les niveaux d'énergie nécessaires au métabolisme de base, à l'activité physique, à la croissance et à la reproduction. Par conséquent, l'acquisition de nutriments est nécessaire à la survie de tout organisme vivant sur Terre. Dans le cas des mammifères, qui doivent maintenir une température corporelle stable, le maintien d'un taux métabolique élevé nécessite la disponibilité constante d'une quantité suffisante de réserves d'énergie. L'équilibre étroit entre la demande et la dépense énergétique est affiné par un dialogue adapté entre les systèmes cérébraux homéostatiques et hédoniques qui sont régulés par des signaux périphériques impliqués dans le comportement alimentaire et l'homéostasie énergétique.¹

Les Troubles du Comportement Alimentaire (TCA) représentent une perturbation des habitudes alimentaires entraînant un changement de comportement face au contrôle du poids. Ces modifications de l'alimentation entraînent une altération cliniquement significative de la santé physique et une modification du fonctionnement psychosocial, en raison d'une préoccupation excessive vis-à-vis du poids.^{2 3}

L'Anorexie Mentale (AM) et la boulimie mentale font partie de ces troubles du comportement alimentaire caractérisés par des préoccupations pathologiques concernant le poids corporel et la forme du corps ainsi que des modèles anormaux de comportement alimentaire et de dépense énergétique qui entraînent généralement une restriction alimentaire sévère et une perte de poids importante. En adoptant ces comportements, les personnes atteintes de ces troubles peuvent, ne pas se rendre compte de la gravité de la maladie.^{3 4}

Les différents troubles de l'alimentation sont considérés comme des troubles psychiatriques chroniques difficiles à traiter et multifactoriels. ⁵

De nombreuses personnes s'évaluent sur la base de performances perçues dans divers domaines : le travail, les relations, la parentalité, les disciplines sportives, etc. Or la psychopathologie des patients atteints d'anorexie ou de boulimie est essentiellement la même ; ils jugent leur estime de soi en fonction de leur forme (silhouette) et leur poids ainsi que de leur capacité à les contrôler. ²

Des facteurs à la fois psychologiques, sociaux et biologiques seraient impliqués dans l'étiopathogénie de ces pathologies, bien que le rôle exact joué par chacun d'eux ne soit pas encore totalement connu. Parmi les facteurs biologiques, les neurotransmetteurs et les neuropeptides sont supposés être impliqués dans les TCA. Des dérèglements de leur physiologie sont rapportés à plusieurs reprises chez les patients malades. ⁴

Après avoir défini l'AM et l'épidémiologie de la maladie, nous étudierons sa physiopathologie ainsi que les stratégies thérapeutiques existantes.

I- DÉFINITION ET ÉPIDÉMIOLOGIE

A) Introduction

L'anorexie mentale se définit comme un trouble psychiatrique du comportement alimentaire altérant la perception de soi. Les patients ont une altération corporelle c'est-à-dire une image déformée de leur corps. Ils sont sans cesse à la recherche d'une perte de poids en limitant leur apport alimentaire par rapport à leurs besoins.^{6 7 8}

Cette perte pondérale entraîne, la plupart du temps, une dénutrition chronique sévère. Ce refus alimentaire est propre à chaque individu et dépend de l'avancée dans la maladie, du type d'AM mais aussi de facteurs individuels.^{9 10}

Les patients ont une peur pathologique de l'obésité, présentent des rituels alimentaires et des obsessions face à la nourriture. Les aliments considérés comme faisant grossir sont donc exclus de leur alimentation. Socialement, les personnes atteintes ont tendance à s'isoler, se méfier de leur environnement et ne veulent pas se conformer aux règles sociales.^{2 6 10 11}

Il existe deux types d'anorexie mentale :

- ⇒ Le type *restrictif* : restriction de l'apport alimentaire sans vomissements et les patients peuvent faire de l'exercice physique de façon intense ;
- ⇒ Le type *hyperphagie/prise de purge* : prise alimentaire régulière et « compulsive » suivie par des vomissements ou par la prise de laxatifs, diurétiques ou lavements afin d'éliminer cette ingestion excessive de nourriture.⁶

Certains patients développeront des épisodes boulimiques au cours de la maladie.⁹

Dans les sociétés occidentales, c'est la troisième maladie chronique la plus répandue chez les femmes (

Tableau 1). ^{2 9}

Tableau 1 : Répartition de l'AM ²

Distribution mondiale	Sexe	Age	Classe sociale	Changement séculaire
Sociétés majoritairement occidentales	90% de femmes	Adolescents et certains jeunes adultes	Dépassement possible dans les classes sociales supérieures	Augmentation possible

Les manifestations cliniques, observées dans l'AM semblent être secondaires aux modifications alimentaires ainsi qu'à l'état nutritionnel compromis. ²

Certaines manifestations cliniques et complications de l'AM sont décrites dans le **Tableau 2.** ⁸

Tableau 2 : Manifestations cliniques et complications de l'AM ⁸

Organe concerné	Symptômes et complications
Coeur	Bradycardie, hypotension, arythmie
Cerveau	Anxiété, dépression
Muscles	Diminution de la masse maigre des extrémités → faiblesse musculaire
Intestins	Diarrhées, constipation, douleurs abdominales
Os	Ostéopénie, ostéoporose → risque de fractures
Reins	Lithiase
Cheveux et peau	Cheveux secs, ongles cassants, lanugo, hirsutisme, intolérance au froid → hypothermie
Œsophage	Inflammation
Dent	Érosion de l'émail dentaire (si des vomissements sont fréquents)
Langue	Hypertrophie des glandes salivaires

La perte de poids excessive est un signe clinique physique majeur de la maladie. L'asthénie est une manifestation souvent présente. Il y a aussi des symptômes psychiques comme la phobie des calories et de la nourriture ainsi que des comportements obsessionnels compulsifs. On

observe également une baisse de la libido, une aménorrhée ou des troubles érectiles. ^{3 10 11 12}

La plupart de ces perturbations concernent l'axe hypothalamo-hypophysaire et entraînent des dysfonctionnements endocriniens. ¹¹

Ces modifications sont adaptatives de l'état de maigreur spontané. Elles peuvent à long terme avoir des effets délétères sur la santé squelettique avec un risque de fractures multiplié par 3.

Les comorbidités psychiatriques qui surviennent suite aux changements hormonaux, affectent l'humeur, la cognition et les émotions. ^{7 8 13 14 15}

On observe aussi de nombreuses anomalies biologiques (**Tableau 3**). ²

Tableau 3 : Anomalies biologiques ²

Système concerné	Anomalies
Endocrinien	<ul style="list-style-type: none">- Faible concentration d'hormone lutéinisante, folliculo-stimulante et œstradiol ;- Diminution de T3 et T4 ;- Légère augmentation du cortisol plasmatique ;- Concentration élevée de l'hormone de croissance.
Cardiovasculaire	<ul style="list-style-type: none">- Anomalies de l'ECG (surtout s'il y a présence de troubles électrolytiques) ;- Allongement de l'intervalle QT.
Gastro-intestinal	<ul style="list-style-type: none">- Vidange gastrique retardée ;- Diminution de la motilité chronique.
Hématologique	<ul style="list-style-type: none">- Anémie modérée ;- Leucopénie ;- Thrombocytopénie.
Autres	<ul style="list-style-type: none">- Hypercholestérolémie ;- Carotène sérique élevé ;- Hypophosphatémie.

Comme indiqué dans le **Tableau 1**, cette pathologie est principalement observée chez les filles et les jeunes femmes avec un âge médian d'apparition de 18 ans. Il faut cependant noter qu'elle est plus difficile à diagnostiquer chez les hommes, ce qui sous-estime peut-être sa prévalence. Effectivement, les manifestations cliniques chez les hommes sont différentes, seuls les troubles érectiles sont identifiés. ^{6 13}

Les principales similarités et différences sont citées dans le

Tableau 4. ¹⁶

Tableau 4 : Comparaison entre les sexes ¹⁶

	Similarités et différences
SIGNES ET SYMPTOMES	<ul style="list-style-type: none">- Les taux de mortalité sont comparables entre les sexes- Les hommes s'engagent dans des taux élevés d'activité physique comme méthode compensatoire.- Les femmes manifestent un désir accru de minceur, tandis que les hommes sont davantage préoccupés par la musculature et la forme.- Les hommes sont plus susceptibles d'avoir des antécédents de poids élevé avant l'apparition du trouble.- Les hommes peuvent présenter moins de comorbidités psychiatriques.- Les niveaux de détresse sont comparables entre les sexes- Les hommes présentant des comorbidités sont plus susceptibles de faire des tentatives de suicide.

L'étiologie de cette maladie n'est pas encore réellement claire et/ou connue et nous supposons, à ce jour, seulement des facteurs génétiques, environnementaux et biologiques. ⁸

Le diagnostic de l'AM est clinique et les traitements sont principalement axés sur des thérapies cognitivo-comportementales. Des études sont en cours afin d'évaluer l'intérêt des traitements médicamenteux. ⁶

La prise en charge est complexe et longue. La reprise de poids est essentielle, c'est l'objectif principal des traitements. Cependant, même après guérison, des séquelles comme une faible masse osseuse peuvent persister. ⁹

B) Critères diagnostiques

Les trois critères diagnostiques de l'AM dans l'édition numéro 5 du Manuel Statistique et Diagnostic des troubles mentaux (MSD-5) ont été révisés et publiés en 2015. Cette nouvelle version remplace le MSD-4 et apporte des modifications dans la classification des TCA. Effectivement le critère d'aménorrhée est supprimé car la disparition des menstruations serait liée à la dénutrition. L'aménorrhée serait considérée comme un indicateur du statut nutritionnel et du statut pondéral plutôt qu'un critère diagnostique de TCA. ^{17 18}

Les trois critères utilisés pour diagnostiquer l'anorexie mentale sont :

- ⇒ Un statut pondéral insuffisant secondaire à une restriction alimentaire volontaire ;
- ⇒ La peur de prendre du poids : les patients atteints d'AM ont excessivement peur de devenir obèse et adoptent des comportements s'opposant à la prise de poids ;
- ⇒ La perturbation de l'image corporelle : les malades ont une perception erronée de leur image corporelle et ne se rendent pas compte de la gravité de la maladie. ^{17 6}

D'autres pathologies psychiatriques peuvent être à l'origine d'une perte de poids, par exemple la schizophrénie, la dépression et ne doivent pas être confondues avec l'AM. La différence majeure est la distorsion de leur image corporelle, exclusivement symptomatique de l'AM. ⁶

1) Chez les adultes

Le statut pondéral est défini par l'Indice de Masse Corporelle (IMC) qui se calcule en divisant

le poids (en kg) par le carré de la taille (en m) (poids/taille²) (**Tableau 5**)⁶

Tableau 5 : IMC et statut pondéral⁶

IMC (en kg/m²)	< 18,5 kg/m ²	18,5 < IMC < 24,9	25 < IMC < 29,9	IMC > 30
Statut pondéral	insuffisance pondérale	poids normal	surpoids	obésité

Les patients souffrant d'AM ont un IMC inférieur à 18,5 kg/m² voire même inférieur à 17 kg/m².

2) Chez les enfants et adolescents

Le diagnostic est plus complexe que chez les adultes. Il repose donc sur les trois critères principaux cités ci-dessus (un statut pondéral insuffisant secondaire à une restriction alimentaire volontaire, la peur de prendre du poids et la perturbation de l'image corporelle).^{17 6}

Cependant, ce n'est pas l'IMC en lui-même qui est pris en compte pour évaluer le statut pondéral mais le percentile d'IMC dans lequel se positionne l'enfant. Une insuffisance pondérale se définit par un poids corporel situé en deçà du 5^{ème} percentile (**Tableau 6**).⁶

Des tables d'âges pour les percentiles d'IMC et les courbes de croissance sont disponibles auprès du *Centers for Disease Control and Prevention*. Des calculateurs d'IMC sont disponibles pour faciliter le diagnostic.⁶

Tableau 6 : Percentile et statut pondéral⁶

Percentile	< 5	5 < percentile < 85	85 < percentile < 95	percentile > 95
Statut pondéral	insuffisance pondérale	poids normal	surpoids	obésité

C) Incidence de l'AM

Les études épidémiologiques concernant les TCA sont souvent difficiles à réaliser car des facteurs, comme le déni et/ou la honte de la maladie, les rendent complexes. De fait, elles sont coûteuses et souvent inefficaces.¹⁹

En 2019, l'AM touchait 2,9 millions de personnes dans le monde.¹⁵

L'incidence se caractérise par le nombre de nouveaux cas d'une maladie dans une population observée sur une année (ou une période donnée). Dans le cas des TCA, ce taux est exprimé pour 100 000 personnes par an.¹⁹

1) De la pré-adolescence à l'âge adulte

Martinez-Gonzalez L. *et al.* ont étudié l'incidence de l'AM, chez les jeunes femmes, à l'aide d'une méta analyse utilisant quatre bases de données en ligne. Ils ont inclus 31 articles sur une période allant de 1980 à 2019. Les articles ont été sélectionnés en fonction de critères d'inclusions et les cas identifiés sont classés en deux catégories :

- ⇒ Admissions hospitalières: les cas ont été identifiés par la première admission pour AM dans une unité/hôpital psychiatrique ou des hôpitaux généraux ;
- ⇒ Services de santé ambulatoires : les cas ont été identifiés lors de consultations médicales ne nécessitant pas d'hospitalisation, que ce soit en soins primaires ou dans des unités psychiatriques ambulatoires.^{19 20}

Les résultats sont donnés dans le **Tableau 7, Figure 1 et Figure 2.** ²⁰

Les taux d'incidence suivants représentent donc la situation au moment de la détection de l'AM.

19

Afin de réduire l'hétérogénéité et, pour obtenir des résultats plus précis, des critères de sensibilité et le regroupement de différents paramètres ont été pris en compte dans cette revue (la qualité des articles, le type d'enregistrement et les tranches d'âge).

Tableau 7 : Incidence de l'AM chez des femmes ²⁰

Tranche d'âge	Admissions à l'hôpital	Services de soins ambulatoires
Jeunes femmes (10-29 ans) (n=605)	8,1 cas pour 100 000 femmes-années ($p<0,001$) [IC 95% 7,60-8,53] (252)	63,7 cas pour 100 000 femmes-années ($p<0,001$) [IC 95% 61,21-66,12] (353)
Tous âges (n=247)	5,0 cas pour 100 000 femmes-années ($p<0,001$) [IC 95% 4,87-5,05] (57)	8,8 cas pour 100 000 femmes-années ($p<0,001$) [IC 95% 7,83-9,80] (190)

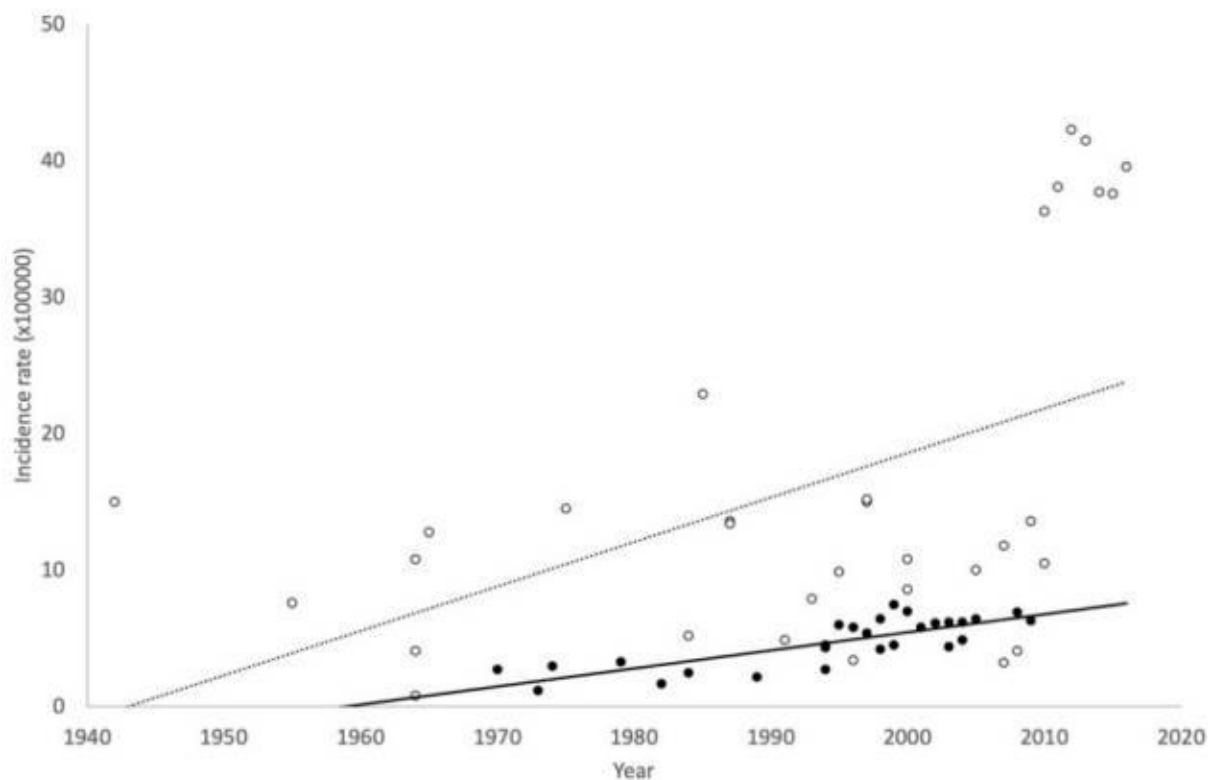


Figure 1 : Evolution de l'incidence de l'AM chez les femmes de tous âges en fonction des années ²⁰

Admissions à l'hôpital : cercle noir et ligne continue ($p<0,05$)

Services de soins ambulatoires : cercle blanc et ligne pointillée ($p<0,05$)

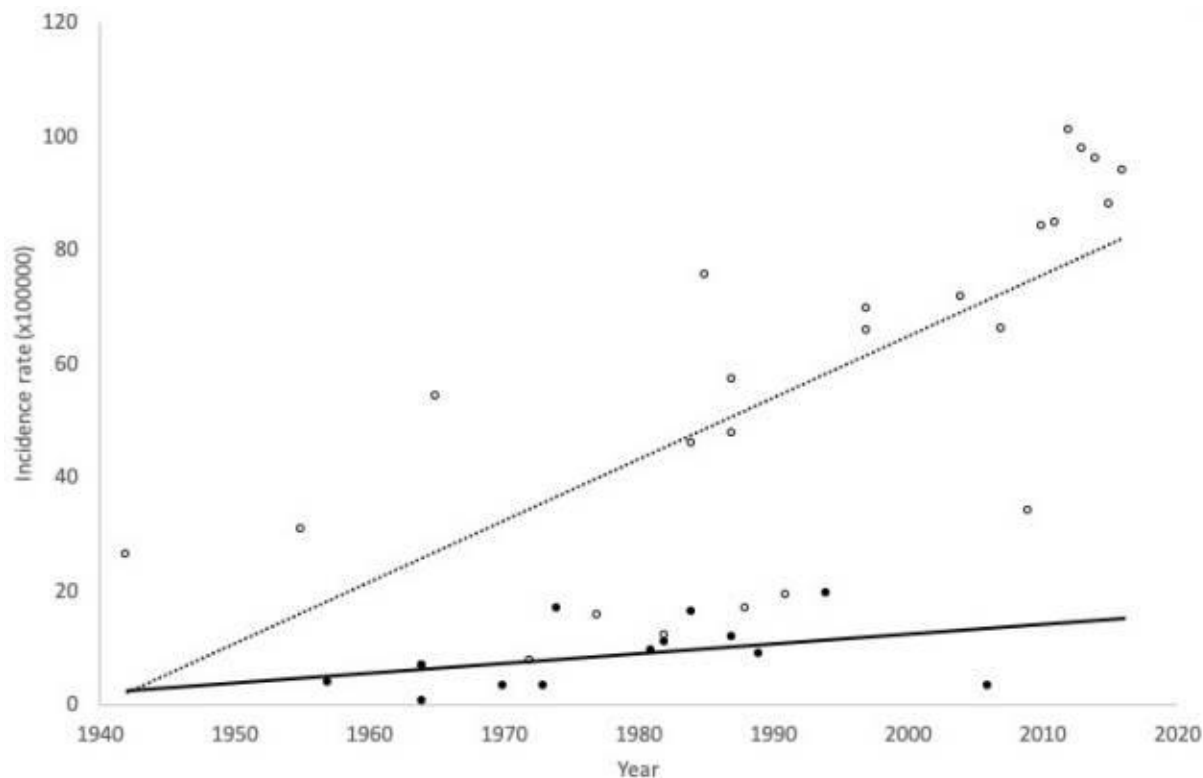


Figure 2 : Evolution de l'incidence de l'AM chez les jeunes femmes en fonction des années²⁰

Admissions à l'hôpital : cercle noir et ligne continue ($p=0,154$)

Services de soins ambulatoires : cercle blanc et ligne pointillée ($p<0,05$)

La différence entre l'incidence chez l'ensemble des femmes et chez les jeunes femmes est beaucoup plus marquée dans les études basées sur les soins ambulatoires que celles basées sur les admissions hospitalières (**Tableau 7**). Cela pourrait se justifier car le traitement ambulatoire est la première option de soins dans la plupart des cas.

Il y a une augmentation croissante de l'incidence de l'AM au fil des années quelle que soit la tranche d'âge. Cette tendance est plus prononcée pour les soins ambulatoires que pour les admissions hospitalières (**Figure 1** et **Figure 2**).

Gabriëlle E van Son et *al.* ont utilisé des données basées sur les soins primaires aux Pays bas afin d'examiner les changements d'incidence pendant trois décennies. Cette analyse a été réalisée à l'aide d'un réseau national de médecins généralistes. L'échantillon, représentatif de la population totale, correspond aux cas souffrant d'AM. Dans cette étude épidémiologique,

l'AM est tout juste diagnostiquée chez les patients.

Les résultats sont présentés dans le **Tableau 8**.²¹

Tableau 8 : Incidence globale de l'AM au Pays-Bas²¹

Période	Incidence
1985-1989	7,4 cas pour 100 000 personnes-années [IC 95% 5,6-9,7]
1995-1999	7,7 cas pour 100 000 personnes-années [IC 95% 6,0-10,1]
2005-2009	6,0 cas pour 100 000 personnes-années [IC 95% 4,3-8,1]

Il semble que l'incidence reste stable.

La même étude réalisée chez des femmes âgées de 15 à 19 ans a montré à l'inverse des taux d'incidence en forte augmentation sur deux décennies (**Tableau 9**).²¹

Tableau 9 : Incidence de l'AM chez des femmes de 15 à 19 ans²¹

Années	Incidence
1985-1989	56,4 pour 100 000 personnes-années
1995-1999	109,2 pour 100 000 personnes-années

Une étude similaire a été réalisée au Royaume-Uni. Currin et *al.* ont analysé une population de 51 femmes âgées de 10 à 39 ans. En 2000, les taux d'incidence en soins primaires étaient de **4,7** [IC 95% 3,6-5,8%] pour 100 000 personnes-années.^{19 22 23}

En revanche, l'incidence de l'AM chez les hommes était inférieure à 1 pour 100 000 personnes-années aux Pays-Bas et au Royaume-Uni.^{19 22}

D'après le **Tableau 8**, l'incidence se situe entre **6,00** et **7,7** pour 100 000 personnes-années, pour l'ensemble de la population. Cependant, chez les femmes de 15 à 19 ans, ce taux a doublé sur 20 ans (**Tableau 9**). Cette surincidence peut s'expliquer par l'âge médian d'apparition de l'AM.

Wood et *al.* ont mesuré les taux d'incidence dans une population anglaise, âgée de 11 à 24 ans, sur une période de dix ans (2004 à 2014). Cette étude de cohorte rétrospective a été réalisée grâce à une base de données (*Clinical Practice Research Datalink*) de soins primaires. Ils ont classé les 1309 participants et évalué le taux d'incidence en fonction de l'âge, du sexe, de la

précarité (inclut le revenu, l'emploi, la santé et le handicap, les compétences scolaires et les formations, les obstacles aux logements, le milieu de vie et la criminalité) et des soins reçus. Les résultats sont présentés dans le **Tableau 10** ci-dessous. ²⁴

Tableau 10 : Incidence de l'AM pour une population anglaise ²⁴

Incidence de l'AM	27,4 cas pour 100 000 personnes-années [IC 95% 26,0-29,0]
--------------------------	---

Les taux d'incidence retrouvés dans cette étude sont différents de ceux du **Tableau 9**. La population ainsi que la période étudiées ne sont pas identiques. Il semble y avoir une incidence plus marquée dans la population féminine (**Tableau 9**).

Reas et Ro ont examiné l'incidence en fonction de l'âge et du sexe chez des patients norvégiens. Cette étude s'est déroulée de 2010 à 2016 chez des sujets âgés de 10 à 49 ans. Les données sont extraites du registre national norvégien des patients (**Tableau 11**). ²⁵

Tableau 11 : Incidence de l'AM chez des sujets norvégiens ²⁵

	Incidence
<i>Hommes</i>	2,2 à 4,0 pour 100 000 années-personnes
<i>Femmes</i>	36,3 à 42,3 pour 100 000 années-personnes
<i>Taux d'incidence globale</i>	18,8 à 20,4 pour 100 000 années-personnes

L'incidence de l'AM est dix fois supérieure chez les femmes que chez les hommes. L'incidence tous sexes confondus est entre 18 et 21 cas pour 100 000 personnes-années. Ce taux global se rapproche du taux présenté dans le **Tableau 10**, bien que les âges soient différents.

L'incidence est variable selon les études mais deux éléments semblent constants : elle est plus élevée chez les femmes que chez les hommes et plus élevée lorsqu'on étudie une population de femmes jeunes au sein d'une population globale.

L'incidence de l'AM chez les femmes jeunes semblent en forte augmentation (**Tableau 9**).

2) De l'enfance à l'adolescence

L'incidence de l'AM, selon les critères du *Diagnostic and Statistical Manual of Mental Disorders* (DSM) 5^{ème} édition, a été étudiée dans une étude observationnelle. Elle a concerné 305 enfants et adolescents, âgés de 8 à 17 ans en contact avec les services de santé mentale au Royaume-Uni et en Irlande. L'étude s'est basée sur un système de surveillance psychiatrique de l'enfant et de l'adolescent (CAPSS) impliquant des rapports mensuels sur l'année 2015 (Tableau 12 et Tableau 13).²⁶

Tableau 12 : Incidence (pour 100 000 sujets) tous sexes confondus²⁶

Age	8 ans	9 ans	10 ans	11 ans	12 ans	13 ans	14 ans	15 ans	16 ans	17 ans
Incidence	0,18	0,18	0,19	1,53	4,91	8,39	11,71	12,39	12,76	6,03
Intervalle de Confiance à 95%	0,01 à 0,76	0,01 à 0,77	0,01 à 0,80	0,79 à 2,67	3,47 à 6,76	6,44 à 10,73	9,41 à 14,39	10,05 à 15,10	10,42 à 15,47	4,47 à 7,96

Tableau 13 : Incidence (pour 100 000 sujets) en fonction du sexe²⁶

Age (en année)	Filles (n=279)		Garçons (n=26)	
	Incidence	IC à 95%	Incidence	IC à 95%
8	0,36	0,02 à 1,55	0,00	0,00 à 0,00
9	0,00	0,00 à 0,00	0,35	0,02 à 1,52
10	0,39	0,02 à 1,65	0,00	0,00 à 0,00
11	2,35	1,07 à 4,46	0,75	0,15 à 2,18
12	8,05	5,43 à 11,50	1,92	0,80 à 3,86
13	16,36	12,48 à 21,06	0,78	0,16 à 2,28
14	22,35	17,83 à 27,67	1,53	0,56 à 3,32
15	24,28	19,59 à 29,74	1,11	0,33 à 2,71
16	23,94	19,36 à 29,28	2,16	0,99 à 4,11
17	11,27	8,22 à 15,08	1,07	0,32 à 2,60

Total	10,78	9,77 à 11,87	0,96	0,68 à 1,30
-------	--------------	--------------	-------------	-------------

Dans le **Tableau 13**, on retrouve une incidence supérieure pour les sujets de sexe féminin, incidence qui augmente progressivement à partir de 11 ans jusqu'à 16 ans pour diminuer à partir de 17 ans. Les taux les plus élevés sont observés chez les filles âgées de 12 à 16 ans.

Nous pouvons donc en conclure que l'incidence de l'AM augmente avec l'âge chez les sujets jeunes, pour atteindre un maximum vers 14-16 ans, puis rediminuer à l'âge adulte.

D) Prévalence

La prévalence, est un paramètre épidémiologique qui comptabilise la proportion de sujets malades dans une population donnée, à un certain moment ou durant un certain intervalle de temps. ¹⁹

Il existe trois types de prévalence :

- ⇒ La *prévalence sur 12 mois* qui quantifie la proportion de malades diagnostiqués au sein de la population totale dans les douze derniers mois ;
- ⇒ La *prévalence à vie* qui mesure la proportion de personnes ayant présenté le trouble étudié à n'importe quel moment de leur vie jusqu'au moment de l'enregistrement. C'est une mesure du risque.
- ⇒ La *prévalence ponctuelle* qui comptabilise, à un instant donné, la proportion de personnes malades. ¹⁹

Plusieurs méthodes sont utilisées afin de recueillir les taux de prévalence de l'AM. Cependant, les résultats sont souvent sous-estimés car tous les patients ne demandent pas de l'aide face à ce TCA et ne sont donc pas tous répertoriés. ¹⁹

Les taux de prévalence à vie les plus élevés se trouvent logiquement chez les adultes car il y a une accumulation du taux lors de l'apparition du trouble c'est-à-dire pendant l'adolescence combinée à une incidence plus tardive à l'âge adulte. ¹⁹

Un certain nombre d'études ont montré que la prévalence chez les femmes est supérieure à la prévalence chez les hommes. Le ratio femmes/hommes dans la prévalence à vie est de **15,5** et de **3** concernant la prévalence sur 12 mois. ^{19 27}

En 2017 la prévalence à vie de l'AM est d'environ 0,9 % chez les femmes et 0,3 % chez les hommes. ^{7 12}

Afin d'étudier au mieux ce paramètre épidémiologique, deux études particulières seront

détaillées.

Jie Qian et *al.* ont réalisé une revue systématique dans le but d'actualiser la prévalence des TCA dans la population générale selon différents critères diagnostiques. Les données, récupérées entre mai 2013 et janvier 2021, proviennent de 33 études menées de 1984 à 2017. Cette analyse comprend des sujets des deux sexes, âgés de plus de 15 ans. Les résultats, de la prévalence à vie et de la prévalence à 12 mois, sont donnés en fonction des critères diagnostiques (**Tableau 14**), de l'année de mesure (**Tableau 15** et **Figure 3**), de critères géographiques (**Figure 4**) et du sexe.²⁷

Tableau 14 : Prévalence en fonction des différents critères diagnostiques²⁷

	Prévalence à vie (%)	Prévalence sur 12 mois (%)
Critères DSM-IV	0,10	0,02
Critères DSM-5	0,89	0,04

Bien qu'il y ait un allègement des critères entre le DSM-IV et le DSM-5, la prévalence semble être plus élevée avec les critères diagnostiques du DSM-5. Elle est multipliée d'un facteur 2 pour la prévalence à 12 mois.

Tableau 15 : Evolution de la prévalence dans le temps²⁷

Année	1980	1990	2000	2010
Prévalence à vie (%)	0,01	0,06	0,13	0,42

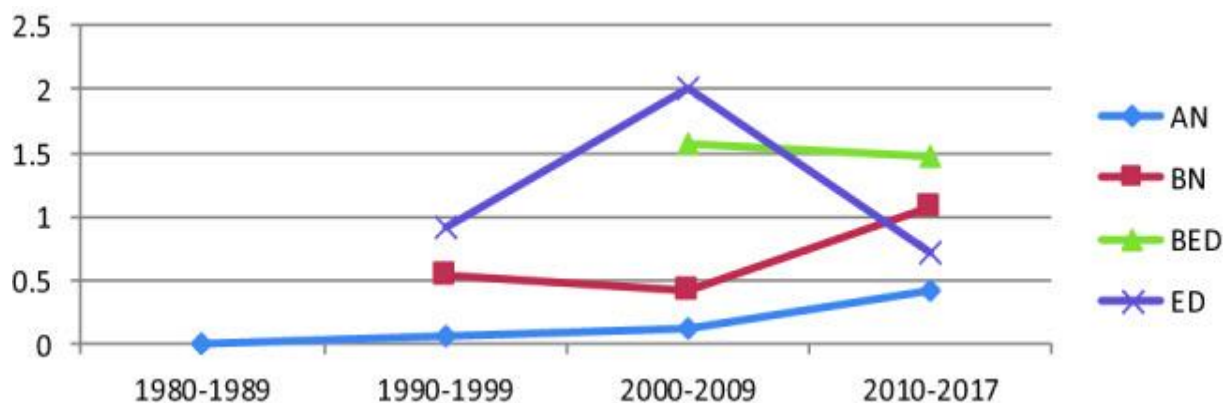


Figure 3 : Prévalence des TCA au cours de la vie²⁷

AN : Anorexia Nervosa (anorexie mentale)
BN : Bulimia Nervosa (boulimie nerveuse)
BED : Binge Eating Disorder (hyperphagie boulimique)
ED : Eating Disorders

Il y a donc une évolution croissante de la prévalence de l'AM au fil des années.

AN lifetime prevalence

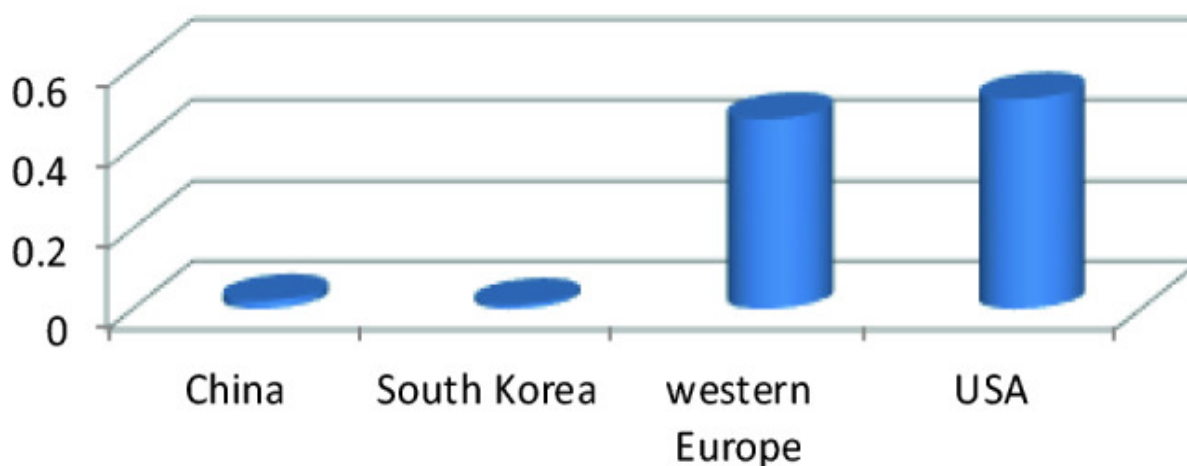


Figure 4 : La prévalence à vie de l'AM dans différents pays ou régions du globe²⁷

La prévalence à vie de la maladie est 21 fois plus élevée dans les pays occidentaux qu'en Asie. Cette différence est aussi visible sur la prévalence à 12 mois qui est 2 fois plus élevée dans les pays occidentaux en comparaison du continent asiatique.^{19 27}

Il semble que le continent asiatique soit très peu touché par l'AM. En revanche l'Europe et l'Amérique du Nord ont des taux de prévalence environ 5 fois supérieurs à l'Asie.

Tomoko Udo et Carlos M. ont réalisé une étude visant à fournir des estimations de la prévalence à vie et de la prévalence sur 12 mois de l'AM en fonction de différentes caractéristiques sociodémographiques. Elle a été réalisée en utilisant les données de l'enquête épidémiologique nationale américaine de 2012-2013 sur la consommation d'alcool et autres substances addictives (NESARC-III). L'étude s'est basée sur les critères du DSM-5 pour le diagnostic d'AM chez des sujets des deux sexes âgés de 18 ans et plus. Les résultats sont présentés dans les **Tableau 16** et **Tableau 17**.²⁸

Tableau 16 : Prévalence à vie par caractéristiques sociodémographiques²⁸

Caractéristiques sociodémographique		Prévalence à vie (%)
<i>Sexe</i>	Homme	0,12
	Femme	1,42
<i>Âge</i>	18-29	0,86
	30-44	1,02
	45-59	0,96
	≥ 60	0,34
<i>Niveau d'éducation</i>	Moins que le secondaire	0,47
	Lycée	0,48
	Études supérieures	1,00
<i>Niveau de revenu</i>	< 25 000 \$/an	0,58
	25 000 à 39 999 \$/an	0,55
	40 000 à 69 999 \$/an	0,88
	≥ 70 000 \$/an	1,04
N =	276	

Taux de prévalence global =	0,80%
-----------------------------	--------------

La prévalence est beaucoup plus élevée chez les femmes. Cela s'explique car l'AM touche plus la population féminine.

La prévalence à vie atteint un pic vers 30 ans puis elle diminue après 44 ans.

Cette étude américaine semble indiquer que l'AM est plus fréquente dans les catégories socio-économiques les plus favorisées.

Tableau 17 : Prévalence à 12 mois par caractéristiques sociodémographiques ²⁸

Caractéristiques sociodémographique		Prévalence	<i>n</i>
<i>Sexe</i>	Homme	0,01	2
	Femme	0,08	11
<i>Âge</i>	18-29	0,08	4
	30-44	0,04	3
	45-59	0,06	5
	≥ 60	0,01	1
<i>Niveau d'éducation</i>	Moins que le secondaire	0,00	0
	Lycée	0,05	3
	Etudes supérieures	0,06	10
<i>Niveau de revenu</i>	< 25 000 \$	0,08	4
	25 000 à 39 999 \$	0,01	1
	40 000 à 69 999 \$	0,02	3
	≥ 70 000 \$	0,07	5
N =	13		
Taux de prévalence à vie =	0,05		

Cette étude américaine a montré des différences entre la prévalence à vie et la prévalence à 12 mois. Cependant le nombre de sujets inclus est également très différent (276 vs 13) et ne permet pas une comparaison entre la prévalence à vie et celle à 12 mois.

Il semble y avoir une inversion des catégories socio-économiques sur la prévalence à 12 mois : l'AM est plus fréquente dans les catégories les moins favorisées.

E) Mortalité

La mortalité représente le nombre de décès au sein de la population étudiée. Elle est exprimée pour 1000 personnes-années. C'est un indicateur de gravité d'un trouble. Nous pouvons distinguer : ¹⁹

⇒ Le *taux brut de mortalité* (CMR) : nombre de décès dans la population étudiée, sur une période donnée. Il est exprimé pour 1000 personnes-années. Le CMR n'est pas différencié pour l'âge et le sexe;

⇒ Le *ratio standardisé de mortalité* (SMR) : c'est le rapport entre le nombre de décès dans la population étudiée sur le nombre de décès attendus dans la population générale. ¹⁹

Une méta analyse de 36 études a permis l'analyse de la mortalité chez les personnes souffrants d'AM dans le monde. Elle a inclus des articles publiés entre 1996 et 2010. Les résultats sont donnés dans le **Tableau 18**. ²⁹

Tableau 18 : Mortalité des patients AM ²⁹

CMR (n=12 808)	SMR (n=12 189)
5,1 pour 1000 personnes-années [IC 95% 4,0 à 6,1]	5,86 [IC 95% 4,2–8,3]

D'après cette étude, l'âge au moment de l'évaluation serait prédictif de ces taux. ²⁹

Il y aurait un risque de mortalité **6** fois plus élevés chez les personnes souffrant d'AM, tous sexes confondus en comparaison à la population générale.

L'incidence et la prévalence sont beaucoup moins élevés chez les hommes que chez les femmes. Afin de savoir si la mortalité est comparable entre les deux sexes, une étude prospective sur 30 ans a été menée chez des hommes hospitalisés pour AM. Pour évaluer le CMR et le SMR, 147

hommes atteints d'AM ont été inclus. Les résultats sont donnés dans le **Tableau 19**.³⁰

Tableau 19 : Mortalité masculine en cas d'AM³⁰

CMR	SMR
12,9 pour 1000 personnes-années	5,91

Il semble dans cette étude que le taux de mortalité soit élevé chez les hommes hospitalisés, souffrant d'AM. Cependant, ce taux ne prend pas en compte l'âge donc nous ne savons pas quelle tranche d'âge est la plus touchée. Le risque de décès est 6 fois plus élevé chez les hommes atteints d'AM que dans la population générale. Ce taux est similaire à celui du **Tableau 18**. Mais, nous ne savons pas combien d'hommes étaient inclus dans l'étude présentée dans le **Tableau 18**.

Une seconde étude prospective de mortalité a été menée. Son objectif était de comparer le taux brut de mortalité de l'AM chez les hommes et chez les femmes, après un traitement hospitalier. L'inclusion s'est basée sur les critères diagnostiques du DSM-IV. Les hommes inclus avaient entre 16 et 61 ans (N=66), les femmes entre 14 et 65 ans (N=2066). Les résultats sont donnés dans le **Tableau 20**.³¹

Tableau 20 : Mortalité en fonction du sexe³¹

	Hommes	Femmes
CMR (pour 1000 personnes-années)	15%	5%

En comparaison avec la population générale, la mortalité est élevée chez les hommes atteints d'AM : le SMR est de **4,93 %**. Le fait d'être un homme et d'avoir une AM, augmente le risque de décès prématuré. Dans cette étude, les hommes souffrants d'AM sont décédés plus tôt que les femmes. Le traitement hospitalier est associé à un taux de mortalité plus élevé.^{19 31}

En cas d'AM, le taux brut de mortalité est 3 fois supérieur chez les hommes que chez les femmes. Il se peut que le traitement hospitalier ne soit pas bénéfique en cas d'AM.

Le taux de mortalité est très élevé chez les patients atteints d'AM. Les décès sont pour la plupart la suite d'un suicide. Le taux de suicide est 56 fois supérieur à celui attendu pour l'âge et le sexe. Le décès peut aussi être la conséquence directe des complications liées à la maladie. ^{2 9}

12 32

Une dernière étude a permis d'estimer le SMR et le CMR des patients atteints d'AM admis dans une unité de nutrition clinique en raison d'une dénutrition extrêmement sévère. Elle a déterminé également les facteurs prédictifs de mortalité. Cette étude s'est déroulée sur 5 ans. Les résultats sont donnés dans le **Tableau 21**. ³³

Tableau 21 : Mortalité des patients AM dénutris ³³

CMR (pour 1000 personnes-années)	SMR
11,5	15,9

Les facteurs prédictifs de la mortalité de l'AM sont un âge avancé, un antécédent de tentative de suicide ainsi que des complications infectieuses et cardiaques. En revanche, une durée d'hospitalisation plus longue serait un facteur de protection. ^{19 33}

En comparaison du **Tableau 18**, les taux de mortalité sont deux à trois fois plus élevés. Cela peut s'expliquer car les patients sont très sévèrement dénutris au point d'engager leur pronostic vital.

F) Facteurs prédisposants

L'étiologie de l'anorexie mentale reste encore inconnue ou mal comprise. Bien que peu nombreuses, des études ont montré l'implication des facteurs génétiques, neurobiochimiques, cognitifs, émotionnels et sûrement environnementaux dans l'apparition de la maladie. L'anorexie résulterait d'un déséquilibre interne.^{2 8 10 12}

Rak-Andersen et *al.* ont mis en évidence le lien entre plusieurs gènes et l'AM, grâce à des études d'association génétique. Il y a eu au total 175 études sur des cohortes d'AM, étudiant 128 polymorphismes sur 43 gènes.

Les polymorphismes identifiés dans le **Tableau 22** seraient probablement impliqués dans l'AM.³⁴

Tableau 22 : Gènes et protéines impliqués³⁴

Systèmes impliqués				
Humeur		Appétit	Récompense	
BDNF	SK3	AGPR	OPRD1	COMT

Le BDNF ou facteur neurotrophique dérivé du cerveau est une protéine indispensable pour la formation et la plasticité cérébrale. Il joue un rôle dans l'apprentissage et la mémoire. Le polymorphisme identifié dans le gène codant pour le BDNF entraîne une substitution d'une valine à la place d'une méthionine en position 66 (Val66Met). La protéine produite est fonctionnelle mais sa synthèse est affectée négativement. Il y aurait une association entre ce polymorphisme et l'AM. Nakazato et *al.* ont montré des concentrations sériques de protéine BDNF significativement plus faibles chez les patients souffrant d'AM.^{9 34 35}

SK3 est un canal potassique activé par le calcium. Il est exprimé dans tout le corps humain. Il régule le flux d'ions à travers un récepteur : le NMDA. C'est le récepteur d'un neurotransmetteur (NT) : le glutamate. Ce NT est associé à la régulation du comportement alimentaire. Le gène KCNN2 qui code pour SK3 contient une zone polymorphe de répétitions CAG. Chez les patients atteints d'AM, Koronyo-Halaoui et *al.* ont montré une association avec

des allèles répétés CAG plus longs (≥ 19 répétitions) dans le gène KCCN2. ^{9 34 36}

La protéine AGPR a pour fonction de réguler l'alimentation. Vink et *al.* ont montré une association entre le polymorphisme G760A (Ala67Thr dans la protéine) et l'AM. ^{9 34 37}

OPRD1 est un gène qui code pour le récepteur delta-opioïde. Il est impliqué dans la composante hédonique de l'alimentation au niveau du système limbique. Un défaut de signalisation des circuits hédoniques peut être un facteur de risque important pour l'AM. ^{9 34}

COMT est un enzyme métabolisant la dopamine. Le polymorphisme Met158, qui remplace la valine en position 158 de la séquence d'AA de la protéine conduit à une enzyme fonctionnelle mais plus instable d'où une activité enzymatique inférieure à la protéine Val158. Ce dysfonctionnement pourrait avoir un impact sur l'activité du cortex pré frontal qui est impliqué dans la planification du comportement et le retard de la récompense. Ce polymorphisme serait un facteur de risque prédisposant de l'AM. ^{9 34}

Wade and *al.* ont proposé une étude longitudinale sur une population gémellaire. Cette analyse a permis d'estimer l'héritabilité de l'AM. Elle a exploré également l'étiologie de la comorbidité entre l'AM et la dépression. Les données utilisées proviennent du *Virginia Twin Registry* et sont issues d'entretiens. Des jumelles, de zygosité connue (**Tableau 23**) ont été incluses dans l'étude. L'âge moyen était de 29,3 ans.³⁹

Tableau 23 : Zygosité ³⁹

Monozygotes	Dizygotes
597	433
N = 1030	

D'après cette analyse, l'AM serait héritable à **58%** (IC 95% : 33-84%). ^{2 39}

La dépression chez les jumeaux serait-elle une étiologie de l'AM ? Cela se pourrait car la dépression et l'AM ont en commun certaines dérégulations génétiques au niveau de certaines régions cérébrales. Cependant, d'après cette analyse, nous ne savons pas si cette corrélation est plus ou moins marquée sur les jumeaux homozygotes ou hétérozygotes.

La comorbidité entre l'anorexie mentale et la dépression est probablement due à des facteurs génétiques qui influencent le risque des deux troubles.

II- PHYSIOPATHOLOGIE NEUROENDOCRINIENNE DE L'ANOREXIE MENTALE

A) Dysfonctionnement de l'appétit

1) Aspect psychique

Teresa Grzelak et *al.* ont mené une étude afin de comprendre la composante affective et motivationnelle chez les personnes atteintes d'AM. Leur analyse est schématisée ci-dessous (Figure 5).¹⁰

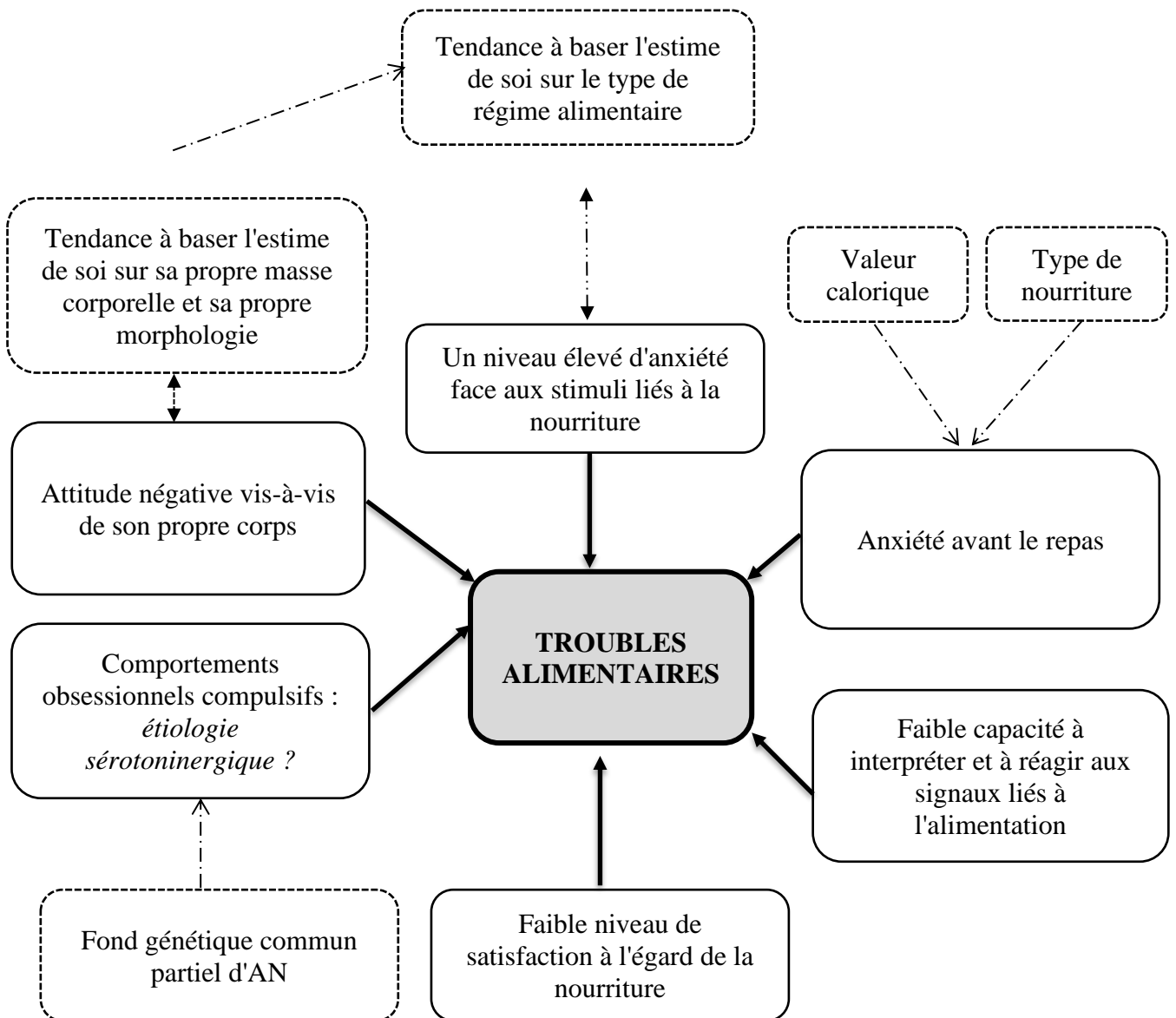


Figure 5 : Facteurs émotionnels et obsessionnels-compulsifs¹⁰

Le point de départ émotionnel est l'anxiété. Cet état survient soit avant le repas ou lors des stimuli alimentaires, en évaluant la satisfaction face à des expositions visuelles et/ou olfactives. En période préprandiale, les patients sont anxieux car ils pensent à la valeur calorique et au type de nourriture.

Une étude menée par Tao Jiang et *al.* avait deux objectifs principaux :

- ⇒ Evaluer si les patients atteints d'AM restrictive (AMR) ont présenté une baisse du plaisir sensoriel en général ou si la diminution de la réactivité hédonique (c'est-à-dire la recherche du plaisir) est spécifique aux signaux olfactifs et visuels, amenés par les aliments à haute densité énergétique ;
- ⇒ Evaluer si la réactivité hédonique aux stimuli alimentaires (aimer) et le désir d'ingérer ces aliments (vouloir) sont différemment affectés dans l'AM ^{10 40}

Cette étude a permis d'appuyer les connaissances sur les facteurs prédisposants de l'AM. Elle s'est déroulée sur trois jours. Elle a inclus 17 femmes AMR et 29 femmes témoins. Il y a eu une analyse préprandiale et post-prandiale. (**Tableau 24**). ⁴⁰

Tableau 24 : Caractéristiques des participantes ⁴⁰

	AMR	Témoins
Âge moyen	26,47 ans	24,52 ans
IMC	15,04	20,38

Douze stimuli olfactifs comprenant six arômes de faible et de haute densité calorique ainsi que six parfums ont été présentés aux patients. Douze photos ont été disposées pour les stimuli visuels. ⁴⁰

Les résultats ont montré que :

⇒ Les patients AMR avaient des scores de faim inférieurs à ceux des témoins pendant la période préprandiale uniquement. Ils ont consommé significativement moins de calories que les témoins (**Tableau 25**)⁴⁰ ;

Tableau 25 : Calories consommées⁴⁰

Patients AMR	Témoins
562 +/- 253	766 +/- 213

⇒ Les patients AMR avaient des scores hédoniques aux stimuli alimentaires (olfactifs et visuels) inférieurs à ceux des témoins. Les 2 groupes ont été évalués de façon similaire concernant les stimuli non alimentaires⁴⁰ ;

⇒ Les patients AMR avaient des scores hédoniques inférieurs pour les stimuli alimentaires en comparaison des stimuli non alimentaires. Pour les témoins il n'y a pas eu de différence entre les deux catégories de stimuli (**Figure 6**)⁴⁰ ;

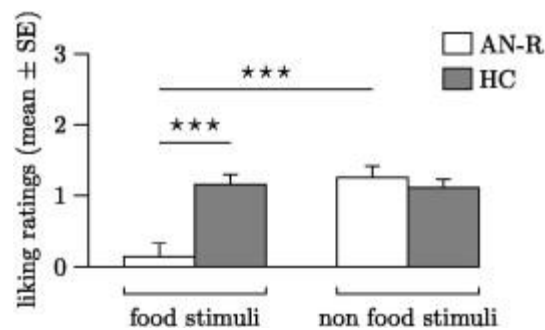


Figure 6 : Stimuli alimentaires vs non alimentaires⁴⁰

HC : Health Control

*** : $p < 0,001$

⇒ Pour les aliments de haute densité énergétique, les patients AMR avaient des scores hédoniques inférieurs aux témoins pour des stimuli olfactifs et visuels en pré prandial. Les scores étaient également inférieurs pour les stimuli visuels en post prandial (**Figure 7**). Pour les aliments de faible densité énergétique, les patients AMR et les témoins ont répondu de façon similaire aux signaux olfactifs et visuels dans les états pré et post prandiaux (**Figure 7**).⁴⁰

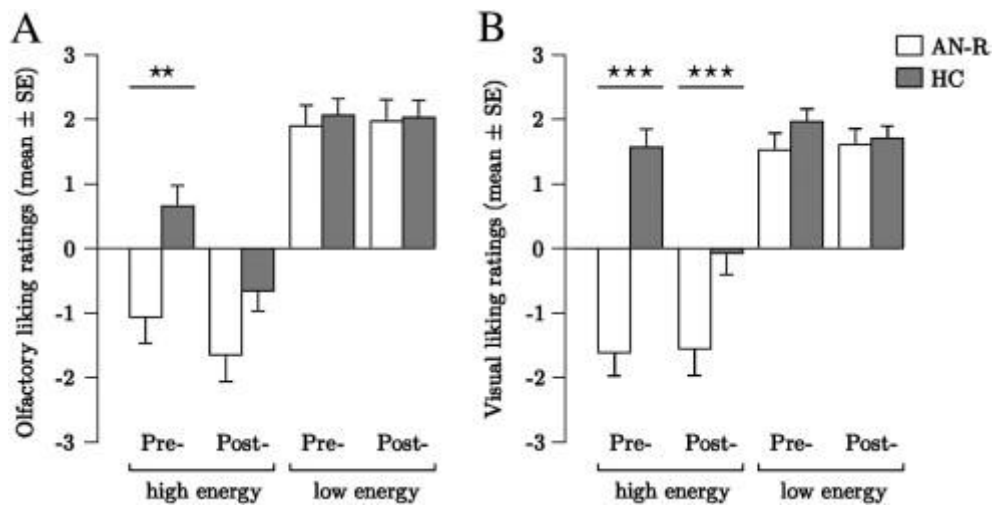


Figure 7 : Plaisir visuels et olfactifs en fonction de la densité énergétique et du moment du repas⁴⁰

HC : Health Control

** : $p < 0,01$

*** : $p < 0,001$

⇒ Les patients AMR avaient un désir plus faible de consommer des aliments de haute densité énergétique en période préprandiale en comparaison aux témoins. C'est le même résultat pour les aliments de faible densité énergétique. Il n'y a pas de différences pour les états post prandiaux (**Figure 8**).⁴⁰

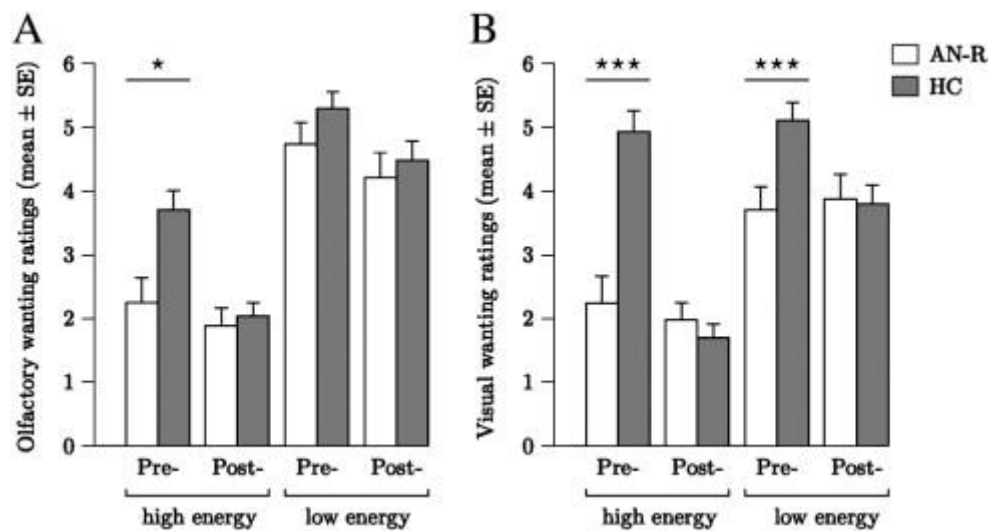


Figure 8 : Désir visuels et olfactifs en fonction de la densité énergétique et du moment du repas⁴⁰

HC : Health Control

*** : $p < 0,001$

Les comportements alimentaires « anormaux » des personnes atteintes d'AM seraient adaptatifs de la composante affective. En effet, face à une menace (par exemple le moment du repas), ces attitudes leur permettent de réduire la négativité émotionnelle. C'est pourquoi, les caractéristiques corporelles et morphologiques sont importantes chez ces patients. Plus leur poids est faible et meilleure est leur image corporelle. C'est de cette façon qu'ils s'acceptent et se sentent considérés.¹⁰

Cet aspect émotionnel serait lié à des altérations de l'amygdale, du cortex préfrontal et de l'insula.¹⁰

2) Impact sur le Système Nerveux Central (SNC)

Le système nerveux central se compose de l'encéphale (cerveau, cervelet et tronc cérébral) et de la moelle épinière (Figure 9).⁴¹

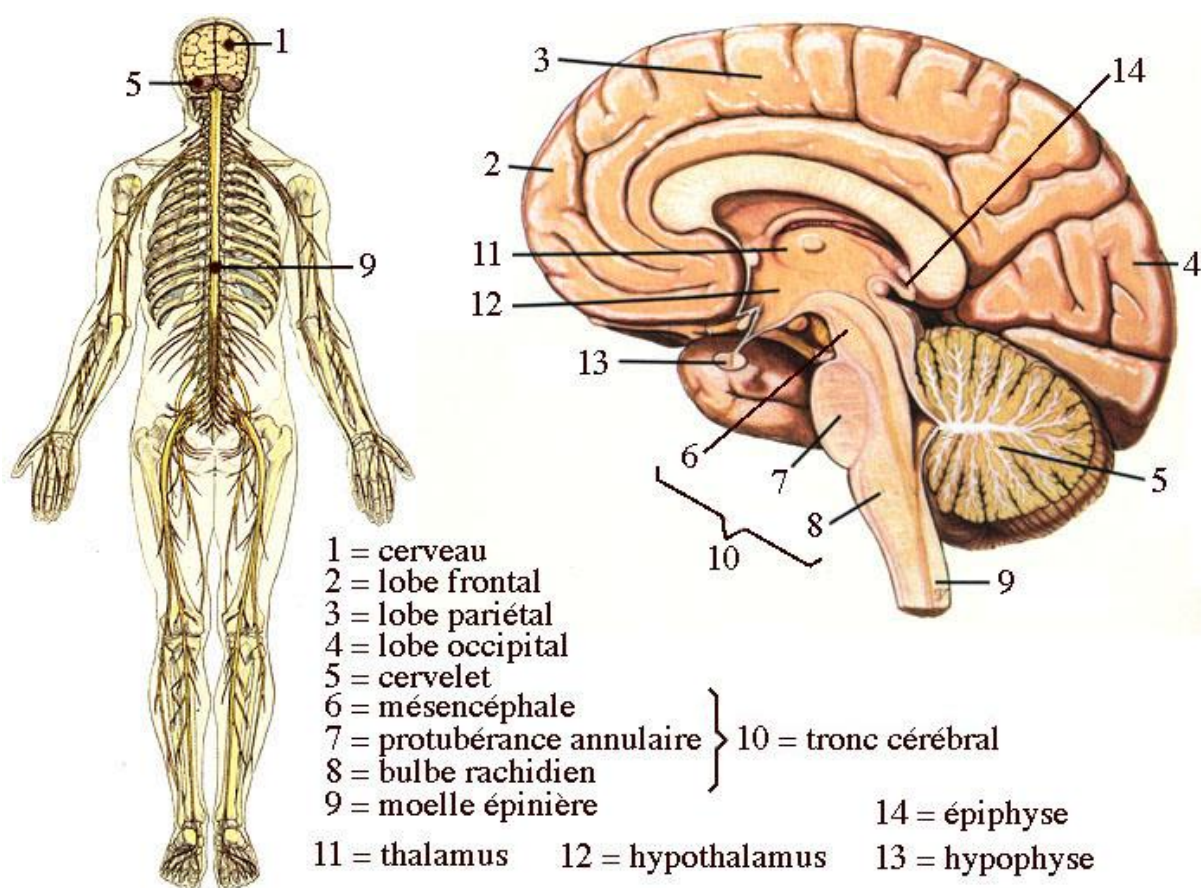


Figure 9 : Le système nerveux central⁴¹

Les troubles du comportement alimentaire qui entraînent une restriction alimentaire, semblent associés à des modifications cérébrales. La gravité de la maladie affecte le volume cérébral ; il est réduit. Le cortex (substance grise recouvrant les deux hémisphères du cerveau) gustatif primaire (situé au niveau du lobe frontal : **Figure 10**), qui comprend l'insula, est également moins volumineux. En revanche, le cortex préfrontal serait plus volumineux. Ces deux structures corticales sont importantes pour la perception du goût et l'évaluation de la récompense alimentaire. S'ils sont altérés il peut y avoir une conséquence sur la capacité à s'alimenter.⁴²

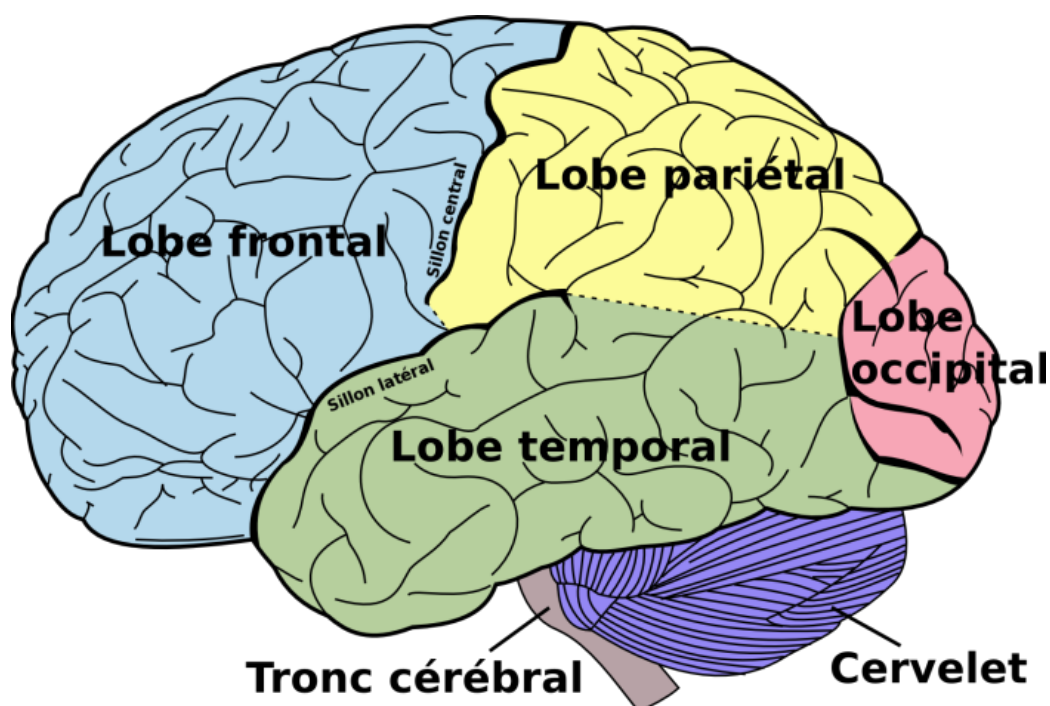


Figure 10 : Le cortex cérébral⁴³

Le système de la récompense comprend la zone tegmentale ventrale (VTA) dont les neurones dopaminergiques se projettent vers le noyau accumbens (NAc). Une fois que le VTA est activé par des stimuli de récompense environnementaux, la dopamine est libérée dans le NAc et induit des processus motivationnels qui conduisent à la consommation de récompense. Plusieurs autres régions du cerveau reçoivent des projections dopaminergiques : l'hypothalamus, l'amygdale, l'hippocampe et le gyrus cingulaire. La libération de dopamine

depuis la VTA en direction de l'amygdale ou de l'hippocampe favorise l'apprentissage, activant le processus de mémorisation à long terme. Les stimuli et les contextes liés à la récompense peuvent donc être reconnus de manière fiable dans les situations futures. ⁴⁴

La récompense de la nourriture est associée à une recherche de plaisir et au contenu calorique, ce qui active les zones du circuit de la récompense. C'est pourquoi lorsqu'il y a des signaux alimentaires très appétissants ou/et caloriques, le volume des régions concernées est plus élevé. Ce circuit est altéré en cas d'AM. En visualisant un stimulus alimentaire, les patients atteints d'AM inhibent les régions orbito-frontales et insulaire. Ils n'ont donc pas ce plaisir qu'ont les patients sains quand ils visualisent l'alimentation. De plus ils n'ont pas cette sensation « euphorisante » induite par les aliments caloriques, mais une réaction de peur en les visualisant ce qui entraîne une hyper-réactivité de l'amygdale. Cette réaction est qualifiée de « contamination par la récompense ». Certaines zones préfrontales impliquées dans le traitement des récompenses, telles que le cortex cingulaire antérieur et le cortex pré frontal médian, se sont avérées hyperactivées chez les patients AM en réponse à des images d'aliments sucrés. ⁴⁴

Des études d'imagerie par résonance magnétique fonctionnelle (IRMf) ont démontré des perturbations de l'axe hypothalamo-hypophysaire en cas d'AM. Ces altérations peuvent supprimer l'appétit en affectant directement les régions cérébrales régulatrices de l'appétit. Indépendamment de l'IMC, les individus atteints d'AM par rapport aux témoins sains ont présenté une activation réduite en réponse aux signaux alimentaires dans l'hypothalamus, l'amygdale, l'hippocampe, le cortex orbito frontal et l'insula. ³⁸

Il existe plusieurs preuves par IRMf de schémas distincts d'activation cérébrale chez les patients ayant des troubles alimentaires en réponse à des stimuli gustatifs. Par rapport aux témoins sains, les personnes atteintes d'AM ont présenté une activité plus faible dans les régions insulaire, ventrale et dorsale du striatum en réponse à un stimulus de saccharose ainsi qu'une

augmentation des réponses de l'amygdale droite et du gyrus temporal médian gauche. Les stimuli gustatifs impliquent des aspects cognitifs et émotionnels induisant une peur de prendre du poids en raison de la consommation d'un aliment riche en calories. La nature imprévisible ou prévisible de la présentation du stimulus gustatif semble également jouer un rôle important dans l'activation cérébrale ; puisque les femmes AM ont présenté des réponses accrues dans les zones de récompense cérébrales à des stimuli de goût sucré donnés au hasard. ⁴⁴

La perception de soi, c'est-à-dire se trouver difforme tout en étant en insuffisance pondérale, peut résulter d'un neurocircuit anormal impliquant les cortex pariétal et occipital. Des études neuropsychologiques ont montré une altération (**Tableau 26**) de la perception tactile, de la proprioception (qui sert à réguler la posture et les mouvements du corps) ou de l'intéroception (sens des organes internes) dans l'anorexie mentale, suggérant une réponse insulaire modifiée.

42

Tableau 26 : Altération du SNC en cas d'AM ⁴²

Circuit de la récompense	Modification, suivant les stimuli alimentaires, dans l'insula, le striatum et le cortex orbitofrontal.
Perception	Augmentation et diminution de la perception dans l'insula, le cortex pariétal et visuel lors de tâches d'intéroception ou de perception visuelle.
Cognition	Les tâches cognitives augmentent et diminuent souvent la réponse du cerveau dans l'anorexie mentale, bien que la réponse comportementale soit généralement normale.
Interaction sociale	Le toucher doux et les stimuli visuels intimes sont associés à une diminution de la réponse cérébrale et à une diminution de l'évaluation du caractère agréable.

3) Impact sur les hormones et peptides régulateurs de l'appétit

De nombreuses preuves ont montré que les patients atteints d'AM ont un dérèglement des hormones régulatrices de l'appétit. Ces hormones agissent sur notre homéostasie (c'est-à-dire la capacité de notre système à maintenir l'équilibre intérieur quelles que soient les contraintes extérieures) mais également sur des composants non homéostatiques comme les composants cognitifs et émotionnels. La concentration de ces hormones peut être un biomarqueur de la maladie et leur régulation peut être un facteur de maintien de l'AM. ¹²

a- Hormone orexigène : la ghréline

La ghréline, hormone de la faim stimulant l'appétit et favorisant la vidange gastrique, est sécrétée par les cellules oxyntiques de l'estomac (cellules appartenant aux glandes gastriques qui se trouvent dans la région du fond de l'estomac). Les niveaux circulants de cette hormone orexigène augmentent avant le repas pour atteindre des concentrations suffisantes à stimuler la faim et favoriser l'initiation des repas ; ils diminuent après l'ingestion de nourriture. La ghréline est un peptide de 28 acides aminés synthétisé à partir d'un peptide précurseur de 117 résidus, appelé préproghréline. Elle est présente sous deux formes mais seule la forme acylée stimule l'appétit. ⁷

11 45

Une récente étude a démontré que la préproghréline est clivée pour former un peptide de 23 acides aminés appelé obestatine. Cette dernière présenterait des effets inverses à la ghréline, c'est-à-dire des effets anorexigènes en retardant la vidange gastrique, en inhibant les contractions jujénales et en supprimant le gain de poids corporel chez l'animal. ^{7 14 45}

La ghréline est aussi un sécrétagogue (c'est-à-dire une substance qui entraîne la sécrétion d'une glande endocrine) de la GH (hormone de croissance) et de l'hormone adrénocorticotrope (l'ACTH, qui favorise la libération d'hormones et augmente le niveau de cortisol dans le sang). Ces deux hormones maintiennent la glycémie lors d'une privation nutritionnelle. ⁷

Selon une hypothèse, les concentrations moyennes de ghréline pendant la nuit seraient 46% plus élevées chez les patients souffrants d'AM que chez des personnes en bonne santé. Ces taux seraient inversement associés à l'IMC ce qui signifie que des taux élevés de ghréline semblent être une réponse adaptative à la privation nutritionnelle chronique et semblent diminuer lors d'une prise de poids. Cependant, les niveaux de ghréline pourraient rester plus élevés chez les femmes souffrant d'AM ayant récupéré du poids que chez les témoins de poids normal. ⁷

La question reste de savoir si cette élévation des taux de ghréline est simplement une réponse appropriée à la famine chronique ou une résistance favorisant le développement de l'AM. ⁷

S'il s'agit d'une adaptation, cela permettrait de stimuler l'appétit et donc augmenter l'apport nutritif.

Une étude pilote a été menée afin de savoir si l'AM est associée à une résistance à la ghréline. Cinq sujets hospitalisés pour AM, âgés de 14 à 35 ont été sélectionnés. Chez ces patients, l'administration de ghréline a permis une augmentation de l'apport alimentaire lié à une augmentation de la faim. Cela semble signifier que les patients souffrant d'AM sont capables de répondre aux effets orexigènes de cette hormone. ⁹

La ghréline peut également avoir des effets anabolisants sur les os. Des niveaux accrus de ghréline prédirait une densité minérale osseuse plus élevée chez les adolescents en bonne santé, mais pas dans l'AM, ce qui suggère une résistance à la ghréline dans l'AM. ⁸

b- Hormone anorexigène

La Leptine

C'est une adipocytokine, c'est-à-dire une hormone produite par le tissu adipeux, diminuant l'appétit. Elle est anorexigène. Cette hormone module la dépense énergétique, l'homéostasie du glucose et la régulation de l'appétit par sa sécrétion post-prandiale. ^{7 14 11}

La leptine stimule la sécrétion de GnRH qui est un peptide contrôlant la sécrétion des gonadotrophines de l'adénohypophyse (partie antérieure de l'hypophyse). Un déficit de cette hormone, aussi appelée hypoleptinémie, pourrait entraîner une aménorrhée (absence du cycle menstruel) d'origine hypothalamique, une des conséquences cliniques de l'anorexie mentale. Une concentration de leptine inférieure à $1,85 \mu\text{g L}^{-1}$ pourrait prédire l'aménorrhée à vie.^{7 46}

Dans l'AM, la sécrétion basale et pulsatile de leptine est réduite en association avec la réduction de la masse grasse corporelle. Cela s'explique car la leptine est produite par les adipocytes, cellules permettant de stocker les graisses, retrouvées dans le tissu adipeux.^{7 9}

Les concentrations de leptine sont diminuées en cas d'AM. Elles sont corrélées à l'état nutritionnel y compris l'IMC et le pourcentage de graisse corporelle.⁴

Cette hormone représente donc un marqueur du statut énergétique et de la masse grasse.¹⁴

De par son action stimulante sur l'axe hypothalamo-hypophysio-thyroïdien et son effet inhibiteur sur l'axe hypothalamo-hypophysio-surrénalien, un faible taux de leptine peut diminuer l'activité de la glande thyroïde et peut augmenter celle de la glande surrénale conduisant à l'hypothyroïdie et à l'hypercortisolisme.⁴

Limiter la capacité de reproduction, diminuer la thermogénèse thyroïdienne et augmenter la sécrétion de stéroïdes de stress sont des réponses adaptatives qui ont une valeur de survie lors d'une privation nutritionnelle prolongée.⁴

Bien que l'on puisse s'attendre à des concentrations accrues d'hormones anorexigènes et à une « sécrétion nulle » d'hormones orexigènes chez les femmes atteintes d'anorexie mentale, cette découverte n'a été que partiellement avérée.⁷

Le peptide YY (PYY) :

Le peptide YY appelé PYY est un polypeptide de 36 acides aminés appartenant à la famille des neuropeptides Y (NPY), sécrété par les cellules L intestinales, libéré suite à la prise alimentaire, et entraînant une satiété accrue. Chez les adolescentes souffrants d'AM, les concentrations sériques de cette hormone sont inversement corrélés à l'IMC. Des niveaux élevés de PYY chez les femmes atteintes d'AM pourraient contribuer à une diminution de l'apport en nutriments car ce peptide supprime l'appétit. Cependant cette augmentation n'est pas simple à expliquer et semble paradoxale. Contrairement à la ghréline, l'augmentation des taux sériques de PYY chez les adolescentes et les femmes atteintes d'AM par rapport aux témoins de poids normal n'est pas considéré comme une réponse adaptative. ^{4 7 9 38}

Des études animales ont indiqué que PYY a un impact sur l'axe hypothalamo-hypophysogonadique et que le peptide serait inversement associé aux niveaux de gonadotrophine. ¹⁴

c- Autres hormones et peptides

D'autres hormones peuvent être diminuées ou augmentées dans l'AM. Cependant, elles n'ont pas fait l'objet d'études approfondies et seules des hypothèses sont émises à ce jour.

L'insuline :

C'est une hormone sécrétée par les cellules béta des ilots de Langerhans dans le pancréas. Sa concentration à jeun serait plus faible chez les patients atteints d'AM. Cela s'explique car c'est une hormone hypoglycémiant. En effet en cas d'AM, les concentrations de glucose sont plus faibles et sont associés à un faible poids entraînant un faible IMC. ¹³

Pour compenser cette baisse d'insuline chez les malades (et donc la pénétration du glucose dans les cellules utilisatrices : muscles, cœur, tissu adipeux), des mécanismes adaptatifs apparaissent comme par exemple la glycogénolyse (qui permet la libération de glucose) ou la lipolyse (c'est-à-dire le catabolisme des triglycérides). Ce sont deux mécanismes fournissant de l'énergie. ¹³

L'adiponectine :

Elle est sécrétée par les adipocytes, c'est une hormone qui module la sensibilité à l'insuline. ⁴

14

Il serait logique que ses niveaux soient plutôt en diminution comme c'est le cas pour la leptine, hormone également sécrétée par les adipocytes mais des concentrations accrues d'adiponectine ont été identifiées chez les patients AM. ⁴

Elles permettraient un mécanisme compensatoire via l'augmentation de la sensibilité à l'insuline chez les patients atteints d'AM. Une corrélation négative entre l'adiponectine plasmatique et l'insuline a été trouvée chez ces patients. ⁴

Cholécystokinine (CCK) :

C'est une hormone peptidique induisant la satiété. Elle est libérée par le système gastro-intestinal suite à la prise alimentaire. Elle est synthétisée sous la forme d'un prépro-CCK composée de 115 acides aminés et clivée pour former la CCK-58 qui est la forme circulante majoritaire chez l'Homme. La CCK possède deux récepteurs, CCK-1 et CCK-2, exprimés dans l'intestin pour le 1^{er} récepteur et dans le cortex cérébral, l'hypothalamus, le nerf vague, la moelle épinière et l'estomac pour le 2^{ème} récepteur. Si une administration de cholécystokinine est effectuée, cela inhibe la prise alimentaire car l'hormone ira se fixer sur ses récepteurs centraux, qui sont les CCK2, exprimés dans les noyaux hypothalamiques ventromédian et paraventriculaire. ⁴⁷

Des études animales ont montré que les souris knock-out pour ce récepteur avaient un poids corporel accru. Cela s'explique par le fait que la CCK contrôle la satiété ; si l'animal est déficient pour le récepteur CCK2 il n'y aura plus de régulation de l'appétit ce qui peut suggérer qu'il joue un rôle dans le métabolisme des graisses.

Selon des hypothèses, il y aurait une augmentation des concentrations plasmatiques de CCK après le repas. De par son contrôle sur la satiété, cette hormone permet de diminuer la faim chez l'homme. ^{47 48}

B) Dysfonctionnements de l'axe hypothalamo-hypophysaire

L'hypophyse est une glande située à la base du cerveau et contenue dans une structure osseuse appelée selle turcique. Elle contrôle plusieurs sécrétions endocriniennes. Cette glande est contrôlée par l'étage supérieur qui est l'hypothalamus (au-dessus de l'hypophyse) (**Figure 11**).⁴⁹

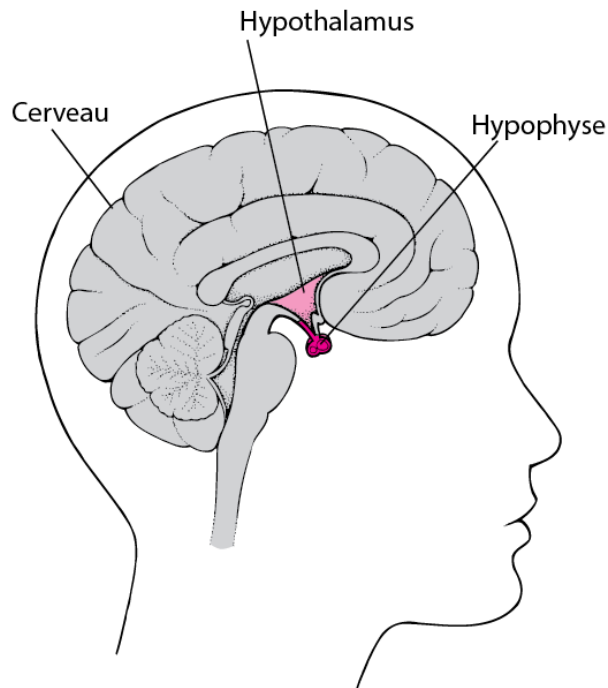


Figure 11 : Situation anatomique de l'hypophyse⁵⁰

Elle se compose de deux parties (**Figure 12**) :

⇒ Le lobe antérieur qui produit et libère six hormones principales :

- L'hormone *adrénocorticotrope* (ACTH) ;
- L'hormone *folliculostimulante* (FSH) et l'hormone *lutéinisante* (LH) ;
- L'hormone de *croissance* (GH) ;
- La prolactine ;
- La *thyroestimuline* (TSH) ;

⇒ le lobe postérieur qui sécrète deux hormones :

- La vasopressine ou hormone antidiurétique (ADH) ;
- L'ocytocine.⁴⁹

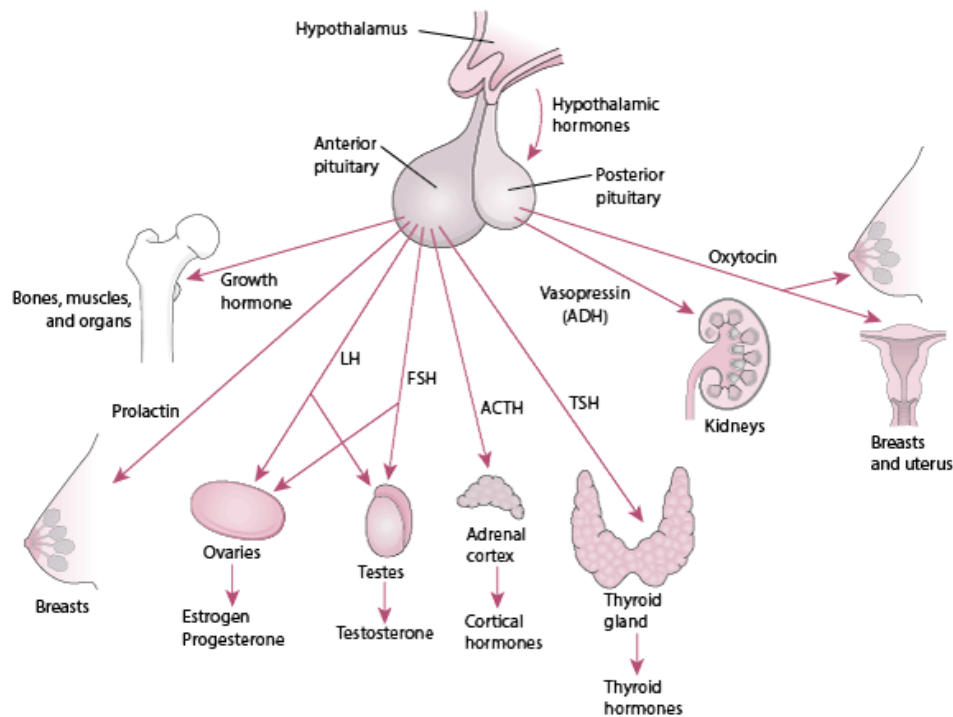


Figure 12 : L'hypophyse et ses organes cibles ⁵¹

1) Anorexie mentale et axe hypothalamo-hypophysaire gonadique

La perte de poids excessive et rapide visible chez les patients atteints d'AM, accentue la perturbation du cycle menstruel jusqu'à atteindre une aménorrhée. Elle peut être primaire ou secondaire. Elle est le plus souvent qualifiée d'hypothalamique. En effet, à cet étage il y a une réduction de la sécrétion de la gonadolibérine (Gonadotropin-Releasing Hormone : GnRH) entraînant une diminution de pulsativité de l'hormone lutéinisante (LH) à l'étage hypophysaire inférieur. ^{7 8}

Cette faible pulsativité serait comparable à celle observée chez des filles prépubères et les pulsations de LH pourraient être amplifiées pendant le sommeil. ¹³

Lors d'un cycle hormonal, la LH est responsable du pic ovulatoire chez la femme. Elle est en lien avec une autre hormone, la FSH ou hormone folliculo-stimulante qui permet au follicule ovarien de produire assez d'œstrogènes. Ces hormones sont sécrétées de façon pulsatile. Elles

favorisent l'ovulation et la production des hormones sexuelles. Une fois qu'elles sont sécrétées en quantité suffisante elles exercent un rétro-contrôle négatif sur l'axe hypothalamo-hypophysaire (**Figure 13**).⁵²

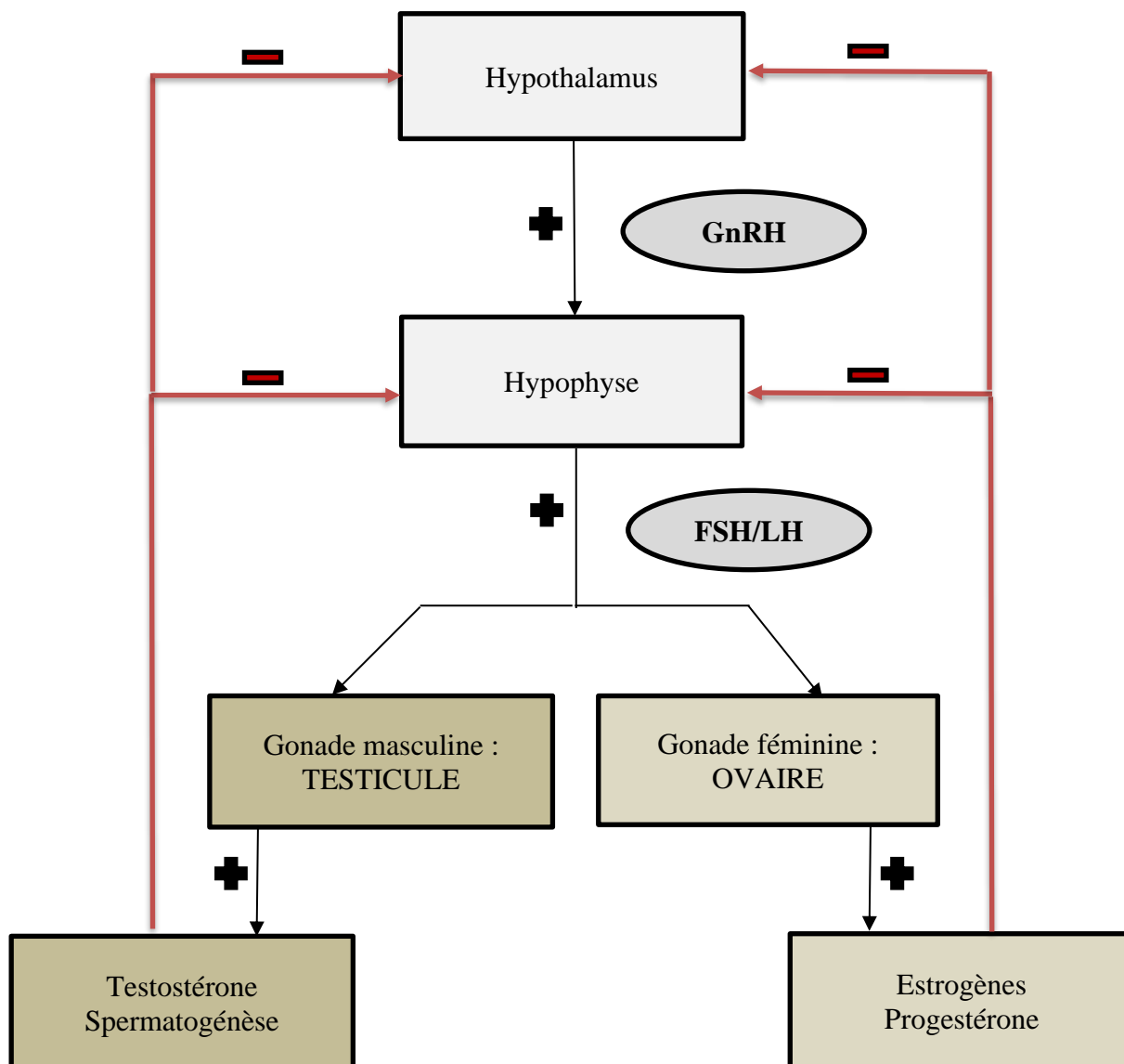


Figure 13 : Fonctionnement de l'axe hypothalamo-hypophysaire gonadique

Dans l'AM, il y a un blocage au niveau hypothalamo-hypophysaire ce qui empêche la production des hormones sexuelles. Il y a une hypoestrogénie (manque d'estrogènes) et le cycle menstruel ne peut donc pas se déclencher. Il y a donc absence des règles par hypogonadisme.⁷

Chez la femme, cet hypogonadisme est responsable d'hypoandrogénie c'est-à-dire un déficit d'androgènes. En plus d'être aménorrhéiques, les femmes atteintes d'AM auront des

manifestations cliniques liées à ce manque d'hormones masculines : asthénie et baisse de la libido.⁷

L'hypogonadisme hypogonadotrope provoque une infertilité qui est réversible. L'infertilité est plus marquée sur l'axe reproducteur masculin.¹³

L'aménorrhée est souvent précédée d'une perte de poids entraînant une diminution énergétique. Il n'y a pas de schéma bien défini et ces variations pondérales sont individuelles et fonction des facteurs psychologiques, de l'activité physique et de la masse grasse. Aucun seuil de poids n'est donc défini pour le maintien de la fonction ovulatoire.⁸

De plus, les sécrétions gonadotrophiques sont stimulées par une hormone régulatrice de l'appétit, la leptine qui est diminuée en cas d'AM. Parallèlement, l'augmentation de la ghréline supprime la sécrétion des gonadotrophines pendant la faim.

L'axe hypothalamo-hypophysaire gonadique est donc impacté lors d'AM. Il est donc normal que l'appareil reproducteur soit « mis en pause » en période de faim et en période de stress : deux composantes retrouvées lors d'AM.¹¹

2) AM et axe hypothalamo-hypophysaire surrénalien

Les glandes surrénales sont situées au-dessus des reins. Elles sont au nombre de deux et sont composées de deux parties : la médullo-surrénale et la cortico-surrénale. Elles ont un rôle endocrinien en sécrétant des glucocorticoïdes (cortisol), des minéralocorticoïdes (aldostérone) et des androgènes (par l'intermédiaire du DHEA) (**Figure 14**).

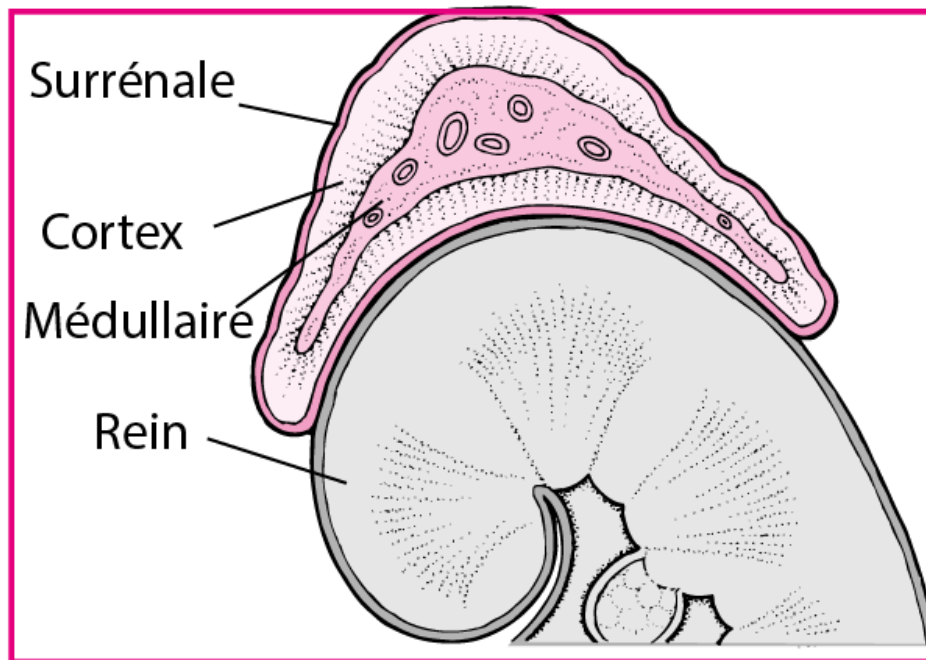


Figure 14 : Représentation d'une glande surrénale ⁵³

L'axe hypothalamo-hypophyso-surrénalien commence par la libération de la CRH (Corticotropin-Releasing-Hormone) au niveau hypothalamique puis continue par la libération hypophysaire d'ACTH pour atteindre la corticosurrénale et libérer du cortisol (**Figure 15**).

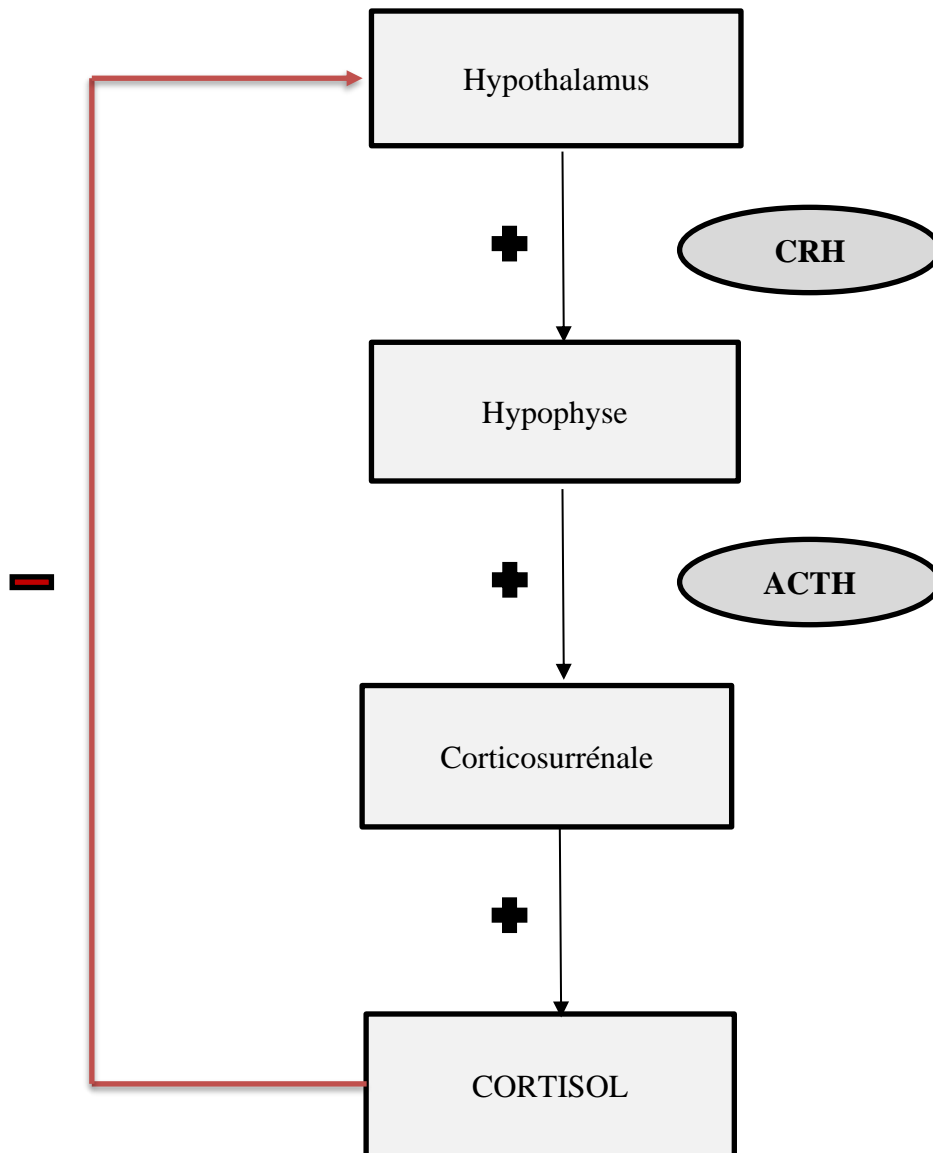


Figure 15 : Fonctionnement de l'axe hypothalamo-hypophysaire surrénalien

Une étude prospective d'une durée d'un an a permis d'examiner la dynamique sécrétoire du cortisol. L'étude a inclus 23 filles atteintes d'AM et 21 adolescentes en bonne santé. L'âge et la maturité étaient comparables. Les concentrations de cortisol ont été mesurées toutes les 30 minutes pendant 12h. Les résultats ont montré que la concentration de cortisol était plus élevée chez les filles malades (**8,6** +/- 2,0 contre **5,9** +/- 1,1 microg/dl ; $P < 0,0001$).⁵⁴

Ces résultats suggèrent une hypercortisolémie qui est inversement corrélée à l'IMC et à la masse grasse. L'axe surrénalien est en stimulation chronique chez les patients atteints d'AM. Cette augmentation de cortisol pourrait être une réponse au stress lié à la privation nutritionnelle pour

maintenir un taux glycémique dans les normes chez les patients atteints. En effet, le cortisol est une hormone hyperglycémisante. Elle est à l'origine de la synthèse et de la libération de glucose et répond à l'état de faible énergie retrouvé dans l'AM. C'est un mécanisme adaptatif.^{7 13 14}

Dans des modèles animaux expérimentaux l'administration de glucose normalise la réponse du cortisol au stress.¹⁴

Chez les filles atteintes d'AM et susceptibles de prendre du poids, les concentrations de cortisol sont plus élevées. Des concentrations normales de cette hormone sont favorables aux augmentations ultérieures de la masse grasse et à la reprise des règles. Enfin des concentrations de base plus élevées prédisent une augmentation plus importante de la graisse du tronc chez les adultes atteints d'AM.¹⁴

La ghréline est augmentée chez les personnes souffrants d'AM. Cette hormone pourrait stimuler la sécrétion de CRH entraînant donc la libération de cortisol.^{7 13}

L'hypercortisolémie inhiberait l'axe hypothalamo-hypophysaire gonadique en lien avec le déficit estrogénique étudié dans la partie précédente. Cette hypersécrétion prédit une plus grande psychopathologie des troubles alimentaires indépendamment de l'IMC.^{7 13}

3) AM et axe hypothalamo-hypophysaire thyroïdien

La glande thyroïde est située dans la partie antérieure du cou juste en dessous du cartilage cricoïde. Elle est constituée de 2 lobes reliés par un isthme.⁵⁵

L'axe hypothalamo-hypophysaire-thyroïdien commence par la libération de la TRH (Thyrotropin-Releasing-Hormones) au niveau hypothalamique. Il se poursuit par la libération hypophysaire de TSH (Thyroid Stimulating Hormones) pour atteindre la glande thyroïde. Elle libère deux hormones, par l'intermédiaire de ses cellules folliculaires (**Figure 16**).⁵⁵

Les deux hormones libérées sont la T4 (*tétraiodothyronine*) et la T3 (*triiodothyronine*)

porteuses de quatre et trois groupements iodés respectivement. Il existe une troisième hormone : la T3 inverse ou r T3. Seule la T3 est l'hormone active (**Figure 17**). La T4 peut être convertie sous les deux formes de T3 existantes. ⁵⁵

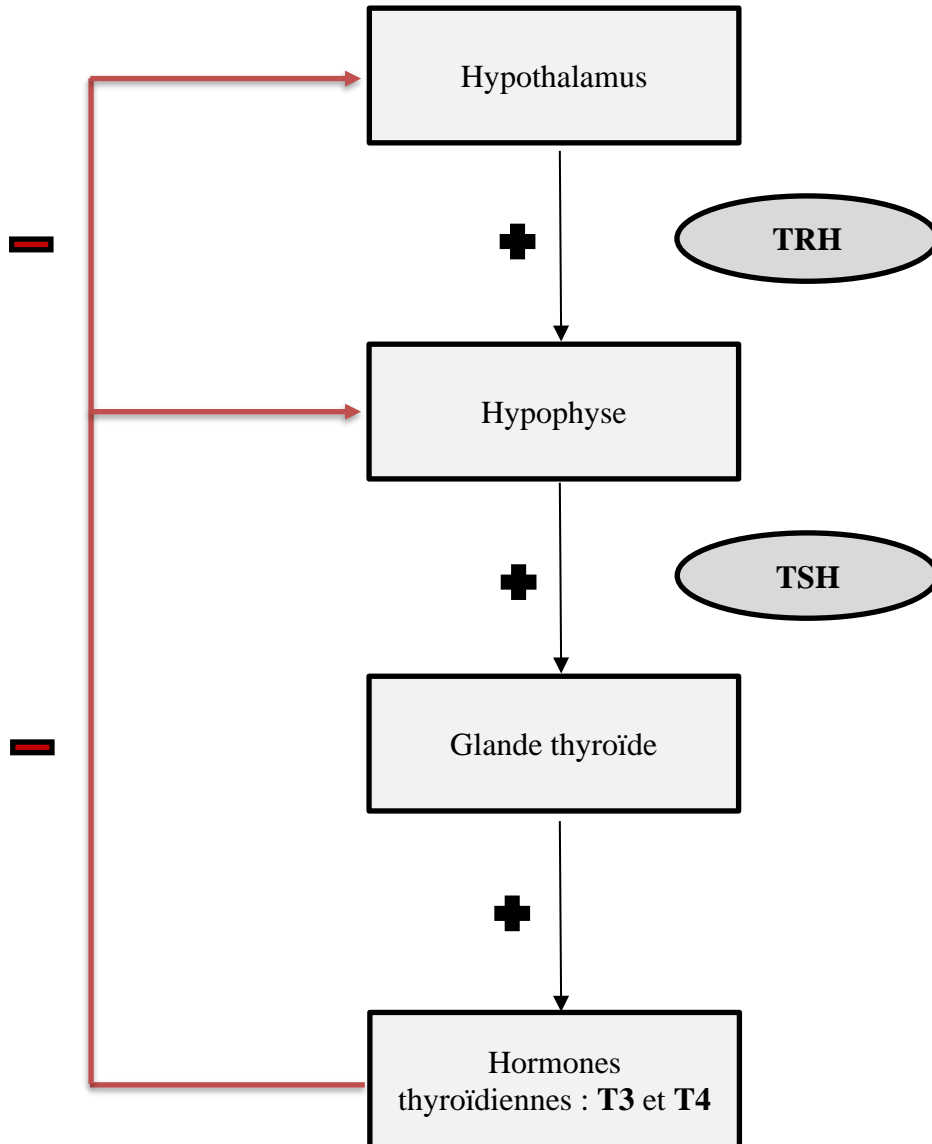


Figure 16 : Fonctionnement de l'axe hypothalamo-hypophysaire thyroïdien

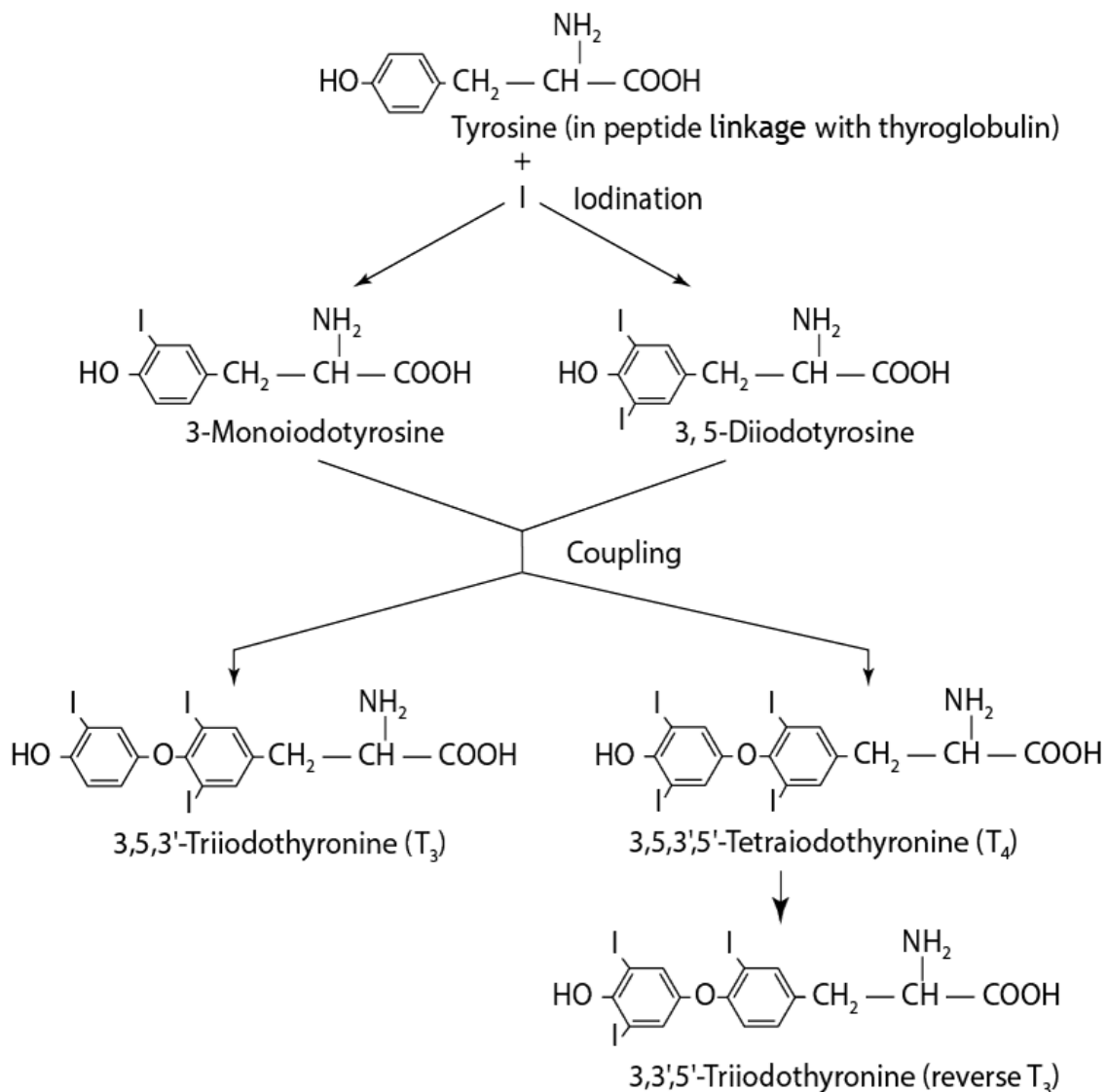


Figure 17 : Synthèse des hormones thyroïdiennes

Chez les femmes atteintes d'AM, il y a une baisse de la T3 et les concentrations de T4 sont variables, normales ou basses. La r T3 est élevée car il y a une augmentation de la désiodation périphérique de la T4 en r T3. Au niveau hypophysaire la TSH fluctue également de normale à basse. En revanche, la réponse à la stimulation exogène de TRH est atténuée et retardée dans le cas de cette variation hypophysaire. ^{7 11}

Ces taux sont adaptatifs pour diminuer le métabolisme énergétique de repos et conserver l'énergie pour les fonctions vitales. A l'étage hypothalamique, la libération de la thyrotropine peut être supprimée ce qui entraîne une cascade hypothalamo-hypophysaire défectueuse avec des faibles concentrations d'hormones périphériques thyroïdiennes. ^{7 8 13}

Par diminution des concentrations de T3 et T4, les patients atteints d'AM peuvent présenter des manifestations cliniques semblables à celles de l'hypothyroïdie : cheveux secs, peau sèche, dépression, hypothermie, constipation, aménorrhée, bradycardie et hypotension. ^{8 55}

Une étude a démontré que l'administration de leptine a permis l'augmentation des niveaux de T3 et T4. La ghréline a présenté des associations inverse avec les niveaux d'hormones thyroïdiennes. Dans le cas d'AM, la leptine est diminuée et la ghréline est augmentée. ¹⁴

Cette dégradation de l'axe HHT peut accentuer les sentiments dépressifs chez les patients anorexiques. ⁸

4) Hormones hypophysaires postérieures et équilibre hydro-sodé

L'ADH ou hormone antidiurétique ou vasopressine est stockée dans la partie postérieure de l'hypophyse. Elle est relâchée dans la circulation sanguine si l'osmolarité plasmatique (équilibre entre l'eau et les électrolytes) augmente en cas de déshydratation par exemple. L'hormone antidiurétique contrôle la perte en eau par les reins en favorisant la réabsorption d'eau.

Chez les patients atteints d'AM des perturbations électrolytiques sont observées : le sodium plasmatique et l'osmolalité sont plus faibles, les concentrations d'hormones antidiurétiques (ADH) sont plus élevées et l'urine est plus concentrée. Une étude a montré que 7% des femmes atteintes d'AM, souffraient d'hyponatrémie par une sécrétion inappropriée d'ADH, appelé SIADH. En effet si cette hormone est en excès il y aura beaucoup de réabsorption d'eau entraînant une baisse de la natrémie. ^{7 13}

Dans l'anorexie, ces faibles concentrations de sodium, inférieures à 122 mmol/L (normalement

compris entre 135 et 145 mmol/L) sont également expliquées par une consommation excessive d'eau et une hypovolémie due à des vomissements (anorexie purgative). La malnutrition altère la réabsorption de sodium.⁷

Une hypokaliémie est également observée chez 20% des femmes anorexiques. Elle s'observe plus particulièrement dans le type purgatif avec vomissements et/ou utilisation de laxatifs. Si elle est sévère, inférieure à 2,5 mmol/L elle peut entraîner des arythmies cardiaques. A cela peut s'ajouter une hypomagnésémie et une hypophosphatémie (visible lors de la réalimentation).⁷

13

Au niveau des hormones hypophysaires postérieures chez les personnes atteintes, l'ocytocine subit également un dérèglement. C'est une hormone anorexigène avec des niveaux nocturnes plus faibles, associés à une masse grasse plus faible chez les femmes malades. Cependant les concentrations postprandiales sont plus élevées chez les femmes atteintes d'AM ayant récupéré du poids. Il y a une adaptation par diminution signalétique de la satiété ocytocinergique centrale postprandiale.^{7 13}

5) Hormones de croissance – facteur de croissance analogue à l'insuline 1

La GHRH est sécrétée à l'étage hypothalamique pour aller au niveau hypophysaire déclencher la libération de l'hormone de croissance appelée GH (sécrétée surtout pendant le sommeil). Celle-ci aura un effet sur le foie en activant l'IGF-1 (facteur de croissance analogue à l'insuline 1). Cet analogue agira sur les muscles, les os et les cellules graisseuses (adipocytes). La somatostatine ou GHIH est un inhibiteur de la sécrétion de GH (**Figure 18**).

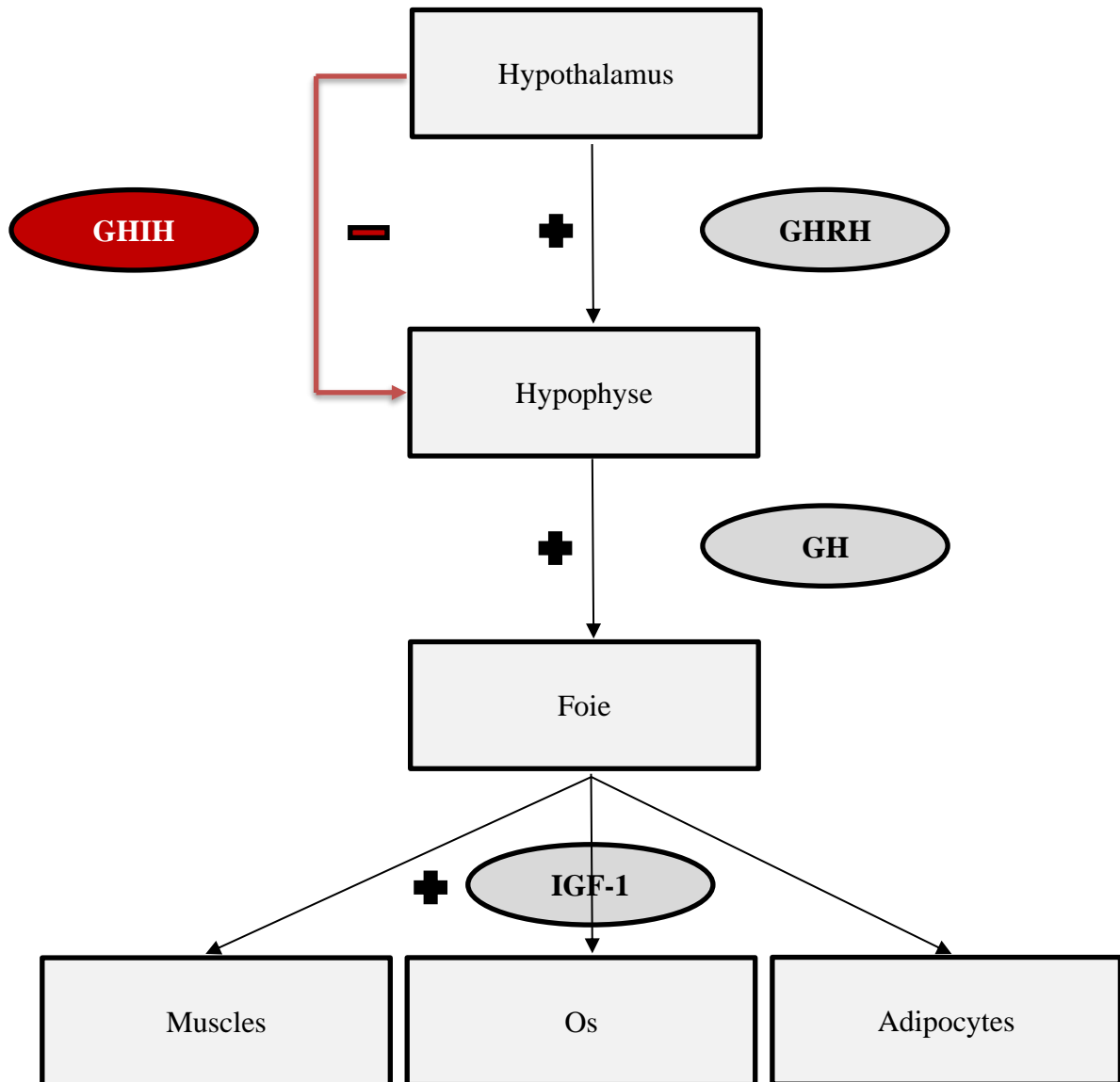


Figure 18 : Fonctionnement de l'axe hypothalamo-hypophysaire de l'hormone de croissance

Dans le cas d'AM, il y a une résistance relative à la GH au niveau du foie qui se caractérise par une augmentation de l'hormone, conséquent à la carence nutritionnelle et/ou un jeûne prolongé.

(Figure 19).¹³

Cependant, les concentrations systémiques d'IGF-1 sont faibles dans l'AM, ce qui indique une résistance nutritionnellement acquise à la GH. (Figure 19).¹³

Des niveaux élevés de GH pourraient se révéler protecteurs en permettant le maintien d'une glycémie normale car c'est une hormone néoglucogénique. C'est grâce à la lipolyse médiée par

l'augmentation de GH que la néoglucogénèse peut avoir lieu. ^{7 9 13}

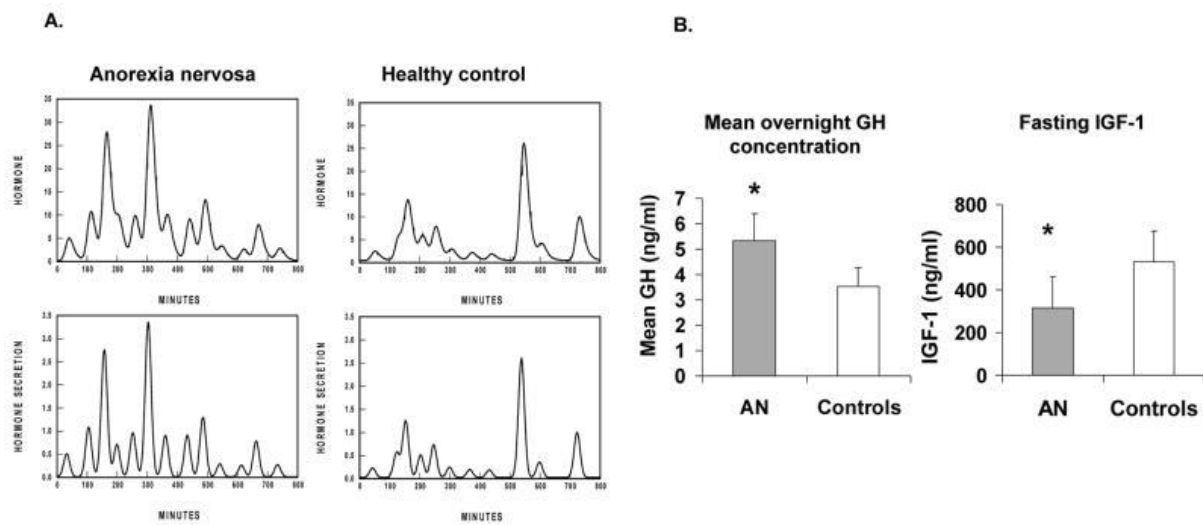


Figure 19 : Impact de l'anorexie mentale sur l'hormone de croissance (GH) et l'IGF-1 ¹³

Les niveaux élevés de GH résulteraient des réponses des glandes hypothalamiques et pituitaire aux faibles niveaux d'IGF1 circulants. La rétroaction négative médiée par l'IGF1 est corrélée positivement avec l'indice de masse corporelle (IMC) et la masse grasse. ^{7 8 14}

De plus, l'augmentation de la ghréline chez les patients atteints d'AM serait favorable à l'augmentation des concentrations d'hormone de croissance car la ghréline est un sécrétagogue de la GH. ⁷

En conclusion, afin de faciliter la compréhension la **Figure 20** reprend les éléments essentiels.

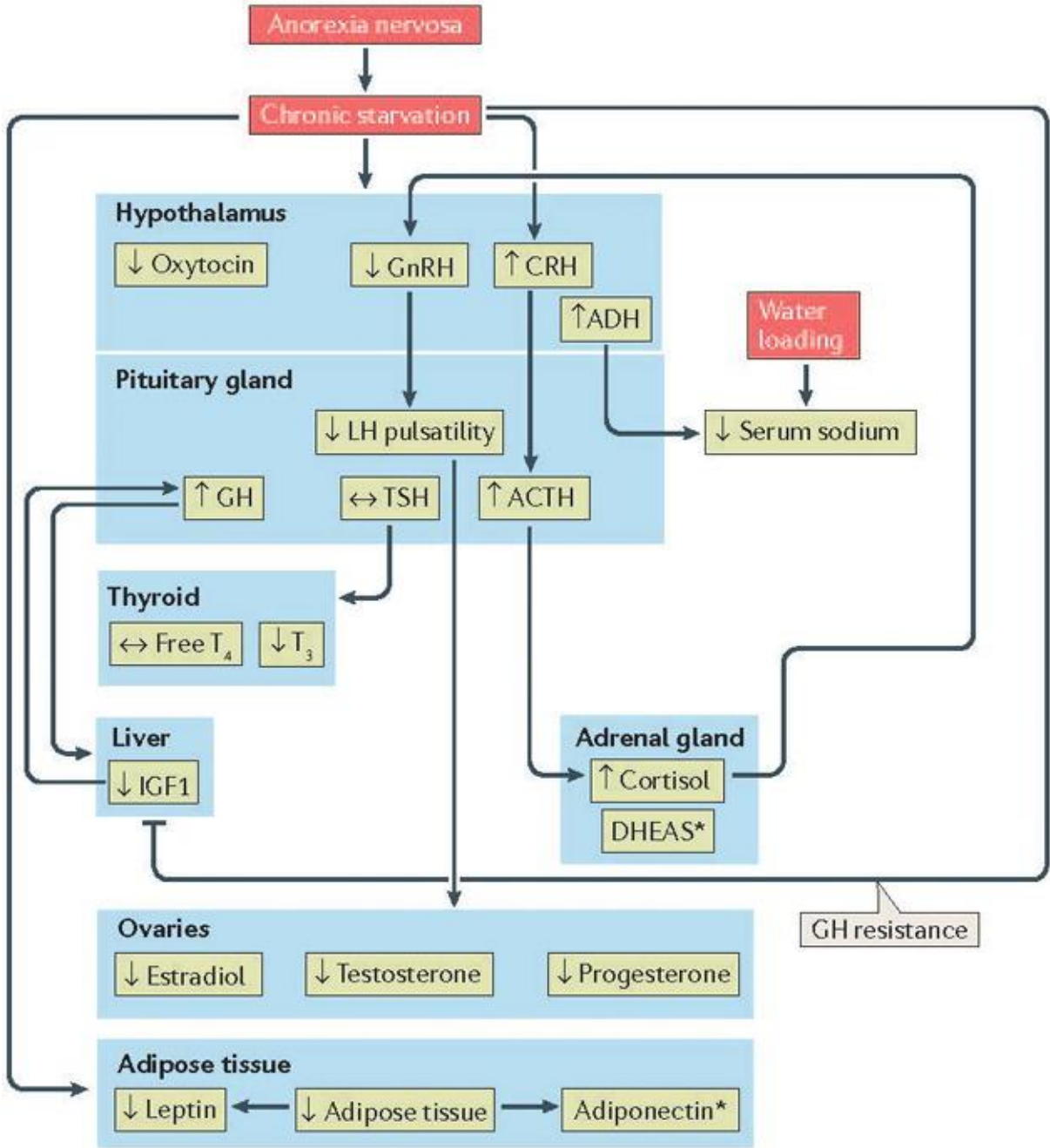


Figure 20 : Dérégulation endocrinienne dans l'AM ⁷

C) Dysfonctionnement du métabolisme osseux

L'ostéopénie le terme d'ostéopénie traduit un état intermédiaire de la minéralisation et de la résistance osseuse entre l'état normal et l'ostéoporose. C'est une déminéralisation osseuse qui se traduit par une perte de la densité osseuse et une fragilisation de l'os. C'est une complication fréquente de l'AM, chez les adolescents. Cette fragilité osseuse entraîne un risque de fracture plus important.^{56 57}

Une étude de cohorte prospective a été menée pour déterminer la prévalence et les facteurs prédictifs de la perte osseuse. L'étude a inclus 130 patientes atteintes d'AM, selon les critères du DSM-IV. La densité minérale osseuse (DMO) a été déterminée par absorptiométrie à rayons X.

L'ostéopénie et l'ostéoporose, respectivement, ont été observées au niveau du rachis antéro-postérieur chez **50 %** et **13 %** des patientes, au niveau du rachis latéral chez **57 %** et **24 %** des patients, et au niveau de la hanche chez **47 %** et **16 %** des patients. Le poids était un prédicteur indépendant significatif de la DMO dans tous les sites squelettiques. Les patientes avec une DMO normale, une ostéopénie et une ostéoporose au niveau de la hanche pesaient respectivement **48,7 ± 0,8 kg**, **45,9 ± 0,8 kg** et **39,0 ± 0,7 kg**.⁵⁸

Ces données démontrent une perte osseuse spécifique au site chez les femmes atteintes d'anorexie mentale.⁵⁸

Plus de 90 % des femmes adultes atteintes d'AM sont ostéopéniques et près de 40 % sont ostéoporotiques sur un ou plusieurs sites définis par un T-score de -2,5 SD ou moins. Ce score compare la densité osseuse de tout individu à la densité osseuse moyenne des jeunes adultes.

Le poids actuel est le prédicteur le meilleur et le plus cohérent de la DMO à plusieurs sites squelettiques.⁵⁸

Une étude transversale a été menée afin de déterminer les taux de femmes atteintes d'ostéopénie ou d'ostéoporose. Elle a inclus 214 femmes souffrant d'AM, recrutées selon les critères du DSM-IV. Elles avaient entre 17 et 45 ans.

Les résultats pour les différents sites osseux sont donnés en **Figure 21**.

D'après cette étude, **52%** des femmes atteintes d'AM souffraient d'ostéopénie, définie comme un score T compris entre -1 et -2,5 SD par rapport à la valeur moyenne des jeunes femmes en bonne santé ; **34 %** souffraient d'ostéoporose, définie comme un score T inférieur à -2,5; et seulement **13,8 %** avaient une densité osseuse normale sur tous les sites. ⁵⁹

Comme la précédente étude, la densité minérale osseuse était fortement corrélée à la masse corporelle maigre. De plus, **30%** des femmes ont signalé des antécédents de fractures osseuses et **36 %** avaient des antécédents de fractures multiples. Dans **42 %** des cas, les fractures étaient atraumatiques, c'est-à-dire des fractures de stress ou des fractures résultant d'une blessure mineure dont on ne s'attendrait pas normalement à ce qu'elle entraîne une fracture. ⁵⁹

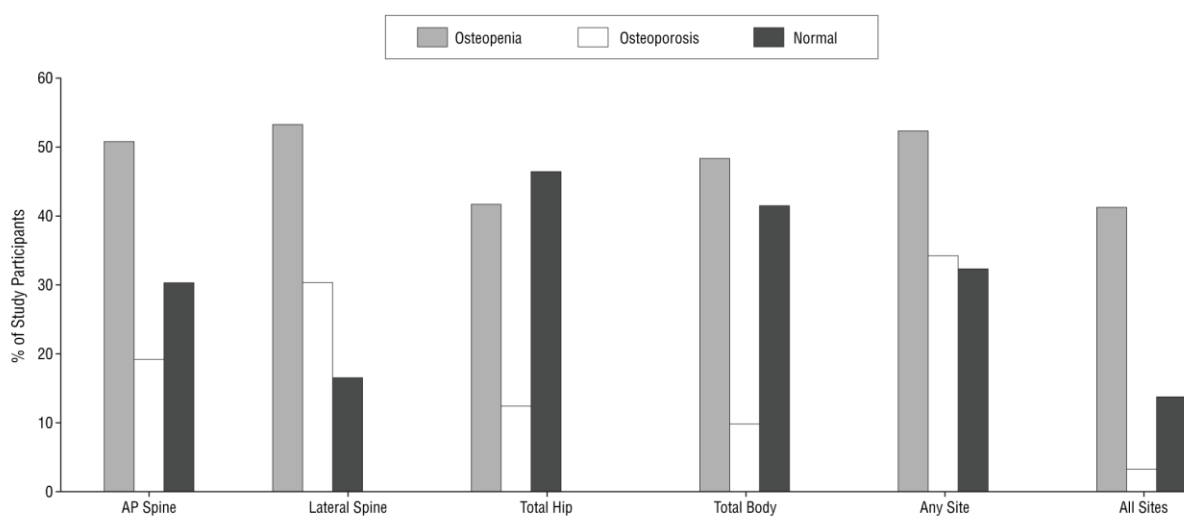


Figure 21 : Pourcentage de participants atteints d'AM avec une densité osseuse normale, une ostéopénie et une ostéoporose ⁵⁹

Bien que le poids soit un prédicteur important de la perte osseuse, les perturbations hypothalamo-hypophysaires ont aussi des effets délétères sur la santé osseuse (**Figure 22**). ¹⁴

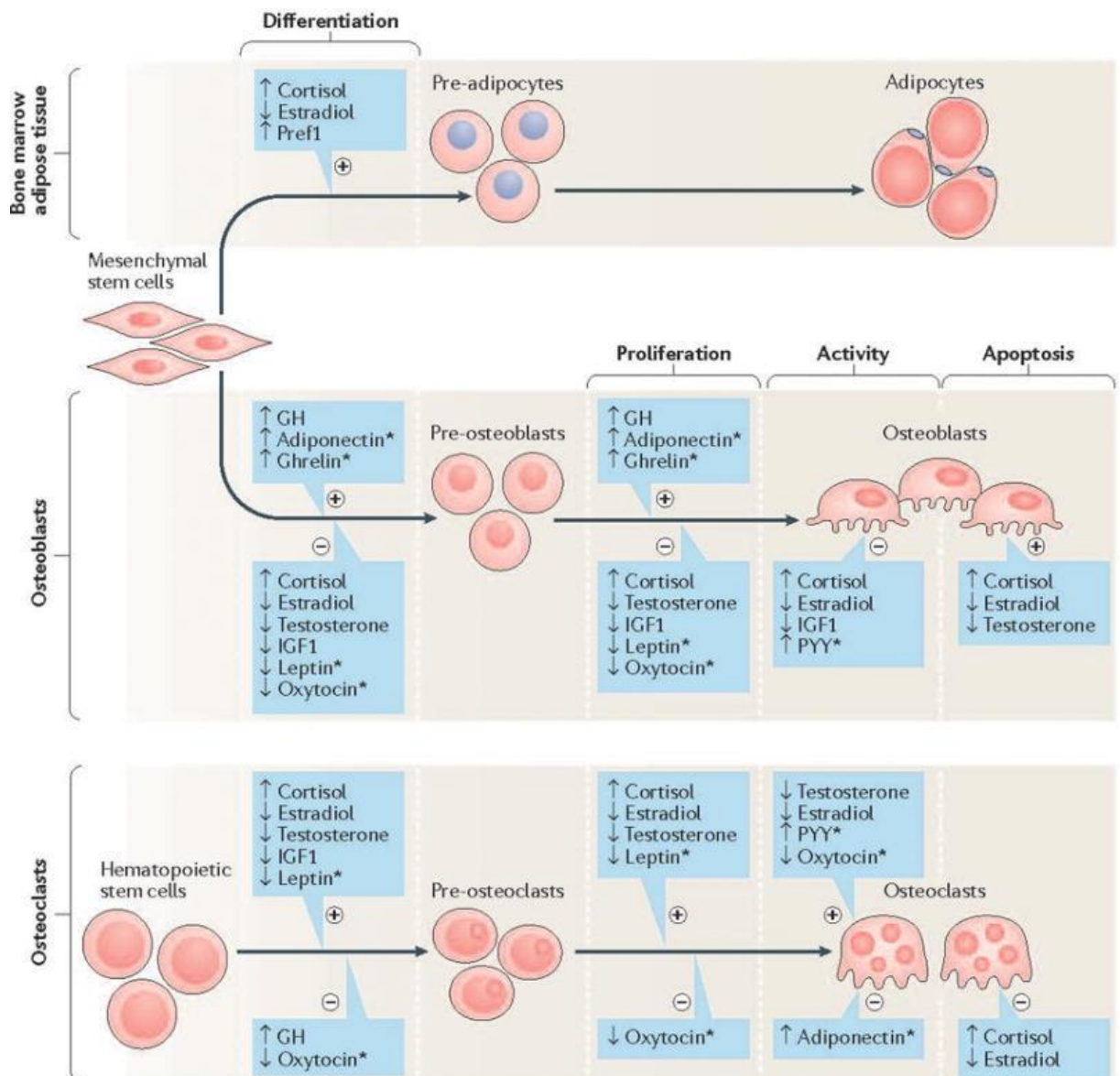


Figure 22 : L'effet de la dérégulation endocrinienne sur le microenvironnement osseux ⁷

Bien qu'il y ait une réduction de la masse grasse corporelle, le tissu adipeux de la moelle osseuse est paradoxalement élevé dans l'AM. Cette augmentation peut résulter de niveaux élevés de Pref1 qui est un régulateur de la différenciation des cellules souches mésenchymateuses. On observe une diminution de la différenciation, de la prolifération et de l'activité des ostéoblastes (cellules à l'origine de la formation osseuse) et une augmentation de la différenciation, de la prolifération et de l'activité des ostéoclastes (cellules à l'origine de la destruction du tissu osseux). ⁷

L'hormone de croissance (GH) et le facteur de croissance analogue à l'insuline 1 (IGF1) stimulent la différenciation des ostéoblastes tout en inhibant la différenciation des ostéoclastes. La GH stimule indépendamment la prolifération des ostéoblastes. Ces deux hormones sont donc en faveur de la formation osseuse.

En revanche, le cortisol, augmenté dans l'AM, diminue la formation osseuse et augmente la résorption osseuse. C'est un catabolisant osseux. Par conséquent c'est un facteur de perte osseuse.⁷

Les œstrogènes et les androgènes stimulent la formation osseuse et inhibent la résorption osseuse. Or dans l'AM, l'axe HHG est perturbé et entraîne une diminution oestrogénique.⁷

Des altérations des hormones régulatrices de l'appétit, leptine, adipokine, peptide YY (PYY), pourraient également altérer la microarchitecture osseuse mais les mécanismes sont encore mal compris.⁷

Le **Tableau 27** ci-dessous permet de synthétiser sur les dysfonctions endocriniennes entraînant une perte osseuse.³²

Tableau 27 : Impact des dysfonctions endocriniennes sur la perte osseuse chez les femmes et les adolescentes atteintes d'anorexie mentale³²

	Femmes et adolescentes atteintes d'AM	Implication dans la perte osseuse
<i>Aménorrhée hypothalamique</i>	✓	✓
<i>Résistance GH</i>	✓	✓
<i>GH</i>	✓	-
<i>IGF-1</i>	✓	✓
<i>Hypercortisolémie</i>	✓	✓
<i>Dérégulation hormonale de l'appétit</i>		
<i>PYY</i>	✓	✓
<i>Leptine</i>	✓	-
<i>Ghréline</i>	✓	-

III- STRATEGIES THERAPEUTIQUES

A) Objectif : restaurer le poids

Le traitement identifié comme étant le plus efficace dans l'anorexie mentale est la reprise de poids. C'est le principal objectif dans cette maladie. Il permet de diminuer les comorbidités endocriniennes, osseuses et psychiatriques. Cependant, le processus est très long et complexe. Il nécessite de nombreux efforts pour les patients qui ont une peur immense de prendre du poids, de devenir obèse, de ne pas manger « sagement » et d'accentuer l'altération de leur image corporelle.⁹

C'est pourquoi cette approche nutritionnelle doit être accompagnée d'un soutien psychologique par une équipe pluridisciplinaire.⁹

B) Stratégie nutritionnelle

1) Modalités

La réalimentation est la première étape essentielle vers la guérison de l'AM. Il est nécessaire de reprendre du poids sous une étroite surveillance, afin d'éviter toutes complications médicales (insuffisance ou arrêt cardiaque, anémie, convulsions, etc...) liées au syndrome de réalimentation. Pour minimiser ce risque, il est recommandé d'introduire les calories de façon progressive.^{11 60}

Une revue systématique avec des données datant de 1960 à 2015 a permis de proposer les différentes approches de la réalimentation chez des patients hospitalisés souffrants d'AM. :

⇒ Réalimentation basée sur l'enrichissement des repas ;

⇒ Réalimentation entérale par voie nasogastrique en complément des repas.^{11 60}

Afin de comprendre au mieux ces différentes approches, diverses études ont été menées.

a- Enrichissement calorique des repas

La réalimentation peut se faire de deux façons :^{11 60}

1- Avec un apport hypocalorique

Une étude prospective a permis d'évaluer la prise de poids chez les sujets hospitalisés selon un protocole de réalimentation recommandé. Les 35 sujets âgés de 13,1 à 20,5 ans ont participé à l'étude pendant 17 jours. Le diagnostic d'AM a été posé selon les critères du DSM-IV. La prescription a commencé à 1200 kcal/j avec une augmentation d'environ 200 calories tous les deux jours. Le protocole comprenait trois repas et trois collations par jour. Les résultats sont donnés ci-dessous (**Figure 23**).⁶¹

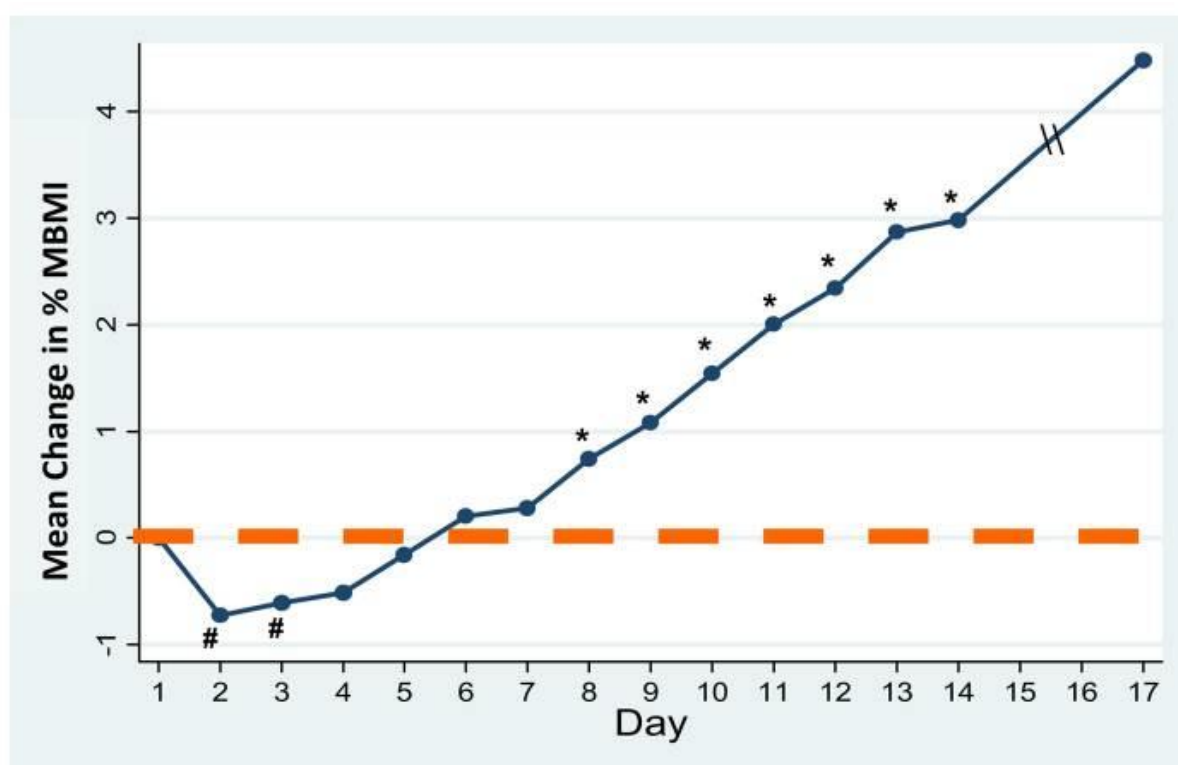


Figure 23 : Augmentation de l'IMC (en %) au cours du séjour hospitalier⁶¹

Il y a une diminution significative aux jours 2 et 3 ($p < 0,05$) par rapport au jour 1 puis une augmentation significative ($p=0,001$) à partir du jour 8.

Le gain de poids moyen entre J1 et la sortie est de 2,42 kg ou 0,15 kg/j. A J8, le régime moyen prescrit atteint 1966 kcal (contre 1200kcal/j à J1).

Il se pourrait que des régimes plus riches en calories dès l'admission, prédisent une prise de poids plus rapide et un séjour hospitalier plus court.⁶¹

2- Avec un apport hypercalorique

Les recommandations pour la réalimentation sont de 1200 kcal/j afin d'éviter le syndrome de réalimentation. L'étude précédente a montré une faible prise de poids et un long séjour à l'hôpital avec cette approche nutritionnelle. Une étude observationnelle prospective a été menée dans le cadre d'une approche nutritionnelle hypercalorique. L'objectif était de savoir si l'approche plus calorique améliore les résultats en diminuant le séjour hospitalier et en augmentant la prise de poids plus rapidement. Cinquante-six participants âgés de 12,3 à 20,9 ans ont participé à cette étude pendant 15 jours. Les sujets ont été divisés en deux groupes (N=28 chacun). Pour le premier groupe, l'apport était hypercalorique (1400 à 2400 kcal) alors qu'il était hypocalorique (800 à 1200 kcal) pour le deuxième groupe. Le protocole comprend trois repas et trois collations par jour. ⁶²

Les résultats sont présentés en **Figure 24**, **Figure 25** et **Tableau 28**. ⁶²

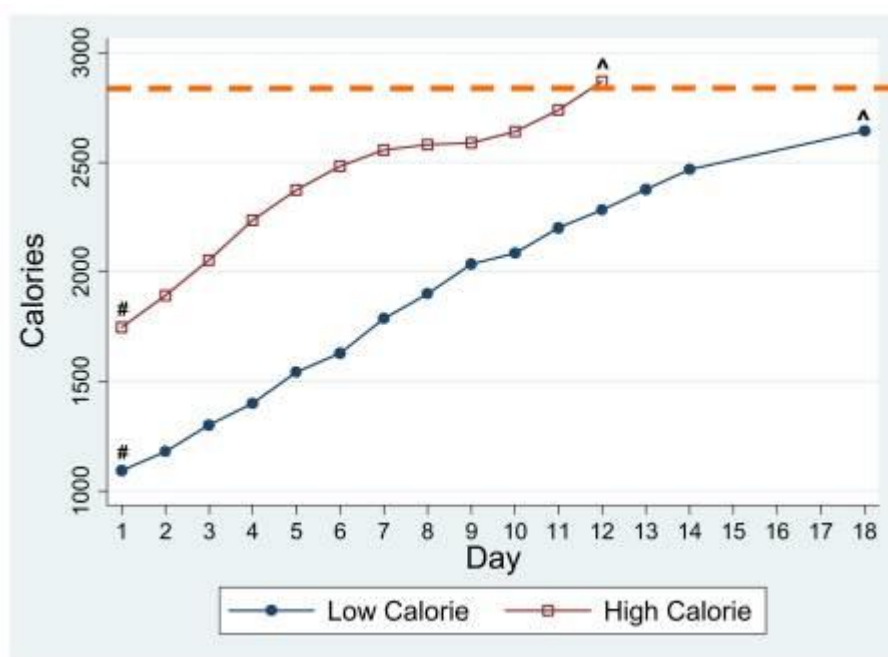


Figure 24 : Comparaison de l'augmentation de la prescription calorique ⁶²

Pour le deuxième groupe (hypercalorique) la prescription calorique était significativement plus élevée ($p=0,043$) à l'admission et à la sortie (**Figure 24**). ⁶²

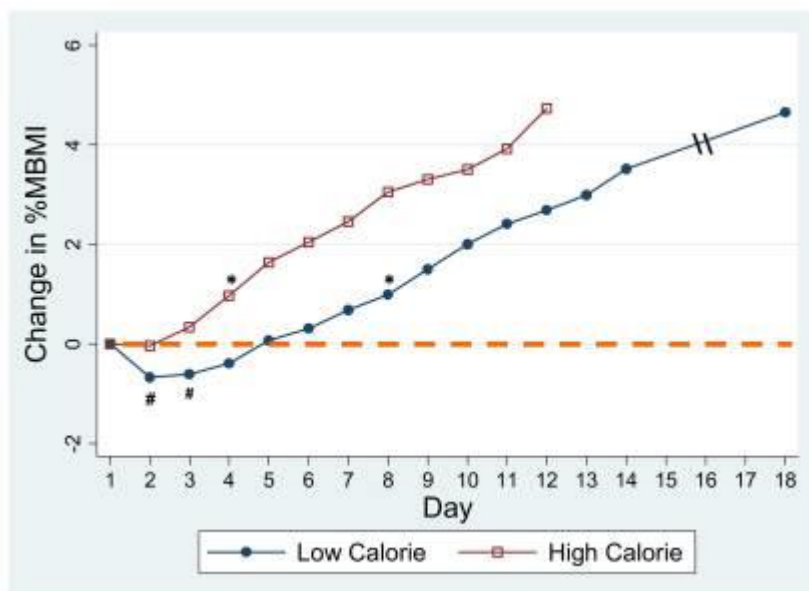


Figure 25 : Variation de l'IMC en fonction du régime alimentaire ⁶²

L'IMC dans le groupe hypocalorique, aux jours 2 et 3 était significativement inférieur au jour 1 ($p < 0,05$), commençant à réaugmenter seulement à J6 alors que dans le groupe hypercalorique, l'IMC augmentait dès J3. Par la suite, l'augmentation de l'IMC restait significativement supérieur dans le groupe hypercalorique ($p < 0,05$) (**Figure 25**).⁶²

Tableau 28 : Comparaison des groupes à la sortie ⁶²

	Hypercalorique	Hypocalorique
Durée du séjour à l'hôpital	11,9	17,6
Ordonnance de sortie (kCal)	2893	2642
Augmentation globale (kg)	2,74	2,49
Pourcentage médian de l'IMC (%)	85,7	82,3

Le séjour moyen à l'hôpital est 5,7 jours plus court ($p < 0,01$) avec une prescription calorique de sortie supérieure de 250 kcal ($p = 0,015$) dans le groupe hypercalorique (**Tableau 28**). Le gain de poids est plus rapide dans ce même groupe. Cependant il n'y a pas de différence significative en ce qui concerne le gain de poids global et l'IMC à la sortie.⁶²

Lors de cette étude, il n'y a pas eu de syndrome de réalimentation. ^{11 60 62}

Il semble que la réalimentation qualifiée « d'agressive » ou hypercalorique soit bénéfique

pour une prise de poids plus rapide et une diminution du séjour hospitalier. En revanche la différence n'est pas significative en ce qui concerne le gain de poids total. Il n'y aurait donc pas un plus grand intérêt pour cette approche nutritionnelle.

b- Réalimentation entérale par voie nasogastrique

Une étude randomisée prospective a été menée chez des patients AM. Le groupe contrôle était composé de 40 participants alimentés exclusivement par voie orale et le groupe d'alimentation orale + alimentation par sonde, de 41 participants. La durée de l'étude était de 2 mois. ⁶³

Les résultats sont présentés dans le **Tableau 29**. ⁶³

Tableau 29 : Résultats de l'étude : sonde nasogastrique vs contrôle ⁶³

	VO + sonde nasogastrique	VO (contrôles)
Prise de poids (en g/j)	194+/-14	126+/-19
Période sans rechute (en semaine)	34,3+/-8,2	26,8+/-7,5

Les résultats ont montré que la prise de poids était significativement plus élevée dans le groupe d'alimentation par sonde (**Tableau 29**). De plus la période sans rechute était significativement plus élevée dans ce même groupe (**Tableau 29**). ⁶³

Afin de comparer la réalimentation nasogastrique à la réalimentation orale standard, une étude rétrospective a été menée. Les 100 adolescentes avaient un âge moyen de 15,0 ans et ont été répartis en deux groupes : réalimentation orale (N=52) et réalimentation nasogastrique nocturne (N=48). La réalimentation nasogastrique nocturne était complémentaire de la réalimentation orale. ⁶⁴

Le protocole de réalimentation orale était composé de trois repas et deux collations avec une augmentation progressive afin d'obtenir un gain de poids d'environ 1 à 2kg/semaine.

Les résultats sont donnés dans le **Tableau 30** ci-dessous. ⁶⁴

Tableau 30 : Résultats de l'étude rétrospective ⁶⁴

	Réalimentation orale + sonde nasogastrique	Réalimentation orale
Prise de poids pendant le séjour (en kg)	5,4	2,4
Poids à la sortie (en kg)	46,5	44,8
Durée du séjour (en jours)	22,3	22,1
IMC (kg/m ²)	17,5	16,8
Nombre de calories (kcal/j)	3255	2508

Les différences ne sont pas significatives. Cependant le gain de poids était plus élevé (3 kg de différence) en supplémentant la réalimentation orale par la réalimentation nasogastrique. Cela peut s'expliquer par le nombre de calories également plus élevé chez les patients avec réalimentation orale et nasogastrique. ⁶⁴

La réalimentation entérale par voie nasogastrique nocturne, peut constituer un complément de traitement à la réhabilitation nutritionnelle orale chez les patients souffrants d'AM. ⁶⁴

2) *Bénéfices obtenus*

a- Sur la fonction menstruelle

Nous savons que la perte extrême de poids entraîne des conséquences sur l'axe hypothalamo-hypophysaire à l'origine des symptômes visibles dans cette pathologie. La prise de poids chez les femmes atteintes d'AM est suivie d'une récupération partielle de la fonction endocrinienne : des chercheurs ont ainsi démontré un retour à la pulsatilité de sécrétion de la LH avec une élévation de la masse grasse. La fonction menstruelle reprenait chez une grande proportion de femmes anorexiques, et les données ont suggéré que le déterminant le plus important de la reprise de la fonction menstruelle était une augmentation de la masse grasse (**Figure 26**). ^{13 65}

Les filles atteintes d'AM avec récupération de la fonction menstruelle avaient un pourcentage de graisse corporelle plus élevé que les filles n'ayant pas retrouvé de menstruations régulières. Toutes les filles dont le taux de graisse corporelle était supérieur à 24 % ont repris leurs règles, alors qu'aucune de celles dont le taux de graisse corporelle était inférieur à 18 % n'a eu de récupération menstruelle (graphe A **Figure 26**). ⁶⁵

Le pourcentage de graisse corporelle chez les femmes adultes de faible poids (IMC moyen $16,8 \pm 0,2 \text{ kg/m}^2$) aménorrhéiques et atteintes d'AM, était également inférieur au pourcentage de graisse corporelle chez les femmes euménorrhéiques (IMC moyen $17,1 \pm 0,2 \text{ kg/m}^2$) (graphe B Figure 26).⁶⁵

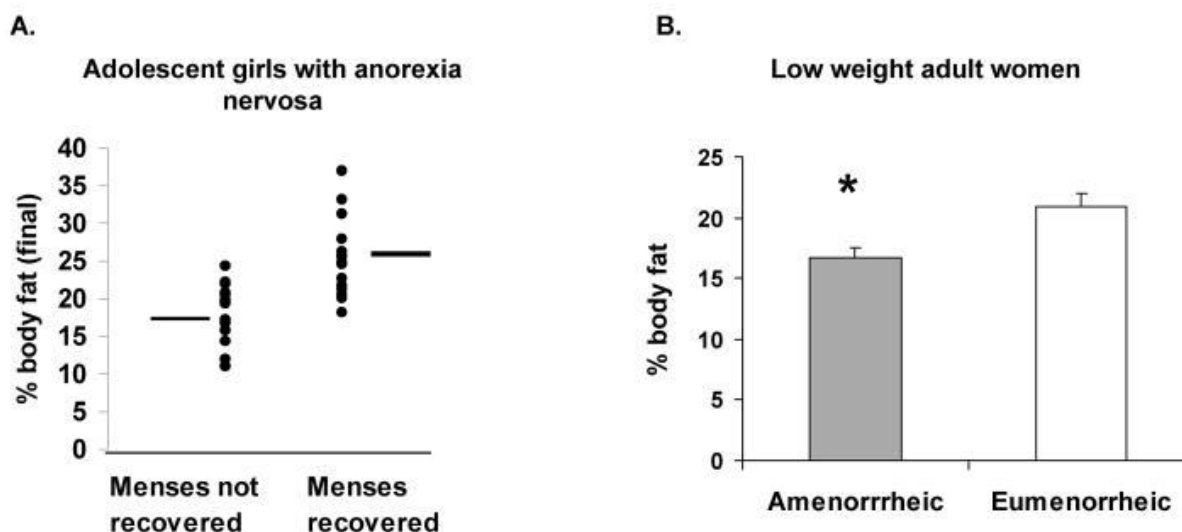


Figure 26 : Pourcentage de graisse corporelle⁶⁵

Un décalage temporel est possible entre l'augmentation corporelle et la récupération menstruelle. Il est prudent d'attendre 6 mois après l'atteinte du poids cible.¹³

b- Sur le métabolisme osseux

La reprise de poids est à l'origine d'une augmentation des concentrations sanguines d'IGF-1, ce qui favorise la normalisation de sécrétion de l'hormone de croissance, diminuant ainsi la résorption osseuse. Une étude incluant 50 adolescents, diagnostiqués atteints d'AM selon les critères du DSM-IV a été menée. Les 50 sujets ont été divisés en deux groupes en fonction des concentrations sanguines de GH (Groupe 1 : $> 3 \text{ ng/ml/24h}$; Groupe 2 : $< 3 \text{ ng/ml/24h}$), avant une reprise pondérale. L'objectif était d'évaluer les niveaux d'IGF-1 et la pulsativité de l'hormone de croissance après un traitement nutritionnel. Les concentrations ont été mesurées au moment du diagnostic (Dx), après une récupération de 6 à 8% du poids initial (PR1 : entre 2 semaines et 2 mois après le début du traitement) ainsi qu'après une récupération de 10% du poids initial (PR2 : environ 1 an après le début du traitement).⁶⁶

Les résultats (**Figure 27**) étaient significativement différents entre les 2 groupes ($p < 0,01$).⁶⁶

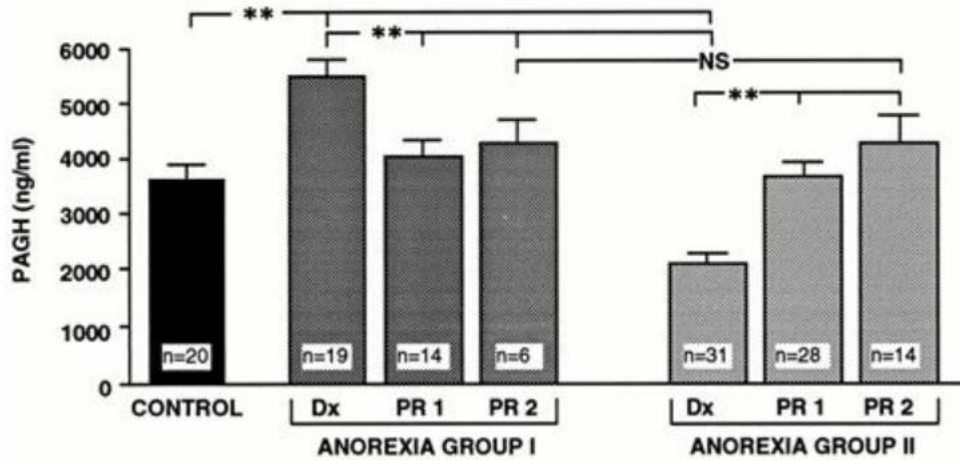


Figure 27 : Concentrations sérique de GH⁶⁶

Les patients du groupe 1 ont une diminution de l'activité pulsatile de l'hormone après récupération de 6 à 8% du poids, suivi d'une augmentation après une récupération de 10% du poids initial. Les patients du groupe 2 ont une augmentation progressive de l'activité pulsatile.

⁶⁶

De plus (**Figure 28**), les concentrations sériques d'IGF-1, des patients du groupe 2, augmentent de façon significative ($p < 0,01$) après récupération de 6 à 8% du poids initial avec une augmentation plus marquée après récupération de 10% du poids initial.⁶⁶

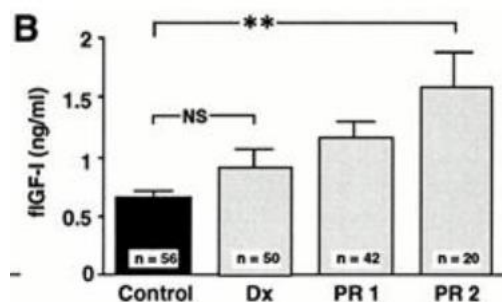


Figure 28 : Concentration sérique d'IGF-1⁶⁶

Le retour du cycle menstruel, associé à une amélioration du poids favorise la récupération osseuse (**Figure 29** et **Tableau 31**). Les résultats proviennent d'une étude menée chez 75

femmes atteintes d'AM et d'une déminéralisation osseuse au niveau de deux sites (colonne vertébrale et hanches).

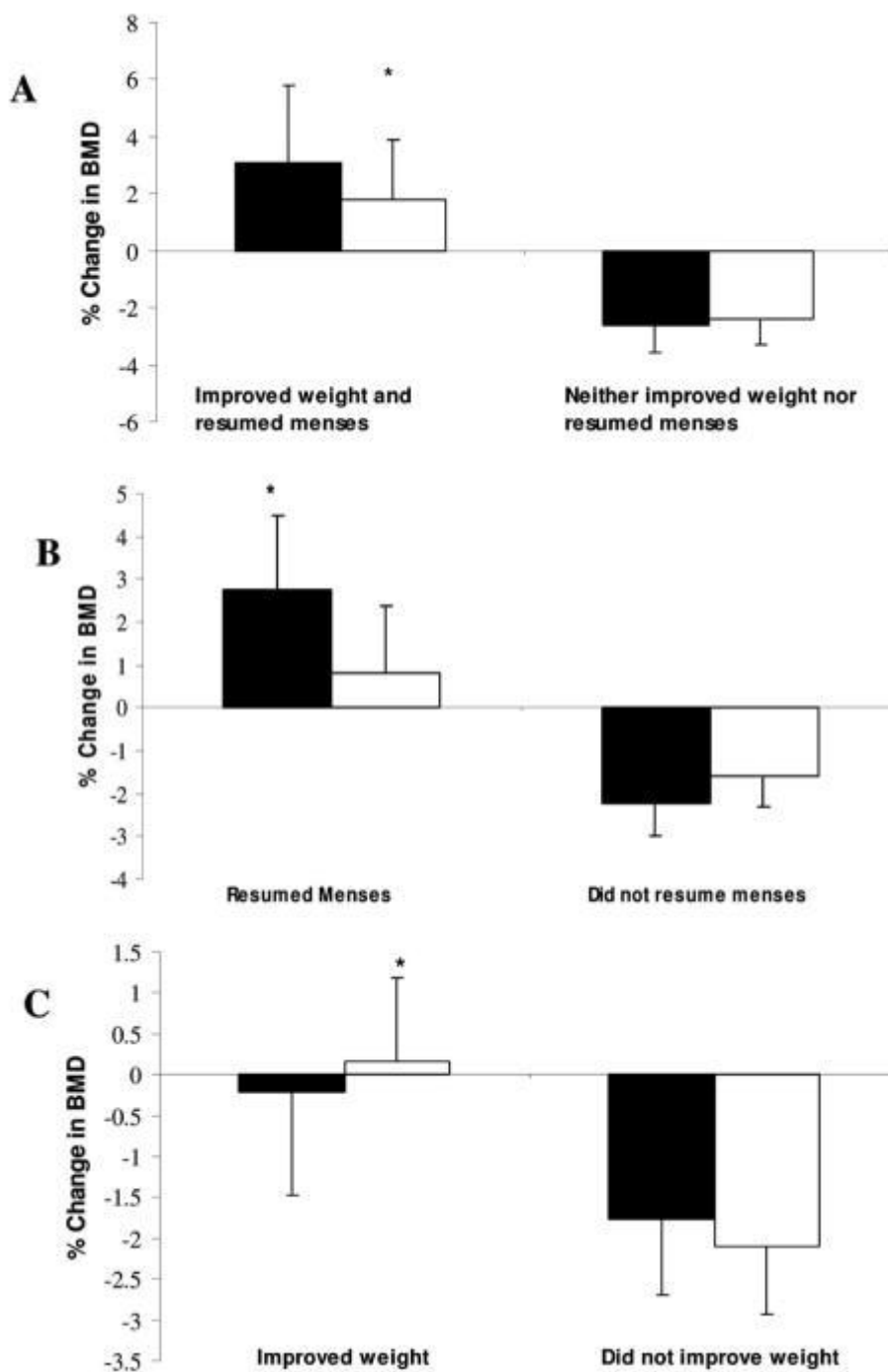


Figure 29 : Impact du poids et/ou de la récupération menstruelle sur la DMO chez des femmes adultes atteintes d'AM ⁶⁷

Barres noires : colonne vertébrale
Barres blanches : hanche

En figure A les femmes ayant amélioré leur poids et repris leur cycle ont eu une augmentation

significative de leur DMO au niveau de la colonne vertébrale ($p=0,02$) et de la hanche ($p=0,02$) en comparaison des femmes n'ayant ni repris du poids, ni retrouvé la fonction menstruelle (**Tableau 31**).⁶⁷

En figure B les femmes qui ont repris leurs règles ont augmenté significativement la DMO de la colonne vertébrale par rapport à celles qui n'ont pas amélioré la fonction menstruelle ($p=0,02$) (**Tableau 31**).⁶⁷

En figure C les femmes qui ont amélioré leur poids ont augmenté significativement la DMO de la hanche par rapport à celles qui n'ont pas amélioré leur poids ($p=0,05$) (**Tableau 31**).⁶⁷

Tableau 31 : Impact du poids et/ou de la récupération menstruelle sur la DMO chez des femmes adultes atteintes d'AM⁶⁷

		Reprise du cycle et du poids	Pas de reprise
Figure A	Colonne vertébrale	↑ 3,1%	↓ 2,6%
	Hanche	↑ 1,8%	↓ 2,4%
		Reprise du cycle	Pas de reprise
Figure B	Colonne vertébrale	↑ 2,7%	↓ 2,2%
	Hanche	/	/
		Reprise du poids	Pas de reprise
Figure C	Colonne vertébrale	/	/
	Hanche	↑ 0,15%	↓ 2,1%

La reprise de la fonction menstruelle et/ou l'amélioration du poids sont des déterminants de la récupération squelettique dans l'AM.⁶⁷

Cette étude suggère que la reprise du cycle menstruel est un facteur prédictif de l'augmentation de la DMO au niveau de la colonne vertébrale. La reprise de poids semble être prédictive d'une augmentation de la DMO au niveau de la hanche.

C) Stratégie psychothérapeutique

Les traitements médicamenteux étant peu efficaces, la prise en charge thérapeutique de l'AM et de ses comorbidités est essentiellement basée sur une approche psychothérapeutique.

Il existe plusieurs thérapies :

- ⇒ Thérapie basée sur la famille ;
- ⇒ Thérapie centrée sur l'adolescent ;
- ⇒ Thérapie cognitivo-comportementale.

Le choix se fait en fonction de l'âge du patient. ⁶⁸

Ces psychothérapies sont utilisées pour modifier et corriger les comportements des patients atteints d'AM : la restriction alimentaire, la peur intense de prendre du poids ainsi que la perception négative de l'image corporelle. Ces approches thérapeutiques sont donc initiées afin d'aider les patients à normaliser leur poids et leur comportement alimentaire. ⁶⁸

1) Thérapies familiales

La thérapie familiale (FBT) ou méthode Maudsley, est le traitement de référence en ambulatoire, chez les adolescents atteints d'AM. Les parents ont la responsabilité de reprendre le contrôle de l'AM. Ils ont la mission de rétablir le bien-être de leur enfant. Les frères et sœurs du patient jouent un rôle de soutien. Les thérapeutes guident la famille à travers 3 phases :

- 1) La réalimentation et le rétablissement du poids ;
- 2) La responsabilisation progressive de l'adolescent ;
- 3) L'établissement d'une identité. ^{68 69}

La phase 1 est confiée aux parents. Ils ont la responsabilité de décider ce que leur enfant mange et la quantité qu'il doit manger. Elle se déroule jusqu'à ce qu'il y ait un gain de poids constant, que le TCA ait commencé à disparaître et que l'enfant mange sans refus. ^{68 69}

La phase 2 consiste en plusieurs repas familiaux. Le thérapeute enseigne à la famille des moyens pour être plus efficaces avec ce TCA et avec leur enfant. L'objectif du repas est d'encourager l'enfant à manger plus que ce qu'il n'avait prévu. C'est une phase qui responsabilise l'enfant. L'objectif est de minimiser les risques de rechutes. ^{68 69}

La phase 3 comprend un examen de développement de l'enfant. La famille identifie les étapes de croissance significatives en aidant l'enfant, atteint d'AM à les surmonter. ^{68 69}

Un essai clinique randomisé a évalué l'efficacité de la thérapie familiale FBT (61 sujets) versus la thérapie individuelle centrée sur l'adolescent AFT (60 sujets). La durée de l'étude était de 12 mois avec un suivi post-traitement à 6 et 12 mois. Les sujets inclus avaient entre 12 et 18 ans et répondaient aux critères du DSM-IV. Les traitements ont duré 24h. Les taux de rémission pendant la durée de l'étude (12 mois) n'ont pas montré de différence significative entre les deux types de thérapie ($p = 0,055$) (**Tableau 32**). ⁷⁰

Tableau 32 : Taux de rémission complète pendant l'étude ⁷⁰

AFT	FBT
23%	42%

Cependant, à 6 mois et 12 mois post-traitement, la thérapie familiale affichait un taux de rémission complète statistiquement supérieur ($p = 0,029$ et $0,024$ respectivement) à la thérapie centrée sur l'adolescent (**Tableau 33**). ⁷⁰

Tableau 33 : Taux de rémission complète lors du suivi ⁷⁰

	AFT	FBT
6 mois	18%	40%
12 mois	23%	49%

Les taux de rémission partielle étaient plus élevés en FBT qu'en AFT ($p = 0,023$) (**Tableau 34**) mais n'étaient pas différents lors du suivi à 6 et 12 mois après le traitement. ⁷⁰

Tableau 34 : Taux de rémission partielle pendant l'étude ⁷⁰

AFT	FBT
67%	89%

Les deux traitements semblent être concluants pour bénéficier d'une rémission. Cependant, le

traitement par FBT est plus efficace pour faciliter la rémission complète lors du suivi post-traitement. ⁷⁰

Récemment, des formes séparées de thérapies familiales ont été évaluées. Elles sont organisées avec les parents (PFT). ⁷¹

Un essai contrôlé randomisé a été mené pour comparer l'efficacité du traitement familial (FBT) et du traitement axé sur les parents (PFT). Les 107 participants, âgés de 12 à 18 ans ont suivi 18 séances de thérapie sur 6 mois ainsi qu'un suivi post-traitement à 6 et 12 mois.

Les résultats sont présentés dans le **Tableau 35**. ⁷¹

Tableau 35 : Rémission des deux thérapies : PFT vs FBT ⁷¹

	PFT	FBT
Pendant la durée du traitement	43%	22%
6 mois	39%	22%
12 mois	37%	29%

Les résultats (**Tableau 35**) ont montré une différence significative ($p = 0,016$) des deux traitements, pendant la durée du traitement mais aucune différence statistiquement significative lors du suivi à 6 mois ($p = 0,053$) et à 12 mois ($p = 0,444$). ⁷¹

Il semble que la PFT soit plus efficace que la FBT pour entraîner une rémission chez les adolescents souffrants d'AM lors des 6 mois de traitement. En revanche, il n'y a pas de différences significatives des taux de rémission lors du suivi. ⁷¹

Dans cette même étude, la prise de poids est favorisée lorsqu'il y a une diminution des émotions négatives et des reproches parentaux. ⁷¹

Les recherches actuelles sur la thérapie familiale indiquent qu'il s'agit d'une intervention efficace. Son utilisation est soutenue en tant que traitement comportemental de première intention pour l'AM chez l'adolescent. ⁶⁸

2) *Thérapies cognitivo-comportementales*

Les thérapies cognitivo-comportementales ont été développées pour plusieurs pathologies (dépression, anxiété, phobie, ...) puis se sont répandues pour l'utilisation dans le traitement des TCA. ⁶⁸

Une étude randomisée a évalué l'efficacité d'une TCC en tant que traitement post-hospitalisation chez 33 patients atteints d'AM. Les patients ont été assignés à 1 an de TCC (N=18) ou de conseils nutritionnels (N=15). Ils avaient entre 18 et 45 ans et ont été sélectionnés en fonction des critères du DSM-IV.

Les résultats sont présentés dans le **Tableau 36**. ⁷²

Tableau 36 : TCC vs conseils nutritionnels ⁷²

TCC	Conseils nutritionnels
53%	22%

Le groupe recevant les conseils a rechuté significativement plus tôt que le groupe recevant la TCC ($p < 0,06$) (**Tableau 36**). ⁷²

Une thérapie cognitivo-comportementale semblerait significativement plus efficace que les conseils nutritionnels pour améliorer les résultats et prévenir les rechutes. Les TCC sont un candidat potentiel en tant que traitement ambulatoire de l'AM. ^{68 72}

Une nouvelle forme « renforcée » de traitement, appelée thérapie cognitivo-comportementale améliorée (TCC-E) permet de traiter des patients atteints d'AM. Cette thérapie comprend trois phases. La phase 1 mise sur une augmentation de la motivation des patients. La phase 2 est mise en place pour aider les patients à reprendre du poids en traitant la psychopathologie du TCA (préoccupation extrême de leur forme et de leur poids). La phase 3 les aide à développer des stratégies personnelles pour identifier et corriger immédiatement tout échec. Les séances sont individuelles et réalisées avec un thérapeute. ⁶⁸

Une étude britannique et italienne a démontré les bénéfices de cette thérapie comportementale. L'objectif était de démontrer les changements, que peuvent présenter les patients atteints d'AM suite à cette thérapie ambulatoire. Les 99 sujets (50 britanniques et 49 italiens) ont suivi 40 séances, d'une durée de 50 minutes. L'étude s'est déroulée pendant 40 semaines avec un suivi post-traitement de 60 semaines. L'inclusion s'est basée sur les critères du DSM-IV.

Les résultats sont donnés dans le **Tableau 37** et la **Figure 30**.⁷³

Tableau 37 : Augmentation moyenne du poids et de l'IMC⁷³

	Avant le traitement		Après le traitement		Suivi de 60 semaines	
	Royaume-Uni	Italie	Royaume-Uni	Italie	Royaume-Uni	Italie
Poids corporel (kg)	46,8	40,7	53,5	48,9	53,3	47,4
IMC	16,6	15,5	19,0	18,6	19,0	18,3

D'après cette étude, il y a eu une amélioration, non significative du poids corporel qui se poursuit également lors du suivi.⁷³

La psychopathologie des troubles alimentaires s'est améliorée (**Figure 30**). Elle est évaluée grâce à un score : EDE-Q. C'est un questionnaire de 28 items pour évaluer la gravité d'un trouble.⁷³

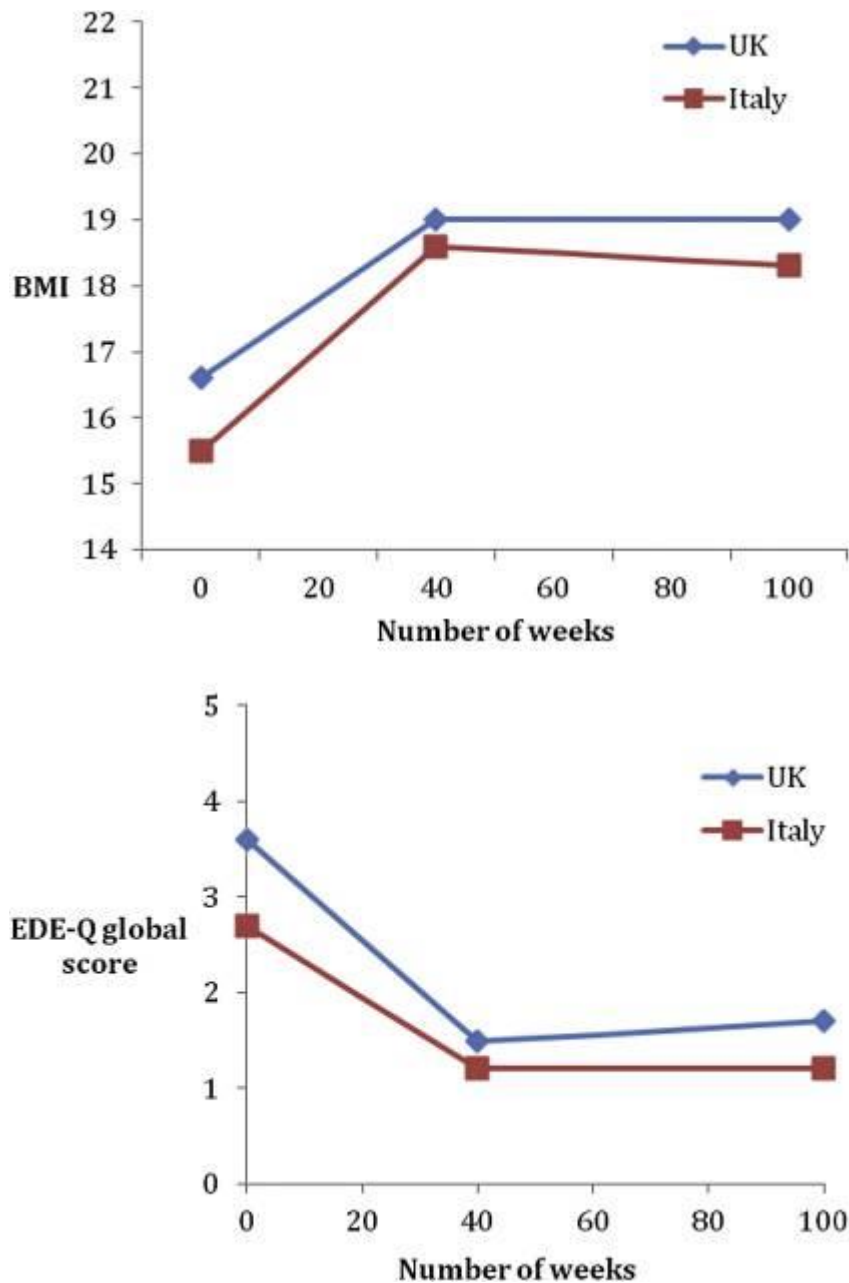


Figure 30 : IMC et EDE-Q des patients traités par TCC-E⁷³

Il semblerait que la TCC-E soit efficace pour une prise de poids et une amélioration de la psychopathologie, chez les patients atteints d'AM.

Les résultats d'études sur les psychothérapies suggèrent que la FBT est un traitement de première intention pour les adolescents. Bien qu'il n'y ait pas de traitement de première intention chez les adultes, les thérapies cognitivo--comportementales offrent des améliorations.

D) Stratégie pharmacologique

Les perturbations hypothalamo-hypophysaires sont le plus souvent à l'origine d'une altération de la densité minérale osseuse (DMO), ce qui favorise l'ostéoporose. L'objectif principal des traitements pharmacologiques est de réduire cet impact sur l'os.⁷

1) Traitements hormonaux

Pour étudier les effets de l'AM sur la DMO, 48 femmes aménorrhéiques atteintes d'AM ont été randomisées pour recevoir une supplémentation en œstrogène et de progestatif (n = 22) ou pas (n = 26). Les mesures de la DMO vertébrale ont été effectuées tous les 6 mois pendant 1 an et demi. La DMO de départ était significativement inférieure ($130 \pm 27 \text{ g/cm}^2$) à la normale ($176 \pm 26 \text{ g/cm}^2$) chez 21 des 48 participantes. D'après cette étude, il n'y a pas d'augmentation significative de la DMO dans le groupe traité en comparaison du groupe témoin. Cependant, dans le groupe des patientes traitées par hormonothérapie et avec un faible poids corporel initial, il y a une augmentation significative de 4 % de la DMO. Inversement, chez les patientes non traitées et présentant un faible poids corporel initial, une diminution de 20,1 % de la DMO a été observée. Les sujets non traités avec un poids corporel « moins faible » ont bénéficié d'une augmentation de 19,3 % de la masse osseuse.

La supplémentation hormonale semble donc efficace pour l'amélioration de la DMO, et ce d'autant que le poids corporel initial est faible. Il pourrait donc être utile afin de pallier la carence en œstrogènes chez les femmes atteintes d'AM.^{7 74}

Des doses élevées d'œstrogènes, administrées comme contraceptif oral, n'améliorent pas la DMO. Une étude randomisée et contrôlée par placebo, avait pour objectif de déterminer l'impact des doses physiologiques d'œstrogènes sur la DMO. Cent dix filles qui répondaient aux critères du DSM-IV, ont été recrutées ainsi que 40 sujets sains de poids normal. Les sujets avaient entre 12 et 18 ans. Les patientes ont reçu du 17- β estradiol transdermique pendant la durée de l'étude ou un patch placebo. D'après cette étude, la supplémentation physiologique

sur 18 mois a permis d'augmenter les scores Z (c'est la différence entre une mesure individuelle sur la moyenne des mesures divisé par l'écart-type des mesures) de la DMO de la colonne vertébrale et de la hanche, chez les filles atteintes d'AM. ⁷⁵

Cependant, cette thérapie n'a pas été suffisante pour normaliser la DMO. ⁷⁵

Lorsqu'elle est associée à un contraceptif oral, la DHEA (hormone capable de produire, à partir du cholestérol, soit de la testostérone soit des œstrogènes) maintient la DMO chez les adolescentes et les jeunes femmes souffrant d'AM tandis que les patientes, non traitées connaissent une baisse de densité osseuse. Avec des doses comprises entre 50 et 100 mg par jour, l'administration de DHEA seule, n'augmente pas la DMO. ^{7 15}

L'association du facteur de croissance IGF-1 avec les contraceptifs oraux pourrait améliorer la DMO de la colonne vertébrale de 1,8%. Cependant, cette thérapie ne normalise pas la densité osseuse. ⁷

Une autre thérapie consisterait en l'administration d'IGF-1 recombinant (rh-IGF-1). Cela entraînerait une augmentation du P1NP (propeptide N-terminal du procollagène de type 1), marqueur de la formation osseuse et une diminution du CTX (C-télopeptide), marqueur de la résorption osseuse. L'IGF-1 est un facteur de croissance osseuse dépendant de la nutrition, qui stimule la fonction des ostéoblastes et la formation de collagène. Chez les personnes atteintes d'AM, les niveaux d'IGF-1 sont bas. Un faible taux peut contribuer à une faible DMO chez les malades. Son augmentation est possible avec une reprise de poids. ^{7 76}

L'étude suivante avait pour objectif d'administrer, en sous-cutané, du rhIGF-1. Dix filles âgées de 12 à 18 ans et atteintes d'AM ont reçu une administration de 30 à 40 µ/kg, pendant 7 à 9 jours. Dix autres adolescentes AM du même âge n'ont pas été traitées. Les résultats sont donnés dans la **Figure 31** ci-dessous. ⁷⁶

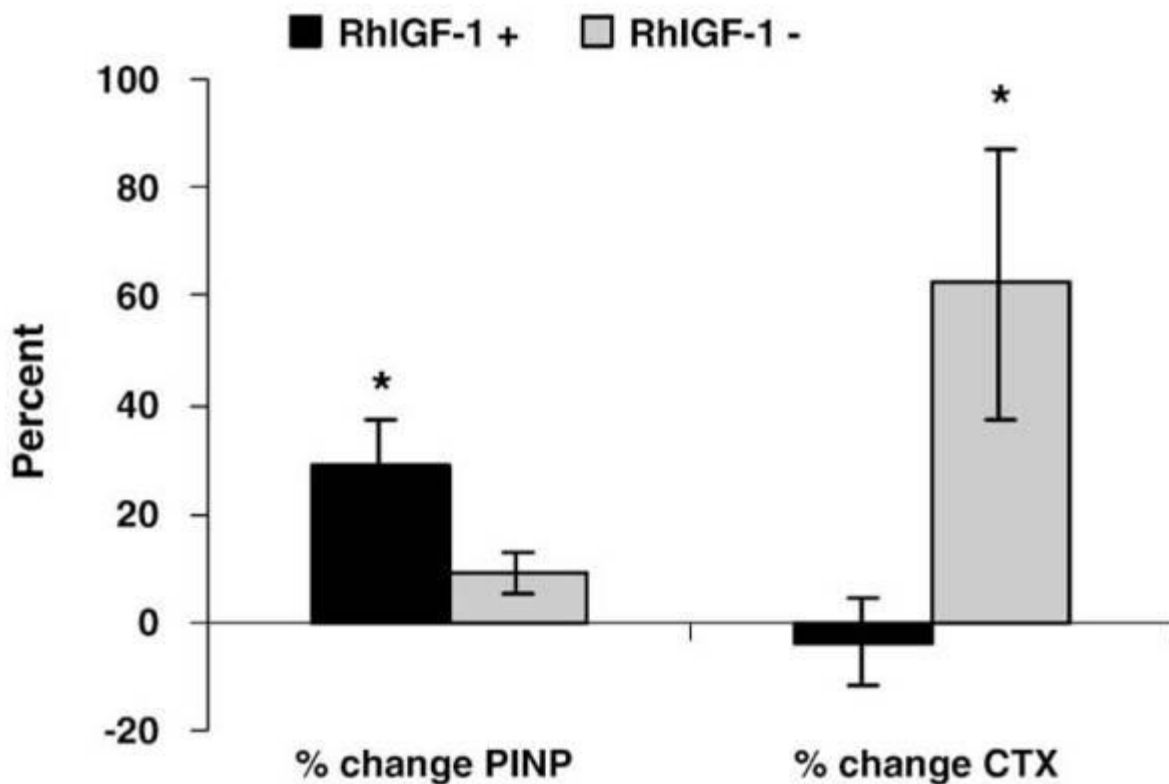


Figure 31 : Pourcentage de P1NP et de CTX ⁷⁶

Il y a une augmentation significative de P1NP (environ 30%) chez les patientes ayant reçu de l'IGF-1 recombinant. Une augmentation significative de CTX (environ 65%), marqueur de résorption osseuse a été observée chez les patientes non traitées. ⁷⁶

Il y a aussi eu une augmentation des niveaux d'IGF-1 mais elle n'est pas significative. Cette augmentation est associée à des niveaux d'augmentation significatifs de P1NP sans augmentation de CTX chez les sujets traités. D'après cette étude, son effet est immédiat. Son administration provoque une augmentation de la formation osseuse chez les filles AM. ⁷⁶

2) Biphosphonates et analogues de la parathormone

Pour traiter la carence osseuse, d'autres thérapies médicamenteuses sont disponibles. Les biphosphonates (alendronate et risédronate) agissent en inhibant l'activité ostéoclastique osseuse. Le tériparatide est un analogue de la parathormone, principal régulateur du métabolisme phosphocalcique au niveau osseux et rénal. Le tériparatide permet de stimuler la

formation osseuse en exerçant son action directe sur les ostéoblastes. ^{7 77}

a- Alendronate et risédronate

Le risédronate et l'alendronate, ont été étudiés dans l'AM.

Un essai clinique randomisé en double aveugle a été mené. Il a comparé 10 mg d'alendronate à un placebo, chez 32 adolescentes atteintes d'AM. La prise du médicament est journalière et dure un an.

Les résultats sont présentés dans le **Tableau 38**. ⁷⁸

Tableau 38 : Augmentation de la DMO ⁷⁸

	Patientes	Témoins
DMO col fémoral	4,4 % ($p = 0,02$)	2,3 % ($p = 0,22$)
DMO rachis lombaire	3,5 % ($p = 0,02$)	2,2 % ($p = 0,18$)

D'après cette étude, la DMO a significativement augmenté dans le groupe alendronate mais pas dans le groupe placebo (**Tableau 38**). ⁷⁸

Une étude prospective incluant 10 femmes atteintes d'AM a permis de démontrer l'efficacité des biphosphonates. Les sujets présentaient une ostéopénie. Il y a eu une administration journalière de 5 mg de risédronate pendant 9 mois. L'étude met en évidence une augmentation de la DMO au niveau de la colonne vertébrale (**Tableau 39**). ⁷⁹

Tableau 39 : DMO de la colonne vertébrale ⁷⁹

6 mois	9 mois
4,1 %	4,9 %

Ces résultats suggèrent que le risédronate 5 mg, administré quotidiennement aux femmes atteintes d'AM et d'ostéopénie, peut augmenter la DMO au niveau de la colonne vertébrale malgré un faible poids. ^{7 80 79}

Une étude randomisée, contrôlée versus placebo a été menée sur 12 mois chez 77 patientes atteintes d'AM. Elle avait pour objectif de déterminer si l'administration d'un inhibiteur de la résorption osseuse permettait une augmentation de la DMO.

Les résultats sont présentés dans le **Tableau 40** et la **Figure 32**.⁸⁰

Tableau 40 : Résultats de l'administration de risédronate⁸⁰

Colonne vertébrale	Hanche
3,2 % [IC 95% 1,8-4,6%]	1,9 % [IC 95% 0,4-3,4%]

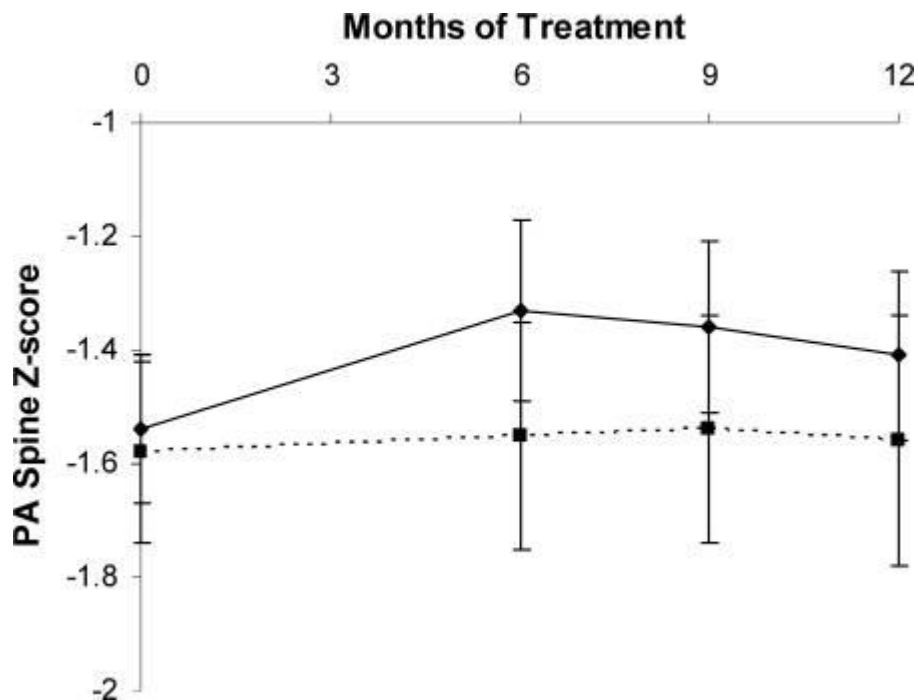


Figure 32 : Z-score au niveau de la colonne vertébrale⁸⁰

Légende :

Ligne continue : femmes recevant du risédronate

Ligne pointillée : femmes recevant le placebo

L'administration de 35 mg par semaine de risédronate, par voie orale a permis une augmentation de la DMO par rapport au placebo.⁸⁰

b- Téréparatide

Un essai randomisé et contrôlé par placebo a étudié l'effet du téréparatide sur la DMO de 10 femmes atteintes d'AM et 11 patientes recevant un placebo. L'âge moyen était de 47 ans. Les femmes incluses répondaient aux critères du DSM-IV et présentaient un score $T \leq -2,5$. Le téréparatide était administré une fois par jour à raison de 20 µg, en sous-cutanée. La durée de l'étude était de 6 mois. Les résultats ont montré une augmentation significative (**Tableau 41** et **Figure 33**) de la DMO au niveau du rachis.⁸¹

Tableau 41 : Augmentation de la DMO au niveau du rachis ⁸¹

Rachis postéro-antérieur	Rachis latéral
6,0 %	10,5 %

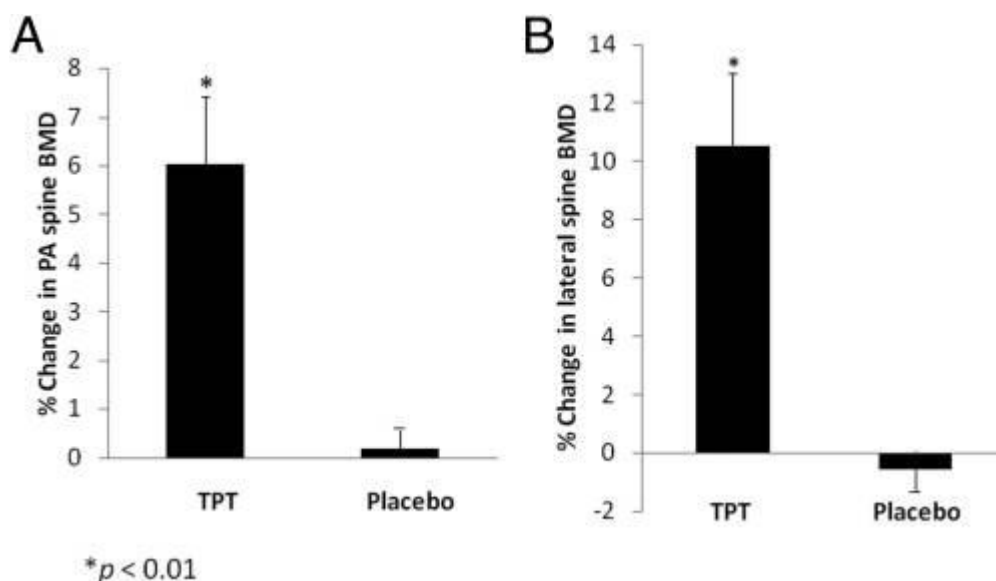


Figure 33 : Augmentation de la DMO au niveau du rachis ⁸¹

Les 6 mois de traitement ont donc été bénéfiques pour l'augmentation de la DMO au niveau de la colonne vertébrale chez les patientes atteintes d'AM. ⁸¹

3) Médicaments psychotropes

D'autres traitements, directement ciblés sur les aspects psychopathologiques de l'AM, ont été étudiés. ⁶⁸

a- Médicaments antidépresseurs

Il se pourrait que les antidépresseurs tricycliques et les inhibiteurs de la monoamine oxydase (IMAO) jouent un rôle pour le traitement de l'AM. Mais les recherches n'ont montré aucun avantage et même des risques en raison d'effets secondaires. ^{68 82 83}

Les inhibiteurs sélectifs de la recapture de la sérotonine (ISRS) : la fluoxétine, le citalopram et la sertraline, sont généralement bien tolérés chez les patients atteints d'AM. La fluoxétine pourrait être bénéfique après reprise de poids chez les patients atteints d'AM. Un essai randomisé, en double aveugle, contrôlé par placebo a permis d'étudier cette hypothèse. Après

une reprise de poids ayant permis d'atteindre un IMC de 19, des patientes atteintes d'AM ont participé à cette étude. Quarante-neuf ont été traitées par fluoxétine et 44 par placebo. L'étude a duré 5 ans. Aucune différence significative n'a pu être mise en évidence entre les deux groupes ($p = 0,5$) (**Tableau 42**)⁸³

Tableau 42 : Maintien de l'IMC avec la fluoxétine vs placebo⁸³

Fluoxétine	Placebo
26,5 %	31,5 %

Le but premier de ce traitement antidépresseur est surtout d'éviter les rechutes et de maintenir un poids stable. Les études sont prometteuses mais non concluantes à ce jour.^{68 82 83}

L'efficacité de ce traitement ne s'est pas avérée supérieure au placebo pour favoriser la prise de poids ou améliorer les symptômes de l'AM.^{68 82 83}

b- Médicaments antipsychotiques

De par les symptômes liés à la maladie comme le fait de penser à la nourriture, la peur intense de prise de poids, l'image corporelle, l'anxiété intense, des antipsychotiques ont également été proposés. Les recherches sur les agents antipsychotiques de première génération ont révélé peu de changements dans le poids ou les symptômes comportementaux de l'AM. Il y a eu plus d'intérêt pour les antipsychotiques de deuxième génération ou les antipsychotiques atypiques comme l'olanzapine.⁸⁴

Un essai clinique randomisé, en double aveugle, a évalué les bénéfices de l'olanzapine par rapport à un placebo chez des patients souffrants d'AM. L'éligibilité s'est basée sur les critères du DSM-IV. Les 152 sujets, dont 146 femmes ont été suivis en ambulatoire toutes les semaines, pendant 16 semaines. 75 participants ont été randomisés pour recevoir de l'olanzapine et 77 pour recevoir un placebo. La durée de l'étude a été de 6 ans. Les doses administrées ont été augmentées progressivement. Le gain de poids s'est révélé significativement plus élevé ($p = 0,026$) chez les patients traités par olanzapine (**Tableau 43** et **Figure 34**). En ce qui concerne

les troubles obsessionnels, n'y a pas eu de différence significative entre les deux groupes. ⁸⁴

Tableau 43 : Gain de poids par mois ⁸⁴

Olanzapine	Placebo
0,259 +/- 0,051 kg/m ²	0,095 +/- 0,053 kg/m ²

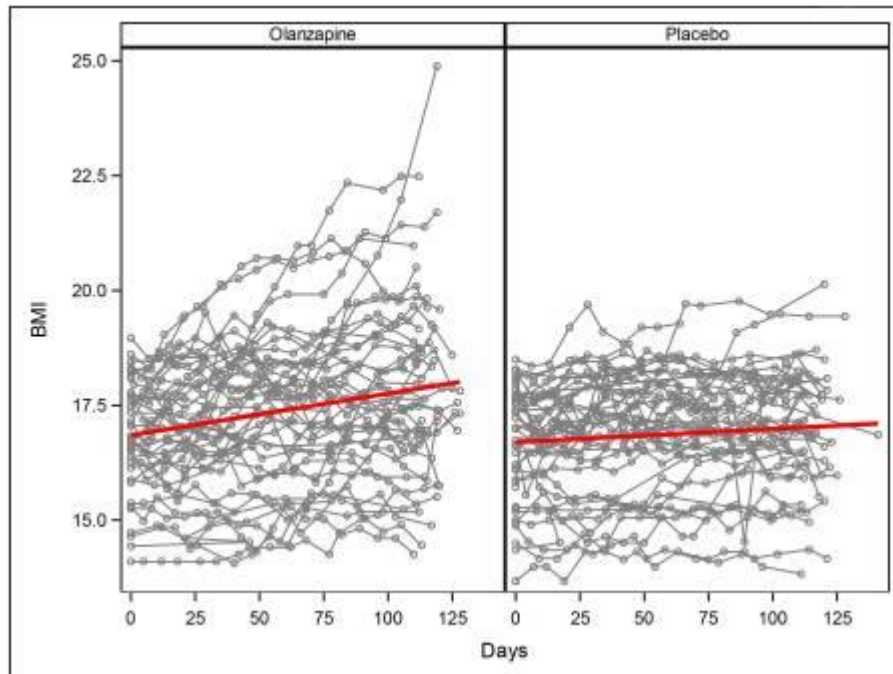


Figure 34 : Augmentation de l'IMC par mois entre les deux groupes ⁸⁴

BMI : Body Mass Index

Les traitements médicamenteux ne fournissent que peu de preuves quant à leur efficacité pour traiter l'AM. Ils ne sont pas utilisés en première intention. ²

CONCLUSION

Il est reconnu que l'AM est un TCA difficile à prendre en charge, notamment lorsqu'elle s'installe plus tardivement. Le diagnostic repose sur trois critères principaux : un statut pondéral insuffisant secondaire à une restriction alimentaire volontaire, la peur de prendre du poids et la perturbation de l'image corporelle. Les malades ont une perception erronée de leur image corporelle et ne se rendent pas compte de la gravité de la maladie. C'est pourquoi, la présence d'une équipe professionnelle pluridisciplinaire est indispensable afin de traiter au mieux les patients souffrant d'AM.

Les conséquences de cette pathologie sont parfois lourdes. Le soutien, qu'il soit familial ou médical est primordial pour y faire face.

Les études concernant les traitements médicamenteux n'ont pas montré une grande efficacité afin de guérir cette pathologie. Les psychothérapies telles que les thérapies cognitivo-comportementales ont apporté davantage de preuves.

REFERENCES BIBLIOGRAPHIQUES

1. Méquinion, M. *et al.* Ghrelin: Central and Peripheral Implications in Anorexia Nervosa. *Front Endocrinol (Lausanne)* **4**, 15 (2013).
2. Fairburn, C. G. & Harrison, P. J. Eating disorders. *The Lancet* **361**, 407–416 (2003).
3. Timko, C. A., DeFilipp, L. & Dakanalis, A. Sex Differences in Adolescent Anorexia and Bulimia Nervosa: Beyond the Signs and Symptoms. *Curr Psychiatry Rep* **21**, 1 (2019).
4. Monteleone, P., Castaldo, E. & Maj, M. Neuroendocrine dysregulation of food intake in eating disorders. *Regulatory Peptides* **149**, 39–50 (2008).
5. Zandian, M., Ioakimidis, I., Bergh, C. & Södersten, P. Cause and treatment of anorexia nervosa. *Physiol Behav* **92**, 283–290 (2007).
6. Anorexie mentale - Troubles psychiatriques. *Édition professionnelle du Manuel MSD* <https://www.msdmanuals.com/fr/professional/troubles-psychiatriques/troubles-du-comportement-alimentaire/anorexie-mentale>.
7. Schorr, M. & Miller, K. K. The endocrine manifestations of anorexia nervosa: mechanisms and management. *Nat Rev Endocrinol* **13**, 174–186 (2017).
8. Jada, K. *et al.* The Pathophysiology of Anorexia Nervosa in Hypothalamic Endocrine Function and Bone Metabolism. *Cureus* **13**, e20548.
9. Miller, K. K. Endocrine Dysregulation in Anorexia Nervosa Update. *J Clin Endocrinol Metab* **96**, 2939–2949 (2011).
10. Grzelak, T. *et al.* Neurobiochemical and psychological factors influencing the eating behaviors and attitudes in anorexia nervosa. *J Physiol Biochem* **73**, 297–305 (2017).
11. Støving, R. K. MECHANISMS IN ENDOCRINOLOGY: Anorexia nervosa and endocrinology: a clinical update. *Eur J Endocrinol* **180**, R9–R27 (2018).
12. Biomarkører for anorexia nervosa. *Ugeskriftet.dk* <https://ugeskriftet.dk/videnskab/biomarkoerer-anorexia-nervosa>.
13. Misra, M. & Klibanski, A. Endocrine Consequences of Anorexia Nervosa. *Lancet Diabetes Endocrinol* **2**, 581–592 (2014).
14. Misra, M. & Klibanski, A. The Neuroendocrine Basis of Anorexia Nervosa and Its Impact on Bone Metabolism. *Neuroendocrinology* **93**, 65–73 (2011).
15. Steinman, J. & Shibli-Rahhal, A. Anorexia Nervosa and Osteoporosis: Pathophysiology and Treatment. *J Bone Metab* **26**, 133–143 (2019).
16. Raevuori, A., Keski-Rahkonen, A. & Hoek, H. W. A review of eating disorders in males. *Current Opinion in Psychiatry* **27**, 426–430 (2014).
17. L'anorexie mentale suivant les classifications internationales.

- <https://www.maudepsychologue.be/therapie/anorexie-mentale/> (2019).
18. Pecoul, D. Les troubles des conduites alimentaires dans le DSM V - IFEMDR. *Institut Francais d'EMDR* <https://www.ifemdr.fr/les-troubles-des-conduites-alimentaires-dans-le-dsm-v/> (2021).
 19. van Eeden, A. E., van Hoeken, D. & Hoek, H. W. Incidence, prevalence and mortality of anorexia nervosa and bulimia nervosa. *Curr Opin Psychiatry* **34**, 515–524 (2021).
 20. Martínez-González, L., Fernández-Villa, T., Molina, A. J., Delgado-Rodríguez, M. & Martín, V. Incidence of Anorexia Nervosa in Women: A Systematic Review and Meta-Analysis. *Int J Environ Res Public Health* **17**, 3824 (2020).
 21. van Son, G. E., van Hoeken, D., Bartelds, A. I. M., van Furth, E. F. & Hoek, H. W. Time trends in the incidence of eating disorders: a primary care study in the Netherlands. *Int J Eat Disord* **39**, 565–569 (2006).
 22. Smink, F. R. E., van Hoeken, D. & Hoek, H. W. Epidemiology of Eating Disorders: Incidence, Prevalence and Mortality Rates. *Curr Psychiatry Rep* **14**, 406–414 (2012).
 23. Time trends in eating disorder incidence - PubMed. <https://pubmed.ncbi.nlm.nih.gov/15684236/>.
 24. Wood, S. *et al.* Epidemiology of eating disorders in primary care in children and young people: a Clinical Practice Research Datalink study in England. *BMJ Open* **9**, e026691 (2019).
 25. Reas, D. L. & Rø, Ø. Time trends in healthcare-detected incidence of anorexia nervosa and bulimia nervosa in the Norwegian National Patient Register (2010-2016). *Int J Eat Disord* **51**, 1144–1152 (2018).
 26. Petkova, H. *et al.* Incidence of anorexia nervosa in young people in the UK and Ireland: a national surveillance study. *BMJ Open* **9**, e027339 (2019).
 27. Qian, J. *et al.* An update on the prevalence of eating disorders in the general population: a systematic review and meta-analysis. *Eat Weight Disord* **27**, 415–428 (2022).
 28. Udo, T. & Grilo, C. M. Prevalence and Correlates of DSM-5 Eating Disorders in Nationally Representative Sample of United States Adults. *Biological psychiatry* **84**, 345 (2018).
 29. Arcelus, J., Mitchell, A. J., Wales, J. & Nielsen, S. Mortality rates in patients with anorexia nervosa and other eating disorders. A meta-analysis of 36 studies. *Arch Gen Psychiatry* **68**, 724–731 (2011).
 30. Mortality in males treated for an eating disorder—A large prospective study - Quadflieg - 2019 - International Journal of Eating Disorders - Wiley Online Library. <https://onlinelibrary.wiley.com/doi/10.1002/eat.23135>.

31. Mortality in males as compared to females treated for an eating disorder: a large prospective controlled study - PubMed. <https://pubmed.ncbi.nlm.nih.gov/32789622/>.
32. Miller, K. K. Endocrine Effects of Anorexia Nervosa. *Endocrinol Metab Clin North Am* **42**, 515–528 (2013).
33. Five-year mortality of severely malnourished patients with chronic anorexia nervosa admitted to a medical unit - PubMed. <https://pubmed.ncbi.nlm.nih.gov/33247947/>.
34. Rask-Andersen, M., Olszewski, P. K., Levine, A. S. & Schiöth, H. B. Molecular mechanisms underlying anorexia nervosa: focus on human gene association studies and systems controlling food intake. *Brain Res Rev* **62**, 147–164 (2010).
35. Nakazato, M. *et al.* Decreased levels of serum brain-derived neurotrophic factor in female patients with eating disorders. *Biological Psychiatry* **54**, 485–490 (2003).
36. Koronyo-Hamaoui, M. *et al.* Dual contribution of NR2B subunit of NMDA receptor and SK3 Ca²⁺-activated K⁺ channel to genetic predisposition to anorexia nervosa. *Journal of Psychiatric Research* **41**, 160–167 (2007).
37. Adan, R. A. H. & Vink, T. Drug target discovery by pharmacogenetics: mutations in the melanocortin system and eating disorders. *European Neuropsychopharmacology* **11**, 483–490 (2001).
38. Berner, L. A. *et al.* Neuroendocrinology of reward in anorexia nervosa and bulimia nervosa: Beyond leptin and ghrelin. *Mol Cell Endocrinol* **497**, 110320 (2019).
39. Wade, T. D., Bulik, C. M., Neale, M. & Kendler, K. S. Anorexia Nervosa and Major Depression: Shared Genetic and Environmental Risk Factors. *AJP* **157**, 469–471 (2000).
40. Jiang, T., Soussignan, R., Rigaud, D. & Schaal, B. Pleasure for visual and olfactory stimuli evoking energy-dense foods is decreased in anorexia nervosa. *Psychiatry Res* **180**, 42–47 (2010).
41. Unknown. science on ligne: le système nerveux...définition..terminologie... fonctionnement...et plus.. science on ligne <http://scienceayman1994.blogspot.com/2013/05/le-systeme-nerveuxdefinitionterminologi.html> (2013).
42. Frank, G. K. W., Shott, M. E. & DeGuzman, M. C. The Neurobiology of Eating Disorders. *Child Adolesc Psychiatr Clin N Am* **28**, 629–640 (2019).
43. Définition | Lobe frontal | Futura Santé. <https://www.futura-sciences.com/sante/definitions/cerveau-lobe-frontal-16549/>.
44. Monteleone, A. M. *et al.* Neuroendocrinology and brain imaging of reward in eating disorders: A possible key to the treatment of anorexia nervosa and bulimia nervosa. *Progress in Neuro-Psychopharmacology and Biological Psychiatry* **80**, 132–142 (2018).

45. Monteleone, P. & Maj, M. Dysfunctions of leptin, ghrelin, BDNF and endocannabinoids in eating disorders: Beyond the homeostatic control of food intake. *Psychoneuroendocrinology* **38**, 312–330 (2013).
46. Kaye, W. H., Gendall, K. & Kye, C. THE ROLE OF THE CENTRAL NERVOUS SYSTEM IN THE PSYCHONEUROENDOCRINE DISTURBANCES OF ANOREXIA AND BULIMIA NERVOSA. *Psychiatric Clinics of North America* **21**, 381–396 (1998).
47. Smitka, K. *et al.* The Role of “Mixed” Orexigenic and Anorexigenic Signals and Autoantibodies Reacting with Appetite-Regulating Neuropeptides and Peptides of the Adipose Tissue-Gut-Brain Axis: Relevance to Food Intake and Nutritional Status in Patients with Anorexia Nervosa and Bulimia Nervosa. *Int J Endocrinol* **2013**, 483145 (2013).
48. Inui, A. Eating behavior in anorexia nervosa—an excess of both orexigenic and anorexigenic signalling? *Mol Psychiatry* **6**, 620–624 (2001).
49. Présentation de l’hypophyse - Troubles hormonaux et métaboliques. *Manuels MSD pour le grand public* <https://www.msmanuals.com/fr/accueil/troubles-hormonaux-et-m%C3%A9taboliques/troubles-de-l-hypophyse/pr%C3%A9sentation-de-l-hypophyse>.
50. Lee, S. L’hypophyse. *Société canadienne du cancer* <https://cancer.ca/fr/cancer-information/cancer-types/pituitary-gland-tumours/what-are-pituitary-gland-tumours/the-pituitary-gland>.
51. Introduction aux troubles pituitaires - Troubles endocriniens et métaboliques. *Édition professionnelle du Manuel MSD* <https://www.merckmanuals.com/fr-ca/professional/troubles-endocriniens-et-m%C3%A9taboliques/pathologies-hypophysaires/introduction-aux-troubles-pituitaires>.
52. Endocrinologie de la reproduction féminine - Gynécologie et obstétrique. *Édition professionnelle du Manuel MSD* <https://www.msmanuals.com/fr/professional/gyn%C3%A9cologie-et-obst%C3%A9trique/endocrinologie-de-la-reproduction-f%C3%A9minine/endocrinologie-de-la-reproduction-f%C3%A9minine>.
53. Résultats de recherche pour: glandes surrénales. *Édition professionnelle du Manuel MSD* <https://www.msmanuals.com/fr/professional/SearchResults?query=glandes+surr%C3%A9nales>.
54. Misra, M. *et al.* Alterations in cortisol secretory dynamics in adolescent girls with anorexia nervosa and effects on bone metabolism. *J Clin Endocrinol Metab* **89**, 4972–4980 (2004).
55. Overview of Thyroid Function - Endocrine and Metabolic Disorders. *MSD Manual*

Professional Edition <https://www.msmanuals.com/professional/endocrine-and-metabolic-disorders/thyroid-disorders/overview-of-thyroid-function?query=glande%20thyroide>.

56. Soyka, L. A., Grinspoon, S., Levitsky, L. L., Herzog, D. B. & Klubanski, A. The Effects of Anorexia Nervosa on Bone Metabolism in Female Adolescents¹. *The Journal of Clinical Endocrinology & Metabolism* **84**, 4489–4496 (1999).
57. Grinspoon, S. *et al.* Severity of osteopenia in estrogen-deficient women with anorexia nervosa and hypothalamic amenorrhea. *J Clin Endocrinol Metab* **84**, 2049–2055 (1999).
58. Grinspoon, S. *et al.* Prevalence and Predictive Factors for Regional Osteopenia in Women with Anorexia Nervosa. *Ann Intern Med* **133**, 790–794 (2000).
59. Miller, K. K. *et al.* Medical findings in outpatients with anorexia nervosa. *Arch Intern Med* **165**, 561–566 (2005).
60. Garber, A. K. *et al.* A systematic review of approaches to refeeding hospitalized patients with anorexia nervosa. *Int J Eat Disord* **49**, 293–310 (2016).
61. Garber, A. K., Michihata, N., Hetnal, K., Shafer, M.-A. & Moscicki, A.-B. A Prospective Examination of Weight Gain in Hospitalized Adolescents With Anorexia Nervosa on a Recommended Refeeding Protocol. *J Adolesc Health* **50**, 24–29 (2012).
62. Higher Calorie Diets Increase Rate of Weight Gain and Shorten Hospital Stay in Hospitalized Adolescents With Anorexia Nervosa - PMC. <https://www.ncbi.nlm.nih.gov/pmc/articles/PMC4452504/>.
63. Rigaud, D., Brondel, L., Poupard, A. T., Talonneau, I. & Brun, J. M. A randomized trial on the efficacy of a 2-month tube feeding regimen in anorexia nervosa: A 1-year follow-up study. *Clin Nutr* **26**, 421–429 (2007).
64. Supplemental Nocturnal Nasogastric Refeeding for Better Short-Term Outcome in Hospitalized Adolescent Girls With Anorexia Nervosa | American Journal of Psychiatry. https://ajp.psychiatryonline.org/doi/10.1176/appi.ajp.159.8.1347?url_ver=Z39.88-2003&rfr_id=ori:rid:crossref.org&rfr_dat=cr_pub%20%20pubmed.
65. Misra, M. *et al.* Role of cortisol in menstrual recovery in adolescent girls with anorexia nervosa. *Pediatr Res* **59**, 598–603 (2006).
66. Argente, J. *et al.* Multiple endocrine abnormalities of the growth hormone and insulin-like growth factor axis in patients with anorexia nervosa: effect of short- and long-term weight recuperation. *J Clin Endocrinol Metab* **82**, 2084–2092 (1997).
67. Miller, K. K. *et al.* Determinants of Skeletal Loss and Recovery in Anorexia Nervosa. *J Clin Endocrinol Metab* **91**, 2931–2937 (2006).
68. Muratore, A. F. & Attia, E. Current Therapeutic Approaches to Anorexia Nervosa: State of the Art. *Clin Ther* **43**, 85–94 (2021).

69. Rienecke, R. D. Family-based treatment of eating disorders in adolescents: current insights. *Adolesc Health Med Ther* **8**, 69–79 (2017).
70. Lock, J. *et al.* RANDOMIZED CLINICAL TRIAL COMPARING FAMILY-BASED TREATMENT TO ADOLESCENT FOCUSED INDIVIDUAL THERAPY FOR ADOLESCENTS WITH ANOREXIA NERVOSA. *Arch Gen Psychiatry* **67**, 1025–1032 (2010).
71. Le Grange, D. *et al.* Randomized Clinical Trial of Parent-Focused Treatment and Family-Based Treatment for Adolescent Anorexia Nervosa. *J Am Acad Child Adolesc Psychiatry* **55**, 683–692 (2016).
72. Cognitive Behavior Therapy in the Posthospitalization Treatment of Anorexia Nervosa | American Journal of Psychiatry. https://ajp.psychiatryonline.org/doi/10.1176/appi.ajp.160.11.2046?url_ver=Z39.88-2003&rfr_id=ori%3Arid%3Acrossref.org&rfr_dat=cr_pub++0pubmed&.
73. Fairburn, C. G. *et al.* Enhanced cognitive behaviour therapy for adults with anorexia nervosa: A UK–Italy study. *Behav Res Ther* **51**, R2–R8 (2013).
74. Klibanski, A., Biller, B. M., Schoenfeld, D. A., Herzog, D. B. & Saxe, V. C. The effects of estrogen administration on trabecular bone loss in young women with anorexia nervosa. *J Clin Endocrinol Metab* **80**, 898–904 (1995).
75. Misra, M. *et al.* Physiologic Estrogen Replacement Increases Bone Density in Adolescent Girls with Anorexia Nervosa. *J Bone Miner Res* **26**, 2430–2438 (2011).
76. Misra, M. *et al.* Effects of rhIGF-1 administration on surrogate markers of bone turnover in adolescents with anorexia nervosa. *Bone* **45**, 493–498 (2009).
77. Tériparatide : substance active à effet thérapeutique. VIDAL <https://www.vidal.fr/medicaments/substances/teriparatide-22585.html>.
78. Golden, N. H. *et al.* Alendronate for the treatment of osteopenia in anorexia nervosa: a randomized, double-blind, placebo-controlled trial. *J Clin Endocrinol Metab* **90**, 3179–3185 (2005).
79. Miller, K. K. *et al.* Effects of risedronate on bone density in anorexia nervosa. *J Clin Endocrinol Metab* **89**, 3903–3906 (2004).
80. Miller, K. K. *et al.* Effects of Risedronate and Low-Dose Transdermal Testosterone on Bone Mineral Density in Women with Anorexia Nervosa: A Randomized, Placebo-Controlled Study. *J Clin Endocrinol Metab* **96**, 2081–2088 (2011).
81. Fazeli, P. K. *et al.* Teriparatide Increases Bone Formation and Bone Mineral Density in Adult Women With Anorexia Nervosa. *J Clin Endocrinol Metab* **99**, 1322–1329 (2014).
82. Marvanova, M. & Gramith, K. Role of antidepressants in the treatment of adults with

- anorexia nervosa. *Ment Health Clin* **8**, 127–137 (2018).
83. Walsh, B. T. *et al.* Fluoxetine after weight restoration in anorexia nervosa: a randomized controlled trial. *JAMA* **295**, 2605–2612 (2006).
84. Attia, E. *et al.* Olanzapine versus Placebo in Outpatient Adults with Anorexia Nervosa: A randomized clinical trial. *Am J Psychiatry* **176**, 449–456 (2019).

SERMENT DE GALIEN

Je Jure,

en présence des Maîtres de la Faculté, des Conseillers de l'Ordre des Pharmaciens et de mes condisciples :

D'honorer ceux qui m'ont instruit dans les préceptes de mon art et de leur témoigner ma reconnaissance en restant fidèle à leur enseignement ;

D'exercer, dans l'intérêt de la santé publique, ma profession avec conscience et de respecter non seulement la législation en vigueur, mais aussi les règles de l'honneur, de la probité et du désintéressement ;

De ne dévoiler à personne les secrets qui m'auront été confiés et dont j'aurai eu connaissance dans la pratique de mon art.

Si j'observe scrupuleusement ce serment, que je sois moi-même honoré et estimé de mes confrères et de mes patients.

AUTEUR : Pauline Gustin

TITRE : Etude d'un trouble du comportement alimentaire : l'anorexie mentale

DIRECTEUR DE THESE : Madame le Professeur Sophie Séronie-Vivien

LIEU ET DATE DE SOUTENANCE : Faculté des Sciences Pharmaceutiques, le 14 Décembre 2022

L'anorexie mentale (AM) est un trouble du comportement alimentaire caractérisé par la peur intense de prendre du poids, limitant l'apport alimentaire. Les patients atteints ont une altération de leur image corporelle. Il existe deux types d'AM : le type restrictif et le type hyperphagique. C'est une pathologie psychiatrique plus fréquente chez les femmes avec un âge médian d'apparition vers 14 ans. Les taux de mortalité des personnes atteintes d'AM sont plus élevés. L'étiologie de l'AM reste encore inconnue ou mal comprise. Des études ont montré l'implication des facteurs génétiques, neurobiochimiques, cognitifs, émotionnels et sûrement environnementaux dans l'apparition de la maladie. La physiopathologie de l'AM implique de nombreux dérèglements : de l'appétit, de l'axe hypothalamo-hypophysaire et du métabolisme osseux. La prise en charge reste compliquée. L'objectif est de restaurer le poids notamment par une stratégie nutritionnelle. Les stratégies pharmacologiques sont peu efficaces en comparaison des stratégies psychothérapeutiques qui ont montré davantage d'efficacité notamment chez les adolescents.

Anorexia nervosa (AN) is an eating disorder characterized by an intense fear of gaining weight, limiting food intake. Affected patients have an altered body image. There are two types of binge eating disorder: the restrictive type and the hyperphagic type. It is a psychiatric condition that is more common in women with a median age of onset around 14 years. Mortality rates are higher in people with AN. The etiology of AN is still unknown or poorly understood. Studies have shown the involvement of genetic, neurobiochemical, cognitive, emotional and certainly environmental factors in the development of the disease. The pathophysiology of AN involves numerous disturbances of appetite, the hypothalamic-pituitary axis and bone metabolism. Management remains complicated. The objective is to restore weight, in particular through a nutritional strategy. Pharmacological strategies are not very effective compared to psychotherapeutic strategies which have shown more effectiveness, especially in adolescents.

MOTS-CLES : Trouble du comportement alimentaire – Anorexie mentale – Neuroendocrinologie

DISCIPLINE ADMINISTRATIVE : Endocrinologie

INTITULE ET ADRESSE DE L'UFR OU DU LABORATOIRE :

Université Paul Sabatier - Toulouse III - Faculté des Sciences Pharmaceutiques
35 chemin des Maraîchers - 31062 TOULOUSE CEDEX