



HAL
open science

Rôle potentiel de l'octadécaneuropeptide (ODN) dans l'anorexie mentale chez les adolescents : étude préliminaire

Malaïka Lasfar

► **To cite this version:**

Malaïka Lasfar. Rôle potentiel de l'octadécaneuropeptide (ODN) dans l'anorexie mentale chez les adolescents : étude préliminaire. Médecine humaine et pathologie. 2014. dumas-01073245

HAL Id: dumas-01073245

<https://dumas.ccsd.cnrs.fr/dumas-01073245>

Submitted on 21 Oct 2014

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

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

**THESE POUR LE DOCTORAT EN
MEDECINE**

(Diplôme d'Etat)

PAR

LASFAR Malaïka

Née le 17 juin 1984 à Evreux

PRESENTEE ET SOUTENUE PUBLIQUEMENT LE 5 SEPTEMBRE 2014

Rôle potentiel de l'octadécaneuropeptide (ODN) dans l'anorexie
mentale chez les adolescents : étude préliminaire

DIRECTRICE DE THESE ET PRESIDENTE DE JURY :

PROFESSEUR Priscille GERARDIN

**THESE POUR LE DOCTORAT EN
MEDECINE**

(Diplôme d'Etat)

PAR

LASFAR Malaïka

Née le 17 juin 1984 à Evreux

PRESENTEE ET SOUTENUE PUBLIQUEMENT LE 5 SEPTEMBRE 2014

Rôle potentiel de l'octadécaneuropeptide (ODN) dans l'anorexie
mentale chez les adolescents : étude préliminaire

DIRECTRICE DE THESE ET PRESIDENTE DE JURY :
PROFESSEUR Priscille GERARDIN

ANNEE UNIVERSITAIRE 2013 - 2014

U.F.R. DE MEDECINE ET DE-PHARMACIE DE ROUEN

DOYEN : **Professeur Pierre FREGER**

ASSESEURS : **Professeur Michel GUERBET**

Professeur Benoit VEBER

Professeur Pascal JOLY

DOYENS HONORAIRES : **Professeurs J. BORDE - Ph. LAURET - H. PIGUET - C. THUILLEZ**

PROFESSEURS HONORAIRES : M-P. AUGUSTIN – J. ANDRIEU-GUITRANCOURT – M. BENOZIO – J. BORDE – P. BRASSEUR – R. COLIN – E. COMOY – J. DALION – DESHAYES – C. FESSARD – J-P. FILLASTRE - P FRIGOT – J. GARNIER – J. HEMET – B. HILLEMAND – G. HUMBERT – J-M. JOUANY – R. LAUMONIER – P. LAURET – M. LE FUR – J-P. LEMERCIER – J-P. LEMOINE – H. MAGARD – B. MAITROT – M. MAISONNET – F. MATRAY – P. MITROFANOFF – A-M. ORECCHIONI – P. PASQUIS – H. PIGUET – M. SAMSON – D. SAMSON-DOLLFUS – J-C. SCHRUB – R. SOYER – B. TARDIF-J. TESTART – J-M. THOMINE – C. THUILLEZ – P. TRON – C. WINCKLER – L-M. WOLF

I - MEDECINE

PROFESSEURS

Mr Frédéric ANSELME	HCN	Cardiologie
Mme Isabelle AUQUIT AUCKBUR	HCN	Chirurgie plastique
Mr Bruno BACHY (<i>sumombre</i>)	HCN	Chirurgie pédiatrique
Mr Fabrice BAUER	HCN	Cardiologie
Mme Soumeya BEKRI	HCN	Biochimie et biologie moléculaire
Mr Jacques BENICHOU	HCN	Biostatistiques et informatique médicale
Mr Jean-Paul BESSOU	HCN	Chirurgie thoracique et cardio-vasculaire
Mme Françoise BEURET-BLANQUART (<i>sumombre</i>)	CRMPR	Médecine physique et de réadaptation
Mr Guy BONMARCHAND	HCN	Réanimation médicale
Mr Olivier BOYER	UFR	Immunologie
Mr Jean-François CAILLARD (<i>sumombre</i>)	HCN	Médecine et santé au travail
Mr François CARON	HCN	Maladies infectieuses et tropicales
Mr Philippe CHASSAGNE	HB	Médecine interne (gériatrie)

Mr Vincent COMPERE	HCN	Anesthésiologie et réanimation chirurgicale
Mr Antoine CUVELIER	HB	Pneumologie
Mr Pierre CZERNICHOW	HCH	Epidémiologie, économie de la santé
Mr Jean-Nicolas DACHER	HCN	Radiologie et imagerie médicale
Mr Stéfan DARMONI	HCN	Informatique médicale et techniques de communication
Mr Pierre DECHELOTTE	HCN	Nutrition
Mme Danièle DEHESDIN (<i>sumombre</i>)	HCN	Oto-rhino-laryngologie
Mr Jean DOUCET	HB	Thérapeutique - Médecine interne et gériatrie
Mr Bernard DUBRAY	CB	Radiothérapie
Mr Philippe DUCROTTE	HCN	Hépatogastro-entérologie
Mr Frank DUJARDIN	HCN	Chirurgie orthopédique - Traumatologique
Mr Fabrice DUPARC	HCN	Anatomie - Chirurgie orthopédique et traumatologique
Mr Bertrand DUREUIL	HCN	Anesthésiologie et réanimation chirurgicale
Mme Hélène ELTCHANINOFF	HCN	Cardiologie
Mr Thierry FREBOURG	UFR	Génétique
Mr Pierre FREGER	HCN	Anatomie - Neurochirurgie
Mr Jean François GEHANNO	HCN	Médecine et santé au travail
Mr Emmanuel GERARDIN	HCN	Imagerie médicale
Mme Priscille GERARDIN	HCN	Pédopsychiatrie
Mr Michel GODIN	HB	Néphrologie
M. Guillaume GOURCEROL	HCN	Physiologie
Mr Philippe GRISE	HCN	Urologie
Mr Didier HANNEQUIN	HCN	Neurologie
Mr Fabrice JARDIN	CB	Hématologie
Mr Luc-Marie JOLY	HCN	Médecine d'urgence
Mr Pascal JOLY	HCN	Dermato - Vénérologie
Mr Jean-Marc KUHN	HB	Endocrinologie et maladies métaboliques
Mme Annie LAQUERRIERE	HCN	Anatomie et cytologie pathologiques
Mr Vincent LAUDENBACH	HCN	Anesthésie et réanimation chirurgicale
Mr Joël LECHEVALLIER	HCN	Chirurgie infantile
Mr Hervé LEFEBVRE	HB	Endocrinologie et maladies métaboliques
Mr Thierry LEQUERRE	HB	Rhumatologie
Mr Eric LEREBOURS	HCN	Nutrition
Mme Anne-Marie LEROI	HCN	Physiologie
Mr Hervé LEVESQUE	HB	Médecine interne
Mme Agnès LIARD-ZMUDA	HCN	Chirurgie Infantile

Mr Pierre Yves LITZLER	HCN	Chirurgie cardiaque
Mr Bertrand MACE	HCN	Histologie, embryologie, cytogénétique
M. David MALTETE	HCN	Neurologie
Mr Christophe MARGUET	HCN	Pédiatrie
Mme Isabelle MARIE	HB	Médecine interne
Mr Jean-Paul MARIE	HCN	Oto-rhino-laryngologie
Mr Loïc MARPEAU	HCN	Gynécologie - Obstétrique
Mr Stéphane MARRET	HCN	Pédiatrie
Mme Véronique MERLE	HCN	Epidémiologie
Mr Pierre MICHEL	HCN	Hépatogastro-entérologie
Mr Francis MICHOT	HCN	Chirurgie digestive
Mr Bruno MIHOUT (<i>surnombre</i>)	HCN	Neurologie
Mr Jean-François MUIR	HB	Pneumologie
Mr Marc MURAINÉ	HCN	Ophthalmologie
Mr Philippe MUSETTE	HCN	Dermatologie - Vénérologie
Mr Christophe PEILLON	HCN	Chirurgie générale
Mr Jean-Marc PERON	HCN	Stomatologie et chirurgie maxillo-faciale
Mr Christian PFISTER	HCN	Urologie
Mr Jean-Christophe PLANTIER	HCN	Bactériologie - Virologie
Mr Didier PLISSONNIER	HCN	Chirurgie vasculaire
Mr Bernard PROUST	HCN	Médecine légale
Mr François PROUST	HCN	Neurochirurgie
Mme Nathalie RIVES	HCN	Biologie du développement et de la reproduction
Mr Jean-Christophe RICHARD (<i>mise en dispo</i>)	HCN	Réanimation médicale - Médecine d'urgence
Mr Horace ROMAN	HCN	Gynécologie - Obstétrique
Mr Jean-Christophe SABOURIN	HCN	Anatomie - Pathologie
Mr Guillaume SAVOYE	HCN	Hépatogastrologie
Mme Céline SAVOYE-COLLET	HCN	Imagerie médicale
Mme. Pascale SCHNEIDER	HCN	Pédiatrie
Mr Michel SCOTTE	HCN	Chirurgie digestive
Mme Fabienne TAMION	HCN	Thérapeutique
Mme Florence THIBAUT	HCN	Psychiatrie d'adultes
Mr Luc THIBERVILLE	HCN	Pneumologie
Mr Christian THUILLEZ	HB	Pharmacologie
Mr Hervé TILLY	CB	Hématologie et transfusion
Mr François TRON (<i>surnombre</i>)	UFR	Immunologie

Mr Jean-Jacques TUECH	HCN	Chirurgie digestive
Mr Jean-Pierre VANNIER	HCN	Pédiatrie génétique
Mr Benoît VEBER	HCN	Anesthésiologie - Réanimation chirurgicale
Mr Pierre VERA	CB	Biophysique et traitement de l'image
Mr Eric VERIN	CRMPR	Médecine physique et de réadaptation
Mr Eric VERSPYCK	HCN	Gynécologie obstétrique
Mr Olivier VITTECOQ	HB	Rhumatologie
Mr Jacques WEBER	HCN	Physiologie

MAITRES DE CONFERENCES

Mme Noëlle BARBIER-FREBOURG	HCN	Bactériologie – Virologie
Mr Jeremy BELLIEN	HCN	Pharmacologie
Mme Carole BRASSE LAGNEL	HCN	Biochimie
Mr Gérard BUCHONNET	HCN	Hématologie
Mme Mireille CASTANET	HCN	Pédiatrie
Mme Nathalie CHASTAN	HCN	Physiologie
Mme Sophie CLAEYSSENS	HCN	Biochimie et biologie moléculaire
Mr Moïse COEFFIER	HCN	Nutrition
Mr Stéphanie DERREY	HCN	Neurochirurgie
Mr Eric DURAND	HCN	Cardiologie
Mr Manuel ETIENNE	HCN	Maladies infectieuses et tropicales
Mr Serge JACQUOT	UFR	Immunologie
Mr Joël LADNER	HCN	Epidémiologie, économie de la santé
Mr Jean-Baptiste LATOUCHE	UFR	Biologie cellulaire
Mr Thomas MOUREZ	HCN	Bactériologie
Mr Jean-François MENARD	HCN	Biophysique
Mme Muriel QUILLARD	HCN	Biochimie et biologie moléculaire
Mr Vincent RICHARD	UFR	Pharmacologie
Mr Francis ROUSSEL	HCN	Histologie, embryologie, cytogénétique
Mme Pascale SAUGIER-VEBER	HCN	Génétique
Mme Anne-Claire TOBENAS-DUJARDIN	HCN	Anatomie
M. Pierre-Hugues VIVIER	HCN	Imagerie Médicale

PROFESSEUR AGREGE OU CERTIFIE

Mme Dominique LANIEZ	UFR	Anglais
Mme Cristina BADULESCU	UFR	Communication

II - PHARMACIE

PROFESSEURS

Mr Thierry BESSON	Chimie Thérapeutique
Mr Jean-Jacques BONNET	Pharmacologie
Mr Roland CAPRON (PU-PH)	Biophysique
Mr Jean COSTENTIN (Professeur émérite)	Pharmacologie
Mme Isabelle DUBUS	Biochimie
Mr Loïc FAVENNEC (PU-PH)	Parasitologie
Mr Jean Pierre GOULLE	Toxicologie
Mr Michel GUERBET	Toxicologie
Mr Olivier LAFONT	Chimie organique
Mme Isabelle LEROUX	Physiologie
Mr Paul MULDER	Sciences du médicament
Mme Martine PESTEL-CARON (PU-PH)	Microbiologie
Mme Elisabeth SEGUIN	Pharmacognosie
Mr Rémi VARIN (PU-PH)	Pharmacie clinique
Mr Jean-Marie VAUGEOIS	Pharmacologie
Mr Philippe VERITE	Chimie analytique

MAITRES DE CONFERENCES

Mme Cécile BARBOT	Chimie Générale et Minérale
Mme Dominique BOUCHER	Pharmacologie
Mr Frédéric BOUNOURE	Pharmacie Galénique
Mr Abdeslam CHAGRAOUI	Physiologie
Mr Jean CHASTANG	Biomathématiques
Mme Marie Catherine CONCE-CHEMTOB	Législation pharmaceutique et économie de la santé
Mme Elizabeth CHOSSON	Botanique
Mme Cécile CORBIERE	Biochimie
Mr Eric DITTMAR	Biophysique
Mme Nathalie DOURMAP	Pharmacologie
Mme Isabelle DUBUC	Pharmacologie
Mr Abdelhakim ELOMRI	Pharmacognosie
Mr François ESTOUR	Chimie Organique

Mr Gilles GARGALA (MCU-PH)	Parasitologie
Mme Najla GHARBI	Chimie analytique
Mme Marie-Laure GROULT	Botanique
Mr Hervé HUE	Biophysique et mathématiques
Mme Laetitia LE GOFF	Parasitologie - Immunologie
Mme Hong LU	Biologie
Mme Sabine MENAGER	Chimie organique
Mme Christelle MONTEIL	Toxicologie
Mr Mohamed SKIBA	Pharmacie galénique
Mme Malika SKIBA	Pharmacie galénique
Mme Christine THARASSE	Chimie thérapeutique
Mr Frédéric ZIEGLER	Biochimie

PROFESSEURS ASSOCIES

Mme Cécile GUERARD-DETUNCQ	Pharmacie officinale
Mr Jean-François HOUIVET	Pharmacie officinale

PROFESSEURS CONTRACTUELS

Mme Elizabeth DE PAOLIS	Anglais
Mr Thierry WABLE	Communication

ASSISTANT HOSPITALO-UNIVERSITAIRE

Mr Jérémie MARTINET	Immunologie
----------------------------	-------------

ATTACHES TEMPORAIRES D'ENSEIGNEMENT ET DE RECHERCHE

Mme Imane EL MEOUCHE	Microbiologie
Mme Juliette GAUTIER	Pharmacie galénique
Mr Romy RAZAKANDRAINIBE	Parasitologie

LISTE DES RESPONSABLES DES DISCIPLINES PHARMACEUTIQUES

Mme Cécile BARBOT	Chimie Générale et minérale
Mr Thierry BESSON	Chimie thérapeutique
Mr Roland CAPRON	Biophysique
Mr Jean CHASTANG	Mathématiques
Mme Marie-Catherine CONCE-CHEMTOB	Législation et économie de la santé
Mme Elisabeth CHOSSON	Botanique
Mr Jean-Jacques BONNET	Pharmacodynamie
Mme Isabelle DUBUS	Biochimie
Mr Loïc FAVENNEC	Parasitologie
Mr Michel GUERBET	Toxicologie
Mr Olivier LAFONT	Chimie organique
Mme Isabelle LEROUX-NICOLLET	Physiologie
Mme Martine PESTEL-CARON	Microbiologie
Mme Elisabeth SEGUIN	Pharmacognosie
Mr Mohamed SKIBA	Pharmacie galénique
Mr Rémi VARIN	Pharmacie clinique
Mr Philippe VERITE	Chimie analytique

III - MEDECINE GENERALE

PROFESSEUR

Mr Jean-Loup HERMIL UFR Médecine générale

PROFESSEURS ASSOCIES A MI-TEMPS

Mr Pierre FAINCILBER UFR Médecine générale

Mr Alain MERCIER UFR Médecine générale

Mr Philippe NGUYEN THANH UFR Médecine générale

MAITRE DE CONFERENCES ASSOCIE A MI-TEMPS

Mr Emmanuel LEFEBVRE UFR Médecine générale

Mme Elisabeth MAUVIARD UFR Médecine générale

Mme Marie Thérèse THUEUX UFR Médecine générale

ENSEIGNANTS MONO-APPARTENANTS

PROFESSEURS

Mr Serguei FETISSOV Physiologie (ADEN)

Mme Su RUAN Génie Informatique

MAITRES DE CONFERENCES

Mr Sahil ADRIOUCH Biochimie et biologie moléculaire (Unité Inserm 905)

Mme Gaëlle BOUGEARD-DENOYELLE Biochimie et biologie moléculaire (UMR 1079)

Mme Carine CLEREN Neurosciences (Néovasc)

Mme Pascaline GAILDRAT Génétique moléculaire humaine (UMR 1079)

Mr Antoine OUVRARD-PASCAUD Physiologie (Unité Inserm 1076)

Mme Isabelle TOURNIER Biochimie (UMR 1079)

CHEF DES SERVICES ADMINISTRATIFS : Mme Véronique DELAFONTAINE

HCN - Hôpital Charles Nicolle

HB - Hôpital de BOIS GUILLAUME

CB - Centre Henri Becquerel

CHS - Centre Hospitalier Spécialisé du Rouvray

CRMPR - Centre Régional de Médecine Physique et de Réadaptation

Par délibération en date du 3 mars 1967, la faculté a arrêté que les opinions émises dans les dissertations qui lui seront présentées doivent être considérées comme propres à leurs auteurs et qu'elle n'entend leur donner aucune approbation ni improbation.

Serment d'Hippocrate

Au moment d'être admise à exercer la médecine, je promets et je jure d'être fidèle aux lois de l'honneur et de la probité.

Mon premier souci sera de rétablir, de préserver ou de promouvoir la santé dans tous ses éléments, physiques et mentaux, individuels et sociaux. Je respecterai toutes les personnes, leur autonomie et leur volonté, sans aucune discrimination selon leur état ou leurs convictions. J'interviendrai pour les protéger si elles sont affaiblies, vulnérables ou menacées dans leur intégrité ou leur dignité. Même sous la contrainte, je ne ferai pas usage de mes connaissances contre les lois de l'humanité. J'informerai les patients des décisions envisagées, de leurs raisons et de leurs conséquences. Je ne tromperai jamais leur confiance et n'exploiterai pas le pouvoir hérité des circonstances pour forcer les consciences. Je donnerai mes soins à l'indigent et à quiconque me les demandera. Je ne me laisserai pas influencer par la soif du gain ou la recherche de la gloire.

Admise dans l'intimité des personnes, je tairai les secrets qui me seront confiés. Reçue à l'intérieur des maisons, je respecterai les secrets des foyers et ma conduite ne servira pas à corrompre les mœurs. Je ferai tout pour soulager les souffrances. Je ne prolongerai pas abusivement les agonies. Je ne provoquerai jamais la mort délibérément.

Je préserverai l'indépendance nécessaire à l'accomplissement de ma mission. Je n'entreprendrai rien qui dépasse mes compétences. Je les entretiendrai et les perfectionnerai pour assurer au mieux les services qui me seront demandés.

J'apporterai mon aide à mes confrères ainsi qu'à leurs familles dans l'adversité. Que les hommes et mes confrères m'accordent leur estime si je suis fidèle à mes promesses ; que je sois déshonorée et méprisée si j'y manque.

Remerciements

Je tiens à remercier l'Association des amis de Pierre Deniker qui m'a remis le Prix Pierre Deniker 2013 pour le financement de ce travail de recherche.

Aux membres du Jury :

A Madame le Professeur Priscille GERARDIN.

Pour l'honneur que vous me faites d'avoir encadré et de présider cette thèse.
Merci de votre implication dans la formation des internes et des plus jeunes, de votre énergie et de votre dynamisme communicatifs qui chez moi à tendance à s'éparpiller, mais que j'essaye tant bien que mal à canaliser grâce à vos conseils.
Que ce travail soit l'occasion de vous exprimer chaleureusement ma gratitude pour la confiance et le soutien que vous m'avez accordés dès le début de mon internat.

A Monsieur le Professeur Christophe MARGUET.

Pour avoir accepté de juger cette thèse.
Pour la confiance que vous m'accordée en m'acceptant prochainement dans votre service, en liaison pédiatrique.
Soyez assuré de ma profonde reconnaissance.

A Monsieur le Professeur Pierre CZERNICHOW.

Pour avoir accepté de juger cette thèse.
Pour votre disponibilité et votre investissement dans l'enseignement. C'est vous qui avez inauguré mes cours de PCEM1 et je suis honorée que vous participiez à la clôture de ce cursus.
Soyez assuré de ma profonde reconnaissance.

A Monsieur le Docteur Marc-Antoine PODLIPSKI.

Pour l'honneur que tu me fais de participer à mon jury de thèse.
Je suis très fière d'avoir été ton interne au « 4^{ème} » et d'avoir pu bénéficier de ton enseignement, de ton enthousiasme et de tes remarquables entretiens psychiatriques avec les adolescents. Tu as confirmé mon attrait pour la pédopsychiatrie.

A Madame le Docteur Marie-Christine TONON.

Pour l'honneur que tu me fais de participer à mon jury de thèse.
Pour la gentillesse avec laquelle tu m'as accueillie dans ton laboratoire, ton éternelle bonne humeur et ta disponibilité. Tu m'as appris la rigueur scientifique et à ne pas me décourager face aux difficultés que réserve la recherche. Sans toi ce travail n'existerait pas.

Aux membres des services, médecins et personnels paramédicaux, qui m'ont accueilli pendant mon internat, en particulier :

Au Docteur Sadeq Haouzir, je suis fière d'avoir bénéficié de ton enseignement à Henri EY. J'admire ta rigueur clinique, ton empathie vis-à-vis des patients, ta volonté de toujours aller le plus loin possible pour les patients et de ne pas te contenter du minimum. Sois assuré de mon profond respect.

A l'équipe du « 4^{ème} » : au **Docteur Claire Gayet**, j'ai hâte de partager ton bureau !! ; Michel Plusquellec, j'adore écouter tes anecdotes ; Claire Rosay, grâce à toi le langage social est devenu compréhensible pour moi, Sylvie Luce, Annie, Sylvie Lebec et tous les autres.

Au Docteur Féthi Bretel, pour avoir été un chef compréhensif et soutenant pendant un semestre difficile pour moi.

Au **Docteur Christian Festa**, pour votre gentillesse et pour m'avoir acceptée en consultation de thérapie familiale.

A l'équipe de liaison de pédopsy : au **Docteur Vincent Belloncle**, pour ta bonne humeur et ta capacité à rester positif même devant les situations les plus difficiles. J'espère apprendre la patience avec les membres du réseau à ton contact. A Marilyne, Sylvie F, Patrick, Olivia et Marine. A Mélanie, super top secrétaire.

A l'équipe de l'IMM : au **Docteur Marie-Aude Piot**, merci de ta patience face à mon incompréhension du langage psychanalytique, au **Docteur Nathalie Godart** et au Docteur Isabelle Nicolas. A Guillaume, Marie et Marie, merci de m'avoir fait découvrir Chante France !! Et bien sûr à mon co-interne Nicolas, il faut vraiment que je récupère ta compile de zouk!

A l'équipe de l'UMAH : Céline, Samuel, Laurent, Annie, Marie, Sylvie, Myriam, c'est un vrai plaisir de travailler avec vous.

Mais aussi : aux Docteur Guillin, Docteur Ducreux, Docteur Chauvin, Docteur Lemoine, Docteur Bourgeois, Docteur Virginie Rousseau, Docteur Gonzales, Docteur Chalamet, l'équipe de la MDA site ville, et ceux que j'oublie, ne m'en voulez pas.

A mes Ami(e)s :

A **Alice et Julie**, mes copines de sous-colle. Merci de votre présence en toutes circonstances.

Alice, mon amie à la ville et en soirée, ma confidente, toujours disponible, toujours à l'écoute. Maintenant on est assez intime ☺ Ta capacité à t'impliquer à fond dans ce que tu fais aussi bien au travail que dans la vie m'impressionne. Je t'adore.

Julie, ton amitié m'est très précieuse. Sans toi je ne serais sans doute pas en médecine aujourd'hui. Ta mémoire phénoménale et ta culture générale m'éblouissent à chaque fois. Et en plus, tu as une merveilleuse pitchoune, Elsa. J'espère être digne de ton amitié en ces temps difficiles pour toi comme tu l'as été pour moi.

A **Arielle**, pour ton amitié indéfectible depuis 25 ans !! Tu as apporté un grain de folie dans mon comportement bien trop raisonnable (à l'époque !). Merci aussi à toi, **Dominique**. J'aimerais vous voir plus souvent.

A **Marie-Anne**, on ne doit pas être loin des 20 ans d'amitié aussi.

Aux **amis de l'externat** : Jen, Erwan, Cécile, Florian, Lolo (la PPM), Jub, Cha-Cha. Vincent, je te mets là aussi, tu as presque fait médecine par procuration. Merci de toujours répondre à mes questions les plus farfelues concernant les stats ou l'informatique. Par contre, une vérité va être rétablie ici, c'est moi qui ai gagné à Singstar !

A la **dream team du Havre** (élargie): Sophie, Laurent, Guillaume, Martin et Pierre-André. Ce fut un semestre inoubliable.

Spéciale dédicace à **Karine**, pour ton enthousiasme, ta spontanéité et ton invitation dans le sud qui a changé ma vie, et à **Adrien**, pour ton humour et tes amis formidables (surtout un).

A mes co-internes de promo : Claire G, Macarena, Cécile, Guillaume L, Miriam, Ludivine, JB, Léda

Aux internes de la promo du dessus qui nous ont si bien accueillis : Bojan, Florent, Claire R, Aurélie, Anne-Charlotte.

A ma promo d'adoption post-M2 : Xavier, merci d'avoir essayé de me tenir éveillé pendant les cours de M2 post-prandiaux, Paul, tu me préviens quand ton groupe se reforme que je vienne faire la groupie, Boris, Catherine et May, triste que vous repartiez sur Paris, tant qu'à faire vous ne voulez pas reprendre Vlad avec vous, il parle trop fort pour la province, Lisa, ravie d'avoir été ton binôme à l'UMAH même si ce fut court, plein de bonheur à ta petite famille.

A Pierre et Céline pour les heures passées à attendre les Enfoirés.

Aux 4 ans et demi d'**AFFEPTérapie** :

Jordan, merci pour ton amitié même si ça implique des traits de personnalité hystérique, j'assume. Merci pour ta capacité d'écoute et ton ouverture d'esprit.

Clara F, Ad, Débo et Ana pour nos formidables souvenirs EFPTiens

Aude et Marion, pour m'avoir recrutée et fait découvrir le monde associatif.

Et tous les autres : Aurélie, Ilan, Alice, Marine, Alex et Alex, Gabrièle, Clara M, Lucie, et Benjamin et Mircea les petits nouveaux.

A certains croisés pendant ces 10 années d'étude : Nora, Solène, Raph, Toinou, Tom, Brigitte et Erick, Marion, Agnès, Pepich et Xa, Alexandra, Elsa, Cécile et J-B, Fanny, Sevan, Berge, Azad, Alexandre, Nolwen, Alice J, Patricia J.

A ma Famille :

A mes parents, pour votre amour et votre soutien inconditionnel, pour les valeurs que vous m'avez transmises. Je suis fière d'être votre fille.

Papa, merci pour l'éducation que tu m'as apportée, mélange de générosité, d'ouverture d'esprit et d'autorité juste. Merci de toujours m'avoir redonnée confiance en moi dans les moments de découragement.

Maman, merci pour ta gentillesse, ta joie de vivre, ton absence de préjugé, ton altruisme. Tu es un exemple pour moi.

A mes sœurs, Nadia et Sourya. Nadia pour ta douceur et parce qu'on peut toujours compter sur toi. Merci Aloïs de prendre soin d'elle. Sourya, pour ta spontanéité, ton caractère de ouf et tes imitations à se tordre de rire.

A mes grands-parents, présents et absents, pour leur amour.

A mamie et papi du jardin, je ne vous oublie pas.

A ma famille d'adoption, **Odile et Pierre-Luc Billiez**, merci de m'accompagner depuis tant d'années. Tu peux vraiment m'appeler docteur maintenant Pierre-Luc.

A **Christine et Rémy Dayez**, merci de m'avoir admis au sein votre famille si chaleureusement.

Et à toi Antoine, mon homme.

Merci pour ton amour et ta bienveillance. Tu es mon havre de paix et de sérénité, mon meilleur anxiolytique. Merci de m'accepter avec mes passions bizarres (JJG, Kate et Will). Je suis prête à randonner avec toi à travers la Corse, courir le semi de Cancale, faire la Loire à vélo, arriver à l'heure pour prendre le train, bref faire un bon bout de chemin avec toi. Comme dirait l'autre : «On ira, on partira toi et moi, où ? je sais pas. Y a que les routes qui sont belles, peu importe où elles nous mènent. » Et en ta présence ce sera forcément beau. Avec tout mon amour.

Don't Worry, Be Happy

Bobby McFerrin

*Le meilleur moyen d'être en bonne santé c'est de manger ce que vous ne voulez pas manger,
c'est de boire ce que vous ne voulez pas boire et de faire ce que vous n'aimez pas faire.*

Mark Twain

Liste des abréviations

3V :	troisième ventricule
α -MSH :	<i>α-melanocyte-stimulating hormone</i>
AC :	anticorps
AG :	antigène
AgRP :	<i>agouti-related protein</i>
AM :	anorexie mentale
BDI :	<i>Beck depression inventory</i>
BHE :	barrière hématoencéphalique
BZ :	benzodiazépine
CART :	<i>cocain- and amphetamine-regulated transcript</i>
CBR :	récepteur des BZ de type central
CHU :	centre hospitalier universitaire
CIC :	centre d'investigation clinique
CIM-10 :	classification internationale des maladies, 10ème version
CPP :	comité de protection des personnes
CRH :	<i>corticotropin-releasing hormone</i>
DBI :	<i>diazepam-binding inhibitor</i>
DSM-III-TR :	<i>diagnostic and statistical manual of mental disorders, 3th edition, text revision</i>
DSM-IV-TR :	<i>diagnostic and statistical manual of mental disorders, 4th edition, text revision</i>
DSM-V :	<i>diagnostic and statistical manual of mental disorders, 5th edition</i>
EAT :	<i>eating attitudes test</i>
EZ :	endozépine
GABA :	acide γ -aminobutyrique
HAD :	<i>hospital anxiety and depression scale</i>
HAS :	Haute Autorité de Santé
HL :	hypothalamus latéral
HVM :	hypothalamus ventromédian
icv :	intracérébroventriculaire
IMC :	indice de masse corporelle
LCR :	liquide céphalo-rachidien
MC1/4/5-R :	récepteur des mélanocortines de type 1/4/5

MCH :	<i>melanin-concentrating hormone</i>
NA :	noyau arqué
ND :	non détectable
NPV :	noyau paraventriculaire
NPY :	neuropeptide Y
NS :	non significatif
ODN:	octadécaneuropeptide, DBI ₃₃₋₅₀
ODNi :	immunoréactivité de type ODN
PHRC :	programme hospitalier de recherche clinique
PLC :	phospholipase C
POMC :	proopiomélanocortine
PYY 3-36 :	peptide YY 3-36
R-GABA _A :	récepteur de l'acide γ -aminobutyrique de type A
RIA :	dosage radioimmunologique
SEM :	<i>standard error of the mean</i>
SNC :	système nerveux central
TCA :	trouble du comportement alimentaire
TFA :	acide trifluoroacétique
TRH :	<i>thyrotropin-releasing hormone</i>
TSPO :	<i>translocator protein</i>
TTN :	triakontatétraneuropeptide, DBI ₁₇₋₅₀

Sommaire

SERMENT D'HIPPOCRATE	11
REMERCIEMENTS.....	12
LISTE DES ABRÉVIATIONS	18
SOMMAIRE	20
INTRODUCTION.....	23
L'ANOREXIE MENTALE.....	25
A) HISTORIQUE	25
1) DU VÈME AU XVIIIÈME SIÈCLE : DU CHAMP RELIGIEUX AUX CAUSES SURNATURELLES	25
2) DE 1689 À NOS JOURS : LE CHAMP MÉDICAL ET LE CONCEPT D'ANOREXIE MENTALE.....	25
B) SÉMIOLOGIE, DIAGNOSTIC ET CLASSIFICATION.....	28
1) PRÉSENTATION CLINIQUE	28
2) CRITÈRES DIAGNOSTICS ET CLASSIFICATIONS.....	34
3) FORMES CLINIQUES	36
C) DONNÉES ÉPIDÉMIOLOGIQUES	37
1) PRÉVALENCE	37
2) INCIDENCE.....	38
D) ETIOPATHOGÉNIE	39
1) APPROCHE NEUROBIOLOGIQUE ET GÉNÉTIQUE	40
2) APPROCHE PSYCHANALYTIQUE	41
3) APPROCHE COGNITIVO-COMPORTEMENTALE	42
4) APPROCHE SYSTÉMIQUE	43
5) LES FACTEURS SOCIO-CULTURELS	43
E) DEVENIR ET PRONOSTIC.....	44
1) ÉVOLUTION À COURT TERME	44
2) ÉVOLUTION À LONG TERME	45
3) MORTALITÉ.....	46
F) THÉRAPEUTIQUE	46
1) PRINCIPES GÉNÉRAUX	46
2) L'HOSPITALISATION	47
LA RÉGULATION CENTRALE DE LA PRISE ALIMENTAIRE.....	51
A) STRUCTURES HYPOTHALAMIQUES ET RÉGULATION DE LA PRISE ALIMENTAIRE.....	51

1)	LE NOYAU ARQUÉ	51
2)	LE NOYAU PARAVENTRICULAIRE	52
3)	L'HYPOTHALAMUS LATÉRAL	53
B)	SIGNAUX DE RÉGULATION PÉRIPHÉRIQUE.....	53
1)	L'INSULINE.....	54
2)	LA LEPTINE	54
3)	LE PYY 3-36	54
4)	LA GHRÉLINE	54
5)	LE GLUCOSE	54
C)	FACTEURS MODULATEURS SOCIOCULTURELS, PSYCHOAFFECTIFS ET COGNITIFS.....	55
1)	LES FACTEURS SOCIOCULTURELS ET FAMILIAUX.....	55
2)	LES FACTEURS PSYCHOAFFECTIFS.....	55
3)	LE CONTRÔLE COGNITIF DE LA PRISE ALIMENTAIRE.....	56
	L'ENDOZÉPINE ODN	58
A)	GÉNÉRALITÉS	58
1)	STRUCTURE	58
2)	LOCALISATION	59
B)	RÉCEPTEURS.....	59
C)	ACTIVITÉS BIOLOGIQUES	59
1)	AU NIVEAU IMMUNITAIRE	59
2)	AU NIVEAU HORMONAL.....	60
3)	AU NIVEAU DE LA PROLIFÉRATION CELLULAIRE	60
4)	AU NIVEAU DU COMPORTEMENT.....	60
5)	AU NIVEAU ALIMENTAIRE	60
	ETUDE CLINIQUE	62
A)	OBJECTIFS	62
B)	MATÉRIELS ET MÉTHODES.....	62
1)	TYPE D'ÉTUDE	62
2)	CRITÈRES D'INCLUSION ET D'EXCLUSION.....	63
3)	RECUEIL DE DONNÉES	63
4)	CRITÈRES DE JUGEMENT	64
5)	DOSAGE RADIOIMMUNOLOGIQUE DE L'ODN.....	64
6)	ANALYSES STATISTIQUES.....	66

C) RÉSULTATS	67
D) DISCUSSION	71
E) CONCLUSION ET PERSPECTIVES	74
BIBLIOGRAPHIE	76
ANNEXES	87
RESUME	92

Introduction

L'anorexie mentale ou *anorexia nervosa* (AM) est un trouble du comportement alimentaire (TCA) affectant principalement les jeunes femmes. Le point central de ce trouble est un poids anormalement bas faisant suite à une restriction calorique volontaire extrême. Malgré l'ancienneté des descriptions, cette maladie est encore mal connue du grand public et des médecins. Elle ne se résume pas à un simple phénomène de société mais bien à une pathologie psychiatrique à part entière. Autrefois considérée comme rare, l'AM est devenue un important problème de santé publique dans les pays occidentaux. En effet il s'agit d'une pathologie grave dont le pronostic vital est engagé du fait des complications somatiques et des comorbidités psychiatriques associées. Les taux de mortalité les plus souvent relatés dans la littérature internationale en population clinique se situent entre 4% et 10%, voire 20% après 20 ans de suivi. Cette mortalité est d'autant plus dramatique qu'elle concerne souvent des sujets jeunes : elle est douze fois supérieure à celle observée dans la population générale du même âge. En dehors de la mortalité, d'autres complications à long terme, somatiques (troubles de la fertilité, ostéoporose précoce) ou psychiques (dépression, suicide) en font aussi un enjeu de santé publique justifiant la précocité et l'optimisation des soins.

Cette pathologie se situe au croisement de la psychologie individuelle, des interactions familiales, du corps biologique et de la société en général. L'étiopathogénie de ce trouble, encore assez obscure, est sans doute multifactorielle incluant des facteurs génétiques et psychologiques individuels, mais aussi des facteurs environnementaux familiaux et socio-culturels. Les facteurs constitutionnels sont les moins bien connus.

Or, il est maintenant bien établi que certains neuropeptides jouent un rôle clé dans le contrôle de la prise alimentaire. En particulier, les neurones du noyau arqué de l'hypothalamus qui expriment le neuropeptide Y (NPY), et ceux qui synthétisent la proopiomélanocortine (POMC), précurseur de l'*α-melanocyte-stimulating hormone* (α -MSH), exercent des effets opposés dans ce contrôle. L'activité des neurones à NPY et ceux à POMC est régulée par différents signaux d'origine périphérique, notamment l'insuline, la leptine, le glucose, la ghréline et le peptide YY 3-36 qui « renseignent » ces neurones sur l'état nutritionnel de l'organisme.

Le laboratoire Inserm U982 localisé à l'Université de Rouen s'intéresse à un peptide impliqué dans le contrôle de la prise alimentaire, l'octadécaneuropeptide (ODN). L'ODN est issu de la maturation du *diazepam-binding inhibitor* (DBI), un polypeptide initialement considéré

Introduction

comme le ligand endogène des récepteurs des benzodiazépines (BZ). Depuis ces premiers travaux, les chercheurs de l'U982 ont montré que l'ODN est également le ligand naturel d'un récepteur métabotropique. L'ODN qui est exclusivement produit par les cellules gliales dans le système nerveux central (SNC), agit comme un puissant facteur anorexigène chez les rongeurs et les noyaux hypothalamiques impliqués dans le contrôle de la prise alimentaire sont particulièrement riches en ce peptide. Sous l'effet d'un jeûne de 18 h, l'expression du gène codant le DBI est fortement réduite au niveau de l'hypothalamus chez l'animal. Injecté par voie intracérébroventriculaire (icv), l'ODN stimule l'expression du gène de la POMC et inhibe celle du NPY. Les travaux menés dans l'unité 982 suggèrent donc que les cellules astrogliales, via la production d'ODN, constituent un relais important entre les signaux périphériques, qui renseignent le cerveau sur le statut énergétique, et les neurones effecteurs du contrôle de la prise alimentaire. Tous ces travaux justifient une évaluation du rôle de l'ODN dans l'anorexie mentale chez l'humain.

Dans une première partie, nous effectuerons une mise au point sur la pathologie anorexique.

Dans une deuxième partie, nous rappellerons brièvement quelques éléments physiologiques de la régulation centrale de la prise alimentaire

Dans la troisième partie nous présenterons les endozépines dont fait partie le neuropeptide ODN.

Enfin dans la quatrième partie, nous exposerons notre étude quantitative visant à établir un lien potentiel entre l'ODN et la pathologie anorexique chez les adolescents.

L'anorexie mentale

A) Historique

L'anorexie mentale est réellement identifiée comme une identité clinique au XIX^{ème} siècle. Cependant, en se basant sur la littérature théologique, des auteurs ont montré qu'il existe des descriptions depuis le Moyen-âge de refus alimentaire auxquelles la médecine s'intéresse peu à l'époque.

1) Du V^{ème} au XVIII^{ème} siècle : du champ religieux aux causes surnaturelles

Les descriptions d'alors sont le plus souvent écrites par des moines. En 895, le moine Wolfhard raconte l'histoire de Friderada von Treuchtlingen, une jeune bavaroise qui cessa de s'alimenter à la suite d'une succession d'événements : « A partir de là, Friderada ne se nourrit plus que de produits laitiers et adopte la désagréable habitude de vomir après chaque repas. ». La jeune fille finira par mourir dans un état de maigreur extrême et devenir sainte de Walburgis [1]. Entre le XIII^{ème} et le XVI^{ème} siècle, on désigne sous le terme d'« anorexie sainte » les conduites ascétiques de jeunes femmes qui pour la plupart furent canonisées. Elles sont réputées pour ne rien manger sauf l'hostie [2]. L'un des cas les plus connus est celui de Catherine de Sienne. Dès son plus jeune âge, en parallèle d'une préoccupation religieuse forte, elle s'imposera des restrictions alimentaires de plus en plus importantes. Elle va radicaliser son abstinence au point d'en mourir : « A partir de 16 ans et jusqu'à sa mort, elle ne mange plus que du pain et des herbes crues, ne boit plus que de l'eau et perd rapidement la moitié de son poids » [3].

A partir du XVI^{ème} siècle, les causes surnaturelles deviennent la première explication des cas de refus alimentaires observés. On parle alors d'« anorexia mirabilis » (perte miraculeuse d'appétit). La question étant la possibilité de vivre sans s'alimenter. Ainsi la majorité des cas de jeûne étudiés le sont dans l'optique de savoir si l'on peut jeûner indéfiniment [4].

2) De 1689 à nos jours : le champ médical et le concept d'anorexie mentale

La définition moderne de l'AM découle d'un processus d'historisation ayant vu le jour au XIV^{ème} siècle, mais n'est devenu un « trouble » qu'à partir du XVIII^{ème} siècle. On attribue la première description clinique de l'AM à Richard Morton en 1689 [5] dans son « Traité des consommptions ». Il donne une origine nerveuse et décrit sous le terme de « consommation nerveuse » (ou « phtisie nerveuse ») une perte de poids, d'appétit, une aménorrhée et une

L'anorexie mentale

hyperactivité chez une jeune femme de 22 ans, Miss Duke. A noter que Morton distingue clairement dans ses écrits, la perte de poids de la « consommation nerveuse » de celle qui accompagne d'autres « affections nerveuses » comme la « mélancolie, ou une affection hypocondriaque ou hystérique ». On peut supposer qu'il faisait déjà la distinction entre anorexie mentale primaire et secondaire.

Ce n'est qu'au milieu du XIX^{ème} siècle, dans un souci classificatoire que naît le concept d'anorexie nerveuse (*nervosa*). De façon quasi simultanée (1873), Lasègue [6] en France et Gull [7] en Angleterre décrivent cliniquement des cas de restriction alimentaire évoquant l'anorexie mentale. Gull suppose en premier lieu une cause organique de l'ordre d'un trouble du tractus digestif, Lasègue est lui partisan d'une hypothèse « psychogénétique ». Les 2 auteurs se réfèrent à l'hystérie, alors à la mode, et dénomment le syndrome « Anorexie hystérique » pour Lasègue et « *Apepsia hysterica* » pour Gull. Dans un second temps, Gull opte pour le terme d'« *anorexia nervosa* », en l'absence de déficience en pepsine gastrique. L'expression même d'anorexie mentale est de Huchard (1883) et est toujours usitée en France. Celle d'*anorexia nervosa* sera préférée par les auteurs anglo-saxons. A cette époque, on insiste déjà sur l'importance de l'entourage dans le traitement et sur la potentielle nocivité de la présence de la famille. A la suite de ces observations, Charcot (1885) est à l'initiative de l'isolement dans un but thérapeutique. Gilles de la Tourette (1908) tente de séparer l'anorexie mentale primaire de l'anorexie mentale secondaire. Il insiste sur l'origine psychique de la première et sur le fait que ses patientes ne souffrent pas d'un manque d'appétit, mais refusent la nourriture et présentent un trouble de la perception du corps [4].

Après la mode de l'hystérie, s'ensuit une période somatique avec la découverte par Simmonds en 1914 de la cachexie hypophysaire. Les endocrinologues considèrent alors l'AM comme une forme de panhypopituitarisme nécessitant un traitement endocrinien, le comportement alimentaire restrictif passant dès lors au second plan du tableau clinique. Ces conceptions relèvent de la considération erronée des troubles endocriniens comme cause du symptôme, alors qu'ils sont la conséquence de la dénutrition. La description par Sheehan de la nécrose ante-hypophysaire du post-partum mettra fin à cette équivoque. Les hypothèses successives d'une origine endocrinienne ou neurologique, avec d'importants travaux d'explorations biologiques et anatomopathologiques, seront mises à mal devant l'évidence de l'inefficacité des traitements hormonaux, alors que l'isolement ou la séparation d'avec la famille est source de succès thérapeutique [4].

Après cette ère organiciste, on observe le retour en force de la conception psychologique. Elle va cependant être marquée par les diversités des approches psychothérapeutiques qui vont se

L'anorexie mentale

développer et dont chacune va essayer de rendre compte de l'affection : phénoménologie, psychanalyse avec Freud et après lui, de l'hystérie à la dépression et aux états-limites, approche comportementale, puis cognitivo-comportementale, théories systémiques familiales. Ce retour aux conceptions psychologique peut être divisé en deux périodes [8]. La 1^{ère} période, avant 1960, est marquée par des études psychopathologiques inspirées du modèle psychanalytique de la névrose. Les recherches mettent l'accent sur la composante « orale » du trouble et des significations symboliques. L'idée que l'AM exprime un refus de la sexualité domine la pensée clinique. En parallèle, un autre courant de pensée s'intéresse à la personnalité des malades et aux relations interpersonnelles. Boutonnier et Lebovici (1948) insistent sur l'importance du rôle de la mère dans la genèse de l'AM.

La 2^{ème} période, de 1960 à nos jours voit la multiplication de travaux portant sur une précision des critères diagnostics et le caractère multifactoriel que revêt l'AM. Le symposium de Göttingen (1965) sous la direction de Meyer et Feldman va marquer un moment décisif. Les principales conclusions sont : « L'anorexie mentale essentielle exprime une incapacité d'assurer le rôle sexuel génital et d'intégrer les transformations de la puberté. Le conflit principal se situe au niveau du corps et non au niveau de la fonction alimentaire ; la structure de l'anorexie mentale est différente de celle d'une névrose classique. » [9][10]. Hilde Bruch [5] va étudier cette nouvelle approche et développer l'idée que la perception du corps serait fortement altérée chez les patientes anorexiques aboutissant à une perte du sens de l'identité personnelle.

Actuellement le courant de pensée psychanalytique défend la thèse que l'anorexie mentale s'apparente à une conduite toxicomaniaque ou une conduite de dépendance [11][12][13].

Ce bref historique, loin d'être exhaustif, permet de mettre en avant la complexité de la pathologie anorexique à relier à une conception polyfactorielle des troubles des conduites alimentaires.

Historique : points essentiels

L'anorexie mentale n'est pas un phénomène de société récent. Des descriptions de refus alimentaire existent depuis l'Antiquité dans la littérature théologique.

Richard Morton a fait la première description clinique en 1689, elle devient alors une entité clinique sous le terme de « phtisie nerveuse ».

De façon quasi simultanée (1873), Lasègue en France décrit « l'anorexie hystérique » qui deviendra l'anorexie mentale de Huchard en 1883, tandis que Gull en Angleterre opte pour le terme *d'anorexia nervosa*.

Au XXème siècle, après une ère organiciste, le retour à la conception psychologique est marqué par la diversité des approches psychothérapeutiques.

B) Sémiologie, Diagnostic et Classification

Le tableau clinique classique de la conduite anorexique est remarquable par sa constance au travers des époques et des pays [8]. Il s'agit d'une jeune fille adolescente entre 12 et 20 ans qui présente la triade symptomatique : amaigrissement-anorexie-aménorrhée. A cette triade va s'ajouter une quantité variable en fréquence et en intensité d'autres symptômes.

1) Présentation clinique

[14][15][16]

La conduite anorexique

L'anorexie, étymologiquement fait référence à la disparition de l'appétit. En réalité, il s'agit davantage d'un refus actif, qualitatif et quantitatif de s'alimenter. Elle est au début « justifiée » par un régime du fait d'une perception subjective de surpoids, de difficultés digestives ou de gastralgies. Ce n'est que dans un second temps tardif que s'installe parfois une véritable anorexie, avec perte de l'appétit. Contrairement à ce qui est longtemps allégué par l'intéressée, cette restriction alimentaire représente une lutte intense contre la faim. Mais la persistance de cette sensation de faim n'est reconnue qu'ultérieurement et avec honte, parfois seulement dans le cadre d'une relation psychothérapeutique.

Un ensemble de comportements et rituels évocateurs s'associent à ces conduites de restrictions afin de contenir l'anxiété liée à la prise alimentaire. Ainsi, l'entourage des patients décrit un intérêt exagéré pour tout ce qui a trait à la nourriture. La façon de manger est en elle-même évocatrice : tri des aliments en fonction de critères personnels, grignotage par portions

L'anorexie mentale

infimes, mâchonnement interminable. Il faut être particulièrement attentif à certains comportements :

- la potomanie, qui peut conduire jusqu'à l'ingestion d'une dizaine de litres par jour et menace directement et gravement l'équilibre hydroélectrolytique.
- le mérycisme, souvent difficile à mettre en évidence et qui est plus fréquent en cas de dénutrition chronique.
- la stratégie de contrôle du poids s'exerçant également via des conduites de purge telles que les vomissements provoqués, la prise de laxatifs et de diurétiques.

L'échec de ce contrôle, sentiment constant dans le vécu intime de l'anorexique, peut se traduire dans les faits par des accès boulimiques. Le risque est d'autant plus élevé que la restriction alimentaire est drastique.

L'amaigrissement

Il est la conséquence de l'anorexie. Il correspond à une perte de poids importante ou à une absence de prise de poids pendant la croissance. Il dépasse souvent 15 à 20 % du poids initial et peut aller jusqu'à 50% du poids initial dans les formes cachectiques. Un ensemble de signes cliniques et paracliniques accompagnent cet amaigrissement : corps efflanqué, fonte des réserves graisseuses superficielles et profondes avec disparition des formes féminines, joues creuses, yeux enfoncés dans les orbites, fonte musculaire donnant aux membres un aspect décharné en « baguettes de tambour », parfois œdèmes de carence, cheveux secs et ternes, ongles striés et cassants. Les troubles circulatoires sont constants : pâleur, rougeur et cyanose des extrémités qui sont froides et moites, tension artérielle basse, pouls ralenti. L'hypertrichose est fréquente avec apparition du lanugo.

En regard de cet amaigrissement, la méconnaissance de leur maigreur par les malades est, à des degrés divers, constante. Elle reflète l'importance du trouble de la perception de l'image de leur corps par ces patientes. Il peut y avoir une prédominance du désir de minceur ou de la peur de grossir, et celle-ci peut s'appuyer sur des fixations de type dysmorphophobique centrées sur des parties du corps ou du visage, ou être constituée d'une crainte de grossir diffuse. Ce trouble de l'image du corps augmente paradoxalement avec l'amaigrissement. Ainsi, la reprise de poids réduit l'intensité de ces distorsions cognitives, même si celles-ci persistent souvent au-delà de l'arrêt des conduites restrictives.

L'anorexie mentale

L'aménorrhée

Elle est définie par un arrêt de trois mois des cycles menstruels antérieurement réguliers ou un arrêt de six mois quand les cycles étaient irréguliers. Elle est primaire quand la jeune fille n'a jamais été réglée ou secondaire, cas le plus fréquent. Elle peut précéder le début de l'anorexie, le plus souvent en être concomitante, ou suivre son installation de quelques mois. La prise d'oestrogénostatifs à visée contraceptive par de nombreuses patientes peut modifier ce symptôme.

La dénutrition n'est pas seule à expliquer l'apparition de l'aménorrhée. Sa survenue semble liée à un phénomène psycho-dépendant agissant au niveau central sur l'axe cortico-hypothalamo-hypophysaire, en effet elle précède l'amaigrissement dans 30% des cas ou persiste durablement malgré la normalisation pondérale.

Pendant la maladie, à sa phase d'état, les patientes sont souvent indifférentes face à leur aménorrhée et expriment parfois une satisfaction à ne pas avoir de menstruations, signe majeur d'une féminité qu'elles se refusent.

Elle est habituellement un des derniers symptômes à disparaître.

L'hyperactivité physique

Les besoins méconnus du corps, les privations contrôlées, l'excitation, les troubles émotionnels engendrés par le manque de nourriture sous-tendent l'hyperactivité physique. Les patientes refusent de reconnaître la fatigue et le besoin de sommeil. Cette activité sert aussi à perdre des calories et à réguler le poids. Elle est souvent automatique, sans plaisir mais douloureuse et solitaire (longues marches à pied, jogging, pompes...).

L'hyperinvestissement scolaire

Il est réalisé dans un objectif de performance. Les résultats sont souvent bons voire brillants. La fatigue liée à la dénutrition, l'envahissement psychique par les pensées alimentaires vont néanmoins les faire chuter. Cet hyperinvestissement intellectuel renforce un isolement social.

Troubles de la sexualité

Le peu d'intérêt pour la sexualité, refoulée, désinvestie ou crainte est généralement décrit. Si une activité sexuelle existe, elle semble se faire sans plaisir, machinalement et s'inscrit dans les comportements de maîtrise ou de conformisme social, très loin de tout engagement affectif. Par la suite, si une émergence de désir sexuel est possible, ce domaine reste

L'anorexie mentale

probablement le plus conflictuel et le plus profondément insatisfaisant. En revanche, dans la dimension de maîtrise, les comportements de séduction ne sont pas rares.

Cette aversion pour toute forme sensorielle de plaisir peut s'accompagner par ailleurs d'un surinvestissement du regard et du couple de pulsions partielles : voyeurisme/exhibitionnisme, comme en témoignent les sites Internet « pro-ana » ou les photos retouchées de jeunes filles anorexiques poussant à l'extrême la logique du « culte de la minceur » érigée comme modèle d'hypernormalité.

Vie relationnelle

La dépendance apparaît surtout au niveau relationnel, de façon paradoxale entre une revendication affective déniée (peur des séparations, autonomie apparente) et un sentiment d'être sous l'emprise de l'autre. Pour s'assurer un illusoire contrôle de sa sphère affective, l'adolescent se replie (isolement social).

Manque de confiance en soi et sentiment d'inefficacité

Ce sentiment décrit par H.Bruch [5], envahit toutes les pensées et les activités. Les patientes se rendent compte qu'elles n'agissent qu'en réaction aux exigences venant des autres et pas en fonction de leur propre désir. La peur de décevoir est toujours là. Ce sentiment est en opposition avec la description de leur développement habituellement précoce.

Recommandations de la Haute Autorité de Santé (HAS) [17]

En juin 2010, la HAS a publié des recommandations de bonne pratique concernant la prise en charge de l'anorexie mentale. Ces recommandations ont été élaborées en collaboration avec l'Association française pour le développement des approches spécialisées des troubles du comportement alimentaire (AFDAS-TCA) avec pour objectifs « d'aider au repérage précoce de l'AM, d'améliorer l'accompagnement du patient et de son entourage, d'améliorer la prise en charge et l'orientation initiale des patients et d'améliorer la prise en charge hospitalière lorsqu'elle est nécessaire et la prise en charge post-hospitalière » [17]. Ainsi, la HAS propose une liste de signes évocateurs d'AM (**Tab. 1**).

L'anorexie mentale

Chez l'enfant (en l'absence de critères spécifiques et dès l'âge de 8 ans)	<ul style="list-style-type: none"> • Ralentissement de la croissance staturale • Changement de couloir, vers le bas, lors du suivi de la courbe de corpulence (courbe de l'indice de masse corporelle) • Nausées ou douleurs abdominales répétées
Chez l'adolescent (outre les changements de couloir sur la courbe de croissance staturale ou la courbe de corpulence)	<ul style="list-style-type: none"> • Adolescent amené par ses parents pour un problème de poids, d'alimentation ou d'anorexie • Adolescent ayant un retard pubertaire • Adolescente ayant une aménorrhée (primaire ou secondaire) ou des cycles irréguliers (spanioménorrhée) plus de 2 ans après ses premières règles • Hyperactivité physique • Hyperinvestissement intellectuel
Chez l'adulte	<ul style="list-style-type: none"> • Perte de poids > 15 % • IMC < 18,5 kg/m² • Refus de prendre du poids malgré un IMC faible • Femme ayant une aménorrhée secondaire • Homme ayant une baisse marquée de la libido et de l'érection • Hyperactivité physique • Hyperinvestissement intellectuel • Infertilité

Tableau 1 : Signes évocateurs d'une anorexie mentale d'après la HAS

Examen clinique et paraclinique

Une fois le diagnostic suspecté ou posé, il convient de réaliser une évaluation globale, somatique, nutritionnelle et psychique, afin d'apprécier le retentissement et la gravité de la situation. Cette évaluation passe par un examen clinique (**Tab. 2**) et paraclinique (**Tab. 3**).

L'anorexie mentale

Évaluation clinique	
Données de l'entretien	<ul style="list-style-type: none"> • Histoire pondérale : pourcentage de perte de poids, cinétique et durée de la perte de poids (IMC minimal, IMC maximal et poids de stabilisation) • Conduites de restriction alimentaire : début des restrictions, type de restrictions (quantitatives, qualitatives) • Conduites purgatives associées : boulimie/vomissements, surconsommation de laxatifs, de diurétiques ou autres médicaments, hypertrophie des parotides et callosités ou irritation des doigts liées aux vomissements, évaluation de l'état bucco-dentaire • Potomanie (quantification du nombre de litres de boissons par jour) • Activité physique (recherche d'une hyperactivité) • Conduites addictives : alcool, tabac, autres substances, (notamment médicaments psychotropes) • Pathologies associées connues : diabète, pathologies thyroïdiennes ou digestives • Examen psychiatrique : antécédents psychiatriques et éléments actuels (dépression, anxiété, trouble obsessionnel compulsif, suicidalité, automutilation et rarement symptômes psychotiques), antécédents d'abus sexuels, traitements psychotropes • Évaluation du fonctionnement familial, notamment concernant l'alimentation, pouvant contribuer à la pérennisation des troubles • Évaluation sociale (avec le concours d'une assistante sociale) : hyperinvestissement scolaire ou professionnel, désinvestissement des relations amicales ou sociales, pouvant nécessiter une prise en charge spécifique (allègement de l'emploi du temps scolaire, arrêt de travail, soins en groupe, etc.)
Évaluation de l'état nutritionnel et de ses conséquences	<ul style="list-style-type: none"> • Poids, taille, IMC, percentile d'IMC pour l'âge et courbe de croissance pour les enfants et adolescents • Évaluation du stade pubertaire de Tanner chez l'adolescent (recherche d'un retard pubertaire) • Température corporelle • Examen cardio-vasculaire complet à la recherche de signes d'insuffisance cardiaque et/ou de troubles du rythme incluant la mesure du pouls, de la tension, et recherche d'hypotension orthostatique • État cutané et des phanères (dont automutilations), œdèmes, acrosyndrome • Degré d'hydratation • Examen neurologique et musculaire : ralentissement psychomoteur, fonte musculaire, hypotonie axiale, asthénie majeure avec difficulté d'accomplissement des mouvements habituels • Examen digestif : glandes salivaires, tractus œsogastrique, transit notamment • Évaluation des ingestats (par un diététicien expérimenté)

Tableau 2 : Evaluation clinique recommandée par la HAS

L'anorexie mentale

Évaluation paraclinique (une fois le diagnostic établi)	
Bilan biologique	<ul style="list-style-type: none">• Hémogramme• Ionogramme sanguin• Calcémie, phosphorémie, 25OH-D3• Évaluation de la fonction rénale (urée, créatinine, clairance de la créatinine)• Évaluation de la fonction hépatique (ALAT, ASAT, PAL et TP)• Albumine, préalbumine• CRP• Il n'est pas recommandé de faire un dosage de TSH sauf en cas de doute diagnostique persistant en faveur d'une hyperthyroïdie
Examens complémentaires	<ul style="list-style-type: none">• Électrocardiogramme : recherche d'un QT long (risque de torsade de pointe), d'une tachycardie supraventriculaire ou ventriculaire, de pauses sinusales, d'une bradycardie jonctionnelle, d'une onde T négative au-delà de V3 et d'une modification du segment ST• Ostéodensitométrie osseuse (après 6 mois d'aménorrhée, puis tous les 2 ans en cas d'anomalies ou d'aménorrhée persistante)

Tableau 3 : Evaluation paraclinique recommandée par la HAS

2) Critères diagnostics et classifications

Le diagnostic d'anorexie mentale est avant tout un diagnostic clinique. Cependant la réalisation d'études épidémiologiques dans le domaine de la santé mentale a nécessité l'établissement de critères diagnostiques codifiés et reconnus par les professionnels pour permettre des comparaisons entre les différents résultats. Il existe deux classifications internationales utilisées dans la recherche et la pratique clinique : la Classification Internationale des Maladies dans sa dixième version (CIM-10) [18] et la classification psychiatrique officielle nord-américaine, *Diagnostic and Statistical Manual of Mental Disorders* (DSM)[19]. Cette dernière est la plus utilisée actuellement et la 5^{ème} édition est parue en 2013 en version anglaise. De même, une 11^{ème} version de la CIM est en cours d'élaboration. Dans notre étude, nous présentons la 4^{ème} édition, texte révisé (DSM-IV-TR). Les diagnostics présentés dans la CIM-10 et le DSM-IV-TR présentent des ressemblances, mais ne se recourent pas intégralement.

Critères du DSM-IV-TR de l'anorexie mentale [19]

Le diagnostic repose sur la présence de plusieurs éléments (**Tab. 4**).

L'anorexie mentale

A.	Refus de maintenir le poids corporel au niveau ou au-dessus d'un poids minimum normal pour l'âge et pour la taille (p. ex., perte de poids conduisant au maintien du poids à moins de 85 % du poids attendu, ou incapacité à prendre du poids pendant la période de croissance conduisant à un poids inférieur à 85 % du poids attendu).
B.	Peur intense de prendre du poids ou de devenir gros, alors que le poids est inférieur à la normale.
C.	Altération de la perception du poids ou de la forme de son propre corps, influence excessive du poids ou de la forme corporelle sur l'estime de soi, ou déni de la gravité de la maigreur.
D.	Chez les femmes post-pubères, aménorrhée c.-à-d. absence d'au moins trois cycles menstruels consécutifs (une femme est considérée comme aménorrhéique si les règles ne surviennent qu'après administration d'hormones, par exemple œstrogènes).
Type restrictif (<i>restricting type</i>) : pendant l'épisode actuel d'anorexie mentale, le sujet n'a pas, de manière régulière, présenté de crises de boulimie ni recouru aux vomissements provoqués ou à la prise de purgatifs (c.-à-d. laxatifs, diurétiques, lavements).	
Type avec crises de boulimie/vomissements ou prise de purgatifs (<i>binge-eating/purging type</i>) : pendant l'épisode actuel d'anorexie mentale, le sujet a, de manière régulière, présenté des crises de boulimie et/ou recouru aux vomissements provoqués ou à la prise de purgatifs (c.-à-d. laxatifs, diurétiques, lavements).	

Tableau 4 : Critères diagnostiques de l'anorexie mentale selon le DSM-IV-TR

Le DSM-IV-TR distingue deux formes principales : le type restrictif pur et le type compensatoire.

En Mai 2013, le nouveau DSM, dans sa 5^{ème} édition est paru aux Etats-Unis. Sa traduction française officielle est encore en cours, mais déjà nous savons que des critères ont été modifiés. Le DSM-V ne comprend plus la limite de 85% du poids attendu, car elle excluait les personnes obèses ou en surpoids qui avaient perdu beaucoup de poids sans atteindre cette limite. Toutes les formulations qui impliquaient un comportement intentionnel ont été modifiées : «Refus de maintenir un poids corporel normal» est remplacé par «Restriction de l'alimentation» et «Déni du degré de sévérité» par «Non-reconnaissance». Par ailleurs le critère d'aménorrhée a disparu car il excluait d'une part les hommes et d'autre part les femmes sous contraception hormonale.

Critères diagnostiques de la CIM-10 (F 50.0)

Dans la CIM-10 [18], l'anorexie se trouve dans le chapitre « Syndromes comportementaux associés à des perturbations physiologiques et à des facteurs physiques ». Le diagnostic repose sur la présence de chacun des éléments du **Tableau 5**.

L'anorexie mentale

A.	Poids corporel inférieur à la normale de 15 % (perte de poids ou poids normal jamais atteint) ou index de masse corporelle de Quetelet inférieur ou égal à 17,5). Chez les patients prépubères, prise de poids inférieure à celle qui est escomptée pendant la période de croissance.
B.	La perte de poids est provoquée par le sujet par le biais d'un évitement des « aliments qui font grossir », fréquemment associé à au moins une des manifestations suivantes : des vomissements provoqués, l'utilisation de laxatifs, une pratique excessive d'exercices physiques, l'utilisation de « coupe-faim » ou de diurétiques.
C.	Une psychopathologie spécifique consistant en une perturbation de l'image du corps associée à l'intrusion d'une idée surinvestie : la peur de grossir. Le sujet s'impose une limite de poids inférieure à la normale, à ne pas dépasser.
D.	Présence d'un trouble endocrinien diffus de l'axe hypothalamo-hypophyso-gonadique avec aménorrhée chez la femme (des saignements vaginaux peuvent toutefois persister sous thérapie hormonale substitutive, le plus souvent dans un but contraceptif), perte d'intérêt sexuel et impuissance chez l'homme. Le trouble peut s'accompagner d'un taux élevé d'hormone de croissance ou de cortisol, de modifications du métabolisme périphérique de l'hormone thyroïdienne et d'anomalies de la sécrétion d'insuline.
E.	Quand le trouble débute avant la puberté, les manifestations de cette dernière sont retardées ou stoppées (arrêt de la croissance ; chez les filles, absence de développement des seins et aménorrhée primaire ; chez les garçons, absence de développement des organes génitaux). Après la guérison, la puberté se déroule souvent normalement ; les règles n'apparaissent toutefois que tardivement.
<i>Diagnostic différentiel</i> : le trouble peut s'accompagner de symptômes dépressifs ou obsessionnels, ainsi que de traits de personnalité faisant évoquer un trouble de la personnalité ; dans ce cas, il est parfois difficile de décider s'il convient de porter un ou plusieurs diagnostics. On doit exclure toutes les maladies somatiques pouvant être à l'origine d'une perte de poids chez le sujet jeune, en particulier une maladie chronique invalidante, une tumeur cérébrale et certaines maladies intestinales comme la maladie de Crohn et les syndromes de malabsorption.	

Tableau 5 : Critères diagnostiques de l'anorexie mentale selon la CIM-10

La CIM-10 inclut la notion d'anorexie masculine avec comme équivalent de l'aménorrhée la perte de la libido et les troubles de l'érection.

3) Formes cliniques

Hormis la forme classique de l'AM, il existe des formes cliniques atypiques. En effet, on observe des anorexies qui ne démarrent pas à l'adolescence. Nous citerons simplement l'anorexie prépubère et l'anorexie tardive ou anorexie de l'adulte.

De même, l'anorexie concerne également les hommes. L'anorexie masculine reste rare, de l'ordre d'environ 10% des cas, mais ce chiffre est probablement sous évalué du fait du peu d'étude clinique. Le tableau clinique est proche de celui des jeunes filles avec cependant une plus forte proportion de formes avec boulimie et vomissements. On observe souvent une obésité pré-morbide et les pensées sont davantage tournées vers une perte de graisse au profit de muscles.

Sémiologie, diagnostic et classification : Points essentiels

L'anorexie mentale est une conduite active de restriction alimentaire en raison de la recherche acharnée de minceur et de la peur de devenir gros.

Les trois A : Amaigrissement – (fausse) Anorexie – Aménorrhée

accompagnés d'un cortège de symptômes : hyperactivité physique, hyperinvestissement scolaire, trouble de la sexualité, manque de confiance en soi...

Deux types : restrictif pure ou avec conduites de purge (vomissements, purgatifs)

Critères définis par la CIM-10 et DSM-IV-TR

C) Données épidémiologiques

L'évaluation de la stabilité ou non de l'incidence et de la prévalence des troubles du comportement alimentaire est difficile du fait de l'existence, comme nous l'avons vu, de deux classifications internationales proches mais non superposables d'une part et de leur révision régulière (DSM-III, III-TR, IV puis IV-TR et maintenant V ; CIM-9 puis 10) d'autre part. Ceci rend les comparaisons entre les travaux de recherche délicats. De plus l'obtention de données épidémiologiques fiables est compromise par la faible prévalence de l'anorexie mentale en population générale ainsi qu'au déni fréquent des troubles par les patients et à leur évitement du système de soins.

On estime donc que l'AM classique concerne principalement les jeunes femmes entre 15 et 24 ans avec un ratio décrit d'un homme pour dix femmes [20]. On observe deux pics de fréquence de survenue du trouble à 14 ans et demi et à 18 ans [21]. Ces périodes correspondraient aux moments où la question de la dépendance à la famille est la plus importante.

1) Prévalence

La revue de la littérature de Roux *et coll.*[22] publiée en 2013 fait le point sur l'épidémiologie du trouble. Il existe une grande disparité des résultats en fonction de l'origine de la population étudiée et de la classe d'âge. La prévalence de l'AM dans des populations dont l'âge varie de 11 à 35 ans oscille entre 0,28 et 0,9%, les valeurs les plus élevées étant retrouvées en population adolescente [20]. Dans une étude européenne, la prévalence estimée sur la vie entière est de 0,48% [23], cependant cette prévalence serait sous-estimée pour les auteurs car ils excluaient les sujets de moins de 18 ans dans leur cohorte. En effet en 2007, pour une

L'anorexie mentale

étude finlandaise il y a une prévalence en population générale estimée sur la vie entière à 2,2%, dont la moitié non détectée par le système de santé [24]. Les études en population masculine sont quasi inexistantes, Raevuori [25] et Hudson [26] ont trouvé une prévalence estimée entre 0,24% et 0,3%.

2) Incidence

Dans sa revue de littérature en 2003, Hoek *et coll.*[27] retrouvent une incidence allant de 0,1 à 12 pour 100 000 habitants-année, tous âges confondus. Ce grand écart est lié en partie à la diversité des méthodologies et des populations étudiées : population générale, consultation spécialisée ou en médecine générale. L'étude finlandaise de 2007 constate une incidence de l'AM chez des femmes de 15 à 19 ans à 270 pour 100 000 personnes-année [24]. Cette augmentation apparente de l'incidence reste un sujet polémique. Elle peut en partie s'expliquer par une meilleure reconnaissance du trouble par les médecins et les patients eux-mêmes (ou leur famille) suite à la médiatisation des troubles du comportement alimentaire. Mais également, l'incidence a fluctué en fonction des critères diagnostiques utilisés, des variations démographiques des populations, des méthodes de détection utilisées et des pays considérés. Ainsi l'incidence de l'AM aurait augmenté en Europe dans la population des sujets recevant des soins en santé mentale entre les années 1950 et 1970, puis se serait stabilisée[20].

Epidémiologie : Points essentiels

L'anorexie mentale touche des jeunes filles entre 15 et 24 ans.

Dans un cas sur dix, elle atteint un garçon.

Elle concerne 0,9 à 2,2% des jeunes filles en fonction de la définition utilisée.

Son incidence aurait augmenté en Europe après 1945 pour se stabiliser depuis les années 1970.

D) Etiopathogénie

L'étiopathogénie de l'AM est encore mal connue aujourd'hui. Aucune cause directe n'est identifiée et il est maintenant couramment admis que l'origine est multifactorielle. De nombreux modèles étiopathogéniques ont été développés en fonction des obédiences des chercheurs.

La recherche dans ce domaine peut s'effectuer selon deux modes en général :

- soit à partir d'une hypothèse étiopathogénique unique (par exemple la dimension génétique). Cette modalité d'approche permet de poser des modèles de compréhension simples, unidimensionnels, plus facilement testables par des études quantitatives.
- soit d'un point de vue développemental en essayant d'intégrer plusieurs modèles. On les appelle les modèles « bio-psycho-sociaux » (exemple de Garner en 1993 [28]). Cette méthode permet une approche globale, sans doute plus proche de la réalité clinique mais s'avère beaucoup plus complexe et difficile à tester par des études empiriques. De plus, on ne connaît pas le poids de chaque élément dans ces modèles.

Au final, ces 2 approches se complètent et permettent de construire des modèles étiopathogéniques évolutifs que l'on espère de plus en plus pertinents [29].

D'après ces modèles intégratifs, l'AM débiterait chez des sujets *prédisposés*, par des facteurs aussi bien individuels (psychologique, génétique et neurobiologique) que familiaux ou culturels, à la faveur de *facteurs précipitants* (insatisfaction du sujet sur lui-même, régime, puberté, deuil, séparation) et serait maintenu par des *facteurs pérennisants* (dénutrition, réaction des autres, nouvel équilibre psychique), réalisant un véritable cercle vicieux (**Fig. 1**).

L'anorexie mentale

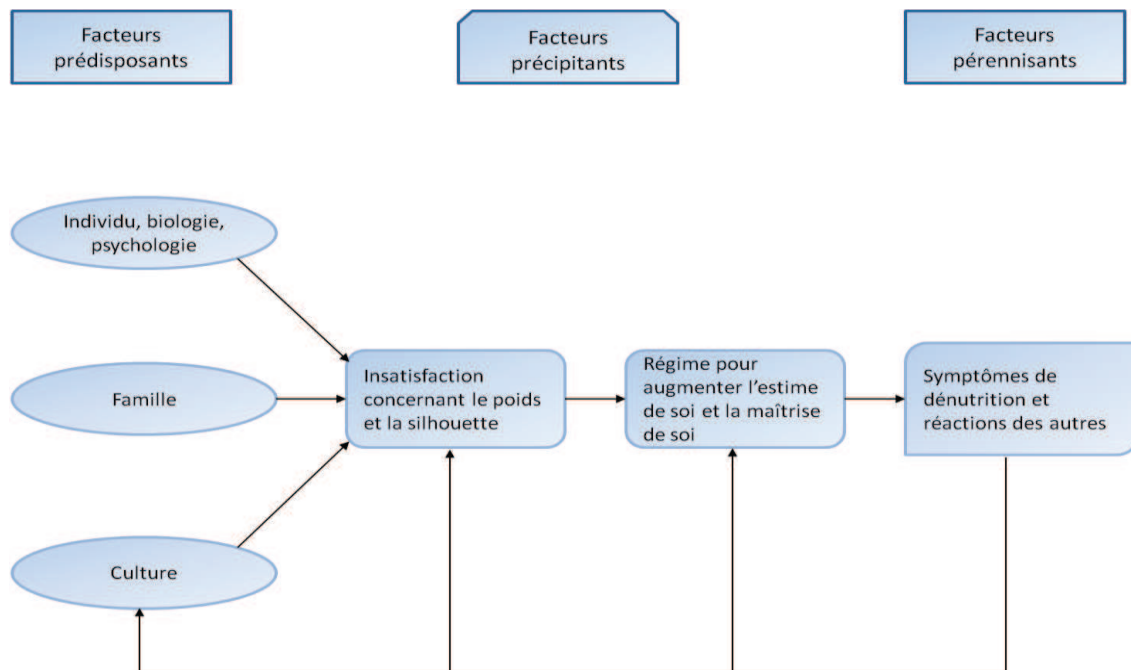


Figure 1 : L'anorexie mentale, trouble multifactoriel

D'après Garner, *The Lancet*, 1993 (Godart, 2007).

Nous allons vous présenter succinctement les modèles de compréhension issus des différents domaines de recherche.

1) Approche neurobiologique et génétique

Parmi les facteurs individuels *prédisposants*, un « terrain » de vulnérabilité lié à des facteurs génétiques et/ou des anomalies biologiques préexistantes à l'AM pourrait contribuer à favoriser son développement.

Il est bien documenté qu'il existe une agrégation familiale. Un sujet ayant un apparenté au 1^{er} degré anorexique à dix fois plus de risque de développer une anorexie au cours de sa vie que si ce n'est pas le cas [30]. La recherche suggère également qu'il existe un risque accru de trouble des conduites alimentaires en général lorsqu'un apparenté a eu un diagnostic d'anorexie mentale.

Les études de jumeaux et d'adoption permettent de séparer la part génétique de la part environnementale sur la transmission familiale. Elles ont montré qu'une part importante de l'agrégation observée est due à des facteurs génétiques. Le risque pour des jumeaux monozygotes de développer une anorexie mentale quand l'un des deux est atteint du trouble s'élève à 30-50%, tandis que, dans le cas de jumeaux dizygotes, le taux de concordance n'est

L'anorexie mentale

que de 10%. Ces résultats concernent plus particulièrement les cas d'anorexie restrictive où le degré de concordance est plus élevé.

En 2009, l'équipe de Bulik [31] a fait le point sur la recherche génétique moléculaire dans l'AM. Malgré de nombreuses pistes étudiées, notamment les gènes sérotoninergiques, les gènes dopaminergiques, les neuropeptides impliqués dans la régulation de l'alimentation (NPY, CCK, ghréline), il en ressort qu'aucun gène candidat n'est clairement lié à l'AM en raison soit d'un manque de puissance des études, soit de l'absence de réplication de l'étude [31].

Dans la pratique, il existe probablement un « terrain généticobiologique » qui favoriserait l'apparition de l'AM mais ce en association ou du fait de caractéristiques psychologiques associées. Celles clairement identifiées sont une faible estime de soi, un niveau de perfectionnisme élevé, des difficultés d'autonomisation et de gestion de la colère.

2) Approche psychanalytique

Les premiers psychanalystes prenant en charge des patientes anorexiques ont émis l'hypothèse d'un « déplacement de la problématique sexuelle génitale sur l'oralité et d'une conflictualisation de celle-ci, alors objet de dégoût, d'inhibition et de refoulement. » [32]. L'hystérie et la sexualité sont alors à la mode dans la pensée psychanalytique, et servent de modèle de compréhension aux troubles des conduites alimentaires. Le symptôme alimentaire est considéré comme un symptôme de conversion, exprimant au niveau du corps et de la relation à l'oralité le conflit psychique sous-jacent. Le symposium de Göttingen a donc marqué un tournant dans la conception psychopathologique de l'AM puisqu'il conclut l'individualisation de l'AM comme structure à part entière. Le conflit essentiel se situe au niveau du corps et non au niveau des fonctions alimentaires sexuellement investies. L'AM exprime une incapacité à assumer le rôle génital et les transformations corporelles, propres à la puberté [9]. La question identitaire devient le centre de la réflexion autour des TCA. Brusset [11] et Jeammet [33] mettent en avant l'importance du conflit dépendance/autonomie et la vulnérabilité fondamentale des sujets. La réactualisation à l'adolescence du processus de séparation/individuation et du conflit autonomie/dépendance en fait une période de remaniements et de mobilité au cours de laquelle les liens aux parents dans leur réalité concrète et leurs représentations internes sont remodelés. Cette période est souvent décrite comme un vrai processus de deuil (deuil de l'image idéalisée des parents et de soi-même, deuil de la bisexualité psychique) où le corps occupe une place centrale par les

L'anorexie mentale

transformations pubertaires et l'accès à la sexualité. L'anorexie mentale viendrait shunter ce processus ou plutôt s'imposerait dans les situations où l'adolescente ne peut assumer le rôle génital et les transformations corporelles propres à la puberté. Elle permettrait une fonction défensive vis-à-vis d'affects et de représentations, notamment dépressive et anxieuse, intolérables pour la jeune fille. La sexualisation du corps, du fait des modifications pubertaires, est donc réprimée en effaçant les caractères sexuels secondaires grâce au comportement anorexique. Le symptôme alimentaire apaise dans un premier temps les tensions psychologiques, surtout l'anxiété et la dépression, mais contribue ensuite à l'aggravation secondaire des troubles, par son inefficacité à soulager durablement et par sa tendance à l'autorenforcement. On observe ainsi une véritable dimension addictive, ce qui conduit aujourd'hui au concept « d'addictions comportementales » [34]. Le comportement alimentaire pathologique n'a pas la rapidité d'action et l'intensité d'une drogue mais clairement il procure des effets psychotropes tels que l'apaisement ou l'excitation psychique stimulante. Ces effets favorisent une dépendance ainsi qu'une accoutumance, sous-tendus en partie par des remaniements biologiques, médiés par des neuromédiateurs, qui constituent un véritable « verrou biologique ». Celui-ci va s'ajouter aux « verrous psychologiques et sociaux » qui se sont constitués par la signification et la fonction que le patient a données à sa conduite alimentaire. On observe ainsi un fort pouvoir d'autorenforcement du processus addictif.

3) Approche cognitivo-comportementale

Les modèles initiaux se basaient sur le modèle du conditionnement opérant : les premières restrictions ou la perte de poids initiale étant valorisées par la famille (renforcement extérieur), la conduite alimentaire pathologique se poursuivait en raison du renforcement positif opéré par cette approbation.

Aujourd'hui, les modèles sont davantage centrés sur les aspects cognitifs. Le postulat initial étant que les patientes ont des pensées dysfonctionnelles, notamment celle que l'estime de soi est déterminée par le poids et l'apparence. A cela s'ajoute une rigidité de la pensée qui aboutit à un mode de fonctionnement sans nuance, dichotomique. Ce biais cognitif, en lien étroit avec une faible estime de soi, entraînerait un besoin de contrôle de l'alimentation. Le maintien du trouble serait dû à des mécanismes de rétrocontrôle : la restriction alimentaire a un effet de renforcement positif puissant en satisfaisant le besoin de maîtrise ; la dénutrition en elle-même, passé un certain stade, favorise les comportements de restriction ; le caractère

L'anorexie mentale

pathologique de la perception de l'image du corps encourage le comportement alimentaire restrictif. Williamson a proposé un modèle avec 3 éléments principaux concernant la problématique anorexique : une perturbation de la perception de l'image du corps, une peur de prendre du poids et une préoccupation autour de l'apparence corporelle. Les restrictions alimentaires entraînent l'apparition de la sensation de faim et de fait l'arrêt des restrictions. Mais l'interruption de la diète va susciter des phénomènes anxieux en lien avec la crainte d'une perte de contrôle sur l'alimentation et la peur de prendre du poids. L'évitement alimentaire va donc reprendre afin de réduire l'anxiété, et provoquer un cycle s'auto-entretenant au cours de la maladie [35].

4) Approche systémique

Depuis les années 70, de nombreux auteurs se sont penchés sur les liens entre la dynamique familiale et la survenue de TCA. Alors qu'aujourd'hui il est admis que les interactions familiales ne sont pas la cause de la pathologie anorexique, on observe classiquement des caractéristiques communes chez les familles de patientes anorexiques. Cependant il est important de souligner la difficulté à discerner les effets de la conduite anorexique sur les interactions familiales de comportements préexistants à la conduite. La massivité des troubles et leur exposition à la vue de tous sont telles que cela entraîne irrévocablement une attaque à l'équilibre familial conduisant à une modification générale des attitudes et comportements familiaux. Les éléments fréquemment retrouvés sont l'impossibilité à accepter la séparation et l'autonomie [5], un évitement des conflits [36], ainsi qu'une tendance à la valorisation du sacrifice de soi, à la loyauté extrême, et au maintien à tout prix des apparences, quel que soit le désespoir sous-jacent [37].

Comme pour toute maladie chronique chez un enfant ou un adolescent, la place de la famille est cruciale. La famille peut constituer potentiellement un élément favorisant la pérennisation du trouble [38] ou au contraire être un allié dans les soins [39]. Souvent les parents se sentent culpabilisés par le corps médical, et revaloriser leur position est indispensable, sinon leur ambivalence face aux soignants risque d'être dommageable aux soins.

5) Les facteurs socio-culturels

La pression sociale que représente la valorisation de la minceur constitue probablement un facteur non négligeable associé au développement de troubles alimentaires. L'idéal du corps féminin a évolué vers une minceur extrême, image relayée par le milieu de la mode et la

L'anorexie mentale

pression médiatique. Un corps désirable n'est plus un corps en bonne santé mais un corps mince voire maigre, dont le poids et les formes sont maintenus sous contrôle. Un corps mince devient le garant d'une certaine maîtrise de soi et est valorisé dans une société d'abondance alimentaire. Ainsi le culte du corps filiforme favorise le début d'un grand nombre de régimes amincissants, cependant seul un nombre restreint de jeunes filles va développer un trouble grave de l'alimentation. C'est donc bien la conjonction de plusieurs facteurs qui va contribuer au développement d'une anorexie mentale.

On signale aussi, de manière plus marginale, l'impact potentiel de loisirs sportifs (danse, gymnastique) ou de certains métiers (athlétisme, mannequinat, jockey) contraignants pour le poids ou la silhouette.

Etiopathogénie : Points essentiels

Il n'y a pas une seule cause identifiée dans l'anorexie mentale.

L'hypothèse la plus consensuelle actuellement développée est que l'anorexie mentale est d'origine multifactorielle.

Les facteurs prédisposants sont individuels, familiaux et culturels.

E) Devenir et pronostic

Il y a de plus en plus d'études sur le devenir de patients souffrants d'AM. Cependant la disparité des méthodes utilisées rend les résultats difficiles à comparer. De plus, la plupart des études ont lieu en population clinique (traitée) et quasiment pas en population générale.

Il semblerait que la durée moyenne d'évolution soit plus courte en population générale (1,7 an [26] à 3 ans [23]) qu'en population clinique, rarement moins de 4 ans [40]. Il est important de noter que même s'il existe des guérisons « spontanées », il faut en général une prise en charge spécialisée et s'attendre à plusieurs années de suivi. On guérit de l'AM, mais ça prend du temps !

1) Evolution à court terme

Etant donné la longue durée d'évolution de la maladie anorexique, on considère le « court terme » comme l'évolution à un ou deux ans.

A court terme, ce sont surtout les complications somatiques liées à la dénutrition ou aux conduites compensatoires qui grèvent le pronostic. On peut observer des atteintes

L'anorexie mentale

cardiovasculaire (bradycardie, complications de l'hypokaliémie) et rénale (insuffisance rénale fonctionnelle) [41], une atteinte hématologique (anémie, leucopénie, thrombopénie) [42], une atteinte dermatologique [43], des effets sur la structure du cerveau observé en imagerie [44], une hypercholestérolémie ou encore un métabolisme glucidique perturbé [41].

2) Evolution à long terme

En population générale, à 5 ans d'évolution, 66,8% de sujets anorexiques sont guéris [24]. Au-delà de 5 ans d'évolution, on parle d'anorexie chronique.

En population clinique, la revue de littérature de Steinhausen [40] retrouve en moyenne 46% de guérison, un tiers d'amélioration clinique, 21% de chronicisation et 5% de décès. Les résultats sont cependant meilleurs si on isole les symptômes de la triade : le poids se normalise dans 60% des cas, les menstruations reprennent dans 57% des cas et les conduites alimentaires se normalisent chez 47% des patients. L'évolution des formes restrictives pures serait plus sévère et glisserait plus fréquemment vers des formes mixtes ou vers la boulimie [45]. Le risque de chronicisation est plus important chez les jeunes anorexiques qui stagnent à un poids faible, mais sans mise en danger somatique, avec en parallèle un désinvestissement social progressif [40].

Sur le plan psychiatrique, les comorbidités de l'AM sont nombreuses [46] [47] [48] : les troubles de l'humeur, les troubles anxieux surtout l'anxiété généralisée, la phobie sociale et le trouble obsessionnel compulsif, les abus de substances, les troubles de la personnalité, les troubles appartenant au spectre de l'autisme comme le syndrome d'Asperger.

Sur le plan somatique, les complications sont surtout les conséquences du déficit hormonal oestroprogestatif d'origine hypothalamique à savoir une ostéopénie voire une ostéoporose qui peut être à l'origine de fractures spontanées ou de fractures de fatigue [49]. Les patientes anorexiques, très dénutries, n'ont pas d'ovulation et ne peuvent donc pas être enceintes. Cependant, ces troubles de la fertilité ne sont pas majeurs chez les femmes suivies : plus la durée du suivi est longue, plus le taux de fertilité est proche de la population générale [50]. En revanche, on retrouve un nombre non négligeable de femmes souffrant de TCA en consultation de procréation médicalement assistée (environ 16 %) ; il s'agit le plus souvent de TCA non pris en charge, ou de forme sub-clinique [51] [52].

Le retard de croissance staturo-pondéral est également une complication possible notamment en cas de début des symptômes avant la puberté.

3) Mortalité

Les données récentes concernant la mortalité font état d'un taux de mortalité autour de 5,86 pour 1000 personnes-année [53]. Dans un cas sur cinq, il s'agit d'un suicide. La mortalité apparaît être 7 à 12 fois supérieure aux taux de mortalité observés dans la population générale aux mêmes âges [54]. Il s'agit de la pathologie psychiatrique avec le taux de mortalité le plus élevé [55]. Les études menées sur le long terme, en population clinique, montrent qu'après 20 ans de suivi, le taux de mortalité peut atteindre 20% [56].

Devenir et pronostic : Points essentiels

L'anorexie mentale évolue sur plusieurs mois à plusieurs années mais la guérison est toujours possible même après 20 ans d'évolution.

Ce sont les complications somatiques et psychiatriques qui grèvent le pronostic.

La mortalité est 7 à 12 fois supérieure à celle en population générale.

F) Thérapeutique

Nous ne détaillerons pas ici les modalités de traitement mais nous exposerons simplement les principes généraux et les critères d'hospitalisation recommandés par la HAS.

1) Principes généraux

Comme nous l'avons vu, la pathologie anorexique a une origine multifactorielle et des conséquences multiples. Les recommandations françaises et internationales préconisent donc une prise en charge multidisciplinaire [57] [58] [17].

Il est recommandé de dissocier la prise en charge psychiatrique et somatique par la collaboration entre un psychiatre (ou pédopsychiatre, parfois un psychologue) et un somaticien (médecin généraliste ou pédiatre). Néanmoins il est important que l'un des intervenants soit désigné comme coordonnateur de soins afin de garantir la cohérence du projet thérapeutique. Le déni des troubles peut compliquer la prise en charge initiale et il va être important de travailler l'alliance thérapeutique avec l'adolescent et sa famille afin d'optimiser les soins.

La restauration d'un poids normal [58] [59] (défini par les courbes de corpulence chez l'enfant et l'adolescent (Annexe 1), ou un indice de masse corporelle (IMC) ≥ 19 chez

L'anorexie mentale

l'adulte) avec le traitement de la conduite anorexique est l'objectif prioritaire afin d'éviter le cercle vicieux d'auto-renforcement décrit précédemment et les conséquences de la dénutrition. L'amélioration de l'état nutritionnel doit être un préalable à toute approche thérapeutique, mais ne sera pas suffisant pour une amélioration durable [5].

En effet le 2^{ème} objectif va être l'évaluation et la prise en charge des difficultés psychopathologiques sous-jacentes en vue d'obtenir une action durable sur la conduite symptomatique [8] [14] [15]. Dans l'AM seules les approches psychothérapeutiques, relationnelles et institutionnelles ont fait la preuve de leur efficacité. Le choix du type de psychothérapie (de soutien, d'inspiration psychanalytique, cognitivo-comportementale, entretiens motivationnels, art-thérapie...) se fait au cas par cas en fonction du patient, de son âge, de l'évolution de la pathologie et des orientations théoriques de l'équipe de soins. Aucun traitement médicamenteux n'a montré son efficacité à ce jour. Les psychotropes (anxiolytiques et antidépresseurs) sont le plus souvent utilisés dans leur indication habituelle. Enfin le 3^{ème} objectif est l'accompagnement et l'implication de la famille (parents et fratrie si nécessaire) dans la prise en charge car comme nous l'avons vu, son équilibre va être bouleversé par la pathologie. La prise en charge familiale peut passer par des consultations parents seuls, adolescents-parents, un groupe de parole parents et/ou une thérapie familiale.

2) L'hospitalisation

[17]

Alors qu'autrefois les méthodes de traitement pouvaient être très coercitives voire carcérales, aujourd'hui le traitement s'apparente davantage à un contrat thérapeutique établi entre le patient, ses parents et les professionnels.

En dehors de toute urgence somatique ou psychiatrique, il est recommandé que toute prise en charge initiale soit ambulatoire. Les soins ambulatoires seront le plus souvent suffisants.

« L'hospitalisation temps plein se décide au cas par cas, à la fois sur des critères médicaux [Tab. 6], psychiatriques [Tab. 7], comportementaux et environnementaux [Tab. 8], et prenant toujours en compte le patient et sa famille, ainsi que les structures de soins disponibles. L'indication d'hospitalisation ne repose généralement pas sur un seul critère, mais c'est surtout leur association et leur évolutivité qui rendent nécessaire l'hospitalisation. L'hospitalisation à temps plein est indiquée en cas d'urgence vitale somatique ou psychique (risque suicidaire ou d'auto-agression important), d'épuisement ou de crise familiale, avant

L'anorexie mentale

que le risque vital ne soit engagé ou en cas d'échec des soins ambulatoires (aggravation ou chronicisation). » [17].

Chez l'enfant et l'adolescent	
Anamnestiques	<ul style="list-style-type: none"> • Perte de poids rapide : plus de 2 kg/semaine • Refus de manger : aphagie totale • Refus de boire • Lipothymies ou malaises d'allure orthostatique • Fatigabilité voire épuisement évoqué par le patient
Cliniques	<ul style="list-style-type: none"> • IMC < 14 kg/m² au-delà de 17 ans, ou IMC < 13,2 kg/m² à 15 et 16 ans, ou IMC < 12,7 kg/m² à 13 et 14 ans • Ralentissement idéique et verbal, confusion • Syndrome occlusif • Bradycardies extrêmes : pouls < 40/min quel que soit le moment de la journée • Tachycardie • Pression artérielle systolique basse (< 80 mmHg) • PA < 80/50 mmHg, hypotension orthostatique mesurée par une augmentation de la fréquence cardiaque > 20/min ou diminution de la PA > 10-20 mmHg • Hypothermie < 35,5 °C • Hyperthermie
Paracliniques	<ul style="list-style-type: none"> • Acétonurie (bandelette urinaire), hypoglycémie < 0,6 g/L • Troubles hydroélectrolytiques ou métaboliques sévères, en particulier : hypokaliémie, hyponatrémie, hypophosphorémie, hypomagnésémie (seuils non précisés chez l'enfant et l'adolescent) • Élévation de la créatinine (> 100 µmol/L) • Cytolyse (> 4 x N) • Leuconéutropénie (< 1 000 /mm³) • Thrombopénie (< 60 000 /mm³)
Chez l'adulte	
Anamnestiques	<ul style="list-style-type: none"> • Importance et vitesse de l'amaigrissement : perte de 20 % du poids en 3 mois • Malaises et/ou chutes ou pertes de connaissance • Vomissements incoercibles • Échec de la renutrition ambulatoire
Cliniques	<ul style="list-style-type: none"> • Signes cliniques de déshydratation • IMC < 14 kg/m² • Amyotrophie importante avec hypotonie axiale • Hypothermie < 35 °C • Hypotension artérielle < 90/60 mmHg • Fréquence cardiaque : <ul style="list-style-type: none"> ○ Bradycardie sinusale FC < 40/min ○ Tachycardie de repos > 60/min si IMC < 13 kg/m²
Paracliniques	<ul style="list-style-type: none"> • Anomalies de l'ECG en dehors de la fréquence cardiaque • Hypoglycémie symptomatique < 0,6 g/L ou asymptomatique si < 0,3 g/L • Cytolyse hépatique > 10 x N • Hypokaliémie < 3 mEq/L • Hypophosphorémie < 0,5 mmol/L • Insuffisance rénale : clairance de la créatinine < 40 mL/min • Natrémie : < 125 mmol/L (potomanie, risqué de convulsions) > 150 mmol/L (déshydratation) • Leucopénie < 1 000 /mm³ (ou neutrophiles < 500 /mm³)

Tableau 6 : Critères somatiques d'hospitalisation selon la HAS

L'anorexie mentale

Risque suicidaire	<ul style="list-style-type: none"> • Tentative de suicide réalisée ou avortée • Plan suicidaire précis • Automutilations répétées
Comorbidités	<p>Tout trouble psychiatrique associé dont l'intensité justifie une hospitalisation :</p> <ul style="list-style-type: none"> • Dépression • Abus de substances • Anxiété • Symptômes psychotiques • Troubles obsessionnels compulsifs
Anorexie mentale	<ul style="list-style-type: none"> • Idéations obsédantes intrusives et permanentes, incapacité à contrôler les pensées obsédantes • Renutrition : nécessité d'une renutrition par sonde naso-gastrique, ou autre modalité nutritionnelle non réalisable en ambulatoire • Activité physique : exercice physique excessif et compulsif (en association avec une autre indication d'hospitalisation) • Conduites de purge (vomissements, laxatifs, diurétiques) : incapacité à contrôler seul des conduites de purge intenses
Motivation, coopération	<ul style="list-style-type: none"> • Échec antérieur d'une prise en charge ambulatoire bien conduite • Patient peu coopérant, ou coopérant uniquement dans un environnement de soins très structuré • Motivation trop insuffisante, rendant impossible l'adhésion aux soins ambulatoires

Tableau 7 : Critères psychiatriques d'hospitalisation selon la HAS

Disponibilité de l'entourage	<ul style="list-style-type: none"> • Problèmes familiaux ou absence de famille pour accompagner les soins ambulatoires • Épuisement familial
Stress environnemental	<ul style="list-style-type: none"> • Conflits familiaux sévères • Critiques parentales élevées • Isolement social sévère
Disponibilité des soins	<ul style="list-style-type: none"> • Pas de traitement ambulatoire possible par manque de structures (impossibilité du fait de la distance)
Traitements antérieurs	<ul style="list-style-type: none"> • Échec des soins ambulatoires (aggravation ou chronicisation)

Tableau 8 : Critères environnementaux d'hospitalisation selon la HAS

Thérapeutique : Points essentiels

Les soins doivent être précoces, afin d'améliorer le pronostic.

Ils doivent être multidisciplinaires associant prise en charge somatique, psychique, sociale et familiale sur le long terme.

La prise en charge se fait en priorité en ambulatoire.

Ce sont les critères de gravité (somatiques, psychologiques ou environnementaux) qui conditionnent l'hospitalisation.

Ainsi, l'anorexie mentale est une pathologie potentiellement grave de part son pronostic et ses conséquences à court et long terme. Ces éléments justifient la précocité et l'optimisation des soins, de même que la recherche de facteurs de risque ou de pronostic, afin de renforcer la prise en charge pour les cas les plus vulnérables. D'autant que l'étiopathogénie de ce trouble reste encore assez mystérieuse. Les facteurs supposés intervenir dans la genèse de cette

L'anorexie mentale

pathologie sont nombreux, environnementaux et constitutionnels. La régulation du comportement alimentaire elle-même en condition physiologique est complexe, et dépend de facteurs génétiques et psychologiques individuels, interagissant avec des facteurs environnementaux familiaux et socioculturels.

La régulation centrale de la prise alimentaire

Paradoxalement, la recherche concernant la compréhension de la régulation du comportement alimentaire s'est beaucoup développée dans le cadre de la recherche sur l'obésité.

La fonction principale du comportement alimentaire est de veiller à une situation d'équilibre énergétique ou homéostasie. Il s'agit d'un comportement finement régulé. Comme tous les comportements, le comportement alimentaire est contrôlé par le système nerveux central. Dès les années 1930-1950, le rôle majeur de l'hypothalamus a été mis en avant. Des expériences réalisées chez le rat ont montré que l'ablation du noyau ventromédian (HVM) était à l'origine d'une obésité [60]. A l'inverse, la destruction de l'hypothalamus latéral (HL) diminuait la prise de nourriture et entraînait une perte de poids [61].

A) Structures hypothalamiques et régulation de la prise alimentaire

1) Le noyau arqué

Des travaux plus récents ont montré que le noyau arqué (NA), de par sa localisation entre le 3^{ème} ventricule (3V) et l'éminence médiane, joue un rôle majeur dans le relais des messages périphériques, renseignant le SNC sur le statut énergétique de l'organisme, vers les autres structures hypothalamiques [62]. Le NA est constitué de 2 populations neuronales distinctes, appelées neurones de 1^{er} ordre, qui ont des effets opposés sur le comportement alimentaire :

- les neurones exprimant le NPY [63] et l'*agouti-related peptide* (AgRP) [64], deux puissants stimulants de la prise alimentaire,
- les neurones exprimant la POMC, précurseur de l' α -MSH [65], et le *cocain-and amphetamine-related transcript* (CART) [66] qui sont des agents anorexigènes (**Fig. 2**).

Neurones à NPY/AgRP

Le NPY est un neurotransmetteur de 36 acides aminés. Le site hypothalamique principal du NPY est le noyau arqué où 90% des neurones expriment également AgRP [67]. Le NPY est un puissant orexigène : une injection aiguë de NPY, à dose de 2 à 10 μ g par voie icv ou directement au niveau du NA, stimule la prise alimentaire chez le rat rassasié [68]. La réponse hyperphagique au NPY se fait par différents récepteurs répartis dans l'hypothalamus. Six différents récepteurs ont été identifiés, les isoformes Y1 et Y5 sont les plus impliqués dans l'effet orexigène [69] [70]. Plusieurs recherches ont montré l'importance du NPY dans la régulation à court et à long terme de la prise alimentaire [63] [71]. La présence de NPY n'est

La régulation centrale de la prise alimentaire

toutefois pas indispensable pour la réponse hyperphagique au jeûne, comme l'atteste la réponse normale d'un point de vue alimentaire des souris knock-out pour NPY [72].

Il existe en effet un système alternatif : l'AgRP, co-exprimé dans la plupart des neurones à NPY est un antagoniste endogène des récepteurs MC4-R qui médie l'effet anorexigène de l' α -MSH [73]. La découverte de l'AgRP résulte de l'étude d'un modèle de souris obèse, hyperphage et au pelage jaune dont le phénotype est dû à la surexpression dans tout l'organisme de la protéine Agouti [74].

Neurones à POMC (α -MSH)/CART

La POMC est le précurseur de plusieurs peptides mélanocortiniques dont l'hormone adrénocorticotrope et l' α -MSH. Ces peptides se lient aux récepteurs des mélanocortines dont il existe 5 sous-types appelés MC1-R à MC5-R. L' α -MSH est un ligand agoniste du récepteur MC4-R. En interagissant avec ce récepteur, elle inhibe la prise alimentaire et a donc un effet anorexigène [75] [76]. D'ailleurs, des cas d'obésité sévère ont été rapportés chez l'homme liés à la présence de mutations sur les gènes codant la POMC ou le MC4-R [77] [78].

Le CART est colocalisé avec la POMC dans les neurones du NA [66]. Chez le rongeur, l'injection intracérébrale de CART, selon la localisation de l'injection, inhibe [79] ou stimule [80] la prise alimentaire. Ces résultats, apparemment contradictoires, suggèrent qu'il existe plusieurs populations neuronales exprimant le CART et qu'elles exercent des rôles différents dans le contrôle de l'homéostasie énergétique.

A partir du noyau arqué, ces neurones de premier ordre projettent, entre autre, vers des neurones dits « de second ordre » localisés dans le noyau paraventriculaire (NPV) et l'HL et ainsi permettre l'adaptation du comportement alimentaire et/ou la régulation de l'homéostasie énergétique de l'organisme.

2) Le noyau paraventriculaire

A l'heure actuelle, le NPV peut être considéré comme le centre anorexigène, car il est constitué de neurones produisant des neuropeptides anorexigènes à savoir la *corticotropin-releasing hormone*, la *thyrotropin-releasing hormone* et l'ocytocine [81].

3) L'hypothalamus latéral

L'HL, quant à lui, peut être considéré comme le centre orexigène, du fait de la présence de neurones à *melanin-concentrating hormone* et à orexine A, deux peptides dont l'injection icv augmente la prise de nourriture [82] [83].

B) Signaux de régulation périphérique

En amont, l'activité des neurones à NPY et de ceux à POMC est régulée par différents signaux d'origine périphérique, notamment l'insuline, la leptine, le glucose, la ghréline et le peptide YY (PYY) 3-36 qui renseignent ces neurones sur l'état nutritionnel de l'organisme et permettent un ajustement de la prise alimentaire et des dépenses énergétiques (**Fig. 2**).

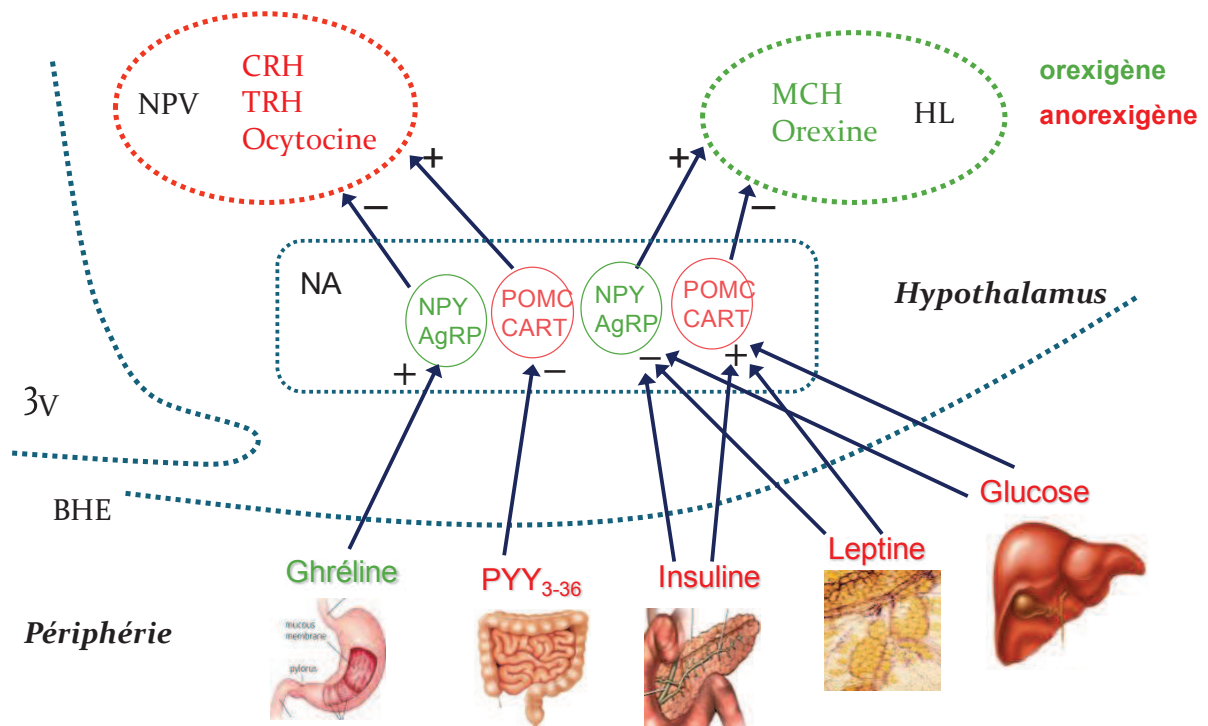


Figure 2 : Représentation schématique des différents facteurs impliqués dans le contrôle de la prise alimentaire au niveau de l'hypothalamus. Les symboles + et - indiquent, respectivement, les effets stimulateurs ou inhibiteurs des facteurs indiqués sur le schéma. NPV, noyau paraventriculaire; HL, hypothalamus latéral; NA, Noyau arqué; 3V, troisième ventricule; BHE, Barrière hématoencéphalique; NPY, neuropeptide Y; AgRP, agouti-related protein; POMC, proopiomélanocortine; CART, cocaine- and amphetamine-regulated transcript; CRH corticotropin-releasing hormone; TRH, thyrotropin-releasing hormone; MCH, melanin-concentrating hormone.

La régulation centrale de la prise alimentaire

1) L'insuline

L'insuline est produite par les cellules β pancréatiques et libérée en condition d'hyperglycémie [84]. L'insuline a des effets centraux et périphériques inverses. Ainsi, au niveau périphérique, l'insuline est anabolique, permettant le stockage d'énergie, la captation du glucose, la synthèse protéique et la lipogénèse. Au contraire, l'administration centrale d'insuline est catabolique, réduisant la prise alimentaire et le poids corporel [85]. Le récepteur de l'insuline est un récepteur ubiquitaire qui est notamment exprimé par les neurones à POMC/CART et à NPY/AgRP. L'injection icv d'insuline provoque l'activation des neurones à POMC et l'inhibition des neurones à NPY [86].

2) La leptine

La leptine est une cytokine de 16kDA codée par le gène *ob* [87]. Les taux circulants de leptine reflètent la totalité de la masse adipeuse. La leptine est sensible à l'apport alimentaire, elle diminue lors du jeûne et s'élève après le repas [88]. La leptine inhibe la prise alimentaire et augmente la dépense énergétique [89] par l'intermédiaire de son interaction avec son récepteur, le récepteur Ob-Rb, exprimé par les neurones à NPY/AgRP et à POMC/CART [90].

3) Le PYY 3-36

Le PYY 3-36 est un polypeptide de la famille du NPY, sécrété par les cellules endocrines de l'intestin grêle et du colon [91]. Il inhibe la prise alimentaire via l'activation des récepteurs Y2 exprimés par les neurones à NPY/AgRP du NA [92].

4) La ghréline

La ghréline est un peptide sécrété par l'estomac et le duodénum [93]. Elle augmente la prise alimentaire chez le rat [94]. Elle a au niveau de l'hypothalamus une action antagoniste de la leptine : elle active les neurones à NPY/AgRP [95].

5) Le glucose

Des travaux réalisés dans les années 1970 ont montré que l'altération de la sensibilité centrale au glucose modifie l'homéostasie énergétique en périphérie et augmente la prise de nourriture [96], indiquant qu'une ou plusieurs structures du SNC sont capables d'intégrer les variations de la glycémie et de mettre en œuvre un ensemble de réponses physiologiques adaptées. Au niveau de l'hypothalamus, l'effet anorexigène d'une injection icv de glucose [97]

La régulation centrale de la prise alimentaire

s'accompagne d'une augmentation du taux de transcrits codant la POMC et d'une diminution de ceux codant le NPY au niveau du NA [98].

C) Facteurs modulateurs socioculturels, psychoaffectifs et cognitifs

[99]

Des signaux élaborés reflétant l'humeur, des émotions, un état d'anxiété ou de stress psychique, la mémoire d'expériences antérieures, ou un conditionnement éducatif, familial ou social, peuvent aussi avoir une incidence importante sur le comportement alimentaire, en renforçant ou au contraire en antagonisant les signaux liés au statut énergétique.

1) Les facteurs socioculturels et familiaux

Ils interviennent notamment en réglant les temps et les normes de la prise alimentaire. C'est ainsi que le temps qui sépare deux prises alimentaires n'est pas, chez l'homme, réglé uniquement par la durée de la satiété mais aussi par des règles sociales (les heures de repas) ou les impératifs de l'emploi du temps qui peuvent amener à avancer ou retarder une prise alimentaire. L'apprentissage alimentaire de la petite enfance et les habitudes alimentaires familiales conditionnent aussi le comportement alimentaire futur de façon notable. De même, la perception culturelle de l'idéal corporel (minceur ou au contraire rondeur voire obésité selon les cultures) peut influencer le comportement alimentaire.

2) Les facteurs psychoaffectifs

Des facteurs psychoaffectifs (humeur, émotions, anxiété, stress psychologique...) influencent clairement le comportement alimentaire. Ils peuvent interagir en particulier avec les signaux sensoriels liés à la prise alimentaire (aspect, odeur, goût des aliments).

Ainsi, un « traitement » des informations sensorielles par les structures limbiques et le cortex cérébral permet une « interprétation » de ces informations et une confrontation à l'expérience antérieure, l'humeur, l'état émotionnel... Les signaux sensoriels peuvent ainsi prendre une dimension émotionnelle et susciter des sensations ou sentiments élaborés qui influencent la prise alimentaire, par exemple : plaisir anticipé, envie, culpabilité, frustration, dégoût...

La régulation centrale de la prise alimentaire

3) Le contrôle cognitif de la prise alimentaire

Même s'il s'agit d'un comportement motivé par des nécessités internes d'ordre énergétique, la prise alimentaire reste un comportement volontaire, qui obéit à la décision consciente de l'individu. Ainsi, si des nécessités internes conduisent à une sensation de faim et à un niveau élevé de motivation vis-à-vis de la prise alimentaire, l'individu conserve le pouvoir volontaire de ne pas consommer des aliments. Ce contrôle cognitif peut exercer une influence importante sur le comportement alimentaire. Par exemple, dans certaines situations particulières, des comportements urgents ou prioritaires (faire face à un danger, répondre à une obligation sociale ou professionnelle...) peuvent être privilégiés et conduire à supprimer ou retarder une prise alimentaire. La volonté de perdre du poids peut également conduire à une restriction volontaire de la prise alimentaire. Dans cette dernière situation appelée restriction cognitive, ce ne sont plus les sensations de faim et de satiété qui règlent la prise alimentaire mais la décision consciente de s'autoriser à manger ou de se l'interdire. Le pouvoir de décision peut cependant se trouver dépassé par des facteurs externes et/ou psychoaffectifs (vue d'aliments suscitant des émotions comme l'envie, stress ou situations anxiogènes par exemple), qui prennent une importance accrue par rapport aux nécessités internes qui régissent la faim et la satiété. C'est ainsi que peuvent s'installer des troubles du comportement alimentaire responsables d'anomalies pondérales parfois importantes.

Régulation centrale de la prise alimentaire : Points essentiels

La régulation de la prise alimentaire dépend d'une communication complexe et permanente entre les structures centrales, en particulier l'hypothalamus et les signaux provenant de la périphérie.

L'hypothalamus, plus particulièrement le noyau arqué où co-existent des populations neuronales orexigènes (NPY et AgRP) et anorexigènes (POMC et CART), joue un rôle-clé.

Les signaux périphériques sont répartis en signaux d'adiposité (leptine et insuline) et en signaux de rassasiement provenant du tractus gastro-intestinal.

D'autres structures cérébrales, notamment celles impliquées dans la récompense et la motivation, sont impliquées dans cette régulation.

La régulation centrale de la prise alimentaire

Outre les neurones, plusieurs études suggèrent que les cellules astrogliales, jusqu'alors cantonnées à leur rôle de soutien métabolique et d'homéostasie du milieu extracellulaire, ont également un rôle dans la neurotransmission [100]. En effet, elles expriment des récepteurs fonctionnels pour un grand nombre de neuropeptides, neurotransmetteurs et hormones, et perçoivent ainsi les signaux émis par les neurones et par la périphérie. De même, les astrocytes sont capables de produire certains facteurs qui jouent un rôle majeur dans la communication cellulaire au sein du SNC [101]. Ces données suggèrent que les cellules gliales pourraient servir de relais entre certains facteurs périphériques et les neurones du NA impliqués dans le contrôle de l'homéostasie énergétique [102].

Le laboratoire Inserm U982, localisé à l'Université de Rouen, s'est particulièrement intéressé à un de ces facteurs et à son activité anorexigène, l'octadécaneuropeptide (ODN).

L'endozépine ODN

A) Généralités

Les benzodiazépines (BZ) sont des molécules de synthèse largement utilisées en thérapeutique depuis les années 1970 pour leurs propriétés anxiolytiques, anticonvulsivantes, myorelaxantes, hypnotiques et amnésiantes [103]. La présence de sites de liaison spécifiques pour ces molécules dans le SNC et dans de nombreux tissus périphériques [104] [105] a conduit plusieurs équipes à rechercher les ligands naturels de ces récepteurs. Ainsi ont été initialement identifiées les endozépines, famille de neuropeptides qui a la capacité de déplacer les benzodiazépines de leurs sites de liaison. Cette famille est constituée de leur chef de file, le *diazepam-binding inhibitor* (DBI) isolé initialement par l'équipe de Costa [106], et de ses dérivés dont le triakontatétraneuropeptide DBI₁₇₋₅₀ (TTN) et l'octadécaneuropeptide DBI₃₃₋₅₀ (ODN).

1) Structure

Chez l'homme, le gène fonctionnel du DBI est localisé sur le bras long du chromosome 2 (2q12-21) [107]. Il comprend 4 exons [108] et code pour une protéine constituée d'un enchaînement de 86 à 104 acides aminés [109]. La séquence du DBI présente 12 résidus basiques (lysine ou arginine) isolés, dont 2 lysines en position 16 et 32 et un résidu basique en position 50 chez la plupart des espèces étudiées. Le clivage du DBI de rat au niveau de ces acides aminés conduit à 2 fragments qui ont été identifiés dans le cerveau (**Fig. 3**), l'ODN et le TTN [110].

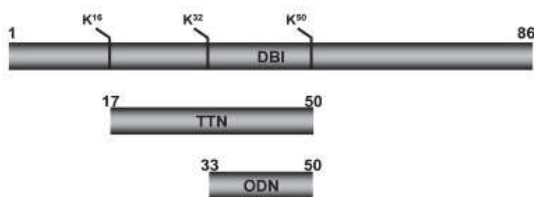


Figure 3 : Schéma de maturation du DBI.

Le DBI donne naissance par protéolyse enzymatique au niveau des lysines (K) 32 et 50 à l'ODN et au niveau des lysines 16 et 50 au TTN.

2) Localisation

Les EZ sont largement distribuées dans le SNC, les concentrations les plus élevées ont été détectées dans l'hypothalamus chez le rat. La majorité des études immunohistochimiques montre que les EZ sont localisées dans les cellules gliales. Au niveau de l'hypothalamus, elles sont présentes dans les cellules astrogliales bordant le 3V et celles situées au sein du parenchyme [111]. Chez l'homme, les EZ sont également produites dans divers organes et tissus périphériques comme la surrénale, le rein, ou encore au niveau de l'appareil digestif [112].

B) Récepteurs

En raison de sa capacité à déplacer les BZ de leurs sites de liaison, l'ODN peut interagir avec leurs récepteurs de type central (CBR) ou périphérique (récemment renommé *translocator protein* (TSPO)).

Le CBR fait partie intégrante du complexe récepteur GABA_A/canal chlore (R-GABA_A). En interagissant avec le CBR, les BZ dites de type central, potentialisent l'effet du GABA sur l'ouverture du canal chlore [113]. A l'instar des β -carbolines, les EZ réduisent l'effet du GABA sur le courant chlore indiquant que ces molécules se comportent comme des agonistes inverses des CBR [114].

La présence, en dehors du SNC, de sites de liaison pour le diazépam mais présentant une pharmacologie distincte de celle des CBR [104] a conduit plusieurs équipes à envisager l'existence d'un deuxième récepteur des BZ. La TSPO est principalement localisée au niveau de la membrane mitochondriale externe de la plupart des types cellulaires [115] [116].

L'ODN interagit préférentiellement avec les récepteurs des BZ de type central associé au récepteur GABA_A. Des travaux menés dans l'U982 ont montré que l'ODN est également le ligand endogène d'un récepteur couplé à une phospholipase C (PLC) via une protéine G_{i/o}, distinct des récepteurs des BZ dans les cellules gliales [117].

C) Activités biologiques

1) Au niveau immunitaire

Des expériences menées *in vitro* ont montré que les EZ potentialisent l'action stimulatrice des lipopolysaccharides bactériens sur la production et la synthèse de plusieurs cytokines pro-

L'endozépine ODN

inflammatoires [118] [119]. Les effets immunomodulateurs des EZ mettent en jeu les TSPO [118] [119]. Des travaux réalisés sur des neutrophiles humains ont montré que le TTN stimule la synthèse et la libération de l'interleukine IL-8 et augmente la sensibilité chimiotactique et l'activité phagocytaire de ces cellules en activant un récepteur métabotrope couplé à la PLC [120] [121].

2) Au niveau hormonal

Il est maintenant clairement établi que, chez les mammifères, les EZ régulent la biosynthèse des hormones stéroïdes dans les organes périphériques [122] [123]. Au niveau du SNC, les EZ pourraient inhiber indirectement la synthèse des hormones stéroïdiennes en réduisant au niveau hypothalamique l'expression des gènes codant la gonadolibérine [124] et la corticolibérine [125].

3) Au niveau de la prolifération cellulaire

Plusieurs études suggèrent les effets trophiques des EZ [126] [127]. L'effet des EZ sur la prolifération cellulaire semble en général mettre en jeu l'activation des TSPO [127].

4) Au niveau du comportement

Quelques études menées chez l'homme indiquent que la concentration du DBI dans le liquide céphalo-rachidien (LCR) de malades souffrant de pathologies psychiatriques (anxiété, dépression, schizophrénie) est plus élevée que chez les sujets sains [128]. Chez l'animal, l'injection icv d'endozépines induit un comportement anxigène [129], pro-agressif [130] et pro-conflictuel [131] *via* l'activation des CBR.

5) Au niveau alimentaire

L'administration aiguë par voie icv d'ODN chez des rats préalablement affamés provoque une diminution dose-dépendante de l'ingestion de nourriture durant les 12 h qui suivent l'injection [132]. Administré de façon chronique durant 15 jours, l'ODN diminue significativement la prise alimentaire pendant les 4 premiers jours de traitement. Cet effet s'accompagne d'une perte de poids qui persiste au cours des 2 semaines de l'étude [132]. Par ailleurs, l'injection icv d'ODN régule positivement ou négativement l'activité des neurones du NA exprimant la POMC ou le NPY, respectivement [133]. L'action anorexigène de l'ODN s'exerce indépendamment des récepteurs des BZ [134] et met en jeu les neurones à POMC [135].

L'endozépine ODN

Administré par voie intra-duodénale, le DBI augmente le taux plasmatique d'un facteur anorexigène, la cholécystokinine [136], qui *via* l'activation du nerf vague transmet un signal de satiété en direction des centres nerveux impliqués dans le contrôle de la prise alimentaire.

L'endozépine ODN : Points essentiels

L'octadécaneuropeptide (ODN) est un produit de maturation du *diazepam-binding inhibitor*, chef de file des endozépines, famille de neuropeptides qui a la capacité de déplacer les benzodiazépines de leurs sites de liaison.

Il est exprimé par les cellules astrogliales du système nerveux central.

Il exerce un puissant effet anorexigène chez le rongeur *via* un récepteur métabotrope et met en jeu les neurones à POMC.

Etude clinique

A) Objectifs

Les travaux menés dans l'Unité 982 indiquent donc que l'ODN, produit par les cellules astrogliales hypothalamiques, est un puissant facteur anorexigène [135]. Dans les conditions « physiologiques » chez l'animal l'expression du DBI hypothalamique peut être modulée négativement (jeûne de 12 h) ou positivement (augmentation du taux circulant de glucose). Ces travaux justifiaient d'envisager qu'en conditions pathologiques l'ODN puisse être surexprimé et par là même, jouer un rôle dans l'anorexie mentale chez l'humain.

L'objectif principal de notre étude était donc d'étudier les variations des concentrations plasmatiques d'ODN chez les patients atteints d'anorexie mentale, et dont l'état clinique justifiait une hospitalisation, avant et après renutrition.

Les objectifs secondaires étaient :

- d'étudier les relations entre les valeurs de l'ODN et d'autres paramètres endocriniens ou nutritionnels : IMC, albuminémie, transthyréline, œstradiol,
- d'étudier les relations entre les valeurs de l'ODN et les résultats des tests psychiatriques permettant d'évaluer le comportement alimentaire et l'état d'anxiété et de dépression,
- de déterminer si le degré de variation de l'ODN plasmatique entre le début de l'hospitalisation et la sortie des patientes anorexiques peut être un facteur prédictif de l'évolution à court terme (à 1 an) et/ou de l'IMC 1 an après la sortie de l'hôpital.

B) Matériels et méthodes

1) Type d'étude

Il s'agit d'une étude préliminaire, prospective, biomédicale, monocentrique, de type descriptive. Elle est ancillaire au PHRC national "EvalHospitam" coordonné par le Dr Godart (Institut Mutualiste Montsouris -IMM, Paris 14^{ème}) visant à évaluer l'impact des modalités de prises en charge hospitalières de l'anorexie mentale. Un amendement au consentement nécessaire à l'inclusion dans le PHRC national, a été rédigé et accepté en 2009 par le CPP Ile de France III. Tous les patients, ainsi que leurs parents pour les mineurs, ont été informés et ont donné leur consentement écrit.

Etude clinique

2) Critères d'inclusion et d'exclusion

Les critères d'inclusion sont les suivants :

- patient de 10 à 18 ans,
- atteint d'anorexie mentale restrictive pure ou mixte définie selon les critères du DSM-IV-TR,
- hospitalisé dans l'unité de Psychopathologie et Médecine de l'adolescent du CHU de Rouen pour prise en charge et inclus dans le PHRC national,
- signature d'un consentement éclairé (adolescent et parents)

Les critères d'exclusion sont :

- personne refusant la recherche (l'adolescent ou 1 de ses 2 parents),
- personne ne maîtrisant pas la langue française,
- consommation de corticoïdes ou d'hormone de croissance
- personne souffrant d'une pathologie somatique.

3) Recueil de données

Le recueil des données se fait de façon anonyme sur un cahier de recueil. Pour chaque patient, les paramètres suivants ont été recueillis dans l'unité de Psychopathologie et Médecine de l'Adolescent du CHU de Rouen ou à la Maison des Adolescents en consultation de suivi :

- à l'entrée : âge, sexe, poids, taille, perte de poids initiale, bilan biologique (dont albumine, transthyrétine et œstradiol)
- à la sortie et à 1 an : poids, taille.

Parallèlement aux 3 temps de recueil, un entretien a été effectué pour la passation d'échelles couramment utilisées en épidémiologie psychiatrique et qui ont été validées dans leur version française, à savoir :

- l'échelle *Eating Attitudes Test* (EAT 26) (Annexe 2). Il s'agit d'un autoquestionnaire. La version originale, proposée par Garner, Olmsted, Bohr, & Garfinkel en 1982, a été traduite par Leichner en 1994 [137]. Cette version originale comporte 40 items. Une seconde version plus courte composée de 26 questions a été élaborée à partir des données de l'analyse factorielle de l'EAT-40 en éliminant les items n'affectant pas significativement les corrélations entre EAT-26 et EAT-40. Ce questionnaire sert à évaluer les symptômes de troubles du comportement alimentaire (le type de régime, la boulimie et les

Etude clinique

comportements de restrictions). Un score supérieur ou égal à 20 indique un trouble alimentaire avec une symptomatologie sévère.

- l'échelle *Hospital And Depression scale* (HAD) (Annexe 3). La version originale, publiée par Zigmond and Snaith en 1983, a été traduite par Lépine en 1985 [138]. Elle est composée de 14 items dépistant la symptomatologie anxieuse et dépressive (2 sous-échelles de 7 items). Le score maximal est de 42 pour l'échelle globale. A partir d'un score de 13, on parle de trouble de l'adaptation et au delà d'un score supérieur ou égal à 19, le patient est considéré comme présentant un épisode dépressif majeur. Les scores les plus élevés correspondent à la présence d'une symptomatologie plus sévère.
- l'échelle *Beck Depression Inventory-II* (BDI-II) (uniquement à l'entrée) (Annexe 4). La version originale, proposée par Beck, Steer et Brown en 1994, a été traduite en français par Bouvard et Cottraux [139]. Elle permet d'évaluer spécifiquement la symptomatologie dépressive et sa sévérité. Le score seuil pour parler de dépression est de 20. Plus le total obtenu est élevé, plus la dépression est sérieuse et profonde.

4) Critères de jugement

Le critère de jugement principal est la mesure par un dosage radioimmunologique du taux sérique d'ODN.

Les critères de jugement secondaires sont la recherche d'une corrélation entre le taux d'ODN et :

- l'IMC : $IMC = \text{poids (kg)} / \text{taille}^2 \text{ (m}^2\text{)}$. Chez l'enfant, les valeurs de l'IMC varient physiologiquement avec l'âge (entre 1 et 18 ans), les valeurs de l'IMC sont reportées sur les courbes de corpulence, établies en percentiles (Annexe 1). En France, l'insuffisance pondérale chez l'enfant est définie par un IMC inférieur au 3ème percentile.
- des échelles d'évaluation psychiatrique : EAT 26, BDI-II et HAD.
- des marqueurs biologiques : albumine, transthyrétine et œstradiol pour les filles.

5) Dosage radioimmunologique de l'ODN

Recueil des échantillons

Les prélèvements de sang sont réalisés dans le cadre de la procédure de soins habituelle au sein de l'unité lors de l'hospitalisation (à J1 ou J2 et le jour de la sortie) et à la Maison des Adolescents lors des consultations un an après la sortie. Les prélèvements sont faits le matin à jeun du fait de l'existence possible d'un cycle nyctéméral dans la libération des EZ, sur tubes

Etude clinique

secs, par ponction veineuse (4 mL). Après 10 min à température ambiante (coagulation), le sérum est prélevé (tube et pipette en plastique), centrifugé (4°C, 15 min, 4000 g) pour éliminer les hématies restantes. Les échantillons sont conservés à -80°C au Centre d'Investigation Clinique (CIC-CRB 0204, CHU de Rouen) jusqu'à la mesure de l'ODN par une méthode de dosage radioimmunologique (RIA) dans le laboratoire du Dr Youssef Anouar (Inserm U982). La technique de RIA repose sur la compétition entre l'ODN et l'ODN radioactif (traceur) vis à vis d'un anticorps spécifique.

Préparation des échantillons

Dans l'unité 982, le sérum (1 à 2 mL) est dilué (volume à volume) avec de l'acide trifluoroacétique 0,1% (TFA ; Sigma, St-Louis, MO), chauffé (20 min, 56°C) pour inhiber l'activité enzymatique, et centrifugé (4°C, 20 min, 3200 g). Puis la purification est effectuée sur une colonne Sep-Pack C18 (Waters, Guyancourt, France). Une fois l'échantillon chargé sur la colonne, 3 éluions successives sont réalisées : 2 mL de TFA 0,1% (élimination des protéines hydrophiles et des sels), 2 mL d'acétonitrile (Fisher, Illkirch, Alsace France) à 50% dans du TFA 0,1 % (élution des composés d'intérêt). Cette dernière fraction est conservée pour être déshydratée (Speed Vac concentrator, Savant, Hicksville, NY) avant le dosage d'ODN par RIA. La Sep-Pack est ensuite lavée (100% d'acétonitrile, 2 mL) puis reconditionnée avec du TFA (100%, 2 mL) pour purifier un nouvel échantillon.

Préparation du traceur radioactif

La production de peptide radioactif (incorporation d'¹²⁵Iode) est couramment pratiquée dans l'unité 982 par une personne compétente et autorisée à manipuler la radioactivité (dans le cas présent le Dr Marie-Christine Tonon). L'ODN ne possédant ni de tyrosine ni d'histidine, l'incorporation d'iode est réalisée sur un analogue de l'ODN ayant une tyrosine supplémentaire en position N-terminale (h[Tyr₀]-ODN) (NEOSYSTEM SA, Strasbourg, France). Le h[Tyr₀]-ODN (1µg) est marqué à l'iode 125 (0,5 mCi ; Perkin Elmer, Coutaboeuf, France) en présence de chloramine T (15 s ; 20 µL, 1 mg/mL ; Sigma) selon la méthode décrite par Vaudry *et coll.* [140]. Après arrêt de la réaction par le métabisulfite de sodium (30 s ; 20 µL, 3 mg/mL, Sigma), le traceur est séparé de l'iode libre sur une colonne Sep-Pack C18 à l'aide d'un gradient d'acétonitrile/TFA 0,1% allant de 0 à 100% dans un tube de polypropylène. La fraction contenant le traceur, dilué au demi dans du glycérol, est conservée à -20°C.

Etude clinique

Dosage des échantillons

Les échantillons secs sont reconstitués dans un tampon phosphate/Triton X-100 (VWR International, Fontenay sous bois, France) (0,1 M/0,1% ; pH 8). Chaque échantillon (300 µL) est incubé (48 h ; 4°C) avec le traceur (100 µL ; 6000cpm/tube) et les anticorps anti-ODN humain (100 µL ; 1/10000^{ème} final) développés chez le lapin dans le laboratoire [141]. Suite à l'incubation, le complexe anticorps-antigène (AC-AG) est précipité par une solution de polyéthylène glycol (PEG 8000, 2 mL d'une solution à 20% ; Sigma) en présence de gamma-globulines de bœuf (100 µL d'une solution à 1% ; Sigma). Les complexes sont séparés de l'antigène libre par centrifugation (3200 g ; 30 min, 4°C), et la radioactivité contenue dans les culots est mesurée dans un compteur de radioactivité gamma (LKB Wallac, Rockville, MI).

La quantité de peptide de chaque échantillon est évaluée au moyen d'une gamme standard linéarisée selon la méthode Logit-log (**Fig.4**) :

$$\text{Logit} [(B-C)/(B_0-C) \times 100] = f(\log \text{ODN})$$

dans laquelle B correspond à la radioactivité lié au complexe (AC-AG), B₀ la radioactivité liée au complexe AC-AG en l'absence d'ODN « froid », et C la radioactivité non spécifique.

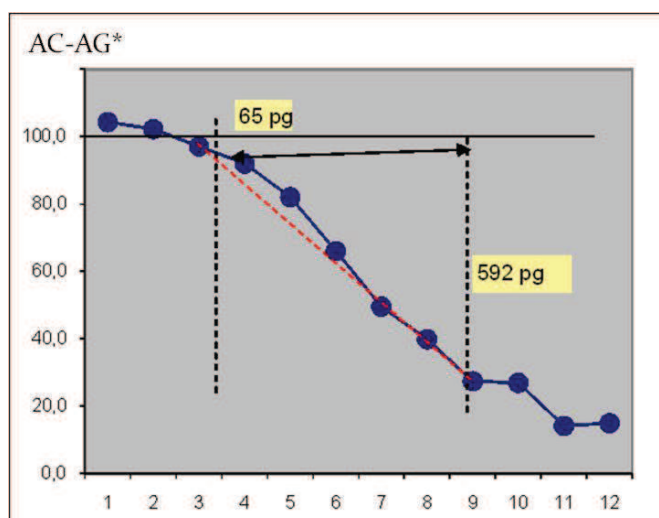


Figure 4 : Représentation de la courbe standard en coordonnées semi-log.

$[(B-C)/(B_0-C) \times 100] = f(\log \text{ODN})$, les quantités d'ODN par tube sont comprise entre 23 pg (tube 1) et 2000 pg (tube 12).

6) Analyses statistiques

Les données sont présentées en valeur individuelle ou sous la forme d'une moyenne \pm erreur standard moyenne (SEM). La comparaison des moyennes a été effectuée à l'aide du test-t de

Etude clinique

Student, bilatéral et apparié pour l'IMC. L'existence d'une corrélation entre deux paramètres a été évaluée par le test r de Pearson.

C) Résultats

Dans cette étude 20 patients ont été inclus, 18 filles et 2 garçons avec une moyenne d'âge de 14,4 ans (**Tab. 9**). Les caractéristiques générales concernant la population étudiée, autres que les taux d'ODN, obtenues à l'entrée, la sortie et/ou 1 an après la sortie d'hospitalisation sont indiquées dans le **Tableau 9**.

	Entrée	Sortie	1 an
Age (ans)	14,37 ± 0,38 [10,91-16,83] (n=20)		
Sex ratio (H/F)	2/18 (n=20)		
Perte de poids initiale (kg)	14,6 ± 1,8 [4-25] (n=12)		
Poids (kg)	38,6 ± 1,28 [24-47] (n=20)	48,4 ± 1,3 [30-55,7] (n=19) ***	47,9 ± 1,5 [40-63] (n=15) ***/NS
IMC (kg/m ²)	15,03 ± 0,36 [11,9-18,99] (n=20)	18,75 ± 0,37 [14,8-20,95] (n=19) ***	17,73 ± 0,50 [14,5 - 20,46] (n=15) ***/§
Score EAT 26	23,9 ± 4,3 [5-54] (n=15)	12,4 ± 3,8 [0-42] (n=13) *	30,5 ± 11,45 [1-67] (n=6) NS/NS
Score HAD	17,2 ± 2,5 [5 - 33] (n=13)	10,8 ± 2,4 [0 - 31] (n=13) *	21,25 ± 10,4 [4-51] (n=4) NS/NS
Score BDI-II	16,2 ± 2,67 [1 - 30] (n=13)		
Albumine (g/L) (normes : 33-50g/L)	49,4 ± 1,6 [39 - 62] (n=15)		
Transthyréline (g/L) (normes : 0,1-0,4g/L)	0,24 ± 0,01 [0,13 -0,34] (n=13)		
Estradiol (ng/L)	14,8 ± 3,8 [5-45] (n=13)		
Durée séjour (jours)		111,6 ± 12,66 [42-263] (n=20)	

Tableau 9 : Caractéristiques générales concernant les patients anorexiques inclus. Sont indiquées les valeurs moyennes ± SEM, ainsi que les extrêmes entre crochets. Les résultats sont comparés deux à deux en utilisant le test t apparié de Student. ***, $p < 0,001$; *, $p < 0,05$ comparé à la moyenne obtenue à l'entrée et à partir des mêmes patients; §, $p < 0,05$ comparé à la moyenne obtenue à la sortie et à partir des mêmes patients; NS : non significatif ; n, nombre d'échantillons.

A l'entrée, l'IMC moyen était de 15 kg/m² avec une perte initiale moyenne de 14,6 kg. Tous les patients avaient un IMC inférieur ou égal au 3^{ème} percentile, excepté trois patients (**Fig. 5**). Ces derniers présentaient une perte de poids initiale supérieure à 15 kg en moins 3 mois

Etude clinique

justifiant leur hospitalisation. Tous les patients ont significativement pris du poids durant l'hospitalisation, et en moyenne la prise de poids était de 9,5 kg (IC_{95%} [7,8 – 11], p<0,001). Comme indiqué dans le **Tableau 9**, le temps nécessaire pour parvenir au poids mesuré au moment de la sortie (minimum 5^{ème} percentile, excepté pour une patiente) est très variable. Un an après la sortie, seuls 6 patients ont conservé un IMC supérieur ou égal au 10^{ème} percentile (**Fig. 5**). L'IMC moyen à un an reste significativement supérieur à celui de l'entrée (+2,4 kg/m² ; IC_{95%} [1,3–3,4], p<0,001), mais il est significativement inférieur à celui mesuré à la sortie (-1,0 kg/m² ; IC_{95%} [-1,9–0,2], p<0,05).

Les scores moyens de l'EAT-26 et de l'HAD sont significativement diminués à la sortie d'hospitalisation (-8,7 , IC_{95%} [-14,9 – 2,4], p<0,01 ; -5,5 , IC_{95%} [-10,4 – -0,7], p<0,05 ; respectivement).

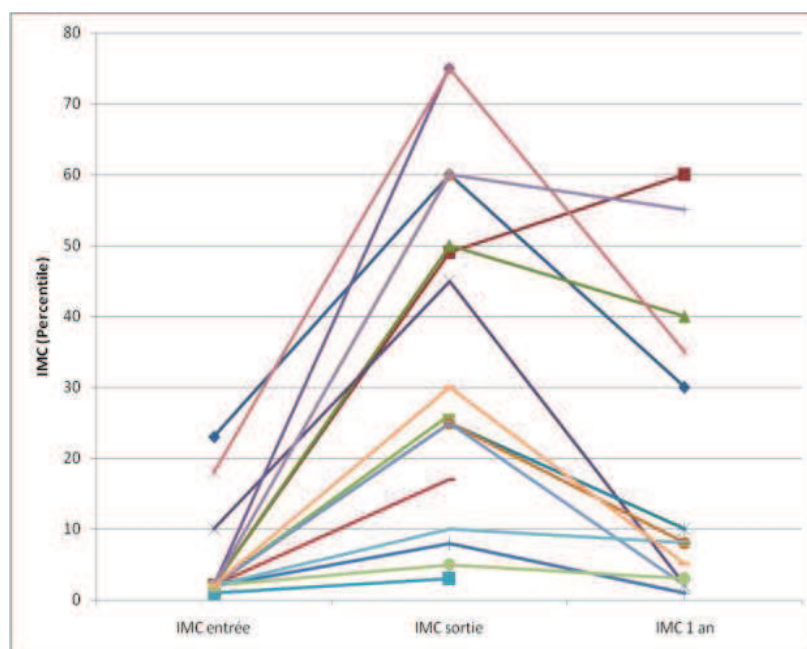


Figure 5 : Evolution de l'IMC chez les patients anorexiques.

L'IMC, exprimé en percentile en fonction du sexe et de l'âge, est évalué à l'entrée, la sortie et 1 an après la sortie d'hospitalisation.

Un prélèvement de sang à l'entrée de l'hospitalisation en vue du dosage de l'ODN n'a été réalisé que sur 14 patients. Les résultats sont représentés dans la **Figure 6**. L'ODN sérique a pu être détecté chez 6 patients, le taux moyen était de 88,25 ± 13,0 pg/mL ([59,1- 146,1]).

Etude clinique

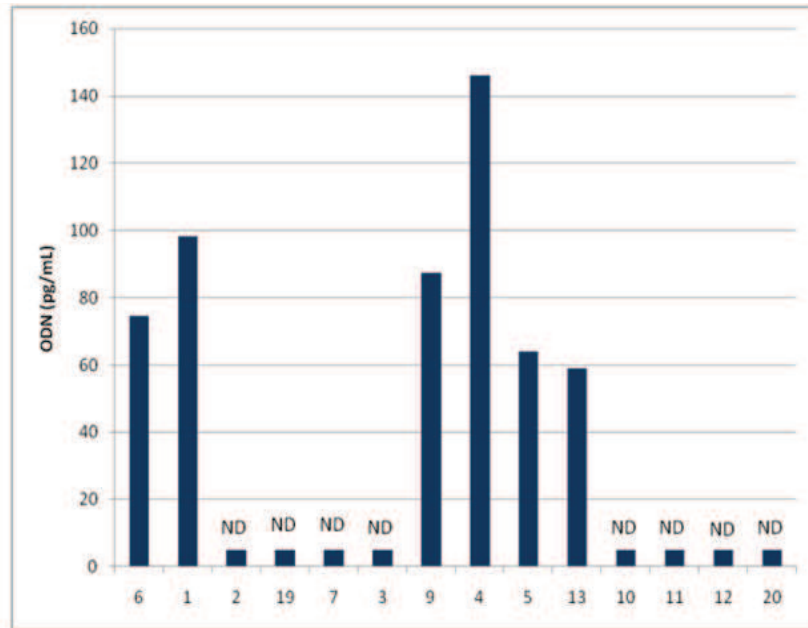


Figure 6 : Mesure du taux sérique d’ODN chez 14 patients hospitalisés pour anorexie mentale.

Les échantillons (patient n°1 à 20) ont été classés en fonction de la date du prélèvement (du plus ancien au plus récent). La concentration sérique d’ODN est exprimée en pg/mL. ND : non détectable.

Parmi ces 14 patients, seuls 6 ont eu également un prélèvement sanguin à la sortie et à 1 an après la sortie d’hospitalisation. Dans la **Figure 7**, on observe l’évolution du taux d’ODN aux trois temps de recueil.

Lorsqu’on compare, chez ces patients, l’évolution du taux d’ODN (**Fig. 7**) à l’évolution de leur IMC (**Fig. 8**), on observe que chez 4 patients le taux d’ODN est resté ou devenu indétectable avec la prise de poids durant l’hospitalisation (patients 1, 2, 3 et 5). Par ailleurs, les patients 1, 2 et 3, qui à 1 an ont un IMC supérieur ou égal au 30^{ème} percentile, et supérieur à celui mesuré à leur entrée, ont un taux faible voir indétectable d’ODN 1 an après leur sortie d’hospitalisation. Pour les patients 4, 5 et 19, l’IMC à 1 an est retombé vers des valeurs égales ou inférieures au 10^{ème} percentile et leur taux d’ODN est bien supérieur au seuil de détection.

Etude clinique

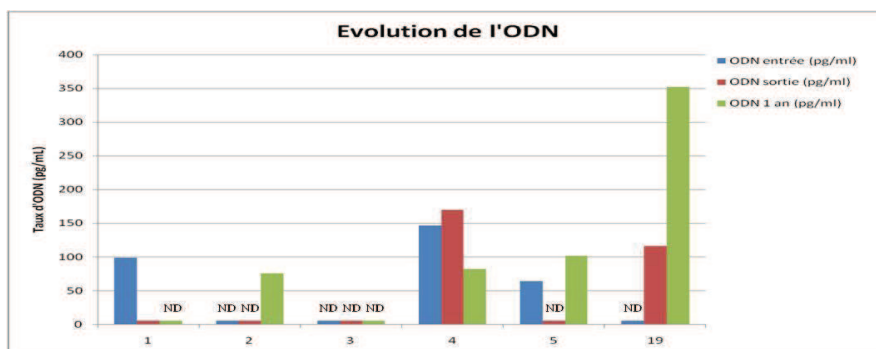


Figure 7 : Evolution du taux d'ODN chez 6 patients hospitalisés pour anorexie. La concentration d'ODN sérique (pg/mL) a été mesurée à l'entrée, la sortie d'hospitalisation et un an après la sortie chez les patients 1 à 5 et 19. ND : non détectable.

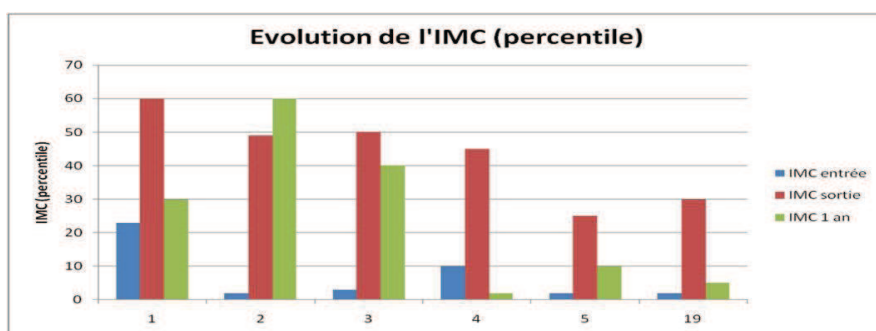


Figure 8 : Evolution de l'IMC (percentile) à l'entrée, la sortie et 1 an après la sortie chez 6 patients hospitalisés pour anorexie majeure. Les données correspondent aux patients 1 à 5 et 19.

En ce qui concerne les paramètres secondaires, nous n'avons trouvé aucune corrélation entre le taux d'ODN sérique et les différents marqueurs clinico-biologiques et tests psychiatriques, à l'entrée des patients (**Tab. 10**).

Données à l'entrée	ODN	p
Poids	r : 0.47 IC _{95%} = [-0.5 ; 0.9]	NS
IMC	r : 0.63 IC _{95%} = [-0.36 ; 0.95]	NS
EAT 26	r : 0.39 IC _{95%} = [-0.74 ; 0.94]	NS
HAD	r : -0.29 IC _{95%} = [-0.93 ; 0.79]	NS
BDI-II	r : 0.29 IC _{95%} = [-0.79 ; 0.93]	NS
Estradiol	r : -0.05 IC _{95%} = [-0.89 ; 0.86]	NS
Albumine	r : -0.47 IC _{95%} = [-0.95 ; 0.70]	NS
Transthyréline	r : 0.37 IC _{95%} = [-0.91 ; 0.98]	NS

Tableau 10 : Corrélation entre l'ODN et les paramètres clinico-biologiques à l'entrée d'hospitalisation chez des patients anorexiques mentaux.

La corrélation est calculée par le test *r* de Pearson. Une différence significative est retenue pour une valeur de $p < 0,05$. NS, non significatif.

D) Discussion

L'ODN est un neuropeptide hypothalamique possédant un effet anorexigène puissant chez le rat [132]. Le but de notre étude était d'évaluer une éventuelle implication de l'ODN dans l'anorexie mentale chez l'humain. Dans cette étude préliminaire, nous avons étudié les variations des concentrations sériques d'ODN chez les patients adolescents, souffrants d'anorexie mentale, et dont l'état clinique justifie une hospitalisation, avant et après renutrition.

En l'absence d'étude comparable chez les adolescents, le calcul *a priori* du nombre de sujets nécessaires n'était pas possible, un objectif de 30 patients nous paraissait raisonnable afin de permettre une analyse statistique adéquate. L'unité de Psychopathologie et Médecine de l'Adolescent du CHU de Rouen prend en charge de 20 à 30 patients anorexiques par an. Le recrutement des patients, auquel j'ai participé dès novembre 2010, s'est étalé sur une période de 3 ans. Le PHRC auquel était rattachée notre étude ancillaire, s'est avéré complexe et lourd pour les patients, entraînant un taux important de refus de participation et de retrait de consentement lors du suivi. De plus, le recrutement s'étant clôturé début 2013, nous n'avons pu inclure qu'un total de 20 patients.

En parallèle, le suivi des patients à moyen et long terme s'avère parfois compliqué. Le personnel hospitalier ne se sent pas toujours concerné par la recherche, de ce fait, les patients ayant donné leur accord pour participer à l'étude, n'ont pas bénéficié de tous les examens prévus à l'entrée et/ou la sortie de l'hospitalisation. Du fait de la maladie elle-même (déli des patients, souvent également de la famille), le nombre de « perdu de vue » est important. Néanmoins, nous avons proposé des hypothèses sur la base de cette étude préliminaire.

Concernant la pathologie étudiée, patients anorexiques sévères du fait d'une insuffisance pondérale avec mise en jeu du pronostic vital et nécessitant l'hospitalisation, l'échantillonnage est constitué d'une population homogène à l'admission.

Les caractéristiques générales de la population recrutée sont en accord avec les données de la littérature :

- l'âge moyen de 14,4 ans correspond au 1^{er} pic d'apparition de la maladie [22],
- la perte de poids initiale moyenne importante (14,6 kg) et l'IMC moyen faible à l'admission (15 kg/m²) confirment la sévérité de la pathologie de notre population, plusieurs auteurs [142] [143] [144] corrélient l'intensité de la perte de poids initiale à un devenir à long terme plus péjoratif,

Etude clinique

- la durée moyenne de séjour de 3,6 mois est proche des 4 mois retrouvés dans la littérature [145],
- enfin l'albuminémie et la transthyrétinémie sont normales malgré une dénutrition sévère [146] [147] indiquant que ces paramètres ne sont pas appropriés pour évaluer la gravité de la dénutrition dans le cadre de l'AM.

A l'entrée, le taux sérique de l'immunoréactivité de type ODN (ODNi) est indétectable pour 8 patients sur 14, c'est à dire qu'il est inférieur à 65 pg/tube de dosage, seuil de détection du RIA. Le fait que l'ODNi soit indétectable dans ces échantillons ne semble pas être imputable à leur temps de stockage car nous avons pu quantifier l'ODNi dans les prélèvements les plus anciens. Il convient de noter que la méthode de purification sur Sep pack, indispensable pour éliminer de possibles interactions non spécifiques entre des molécules sériques et les anticorps dirigés contre l'ODN, n'a probablement pas un rendement de 100%, et qu'il serait plus « confortable » d'avoir un volume de sérum plus important pour chaque prélèvement.

Les taux d'ODNi mesurés varient entre 60 et 350 pg/mL, valeurs 3 à 10 fois plus élevées que celles de DBI rapportées chez des enfants et adolescents (2-16 ans) sains [148]. Nous ne connaissons pas la capacité des anticorps anti-DBI utilisés par l'équipe de Ferrarese, à reconnaître l'ODN (fragment 33-50 du DBI), ni celle des anticorps anti-ODN, utilisés dans notre étude, vis à vis du DBI (polypeptide de 86 acides aminés). Néanmoins, cette différence entre patients anorexiques (17 échantillons, notre étude) et sujets sains (68 échantillons dans l'étude de Ferrarese *et coll.* [148]) pourrait conforter notre hypothèse de départ, à savoir que les EZ sont surexprimées dans l'AM en phase « aigüe ». Néanmoins, une étude très récente indique que le taux plasmatique de DBI est diminué chez des patientes AM [149], ce qui va à l'encontre de notre hypothèse. Dans cette étude les patientes (n=24) présentaient des caractéristiques cliniques comparables à celles des patients inclus dans notre étude, un âge moyen de $15,5 \pm 0,2$ ans et un IMC moyen de $15,4 \pm 0,4$ [149]. Il convient de souligner que dans l'étude de Conti, les anticorps sont les mêmes que ceux utilisés par Ferrarese [148] et contrairement à l'étude de 1998, les dosages plasmatiques ont été réalisés sans purification. Dans ces conditions, les concentrations mesurées chez les sujets sains par Conti (15 ng/mL) sont 100 fois supérieures à celles publiées par Ferrarese en 1998. Il serait donc intéressant de pouvoir comparer, en utilisant le RIA mis au point dans l'Unité 982, les concentrations d'ODNi chez les AM et des sujets sains appariés.

Etude clinique

Les taux d'ODNi, relativement faibles, retrouvés en périphérie pourraient-ils être le reflet de la production hypothalamique ? Aucune donnée à ce jour, n'existe concernant le passage de l'ODN du SNC vers la périphérie, et inversement. La mesure des taux plasmatiques de l' α -MSH, un autre neuropeptide hypothalamique anorexigène, révèle qu'ils sont équivalents à ceux mesurés dans le liquide céphalo-rachidien (LCR) [150]. A l'inverse, les taux plasmatiques de NPY, neuropeptide orexigène hypothalamique, sont 3 à 4 fois plus faibles que ceux détectés dans le LCR chez l'humain [150]. Ces données suggèrent donc que les peptides hypothalamiques peuvent passer la barrière hématoencéphalique (BHE) avec une efficacité variable en fonction des propriétés physicochimiques du peptide (diffusion passive), et de la présence ou non de transporteur spécifique (diffusion active). Les concentrations plasmatiques de DBI mesurées chez l'adulte sain [148] sont comparables à celles de l' α -MSH et du NPY [150], soit 20-30 pg/mL, suggérant que les variations d'ODNi mesurées en périphérie seraient le reflet de celles pouvant exister au niveau hypothalamique. Dans l'hypothèse de base, nous avons envisagé que la concentration d'ODN serait diminuée (normalisation ?) après renutrition, soit à la sortie des patients. Pour les raisons évoquées plus haut, l'effectif à la sortie est beaucoup plus faible et ne permet pas de faire une analyse statistique adéquate, mais uniquement d'observer des tendances. Pour 4 patients sur 6, l'ODNi devient ou reste indétectable à la sortie d'hospitalisation, la normalisation de leur poids permettant de les considérer comme leur propre contrôle, ce qui va dans le sens de notre hypothèse primaire d'un taux plus élevé d'ODN chez les patients en phase aiguë d'anorexie. Les 2 patients pour qui le taux d'ODNi avait augmenté ou était inchangé à la sortie d'hospitalisation présentaient des particularités. Le patient 19 est le seul garçon dans cette étude et sa reprise pondérale a été très rapide (42 jours). De plus, il n'est pas exclu qu'il existe des variations liées au sexe. La patiente 4 présentait un profil d'AM de type boulimique alors que toutes les autres patientes avaient un profil restrictif pur, et dans son cas la reprise pondérale a été très progressive (> 5 mois). Ces deux paramètres pourraient influencer sur la « normalisation » du taux d'ODNi. Chez ces deux patients, le taux d'ODNi reste élevé voir très élevé (patient 19), et leur IMC très faible un an après la sortie d'hospitalisation.

Etude clinique

A un an, les 3 patientes qui ont un IMC supérieur ou égal au 30^{ème} percentile et supérieur à celui mesuré à leur entrée, ont un taux faible voir un indétectable d'ODNi sérique. Les 3 patients qui ont les valeurs d'ODNi sériques les plus élevés à un an, sont aussi ceux qui ont rechuté avec un IMC inférieur ou égal au 10^{ème} percentile un an après la sortie d'hospitalisation. Ces éléments sont également en faveur de notre hypothèse de départ.

Enfin la question « le taux d'ODN pourrait-il être un facteur pronostic de devenir? » reste d'actualité. En effet, parmi les 3 patients qui avaient un taux indétectable à l'entrée, donc plus faible, 2 ont évolué favorablement sur le plan pondéral à un an (IMC \geq 40^{ème} percentile). Le 3^{ème} étant de sexe masculin, ceci a pu avoir un effet sur l'expression des EZ.

E) Conclusion et perspectives

Du fait du faible nombre d'échantillons, cette étude ne peut être considérée que préliminaire. Néanmoins, les résultats sont encourageants, ils suggèrent que l'ODN pourraient être surexprimé et jouer effectivement un rôle dans l'AM chez l'humain.

Les éléments appuyant cette hypothèse sont :

- une tendance à l'augmentation du taux sérique d'ODNi dans l'AM en période de dénutrition sévère *versus* après renutrition,
- une tendance à la surexpression d'ODNi à un an chez les patients ayant un IMC faible ; tandis que les taux d'ODNi sont faibles ou indétectables chez les patients ayant conservé un IMC stable.

Sans préjuger des facteurs (nature, origine) responsables cette augmentation d'ODNi (cause ou conséquence de l'AM), elle pourrait expliquer en partie la perpétuation des comportements anorexigènes chez les patients anorexiques, en favorisant l'activation de la voie anorexigène. Il s'agirait ainsi d'un possible « verrou biologique » contribuant à l'autorenforcement du trouble alimentaire.

Ces résultats nous incitent donc à poursuivre nos recherches sur l'ODN dans l'AM chez les adolescents en prenant en compte les limites et difficultés révélées par cette étude :

- constitution d'un groupe contrôle de volontaires sains appariés en sexe et en âge, car il existe très peu d'étude de dosage de l'ODN chez les personnes saines, adolescents. Cela nous permettra de définir des normes et d'évaluer l'existence ou non d'un effet genre/sexe. Un groupe contrôle, recruté en chirurgie pédiatrique, était initialement prévu,

Etude clinique

mais malgré l'énergie déployée, nous nous sommes heurtés à la réticence des équipes vis-à-vis des questionnaires psychiatriques à faire passer à des adolescents dits « normaux »,

- amélioration du seuil de sensibilité du dosage afin de pouvoir faire une quantification sur un plus grand nombre d'échantillon. Ceci sera d'autant plus important que nous proposons de mesurer les taux circulants d'ODNi chez des volontaires sains, qui en fonction de notre hypothèse et de la littérature [148], pourraient être inférieurs à ceux des anorexiques. Il existe des moyens « classiques » d'améliorer ce dosage (traceur retardé). On peut aussi prélever un volume de sang plus important (10 mL),
- réduction du nombre des « perdus de vue » en améliorant l'implication des patients et de leur famille (meilleure information, dédramatisation du protocole, sensibilisation à l'intérêt de la recherche, réassurance sur le cadre réglementaire). D'autre part, il faut également améliorer l'implication des soignants (meilleure diffusion du protocole, retour régulier d'information, valorisation de leur participation),
- inclusion d'un 3^{ème} groupe d'adolescents souffrant d'obésité, trouble du comportement alimentaire qui est également un problème de santé publique, afin de rechercher une éventuelle variation en miroir de l'ODNi sérique.

Bibliographie

Bibliographie

- [1] Habermas T. Friderada: a case of miraculous fasting. *Int J Eat Disord* 1986;5:555–62.
- [2] Bell M.R. L'anorexie sainte : jeûne et mysticisme du Moyen Âge à nos jours. Paris: PUF; 1994.
- [3] Raimbault G., Eliacheff C. Les indomptables. Figures de l'anorexie. Paris: Odile Jacob; 1989.
- [4] Guillemot A., Laxenaire M. Anorexie mentale et boulimie. Le Poids de la culture. 2ème ed. Paris: Masson; 2000.
- [5] Bruch H. Les yeux et le ventre: l'obese, l'anorexique. Paris: Payot; 1975.
- [6] Lasègue C. De l'anorexie hystérique. *Arch Gen Med* 1873;1:385–403.
- [7] Gull W.W. Anorexia nervosa (apepsia hysterica, anorexia hysterica). *Trans Clin Soc* 1874; 1:22
- [8] Jeammet P. L'anorexie mentale. Paris: Doin; 1984.
- [9] Meyer J.E., Feldmann H. Anorexia nervosa: symposium am 24./25. April 1965 in Göttingen. Stuttgart: Verlag; 1965.
- [10] Decobert S. Survol historique de la notion d'anorexie mentale. *Groupal* 2000;7:8–17.
- [11] Brusset B. Psychopathologie de l'anorexie mentale. Édition : Coll. Psychismes. Paris: Dunod; 1998.
- [12] Jeammet P. Psychopathologie des troubles des conduites alimentaires à l'adolescence. Valeur heuristique du concept de dépendance. *Confront Psychiatr* 1989;22:177–202.
- [13] Corcos M. Le corps insoumis - 2ème ed. Paris: Dunod; 2011.
- [14] Agman G., Corcos M., Jeammet P. Troubles des conduites alimentaires. *Encycl Med Chir Psychiatrie*, 37-350-A-10; 1994:16p..
- [15] Agman G, Corcos M, Bochereau D, Chambry J, Jeammet P. Troubles des conduites alimentaires à l'adolescence. *Encycl Med Chir Psychiatrie*, 37215-B-65; 2002:15p.
- [16] Nicolas I, Lamas C, Corcos M. Troubles des conduites alimentaires à l'adolescence. *Encycl Med Chir Psychiatrie*, 37-215-B-65; 2013:18p.
- [17] Haute Autorité de Santé. Recommandations de Bonnes Pratiques. Anorexie mentale; prise en charge. Paris : HAS; 2010.
- [18] Organisation Mondiale de la Santé - OMS. Classification Internationale des Maladies et problèmes de santé connexes 10ème révision CIM-10. OMS Genève: 1993.

Bibliographie

- [19] American Psychiatric Association. DSM-IV-TR (Washington DC 2000, traduction française) Manuel diagnostique et statistique des troubles mentaux. Issy-les-Moulineaux: Masson; 2004.
- [20] Hoek H.W. Incidence, prevalence and mortality of anorexia nervosa and other eating disorders. *Curr Opin Psychiatry* 2006;19:389–94.
- [21] Halmi K.A., Casper R.C., Eckert E.D., Goldberg S.C., Davis J.M. Unique Features associated with age of onset of anorexia nervosa. *Psychiatry Res* 1979;1:209–15.
- [22] Roux H., Chapelon E., Godart N. Épidémiologie de l’anorexie mentale : revue de la littérature. *L’Encéphale* 2013;39:85–93.
- [23] Preti A., de Girolamo G., Vilagut G., Alonso J., de Graaf R., Bruffaerts R., et al. The epidemiology of eating disorders in six European countries: Results of the ESEMeD-WMH project. *J Psychiatr Res* 2009;43:1125–32.
- [24] Keski-Rahkonen M.D., Hoek M.D., Susser M.D., Linna B.M., Sihvola M.D., Raevuori M.D., et al. Epidemiology and Course of Anorexia Nervosa in the Community. *Am J Psychiatry* 2007;164:1259–65.
- [25] Raevuori A., Hoek H.W., Susser E., Kaprio J., Rissanen A., Keski-Rahkonen A. Epidemiology of Anorexia Nervosa in Men: A Nationwide Study of Finnish Twins. *PLoS ONE* 2009;4(2), 4:e4402 :1-4.
- [26] Hudson J.I., Hiripi E., Pope H.G.Jr., Kessler R.C. The prevalence and correlates of eating disorders in the National Comorbidity Survey Replication. *Biol Psychiatry* 2007;61:348–58.
- [27] Hoek H.W., van Hoeken D. Review of the prevalence and incidence of eating disorders. *Int J Eat Disord* 2003;34:383–96.
- [28] Garner D.M. Pathogenesis of anorexia nervosa. *The Lancet* 1993;341:1631–5.
- [29] Godart N., Perdereau F., Jeammet P. Etiopathogénie des troubles des conduites alimentaires. In Manuel de Psychiatrie. Paris: Elsevier-Masson; 2007, p. 424–30.
- [30] Strober M., Freeman R., Lampert C., Diamond J., Kaye W. Males with anorexia nervosa: a controlled study of eating disorders in first-degree relatives. *Int J Eat Disord* 2001;29:263–9.
- [31] Pinheiro A.P., Root T., Bulik C.M. The genetics of anorexia nervosa: current findings and future perspectives. *Int J Child Adolesc Health* 2009;2:153–64.
- [32] Lamas C., Shankland R., Nicolas I., Guelfi J.-D. Les troubles du comportement alimentaire. Issy-les-Moulineaux, France: Elsevier Masson; 2012.
- [33] Jeammet P. Vers une clinique de la dépendance. Approche psychanalytique. In Dépendance et conduites de consommation. Question en santé publique. INSERM; 1997; 9: 429–48.

Bibliographie

- [34] Corcos M., Flament M., Jeammet P. Les conduites de dépendance : dimensions psychopathologiques communes. Paris: Masson; 2003.
- [35] Williamson D.A., Davis C.J., Duchmann E.G., McKenzie S.J., Watkins P.C. Assessment of eating disorders: Obesity, anorexia, and bulimia nervosa. vol. xi. Elmsford, NY, US: Pergamon Press; 1990.
- [36] Minuchin S., Baker L., Rosman B.L., Liebman R., Milman L., Todd T.C. A conceptual model of psychosomatic illness in children. Family organization and family therapy. *Arch Gen Psychiatry* 1975;32:1031–8.
- [37] Selvini-Palazzoli M. La famille de l'anorexique et la famille du schizophrène. Une étude transactionnelle. *Actual Psychiatr* 1982;12:15–25.
- [38] Jeammet P., Gorge A. Une forme de thérapie familiale : le groupe de parents. Bilan de six années de fonctionnement d'un groupe ouvert de parents d'anorexiques mentales adolescentes. *Psychiatr Enfant* 1980;23:587–636.
- [39] Jeammet P. Le groupe de parents : sa place dans le traitement de l'anorexie mentale. *Neuropsychiatr Enfance Adolesc* 1984;32:299–303.
- [40] Steinhausen H.-C. The Outcome of Anorexia Nervosa in the 20th Century. *Am J Psychiatry* 2002;159:1284–93.
- [41] Sharp C.W., Freeman C.P. The medical complications of anorexia nervosa. *Br J Psychiatry J Ment Sci* 1993;162:452–62.
- [42] Hütter G., Ganepola S., Hofmann W.-K. The hematology of anorexia nervosa. *Int J Eat Disord* 2009;42:293–300.
- [43] Strumia R. Dermatologic signs in patients with eating disorders. *Am J Clin Dermatol* 2005;6:165–73.
- [44] Chui H.T., Christensen B.K., Zipursky R.B., Richards B.A., Hanratty M.K., Kabani N.J., et al. Cognitive function and brain structure in females with a history of adolescent-onset anorexia nervosa. *Pediatrics* 2008;122:e426–437.
- [45] Berkman N.D., Lohr K.N., Bulik C.M. Outcomes of eating disorders: a systematic review of the literature. *Int J Eat Disord* 2007;40:293–309.
- [46] Godart N.T., Flament M.F., Perdereau F., Jeammet P. Comorbidity between eating disorders and anxiety disorders: a review. *Int J Eat Disord* 2002;32:253–70.
- [47] Godart N.T., Perdereau F., Rein Z., Berthoz S., Wallier J., Jeammet P., et al. Comorbidity studies of eating disorders and mood disorders. Critical review of the literature. *J Affect Disord* 2007;97:37–49.
- [48] Coulon N., Jeammet P., Godart N. Phobie sociale dans l'anorexie mentale : évolution au cours des soins. *L'Encéphale* 2009;35:531–7.

Bibliographie

- [49] Katzman D.K. Medical complications in adolescents with anorexia nervosa: a review of the literature. *Int J Eat Disord* 2005;37:S52–S59.
- [50] Lamas C. Troubles des conduites alimentaires et maternité-infertilité. *Rev Prat* 2008;58(2):147–8.
- [51] Stewart D.E, Robinson E., Goldbloom D.S., Wright C. Infertility and eating disorders. *Am J Obstet Gynecol* 1990;163:1196–9.
- [52] Freizinger M., Franko D.L., Dacey M., Okun B., Domar A.D. The prevalence of eating disorders in infertile women. *Fertil Steril* 2010;93:72–8.
- [53] 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* 2011;68:724–31.
- [54] Sullivan P.F. Mortality in anorexia nervosa. *Am J Psychiatr* 1995;152:1073–4.
- [55] Harris E.C., Barraclough B. Excess mortality of mental disorder. *Br J Psychiatry J Ment Sci* 1998;173:11–53.
- [56] Zipfel S., Löwe B., Reas D.L., Deter H.C., Herzog W. Long-term prognosis in anorexia nervosa: lessons from a 21-year follow-up study. *The Lancet* 2000;355:721–2.
- [57] National Institute for Health and Clinical Excellence (NICE) Collaborating Centre for Mental Health (UK). Eating Disorders: Core Interventions in the Treatment and Management of Anorexia Nervosa, Bulimia Nervosa and Related Eating Disorders. Leicester (UK): British Psychological Society (UK); 2004.
- [58] American Psychiatric Association. Treatment of patients with eating disorders, third edition. *Am J Psychiatry* 2006;163:4–54.
- [59] Keel P.K., Haedt A. Evidence-based psychosocial treatments for eating problems and eating disorders. *J Clin Child Adolesc Psychol* 2008;37:39–61.
- [60] Hetherington A.W., Ranson S.W. Hypothalamic lesions and adiposity in the rat. *Anat Rec* 1940;78:149–72.
- [61] Anand B.K., Brobeck J.R. Localization of a “feeding center” in the hypothalamus of the rat. *Proc Soc Exp Biol Med* 1951;77:323–4.
- [62] Kalra S.P., Dube M.G., Shuye P., Bin X., Tamas L.H., Kalra P.S. Interacting appetite-regulating pathways in the hypothalamic regulation of body weight. *Endocr Rev* 1999;20:68–100.
- [63] Stanley B., Kyrkouli S.E., Lampert S., Leibowitz S.F. Neuropeptide Y chronically injected into the hypothalamus: a powerful neurochemical inducer of hyperphagia and obesity. *Peptides* 1986;7:1189–92.

Bibliographie

- [64] Hahn T.M., Breininger J.F., Baskin D.G., Schwartz M.W. Coexpression of Agrp and NPY in fasting-activated hypothalamic neurons. *Nat Neurosci* 1998;1:271–2.
- [65] Poggioli R., Vergoni A.V., Bertolini A. ACTH-(1–24) and α -MSH antagonize feeding behavior stimulated by kappa opiate agonists. *Peptides* 1986;7:843–8.
- [66] Elias C.F., Lee C., Kelly J., Aschkenasi C., Ahima R.S., Couceyro P.R., et al. Leptin activates hypothalamic CART neurons projecting to the spinal cord. *Neuron* 1998;21:1375–85.
- [67] Broberger C., Johansen J., Johansson C., Schalling M., Hökfelt T. The neuropeptide Y/agouti gene-related protein (AGRP) brain circuitry in normal, anorectic, and monosodium glutamate-treated mice. *Proc Natl Acad Sci* 1998;95:15043–8.
- [68] Stanley B.G., Leibowitz S.F. Neuropeptide Y injected in the paraventricular hypothalamus: a powerful stimulant of feeding behavior. *Proc Natl Acad Sci USA* 1985;82:3940–3.
- [69] Hu Y., Bloomquist B.T., Cornfield L.J., DeCarr L.B., Flores-Riveros JR, Friedman L, et al. Identification of a novel hypothalamic neuropeptide Y receptor associated with feeding behavior. *J Biol Chem* 1996;271:26315–9.
- [70] Kanatani A., Hata M., Mashiko S., Ishihara A., Okamoto O., Haga Y., et al. A typical Y1 receptor regulates feeding behaviors: effects of a potent and selective Y1 antagonist, J-115814. *Mol Pharmacol* 2001;59:501–5.
- [71] Sahu A., Kalra P.S., Kalra S.P. Food deprivation and ingestion induce reciprocal changes in neuropeptide Y concentrations in the paraventricular nucleus. *Peptides* 1988;9:83–6.
- [72] Thorsell A., Heilig M. Diverse functions of neuropeptide Y revealed using genetically modified animals. *Neuropeptides* 2002;36:182–93.
- [73] Ollmann M.M., Wilson B.D., Yang Y-K, Kerns J.A., Chen Y., Gantz I., et al. Antagonism of central melanocortin receptors in vitro and in vivo by agouti-related protein. *Science* 1997;278:135–8.
- [74] Lu D., Willard D., Patel I.R., Kadwell S., Overton L., Kost T., et al. Agouti protein is an antagonist of the melanocyte-stimulating-hormone receptor. *Nature* 1994;371:799–802.
- [75] Rossi M., Kim M.S., Morgan D.G.A, Small C.J., Edwards C.M.B., Sunter D., et al. A C-terminal fragment of agouti-related protein increases feeding and antagonizes the effect of alpha-melanocyte stimulating hormone in vivo. *Endocrinology* 1998;139:4428–31.
- [76] McMinn J.E., Wilkinson C.W., Havel P.J., Woods S.C., Schwartz M.W. Effect of intracerebroventricular α -MSH on food intake, adiposity, c-Fos induction, and neuropeptide expression. *Am J Physiol Regul Integr Comp Physiol* 2000;279:R695–R703.

Bibliographie

- [77] Krude H., Biebermann H., Schnabel D., Tansek M.Z., Theunissen P., Mullis P.E., et al. Obesity Due to proopiomelanocortin deficiency: three new cases and treatment trials with thyroid hormone and ACTH₄₋₁₀. *J Clin Endocrinol Metab* 2003;88:4633–40.
- [78] Vaisse C., Clement K., Durand E., Hercberg S., Guy-Grand B., Froguel P. Melanocortin-4 receptor mutations are a frequent and heterogeneous cause of morbid obesity. *J Clin Invest* 2000;106:253–62.
- [79] Kristensen P., Judge M.E., Thim L., Ribel U., Christjansen K.N., Wulff B.S., et al. Hypothalamic CART is a new anorectic peptide regulated by leptin. *Nature* 1998;393:72–6.
- [80] Abbott C.R., Rossi M., Wren A.M., Murphy K.G., Kennedy A.R., Stanley S.A., et al. Evidence of an orexigenic role for cocaine-and amphetamine-regulated transcript after administration into discrete hypothalamic nuclei. *Endocrinology* 2001;142:3457–63.
- [81] Schwartz M.W., Woods S.C., Porte D.Jr., Seeley R.J., Baskin D.G. Central nervous system control of food intake. *Nature* 2000;404:661–71.
- [82] Qu D., Ludwig D.S., Gammeltoft S., Piper M., Pellemounter M.A., Cullen M.J., et al. A role for melanin-concentrating hormone in the central regulation of feeding behaviour. *Nature* 1996;380:243–7.
- [83] Székely M., Pétervári E., Balaskó M., Hernádi I., Uzsoki B. Effects of orexins on energy balance and thermoregulation. *Regul Pept* 2002;104:47–53.
- [84] Ferner H. [The insular alpha and beta cells as the source of the antagonistic principles glucagon and insulin]. *Mikroskopie* 1951;6:1–8.
- [85] Woods S.C., Lotter E.C., McKay L.D., Porte D. Chronic intracerebroventricular infusion of insulin reduces food intake and body weight of baboons. *Nature* 1979;282:503–5.
- [86] Pritchard L.E., Turnbull A.V., White A. Pro-opiomelanocortin processing in the hypothalamus: impact on melanocortin signalling and obesity. *J Endocrinol* 2002;172:411–21.
- [87] Zhang Y., Proenca R., Maffei M., Barone M., Leopold L., Friedman J.M. Positional cloning of the mouse obese gene and its human homologue. *Nature* 1994;372:425–32.
- [88] Maffei M., Halaas J., Ravussin E., Pratley R.E., Lee G.H., Zhang Y., et al. Leptin levels in human and rodent: measurement of plasma leptin and ob RNA in obese and weight-reduced subjects. *Nat Med* 1995;1:1155–61.
- [89] Campfield L.A., Smith F.J., Guisez Y., Devos R., Burn P. Recombinant mouse ob protein: evidence for a peripheral signal linking adiposity and central neural networks. *Science* 1995;269:546–9.

Bibliographie

- [90] Baskin D.G., Breininger J.F., Schwartz M.W. Leptin receptor mRNA identifies a subpopulation of neuropeptide Y neurons activated by fasting in rat hypothalamus. *Diabetes* 1999;48:828–33.
- [91] Lundberg J.M., Tatemoto K., Terenius L., Hellström P.M., Mutt V., Hökfelt T., et al. Localization of peptide YY (PYY) in gastrointestinal endocrine cells and effects on intestinal blood flow and motility. *Proc Natl Acad Sci* 1982;79:4471–5.
- [92] Batterham R.L., Cowley M.A., Small C.J., Herzog H., Cohen M.A., Dakin C.L., et al. Gut hormone PYY(3-36) physiologically inhibits food intake. *Nature* 2002;418:650–4.
- [93] Rindi G., Torsello A., Locatelli V., Solcia E. Ghrelin expression and actions: a novel peptide for an old cell type of the diffuse endocrine system. *Exp Biol Med Maywood NJ* 2004;229:1007–16.
- [94] Nakazato M., Murakami N., Date Y., Kojima M., Matsuo H., Kangawa K., et al. A role for ghrelin in the central regulation of feeding. *Nature* 2001;409:194–8.
- [95] Wang L., Saint-Pierre D.H., Taché Y. Peripheral ghrelin selectively increases Fos expression in neuropeptide Y – synthesizing neurons in mouse hypothalamic arcuate nucleus. *Neurosci Lett* 2002;325:47–51.
- [96] Müller E.E., Panerai A., Cocchi D., Frohman L.A, Mantegazza P. Central glucoprivation: some physiological effects induced by the intraventricular administration of 2-deoxy-d-glucose. *Experientia* 1973;29:874–6.
- [97] Cha S.H., Wolfgang M., Tokutake Y., Chohnan S., Lane M.D. Differential effects of central fructose and glucose on hypothalamic malonyl–CoA and food intake. *Proc Natl Acad Sci* 2008;105:16871–5.
- [98] Bady I., Marty N., Dallaporta M., Emery M., Gyger J., Tarussio D., et al. Evidence from glut2-null mice that glucose is a critical physiological regulator of feeding. *Diabetes* 2006;55:988–95.
- [99] Daddoun F., Romon M. Régulation physiologique du comportement alimentaire. *Cahiers de nutrition et de Diététique* 2008;39(6):422-28.
- [100] Volterra A., Meldolesi J. Astrocytes, from brain glue to communication elements: the revolution continues. *Nat Rev Neurosci* 2005;6:626–40.
- [101] Shinoda H., Marini A.M., Cosi C., Schwartz J.P. Brain region and gene specificity of neuropeptide gene expression in cultured astrocytes. *Science* 1989;245:415–7.
- [102] Guillod-Maximin E., Lorsignol A., Alquier T., Pénicaud L. Acute intracarotid glucose injection towards the brain induces specific c-fos activation in hypothalamic nuclei: involvement of astrocytes in cerebral glucose-sensing in rats. *J Neuroendocrinol* 2004;16:464–71.
- [103] D’Hulst C., Atack J.R., Kooy R.F. The complexity of the GABA_A receptor shapes unique pharmacological profiles. *Drug Discov Today* 2009;14:866–75.

Bibliographie

- [104] Braestrup C., Squires R.F. Specific benzodiazepine receptors in rat brain characterized by high-affinity (3H)diazepam binding. *Proc Natl Acad Sci* 1977;74:3805–9.
- [105] Squires R.F., Braestrup C. Benzodiazepine receptors in rat brain. *Nature* 1977;266:732–4.
- [106] Guidotti A., Forchetti C.M., Corda M.G., Konkel D., Bennett C.D., Costa E. Isolation, characterization, and purification to homogeneity of an endogenous polypeptide with agonistic action on benzodiazepine receptors. *Proc Natl Acad Sci* 1983;80:3531–5.
- [107] DeBernardi M.A., Crowe R.R., Mocchetti I., Shows T.B., Eddy R.L., Costa E. Chromosomal localization of the human diazepam binding inhibitor gene. *Proc Natl Acad Sci* 1988;85:6561–5.
- [108] Swinnen J.V., Esquenet M., Rosseels J., Claessens F., Rombauts W., Heyns W., et al. A human gene encoding diazepam-binding inhibitor/acyl-coA-binding protein: transcription and hormonal regulation in the androgen-sensitive human prostatic adenocarcinoma cell line LNCaP. *DNA Cell Biol* 1996;15:197–208.
- [109] Kolmer M., Rovio A., Alho H. The characterization of two diazepam binding inhibitor (DBI) transcripts in humans. *Biochem J* 1995;306 (Pt 2):327–30.
- [110] Slobodyansky E., Guidotti A., Wambebe C., Berkovich A., Costa E. Isolation and characterization of a rat brain triakontatetrapeptide, a posttranslational product of diazepam binding inhibitor: specific action at the Ro 5-4864 recognition site. *J Neurochem* 1989;53:1276–84.
- [111] Tonon M.-C., Désy L., Nicolas P., Vaudry H., Pelletier G. Immunocytochemical localization of the endogenous benzodiazepine ligand octadecaneuropeptide (ODN) in the rat brain. *Neuropeptides* 1990;15:17–24.
- [112] Ball J.A., Ghatei M.A., Sekiya K., Krausz T., Bloom S.R.. Diazepam binding inhibitor-like immunoreactivity(51–70): distribution in human brain, spinal cord and peripheral tissues. *Brain Res* 1989;479:300–5.
- [113] Bormann J., Clapham D.E. Gamma-aminobutyric acid receptor channels in adrenal chromaffin cells: a patch-clamp study. *Proc Natl Acad Sci* 1985;82:2168–72.
- [114] Bormann J. Electrophysiological characterization of diazepam binding inhibitor (DBI) on GABA_A receptors. *Neuropharmacology* 1991;30:1387–9.
- [115] Anholt R.R., Pedersen P.L., Souza E.B.D, Snyder S.H. The peripheral-type benzodiazepine receptor. Localization to the mitochondrial outer membrane. *J Biol Chem* 1986;261:576–83.
- [116] Alho H., Varga V., Krueger K.E. Expression of mitochondrial benzodiazepine receptor and its putative endogenous ligand diazepam binding inhibitor in cultured primary astrocytes and C-6 cells: relation to cell growth. *Cell Growth Differ* 1994;5:1005.

Bibliographie

- [117] Patte C., Vaudry H., Desrues L., Gandolfo P., Strijdveen I., Lamacz M., et al. The endozepine ODN stimulates polyphosphoinositide metabolism in rat astrocytes. *FEBS Lett* 1995;362:106–10.
- [118] Taupin V., Herbelin A., Descamps-Latscha B., Zavala F. Endogenous anxiogenic peptide, ODN-diazepam-binding inhibitor, and benzodiazepines enhance the production of interleukin-1 and tumor necrosis factor by human monocytes. *Lymphokine Cytokine Res* 1991;10:7–13.
- [119] Taupin V., Toulmond S., Serrano A., Benavides J., Zavala F. Increase in IL-6, IL-1 and TNF levels in rat brain following traumatic lesion: influence of pre- and post-traumatic treatment with Ro5 4864, a peripheral-type (p site) benzodiazepine ligand. *J Neuroimmunol* 1993;42:177–85.
- [120] Cosentino M., Marino F., Cattaneo S., Grazia L.D., Francioli C., Fietta A.M., et al. Diazepam-binding inhibitor-derived peptides induce intracellular calcium changes and modulate human neutrophil function. *J Leukoc Biol* 2000;67:637–43.
- [121] Marino F., Cosentino M., Fietta A.M., Ferrari M., Cattaneo S., Frigo G., et al. Interleukin-8 production induced by the endozepine triakontatetrapeptide in human neutrophils: role of calcium and pharmacological investigation of signal transduction pathways. *Cell Signal* 2003;15:511–7.
- [122] Yanagibashi K., Ohno Y., Kawamura M., Hall P.F. The regulation of intracellular transport of cholesterol in bovine adrenal cells: purification of a novel protein. *Endocrinology* 1988;123:2075–82.
- [123] Papadopoulos V., Berkovich A., Krueger K.E., Costa E., Guidotti A. Diazepam binding inhibitor and its processing products stimulate mitochondrial steroid biosynthesis via an interaction with mitochondrial benzodiazepine receptors. *Endocrinology* 1991;129:1481–8.
- [124] Compère V., Li S., Leprince J., Tonon M.-C., Vaudry H., Pelletier G. In vivo action of a new octadecaneuropeptide (ODN) antagonist on gonadotropin-releasing hormone gene expression in the male rat brain. *Neuroscience* 2004;125:411–5.
- [125] Givalois L., Li S., Pelletier G. Role of glucocorticoids in the modulation of corticotropin-releasing hormone mRNA level by the endogenous benzodiazepine receptor ligand octadecaneuropeptide in rat brain. *Neuroendocrinology* 1998;68:98–104.
- [126] Apfel R., Lottspeich F., Hoppe J., Behl C., Dürr G., Bogdahn U. Purification and analysis of growth regulating proteins secreted by a human melanoma cell line. *Melanoma Res* 1992;2:327–36.
- [127] Garnier M., Boujrad N., Oke B.O., Brown A.S., Riond J., Ferrara P., et al. Diazepam binding inhibitor is a paracrine/autocrine regulator of Leydig cell proliferation and steroidogenesis: action via peripheral-type benzodiazepine receptor and independent mechanisms. *Endocrinology* 1993;132:444–58.

Bibliographie

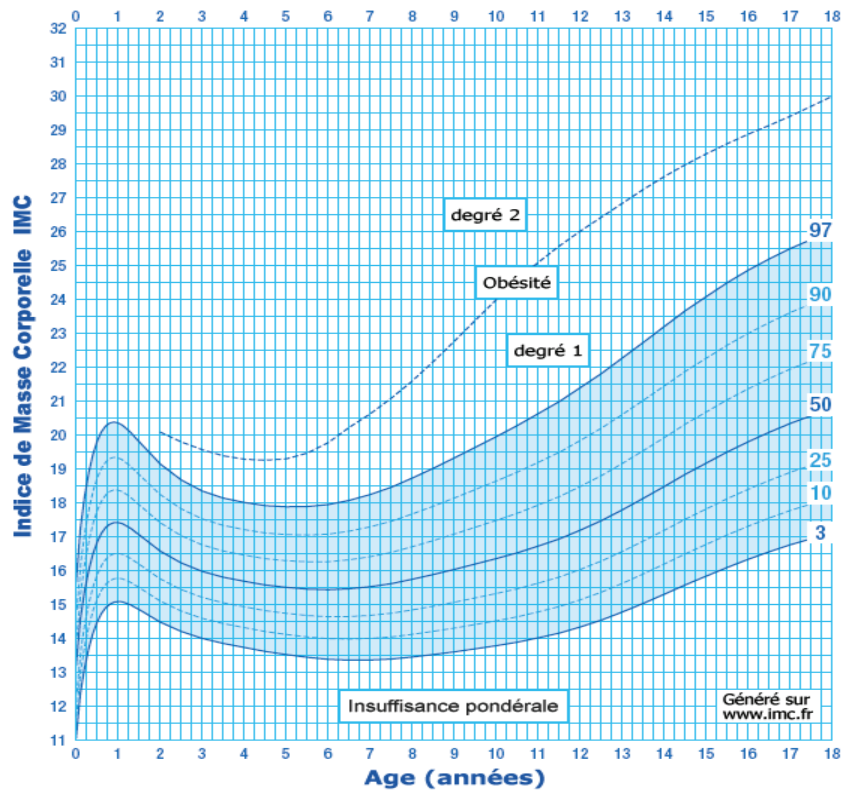
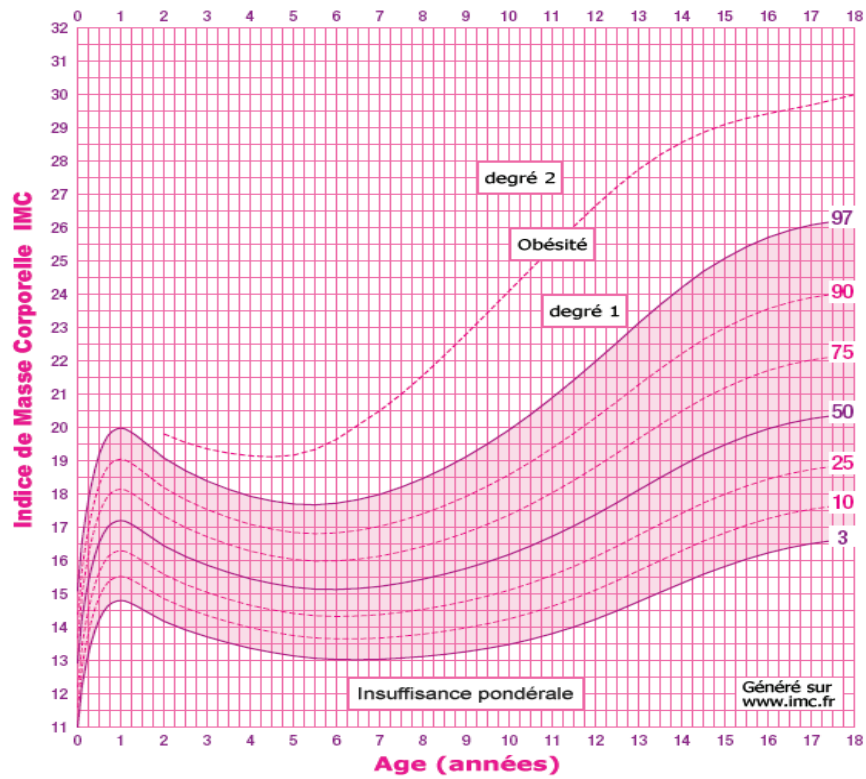
- [128] Barbaccia M.L., Costa E., Ferrero P., et al. Diazepam-binding inhibitor: A brain neuropeptide present in human spinal fluid: studies in depression, schizophrenia, and alzheimer's disease. *Arch Gen Psychiatry* 1986;43:1143–7.
- [129] De Mateos-Verchere J., Leprince J., Tonon M.-C., Vaudry H., Costentin J. The Octadecaneuropeptide ODN Induces Anxiety in Rodents: Possible Involvement of a Shorter Biologically Active Fragment. *Peptides* 1998;19:841–8.
- [130] Kavaliers M., Hirst M. An octadecaneuropeptide (ODN) derived from diazepam binding inhibitor increases aggressive interactions in mice. *Brain Res* 1986;383:343–9.
- [131] Ferrero P., Santi M.R., Conti-Tronconi B., Costa E., Guidotti A. Study of an octadecaneuropeptide derived from diazepam binding inhibitor (DBI): biological activity and presence in rat brain. *Proc Natl Acad Sci USA* 1986;83:827–31.
- [132] De Mateos-Verchere J.G., Leprince J., Tonon M.-C., Vaudry H., Costentin J. The octadecaneuropeptide [diazepam-binding inhibitor (33–50)] exerts potent anorexigenic effects in rodents. *Eur J Pharmacol* 2001;414:225–31.
- [133] Compère V., Li S., Leprince J., Tonon M.-C., Vaudry H., Pelletier G. Effect of intracerebroventricular administration of the octadecaneuropeptide on the expression of pro-opiomelanocortin, neuropeptide Y and corticotropin-releasing hormone mRNAs in rat hypothalamus. *J Neuroendocrinol* 2003;15:197–203.
- [134] Do Rego J.-C., Orta M.-H., Leprince J., Tonon M.-C., Vaudry H., Costentin J. Pharmacological characterization of the receptor mediating the anorexigenic action of the octadecaneuropeptide: evidence for an endozepinergic tone regulating food intake. *Neuropsychopharmacology* 2006;32:1641–8.
- [135] Lanfray D., Arthaud S., Ouellet J., Compère V., Rego J.-L.D., Leprince J., et al. Gliotransmission and brain glucose sensing critical role of endozepines. *Diabetes* 2013;62:801–10.
- [136] Li Y., Hao Y., Owyang C. Diazepam-binding inhibitor mediates feedback regulation of pancreatic secretion and postprandial release of cholecystokinin. *J Clin Invest* 2000;105:351–9.
- [137] Leichner P., Steiger H., Puentes-Neuman G., Perreault M., Gottheil N. Validation d'une échelle d'attitudes alimentaires auprès d'une population québécoise francophone. *Can J Psychiatry* n.d.;39:49–54.
- [138] Lépine J.P., Godchau M., Brun P, Lempérière T. Evaluation de l'anxiété et de la dépression chez des patients hospitalisés dans un service de médecine interne. *Ann Méd Psychol* 1985;143:175–89.
- [139] Bouvard M., Cottraux J. Protocoles et échelles d'évaluation en psychiatrie et en psychologie. Paris: Masson; 2002.

Bibliographie

- [140] Vaudry H., Tonon M.-C., Delarue C., Vaillant R., Kraicer J. Biological and radioimmunological evidence for melanocyte stimulating hormones (MSH) of extrapituitary origin in the rat brain. *Neuroendocrinology* 1978;27:9–24.
- [141] Duparc C., Lefebvre H., Tonon M.-C., Vaudry H., Kuhn J.-M. Characterization of endozepines in the human testicular tissue: effect of triakontatetrapeptide on testosterone secretion. *J Clin Endocrinol Metab* 2003;88:5521–8.
- [142] Jeammet P., Brechon G., Payan C., Gorge A., Fermanian J. Le devenir de l'anorexie mentale : une étude prospective de 129 patients évalués au moins 4 ans après leur première admission. *Psychiatrie l'enf* 1991; 34(2): 381–442.
- [143] Hsu L.K.G. Outcome of early onset anorexia nervosa: what do we know? *J Youth Adolesc* 1996;25:563–8.
- [144] Steinhausen H.-C. Annotation: outcome of anorexia nervosa in the younger patient. *J Child Psychol Psychiatry* 1997;38:271–6.
- [145] Vandereycken W. The place of inpatient care in the treatment of anorexia nervosa: questions to be answered. *Int J Eat Disord* 2003;34:409–22.
- [146] Narayanan V., Gaudiani J.L., Mehler P.S. Serum albumin levels may not correlate with weight status in severe anorexia nervosa. *Eat Disord* 2009;17:322–6.
- [147] Winston A.P. The clinical biochemistry of anorexia nervosa. *Ann Clin Biochem* 2012;49:132–43.
- [148] Ferrarese C., Cogliati T., Tortorella R., Zucca C., Bogliun G., Beghi E., et al. Diazepam binding inhibitor (DBI) in the plasma of pediatric and adult epileptic patients. *Epilepsy Res* 1998;29:129–34.
- [149] Conti E., Tremolizzo L., Bomba M., Uccellini O., Rossi M.S., Raggi M.E., et al. Reduced fasting plasma levels of diazepam-binding inhibitor in adolescents with anorexia nervosa. *Int J Eat Disord* 2013.
- [150] Nam S.Y., Kratzsch J., Kim K.W., Kim K.R., Lim S.K., Marcus C. Cerebrospinal fluid and plasma concentrations of leptin, NPY, and alpha-MSH in obese women and their relationship to negative energy balance. *J Clin Endocrinol Metab* 2001;86:4849–53.

Annexes

Annexe 1 : courbes de corpulence fille et garçon



Annexes

Annexe 2 : *Eating Attitudes Test 26* (EAT 26)

CONSIGNES

Dans ce questionnaire, vous trouverez 26 phrases qui expriment des sentiments, des opinions ou des réactions. Lisez attentivement chacune de ces phrases. Pour chaque phrase, encerclez une réponse entre *Toujours* (1), *Très souvent* (2), *Souvent* (3), *Parfois* (4), *Rarement* (5), *Jamais* (6). *Efforcez-vous de répondre à toutes les phrases. Sachez qu'aucune réponse n'est juste, elle doit être avant tout personnelle.*

	Toujours	Très souvent	Souvent	Parfois	Rarement	Jamais
1. Je suis terrifié(e) à l'idée d'être trop gros(se)-----	-1-	-2-	-3-	-4-	-5-	-6-
2. J'évite de manger quand j'ai faim-----	-1-	-2-	-3-	-4-	-5-	-6-
3. Je suis trop soucieux(se) de la nourriture-----	-1-	-2-	-3-	-4-	-5-	-6-
4. J'ai eu des épisodes de glotonnerie durant lesquels je me sentais incapable d'arrêter de manger-----	-1-	-2-	-3-	-4-	-5-	-6-
5. Je découpe mes aliments en petits morceaux-----	-1-	-2-	-3-	-4-	-5-	-6-
6. J'ai conscience de la valeur calorique des aliments que je mange-----	-1-	-2-	-3-	-4-	-5-	-6-
7. J'évite spécialement les aliments riches en hydrates de carbone (pain, pommes de terre, riz ...)-----	-1-	-2-	-3-	-4-	-5-	-6-
8. Je sens que les autres aimeraient mieux que je mange davantage-----	-1-	-2-	-3-	-4-	-5-	-6-
9. Je vomis après avoir mangé-----	-1-	-2-	-3-	-4-	-5-	-6-
10. Je me sens très coupable après avoir mangé-----	-1-	-2-	-3-	-4-	-5-	-6-
11. Le désir d'être plus mince me préoccupe-----	-1-	-2-	-3-	-4-	-5-	-6-
12. Quand je me dépense physiquement, il me vient à l'idée que je brûle des calories-----	-1-	-2-	-3-	-4-	-5-	-6-
13. Les autres pensent que je suis trop mince-----	-1-	-2-	-3-	-4-	-5-	-6-
14. Je suis préoccupé(e) d'avoir trop de graisse dans le corps----	-1-	-2-	-3-	-4-	-5-	-6-
15. Je prends plus de temps que les autres à prendre mes repas--	-1-	-2-	-3-	-4-	-5-	-6-
16. J'évite de manger des aliments trop sucrés-----	-1-	-2-	-3-	-4-	-5-	-6-
17. Je mange des aliments diététiques-----	-1-	-2-	-3-	-4-	-5-	-6-
18. J'ai l'impression que la nourriture domine ma vie-----	-1-	-2-	-3-	-4-	-5-	-6-
19. Je parle volontiers de mes capacités à contrôler mon alimentation-----	-1-	-2-	-3-	-4-	-5-	-6-
20. Je sens que les autres me poussent à manger-----	-1-	-2-	-3-	-4-	-5-	-6-
21. J'accorde trop de temps et je pense trop à la nourriture	1	2	3	4	5	6
22. Je me sens mal à l'aise après avoir mangé des sucreries----	-1-	-2-	-3-	-4-	-5-	-6-
23. Je m'oblige à me mettre à la diète-----	-1-	-2-	-3-	-4-	-5-	-6-
24. J'aime avoir l'estomac vide-----	-1-	-2-	-3-	-4-	-5-	-6-
25. J'aime essayer des aliments nouveaux et riches-----	-1-	-2-	-3-	-4-	-5-	-6-
26. Je ressens le besoin de vomir après les repas-----	-1-	-2-	-3-	-4-	-5-	-6-

Annexe 3 : *Hospital Anxiety and Depression scale (HAD)***Échelle HAD : Hospital Anxiety and Depression scale**

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

1. Je me sens tendu(e) ou énervé(e)

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

2. Je prends plaisir aux mêmes choses qu'autrefois

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

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

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

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

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

5. Je me fais du souci

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

6. Je suis de bonne humeur

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

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

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

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

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

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

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

10. Je ne m'intéresse plus à mon apparence

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

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

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

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

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

13. J'éprouve des sensations soudaines de panique

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

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

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

Annexes

Annexe 4 : *Beck Depression Inventory-II (BDI-II)*

A

- 0 Je ne me sens pas triste
- 1 Je me sens cafardeux ou triste
- 2 Je me sens tout le temps cafardeux ou triste et je n'arrive pas à en sortir
- 3 Je suis si triste et si malheureux que je ne peux pas le supporter

B

- 0 Je ne suis pas particulièrement découragé ni pessimiste au sujet de l'avenir
- 1 J'ai un sentiment de découragement au sujet de l'avenir
- 2 Pour mon avenir, je n'ai aucun motif d'espérer
- 3 Je sens qu'il n'y a aucun espoir pour mon avenir et que la situation ne peut s'améliorer

C

- 0 Je n'ai aucun sentiment d'échec de ma vie
- 1 J'ai l'impression que j'ai échoué dans ma vie plus que la plupart des gens
- 2 Quand je regarde ma vie passée, tout ce que j'y découvre n'est qu'échecs
- 3 J'ai un sentiment d'échec complet dans toute ma vie personnelle (dans mes relations avec mes parents, mon mari, ma femme, mes enfants)

D

- 0 Je ne me sens pas particulièrement insatisfait
- 1 Je ne sais pas profiter agréablement des circonstances
- 2 Je ne tire plus aucune satisfaction de quoi que ce soit
- 3 Je suis mécontent de tout

E

- 0 Je ne me sens pas coupable
- 1 Je me sens mauvais ou indigne une bonne partie du temps
- 2 Je me sens coupable
- 3 Je me juge très mauvais et j'ai l'impression que je ne vauds rien

F

- 0 Je ne suis pas déçu par moi-même
- 1 Je suis déçu par moi-même
- 2 Je me dégoûte moi-même
- 3 Je me hais

G

- 0 Je ne pense pas à me faire du mal
- 1 Je pense que la mort me libérerait
- 2 J'ai des plans précis pour me suicider
- 3 Si je le pouvais, je me tuerais

Annexes

H

- 0 Je n'ai pas perdu l'intérêt pour les autres gens
- 1 Maintenant, je m'intéresse moins aux autres gens qu'autrefois
- 2 J'ai perdu tout l'intérêt que je portais aux autres gens et j'ai peu de sentiments pour eux
- 3 J'ai perdu tout intérêt pour les autres et ils m'indiffèrent totalement

I

- 0 Je suis capable de me décider aussi facilement que de coutume
- 1 J'essaie de ne pas avoir à prendre de décision
- 2 J'ai de grandes difficultés à prendre des décisions
- 3 Je ne suis plus capable de prendre la moindre décision

J

- 0 Je n'ai pas le sentiment d'être plus laid qu'avant
- 1 J'ai peur de paraître vieux ou disgracieux
- 2 J'ai l'impression qu'il y a un changement permanent dans mon apparence physique qui me fait paraître disgracieux
- 3 J'ai l'impression d'être laid et repoussant

K

- 0 Je travaille aussi facilement qu'auparavant
- 1 Il me faut faire un effort supplémentaire pour commencer à faire quelque chose
- 2 Il faut que je fasse un très grand effort pour faire quoi que ce soit
- 3 Je suis incapable de faire le moindre travail

L

- 0 Je ne suis pas plus fatigué que d'habitude
- 1 Je suis fatigué plus facilement que d'habitude
- 2 Faire quoi que ce soit me fatigue
- 3 Je suis incapable de faire le moindre travail

M

- 0 Mon appétit est toujours aussi bon
- 1 Mon appétit n'est pas aussi bon que d'habitude
- 2 Mon appétit est beaucoup moins bon maintenant
- 3 Je n'ai plus du tout d'appétit

RESUME

RESUME

L'anorexie mentale (AM) est un trouble du comportement alimentaire d'origine multifactorielle (environnementale et constitutionnelle). L'octadécaneuropeptide (ODN), est un neuropeptide hypothalamique possédant un puissant effet anorexigène chez le rat. Le but de notre étude était d'évaluer une éventuelle implication de l'ODN chez des adolescents souffrant d'AM. Nous avons étudié les variations des concentrations plasmatiques d'ODN chez les patients atteints d'anorexie mentale, et nécessitant une hospitalisation, avant et après renutrition.

Vingt adolescents de 11 à 16 ans ont été recrutés dans l'unité de Psychopathologie et Médecine de l'adolescent du CHU de Rouen dans le cadre du PHRC Evalhospitam. Les données clinico-biologiques et les résultats de tests psychiatriques évaluant le comportement alimentaire et l'état d'anxiété et de dépression, ont été recueillis à l'admission et pour certains également à la sortie et un an après la sortie. Le dosage d'ODN a été effectué sur échantillon plasmatique par RIA (immunoréactivité de type ODN (ODNi)). Le seuil de détection était de 65pg/tube. Pour 6 patients, le dosage a été réalisé à l'admission, à la sortie et à un an de la sortie.

A l'admission, l'âge moyen était de 14,4 ans, l'IMC moyen de 15 kg/m² et la perte de poids initiale de 14,6 kg en moyenne. L'ODNi à l'entrée était détectable pour 6 patients avec un taux moyen de 88,3 pg/mL, sans corrélation avec les différents marqueurs clinico-biologiques et tests psychiatriques à l'entrée. Pour les 6 patients ayant eu un dosage aux 3 temps de recueil, on observe une tendance à l'augmentation du taux sérique d'ODNi dans l'AM en phase aiguë *versus* après renutrition, et une tendance à la surexpression d'ODNi à un an chez les patients ayant un IMC faible ; tandis que les taux d'ODNi sont faibles ou indétectables chez les patients ayant conservé un IMC stable.

Ces données suggèrent que l'ODN pourrait être surexprimé dans l'AM et jouer ainsi un rôle dans le maintien des conduites anorexiques.

Mots clés : octadécaneuropeptide, anorexie mentale, adolescent, biomarqueur, plasma

RESUME

L'anorexie mentale (AM) est un trouble du comportement alimentaire d'origine multifactorielle (environnementale et constitutionnelle). L'octadécaneuropeptide (ODN), est un neuropeptide hypothalamique possédant un puissant effet anorexigène chez le rat. Le but de notre étude était d'évaluer une éventuelle implication de l'ODN chez des adolescents souffrant d'AM. Nous avons étudié les variations des concentrations plasmatiques d'ODN chez les patients atteints d'anorexie mentale, et nécessitant une hospitalisation, avant et après renutrition.

Vingt adolescents de 11 à 16 ans ont été recrutés dans l'unité de Psychopathologie et Médecine de l'adolescent du CHU de Rouen dans le cadre du PHRC Evalhospitam. Les données clinico-biologiques et les résultats de tests psychiatriques évaluant le comportement alimentaire et l'état d'anxiété et de dépression, ont été recueillis à l'admission et pour certains également à la sortie et un an après la sortie. Le dosage d'ODN a été effectué sur échantillon plasmatique par RIA (immunoréactivité de type ODN (ODNi)). Le seuil de détection était de 65pg/tube. Pour 6 patients, le dosage a été réalisé à l'admission, à la sortie et à un an de la sortie.

A l'admission, l'âge moyen était de 14,4 ans, l'IMC moyen de 15 kg/m² et la perte de poids initiale de 14,6 kg en moyenne. L'ODNi à l'entrée était détectable pour 6 patients avec un taux moyen de 88,3 pg/mL, sans corrélation avec les différents marqueurs clinico-biologiques et tests psychiatriques à l'entrée. Pour les 6 patients ayant eu un dosage aux 3 temps de recueil, on observe une tendance à l'augmentation du taux sérique d'ODNi dans l'AM en phase aiguë *versus* après renutrition, et une tendance à la surexpression d'ODNi à un an chez les patients ayant un IMC faible ; tandis que les taux d'ODNi sont faibles ou indétectables chez les patients ayant conservé un IMC stable.

Ces données suggèrent que l'ODN pourrait être surexprimé dans l'AM et jouer ainsi un rôle dans le maintien des conduites anorexiques.

Mots clés : octadécaneuropeptide, anorexie mentale, adolescent, biomarqueur, plasma