HAL
open science

Quelles thérapeutiques récentes pourraient être adaptées au modèle du staging dans l'anorexie mentale ?

Benjamin Naepels

To cite this version:

Benjamin Naepels. Quelles thérapeutiques récentes pourraient être adaptées au modèle du staging dans l'anorexie mentale ?. Psychiatrie et santé mentale. 2018. dumas-02089302

HAL Id: dumas-02089302

https://dumas.ccsd.cnrs.fr/dumas-02089302v1

Submitted on 3 Apr 2019

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.

UNIVERSITE PICARDIE JULES VERNE

FACULTE DE MEDECINE D'AMIENS

Année : 2018

THESE D'ETAT
DE DOCTEUR EN MEDECINE
Spécialité : Psychiatrie

Quelles thérapeutiques récentes pourraient être adaptées au modèle du staging dans l'anorexie mentale ?

Présentée et soutenue publiquement le 24 Septembre 2018 à AMIENS

Par Monsieur NAEPELS Benjamin

n° de thèse **:** 2018 - 115

JURY

Président :

Monsieur le Professeur Guilé Jean-Marc

Directeur de Thèse :

Monsieur le Professeur Dervaux Alain

Assesseurs :

Monsieur le Professeur Boudailliez Bernard

Monsieur le Professeur Lalau Jean-Daniel

Monsieur le Professeur Wallois Fabrice

Remerciements

Aux membres de mon jury,

A mon président de jury,

Monsieur le Professeur Jean-Marc GUILE
Professeur des Universités – Praticien Hospitalier
(Pédopsychiatrie)
Coordinateur régional du DES de Psychiatrie
Chef du service Consultation de Psychopathologie de l'Enfant et de l'Adolescent

Vous me faites l'honneur de présider ce jury. Merci de m'avoir accepté au sein de votre service, de m'avoir fait confiance et de m'avoir accompagné tout au long de mon Internat. Veuillez recevoir mes remerciements et l'expression de mon profond respect.

A mes juges,

Monsieur le Professeur Bernard BOUDAILLIEZ
Professeur des Universités – Praticien Hospitalier
(Pédiatrie)
Pôle « Femme – Couple – Enfant »
Officier dans l'Ordre des Palmes Académiques

Votre présence dans mon jury de thèse est un honneur. Votre expérience et votre savoir en médecine de l'adolescent, notamment dans l'anorexie mentale, rendent votre jugement précieux. Veuillez trouver l'expression de ma profonde reconnaissance.

Monsieur le Professeur Jean-Daniel LALAU
Professeur des Universités – Praticien Hospitalier
(Nutrition)
Chef du Service Endocrinologie, maladies métaboliques et nutrition
Pôle "Médico-chirurgical digestif, rénal, infectieux, médecine interne et endocrinologie"
(D.R.I.M.E)
Président de COPEPPI (prévention et éducation du patient)

Vous me faites l'honneur d'avoir accepté de juger cette thèse. Votre expérience et vos connaissances dans le domaine des troubles du comportement alimentaire sont indispensables dans l'évaluation de ce travail. Veuillez accepter mes sincères remerciements pour votre présence dans ce jury.

Monsieur le Professeur Fabrice WALLOIS
Professeur des Universités – Praticien Hospitalier
(Physiologie)
Responsable du Groupe de Recherches sur l'Analyse Multimodale de la Fonction Cérébrale
Chef du Service d'Explorations Fonctionnelles du Système Nerveux Pédiatrique
Chevalier dans l'Ordre des Palmes Académiques
Officier dans l'Ordre National de la Légion d'Honneur

Vous me faites l'honneur de participer à ce jury de thèse. Vos connaissances dans le domaine de l'électrophysiologie sont indispensables pour juger ce travail. Veuillez trouver ici l'expression de ma profonde gratitude.

A mon directeur de thèse,

Monsieur le Professeur Alain DERVAUX
Professeur des Universités – Praticien Hospitalier
(Psychiatrie Adulte et Addictologie)
Chef du Service Consultation de Psychiatrie et Psychologie Médicale

Vous m'avez fait l'honneur de diriger cette thèse. Merci de m'avoir confié ce travail et de m'avoir guidé tout au long de sa rédaction. Veuillez trouvez à travers ce travail, l'expression de mon profond respect.

A ma famille,

A mon épouse Camille, mon amie, ma confidente, mon tout, pour ton amour et ton soutien infaillible. C'est grâce à toi que j'en suis là aujourd'hui !

A mes parents, pour votre soutien dans tous les aspects de ma vie, et vos encouragements, parfois financiers. **A Pap** pour avoir corrigé ce travail.

A mes sœurs, Lucille et Margaux, pour votre amour, et pour avoir supporté nos trop fréquentes discussions sur la médecine lors des repas de famille. Et **à Charly** pour prendre soin de Lulu.

A ma grand-mère Anne-Marie, qui est probablement la seule personne à penser que je suis un « ange ».

A ma grand-mère Claire.

A tous les autres membres de la famille.

A ma belle-famille,

A Nathalie, François, Agathe et **Louis,** pour m'avoir accueilli à bras ouverts dans votre famille, et pour tous les bons moments passés ensemble en voyage, en famille autour d'un repas et bien sûr à l'apéro.

A Pascal et **Juju**, pour les repas chez vous, et vos enfants, **Lucien, Iris et Ernest.**

A Loulou, pour avoir choisi psychiatrie, mais aussi pour SC2.

Aux grands parents,

Pierre et Jacqueline.

Alain et Jacqueline.

A tous les membres de ma belle-famille.

Aux amis de la famille,

A Cyrille et **Marie-Pierre**, mais aussi **Thibault** et **Justine.**

A Karen et **Paul A**. pour avoir corrigé mon résumé en Anglais, et aussi à **Georges.**

Aux amis,

A Mathieu, aka Billy McBurney, pour ta force et ta fidélité.

A Fabien, pour nos années de vie commune et pour la chaine gratuite, mais aussi pour le Ricard, les amigos et les cacahuètes. Et **à Mathou**, pour tous nos points communs.

A Jonathan, pour nos points de vue similaires sur ces études.., mais surtout pour la bouffe, les voyages, le vapo et la Playstation.

A Cécile pour le tarama le matin, les croques de chez MacDo, la Corse, mais surtout pour ton amitié et tes précieux conseils. A **Vincent**, pour les jeux vidéo.

A Eugénie, pour m'avoir accueilli pendant 6 mois à Lille, pour ton humour, nos longues conversations et bien sûr pour les tatouages !!! et pour ton **Loulou.**

A Adrien, aka **Didi**, pour nos discussions parfois alcoolisées autour d'un bon repas.

A Charlotte, pour les paillettes de princesse et **à David** pour le golf, le tennis et le fromage, et leur magnifique **Salomé.**

A Sofian pour toutes les soirées depuis le lycée, ta fierté et ton amour du sport. Et **à Marie** pour les abdos en corse.

A Clément, pour le golf et le Square, et **à Eva,** aka Vavou, pour faire rire Camille.

A Simon, pour la tortue en Vendée et parce qu'à nous deux on connaissait toutes les filles de la faculté, et **à Héloïse** parce que ça fait du bien de parler d'autre chose que de médecine parfois.

A Benoit pour la merco, le champagne et le W de Watiau, et **à Alice** pour ta bonne humeur.

A Lucille, aka Boubou, pour ton coté exotique et le chocolat. Tu as été une mère pour nous tous.

A Margaux M., toujours de bons conseils et pour ton franc parlé, et **Maximilien** pour les bêtises, et aussi à **Charlie.**

A Chloé et **Maxime**, et leur garçon **Joseph.**

A Adeline et **Julien**, et mon pote **Ernesto.**

A Margaux H. parce que tu n'es pas seulement l'amie de Camille, et à ton **Éric**.

A Anthony, aka Antho, pour être venu à Amiens faire tes études. Et à ton frère **F-X.**

A Julien, pour les bùn thit, le champagne mais surtout pour nos délires, et aux trois femmes de ta vie **Julie**, **Babette** et **Lilia.**

A Nico, **Vicky**, **Cédric** et **Momo**.

A Sarah, pour ton peps, et ta bonne humeur.

A Guillaume, aka Groguy, pour ta joie de vivre et ta légèreté, et à ton épouse **Victoria.**

A Antoine, pour notre année de D4 et le volley-ball.

A Alexis, pour nos années d'externat, le volley-ball, la malbouffe, la d1 avec Hitzlperger et maintenant Paladins, et à ta ravissante compagne **Lucie.**

A Adrien, pour notre semestre à l'antenne, le babyfoot et le Network, et pour **Camille** et **Elise.**

A Théophane, pour venir à nos soirées délirium-Tokyo-network, le combo gagnant pour une nuit réussie.. **à Charline**, et à vos enfants **Lilia** et **Arthur.**

A Benoit pour le groupe « petite bière en terrasse » et parce que tu prends soin de moi, et **à Justine.**

A Aline et **Pierre-Yves**, et **Margaux**.

A Clément, pour avoir couru 100 km… mais aussi pour le rhum.

A Aurélie, une de mes dermatos préférés.

A Tanguy, parce que tu couvres mes arrières.

Aux potes devenus chirurgiens, **Gogo** et **Ivan**, dans une autre vie nous aurions pu être collègues.

A **Richard**, **Claire** et leur fils **Georges**, aka Pépin.

A **Paul O. et Johan**.

A mes collègues, chefs et co-internes,

A Seb, pour m'avoir montré la voie, et parce que tu continues de le faire.

A Mehmet, pour ton aide dans la recherche d'un sujet mais surtout pour ta répartie. A ton épouse **Camille** et votre beau garçon **Léonard.**

A Cornelia, pour m'avoir pris sous votre aile pendant mon externat, et pour m'avoir donné envie de travailler avec des adolescents.

A Alexandre, une superbe rencontre qui nous a conduit à faire un bout d'internat ensemble, et à ton épouse **Audrey**.

A Nans, pour les soirées, le barbecue, l'IBBM et le whisky.

A Sylvain et **Caroline**, pour le CBA et le fût à mesure.

A Ugo et **Chloé**, pour nos soirées en semaine qui rendent la journée du lendemain tellement plus facile..

A Arnaud, pour tes appels réconfortants.

A Bastien, pour notre amour du Japon.

A Joséphine, pour nos discussions sur la psychiatrie et **à Florian**, mais aussi votre fille **Léonie.**

A Valou, parce que c'était rassurant d'avoir quelqu'un que l'on connait bien dans la promo **et** à **Loïc**.

A Gaëtan, Hélène, Camille, Jérôme, Yann, Fabien, Mathilde, Nathalie, Anthony, Julia.

Aux collègues Lillois, Pierre, Hugo, Camille, Julia, Louise et Farah.

A monsieur Vaysse, pour m'avoir fourni les données statistiques.

Aux équipes, de l'UMA, du CMP place au Feurre, de l'HDJ la grande Ourse, des Pavillons Marcé Nord et Myosotis Sud (Anciennement les Bruyères), de l'UTP TCA et de l'HDJ TCA de Fontan 2.

Aux patients, pour leur confiance et leurs apprentissages.

A tous ceux que je n'ai pas cité et qui ont fait partie de l'aventure « médecine ».

Au hockey sur glace, pour me permettre de m'entretenir un minimum.

A moi-même d'avoir tenu bon jusqu'au bout..

UN GRAND MERCI !

LISTE DES ABREVIATIONS

ACT : Thérapie d'Acceptation et d'Engagement
AM : Anorexie mentale
BED : Binge-Eating Disorder
BN : Boulimie Nerveuse
CAT : Computerised Attention Training
CjP : Critère de Jugement Principal
DBS : Deep Brain Stimulation
dCPF : Cortex Préfrontal Droit
DLPFC : Cortex Préfrontal Dorsolatéral
DSM : Diagnostic and Statistical Manuel of Mental Disorder
ECR : Essai Contrôlé Randomisé
EDE : Eating Disorder Examination
EDI-3 : Eating Disorder Inventory-3
EPA : Acide eicosapentaénoïqu**e**
FdT : Fin du traitement
gCPF : Cortex Préfrontal Gauche
HDJ : Hospitalisation de jour
HTC : Hospitalisation à temps complet
ICD : International Statistical Classification of Diseases and Related Health Problems
IMC : Indice de Masse corporelle
RC : Remédiation Cognitive
rTMS : stimulation magnétique transcrânienne et répétitive
TCA : troubles du comportement alimentaire
TCANS : troubles du comportement alimentaire non spécifiés
TCC : Thérapie Cognitivo- Comportementale
tDCS : stimulation transcrânienne à courant direct
TdR : Traitement de Référence
TE : Thérapie d'Exposition
TEPR : Thérapie d'Exposition avec Prévention de la Réponse
TNNS : Thérapie Neurocognitive Non Spécifiée
TOC : Trouble Obsessionnel Compulsif
UI : Unité Internationale

Table des matières

RESUME 10
SUMMARY 11
1. INTRODUCTION 12
1.1. L'offre de soins graduée : priorité de santé publique ? 13
1.2. Le modèle du staging 14
1.3. Le modèle de Staging pour les troubles du comportement alimentaire 15
1.4. Objectif 17
2. MATERIEL ET METHODES 18
3. RESULTATS 20
3.1. Techniques psychothérapeutiques 21
3.1.1. Remédiation cognitive 21
3.1.2. Thérapies d'exposition 26
3.1.3. Autres psychothérapies 27
3.2. Techniques non psychothérapeutiques 30
3.2.1. Techniques de neuromodulation 30
3.2.2. Nouvelles approches pharmacologiques 35
3.2.3. Autres thérapies non psychothérapeutiques 39
4. DISCUSSION 41
4.1. L'intérêt du « Staging » dans l'anorexie mentale 41
4.1.1. Le diagnostic de l'anorexie mentale : toujours trop tard 41
4.1.2. Favoriser le repérage précoce et la prévention 42
4.1.3. Evaluer le pronostic 43
4.1.4. Pour la recherche clinique 43
4.1.5. Améliorer la prise en charge 44
4.2. Mise en perspective des résultats 46
4.3. Limites 49
4.4. Application en pratique courante en s'appuyant sur le modèle du staging 51
5. CONCLUSION 55
REFERENCES BIBLIOGRAPHIQUES 56
ANNEXES 64
Annexe 1 : Critères DSM-5 de l'anorexie mentale (APA, 2015) 64
Annexe 2 : Critères CIM-10 de l'anorexie mentale (F50.0) (HAS, 2010b) 65
Annexe 3 : Exemples de critères pour chaque dimension du Clinician Administered Staging Instrument for Anorexia Nervosa (CASIAN) 66

RESUME

Introduction : La prise en charge de l'anorexie mentale reste difficile. Les recommandations de bonnes pratiques (HAS, NICE) restent surtout fondées sur des opinions d'experts. Depuis quelques années, le modèle du staging (Maguire et al. 2008 et 2017 ; Treasure et al. 2015), adapté aux troubles du comportement alimentaire, a émergé dans la littérature. L'objectif de ce travail était d'effectuer une revue systématique des thérapies récemment étudiées dans l'anorexie mentale et d'évaluer leur adéquation au modèle du staging.

Méthodes : Nous avons réalisé une revue de la littérature en utilisant les bases de données Medline, GoogleScholar, Clinicaltrials et Cochrane Library, en utilisant l'algorithme des mots clés suivants [« Anorexia Nervosa » Or « Eating Disorders » And « Treatment »], entre 2009 et 2018. Seuls les articles écrits en anglais et en français ont été inclus. La méthodologie PRISMA a été respectée.

Résultats : Sept revues systématiques de la littérature correspondant à l'objectif de l'étude ont été identifiées. Ces revues, notamment celles de Brockmeyer et al. (2017) et celle de Lutter et al. (2017) ont identifié la quasi-totalité des essais contrôlés randomisés des thérapeutiques récemment étudiées dans l'anorexie mentale. Nous avons actualisé ces données avec les essais plus récents, notamment ceux identifiés sur Clinicaltrials. Au total, 33 essais contrôlés randomisés, évaluant différentes techniques thérapeutiques dans l'anorexie mentale, ont été inclus. Parmi ceux-ci, seuls 12 avaient des résultats disponibles (Clinicaltrials). La remédiation cognitive est la thérapeutique qui a fait le plus l'objet d'études. Les techniques de neuromodulation, notamment la stimulation cérébrale profonde et les techniques de neurostimulations non invasives ont été récemment, ou sont toujours très étudiées. Les approches pharmacologiques récentes concernent le dronabinol et l'ocytocine dans des essais préliminaires.

Conclusions : Plusieurs approches thérapeutiques de méthodologie rigoureuse ont récemment fait l'objet d'études dans l'anorexie mentale. Les résultats ne sont pas tous publiés. Cette revue suggère que la remédiation cognitive pourrait avoir un intérêt dès les premiers stades de l'anorexie mentale et les techniques de neuromodulation dans les stades avancés.

Mots-clés : Troubles du comportement alimentaire, Anorexie mentale, Thérapeutiques, Staging, stades de la maladie

SUMMARY

Introduction : The management of anorexia nervosa remains difficult. The good practice guidelines (NICE, HAS), are still founded on expert opinion. For several years, the staging model (Maguire & al. 2008 and 2017; Treasure & al. 2015) adapted to eating disorders, has emerged in publications. The objective of this work was to carry out a systematic review of recently studied treatments of anorexia nervosa and to assess their compatibility with the staging model.

Methods : We carried out a review of the publications and used the Medline, GoogleScholar, Clinicaltrials and Cochrane Library databases, using the keyword algorithm [« Anorexia Nervosa » OR « Eating Disorders » AND « Treatment »] to search publications between 2009 and 2018. Only articles written in English and French were included in this review. The PRISMA method was used.

Results : Seven systematic reviews corresponding to the objective of the study have been identified. These reviews and particularly those of Brockmeyer and al. (2017) and Lutter and al. (2017) have identified almost all of the randomized controlled trials of therapies recently studied in anorexia nervosa. We have updated this data with the more recent trials, particularly those identified on Clinicaltrials. A total of 33 randomized controlled trials, evaluating different therapeutic techniques in anorexia nervosa, were included. Of these, only 12 had results available (Clinicaltrials). Cognitive remediation is the therapy that has been studied more than any other. Neuromodulation techniques, including deep brain stimulation and non-invasive neurostimulation techniques have been studied recently, or are still being studied extensively. Recent pharmacological approaches concern dronabinol and oxytocin in preliminary trials.

Conclusions : Several therapeutic approaches with rigorous methodology have recently been studied in anorexia nervosa. The results are not all published. This review suggests that cognitive remediation may be of interest in the early stages of anorexia nervosa and neuromodulation techniques in advanced stages.

Keywords : Eating Disorders, Anorexia nervosa, Therapeutics, Staging, Stages of illness

1. INTRODUCTION

L'anorexie mentale (AM) est un trouble des conduites alimentaires (TCA) se traduisant par une perte de poids en lien avec des comportements inappropriés de restriction alimentaire. Elle apparait le plus souvent chez l'adolescent et l'adulte jeune, et touche majoritairement la population féminine (9/10). Sa prévalence est estimée à environ 1% de la population[1]. C'est une maladie grave et invalidante qui engendre le plus haut taux de mortalité parmi les pathologies psychiatriques.[2] Son diagnostic est clinique. Il est porté le plus souvent d'après les critères diagnostiques de différentes classifications dont les plus utilisées sont le DSM-5[3], de l'American Psychiatric Association (APA), et la Classification Internationale des Maladies : CIM-10[4], publiée par l'Organisation mondiale de la santé (OMS). [Annexes 1 et 2]. A noter, qu'une version de la CIM-11 est en cours d'élaboration avec des modifications évoluant dans le même sens que celles intégrées au DSM-5.

Au cours de l'histoire du trouble, la patiente anorexique change fréquemment de catégorie diagnostique de son TCA. Ainsi les auteurs Eddy et al[5,6] ont montré que l'histoire du trouble est marquée par des diagnostics croisés : le patient passe d'une forme à l'autre et inversement (par exemple d'une forme restrictive pure à une forme avec comportement boulimique). L'anorexie mentale est habituellement une maladie très chronique[7] qui évolue selon un continuum : la pathologie s'installe sur plusieurs mois et évolue en moyenne sur un à deux ans. L'aspect plurifactoriel de son étiologie, ainsi que la grande variabilité clinique de la maladie[8] rendent difficile la prise en charge. Malgré plusieurs décennies de recherche clinique, aucun consensus concernant la prise en charge des patients adultes n'a été trouvé à ce jour. Une seule thérapie fait consensus chez la population adolescente : la thérapie familiale systémique[9].

En France, la prise en charge de l'AM repose sur des recommandations de bonnes pratiques (HAS 2010)[10] élaborées par un groupe d'experts. Il est admis que la prise en charge doit être débutée le plus rapidement possible après que le diagnostic d'anorexie mentale ait été posé : en effet, plus le délai entre la première consultation et le début de la prise en charge sera court, meilleur sera le pronostic. La prise en charge d'une anorexie mentale comprend plusieurs niveaux d'intervention **:** médical, psychiatrique, nutritionnel, et socio-familial. Elle est donc multidisciplinaire. Enfin il apparait que la prise en charge est différente que l'on soit en présence d'une patiente adolescente ou d'une patiente adulte.

Concernant la situation locale amiénoise, nous avons recueilli des données sur l'anorexie mentale à l'aide de la Direction de l'Information Médicale (DIM) du CHU d'Amiens-Picardie (Dr Vaysse). Sur la période du 01/01/2007 au 31/12/2017, 894 hospitalisations étaient associées au code diagnostique d'« anorexie mentale » en diagnostic principal ou secondaire. Ces hospitalisations correspondent à 576 patients (es) uniques sur une période de dix ans, soit en moyenne 57,6 nouveaux patients (es) par an. Sur les 576 patients, 469 étaient des femmes (81,4%) pour 107 hommes. L'âge moyen des patients hospitalisés était de 32 ans. Or il est reconnu que l'AM est un trouble débutant le plus souvent entre 15 et 25 ans. On peut donc penser que la plupart des patients hospitalisés pour une AM avaient une longue évolution du trouble (> à 7 ans étant le critère le plus souvent utilisé pour définir une longue évolution ; Broomfield et al., 2017)[11].

Parmi ces patients, certains sont des adolescents (es) qui peuvent bénéficier d'une prise en charge spécialisée dans le service Unité Médecine de l'Adolescent du CHU d'Amiens. Cependant pour les patients adultes il n'existe aucun service spécialisé au sein du CHU ni au sein de l'hôpital psychiatrique Philippe Pinel à Dury. Les patients sont alors hospitalisés dans un service pouvant prendre en charge la ou les complications dont souffre le patient. Ces services sont l'endocrinologie, la rhumatologie, la médecine interne, la médecine polyvalente, voire la réanimation médicale.

1.1. L'offre de soins graduée : priorité de santé publique ?

Lors d'un colloque organisé le 12 février 2018 au ministère des solidarités et de la santé à Paris par la Fédération Française de l'Anorexie Boulimie (FFAB) et la Fédération Nationale des associations liées au TCA (FNA-TCA), le Dr Pascale Dhote-Burger, médecin de santé publique à la direction générale de l'offre de soins (DGOS), s'exprimait en ces termes : « Il faut tendre vers une évaluation/orientation de toute personne souffrant de TCA, un parcours de soins gradué, un projet de soin multidisciplinaire et de suivi, un projet de soin et de vie pour une réadaptation sociale et enfin, la formation, l'enseignement et la recherche ».

Le Ministère de la Santé a souligné l'intérêt d'axer la prise en charge des patientes atteintes d'un TCA sur une offre de soins graduée, en proposant une prise en charge spécifique en fonction de la sévérité du trouble, et en insistant sur la prévention pour les patients à risque (dépêches APM du 12.02.2018). Cette volonté du ministère est en accord avec le changement

de paradigme qui s'opère dans la littérature sur la façon de penser les troubles alimentaires. En effet depuis plusieurs années, on voit apparaitre une approche innovante en pratique clinique : le modèle du staging**.**

1.2. Le modèle du staging

Le « staging » est un terme anglophone qui fait référence à la détermination ou à la classification de phases ou de périodes distinctes au cours d'une maladie ou d'un processus pathologique. On peut également le définir par la détermination de l'étendue spécifique d'un processus pathologique chez une personne. Pour McGorry et al[12], le staging est une forme plus raffinée de diagnostic. Il diffère de la pratique diagnostique conventionnelle en ce sens qu'il tente de définir l'étendue de la progression de la maladie à un moment donné et, par conséquent, met d'avantage l'accent sur une description détaillée de la situation dans un continuum de la maladie.

Le staging n'est pas une pratique nouvelle en médecine. La première tentative de staging a été signalée en 1748 lorsque la diphtérie a été classée en fonction de sa gravité clinique. A l'époque, différents pronostics ont pu être déterminés en fonction des différentes étapes de la maladie. Depuis, le modèle du staging a été appliqué à un certain nombre d'affections médicales telles que l'ostéomyélite[13], la sarcoïdose[14], ainsi que dans certaines pathologies cardiaques.

Il existe donc différents modèles de staging (ou stades évolutifs), qui seront adaptés en fonction de la pathologie. L'un des modèles les plus connus à ce jour est celui utilisé en cancérologie : la classification TNM, qui a été développée dans les années 1980. Dans cette classification, les cancers sont répartis selon cinq stades évolutifs, allant du stade le moins sévère (stade 0) au stade le plus sévère (stade IV), en fonction de l'étendue anatomique du cancer sur 3 axes différents : l'étendue physique de la tumeur (T), l'atteinte des ganglions lymphatiques (N), et la propagation éloignée qui correspond à la présence de métastases (M).

C'est en 1993, que Fava et Kellner [15], ont introduit pour la première fois le concept de staging en classification psychiatrique. Ils ont ainsi développé des modèles de staging pour la dépression, le trouble bipolaire, le trouble panique et la schizophrénie en se basant sur l'aspect longitudinal du développement des troubles psychiatriques ; c'est-à-dire, en tenant compte de l'évolution du trouble, allant d'une phase prodromique pouvant évoluer vers une

phase d'état où tous les symptômes sont présents, jusqu'à une phase chronique ou résiduelle. Ils ont ainsi démontré que l'utilisation du staging pouvait fournir au clinicien la possibilité de proposer le traitement le plus adapté à chaque « étape » d'évolution du trouble.

En 2013, Cosci et Fava[16] ont réalisé une revue systématique de la littérature, concernant l'utilisation du modèle du staging dans le diagnostic et la prise en charge des pathologies psychiatriques. Ils ont ainsi identifié différentes pathologies mentales pour lesquelles le staging semble avoir plusieurs intérêts. Ces pathologies sont la schizophrénie, la dépression, le trouble bipolaire, la dépendance à l'alcool, ainsi que l'anorexie mentale et la boulimie.

Dans cette revue, Cosci et Fava[16] ont proposé le modèle de staging suivant pour l'anorexie mentale :

Stade 1: Phase prodromique «malaise et plénitude» après avoir mangé, réduction de l'apport alimentaire, choix d'aliments «sécuritaires»
Stade 2 : Manifestations aiguës : restriction sévère, augmentation des niveaux d'activité, déni complet de la maladie, attention croissante au poids / à la forme / à la taille du corps, isolement social
Stade 3 : Phase résiduelle
Stade 4 : Phase chronique (sous forme atténuée ou persistante): dénutrition extrême, exercice laborieux et «faiblesse physique générale»; risque de comorbidités importantes (par exemple, trouble lié à la consommation d'alcool)

1.3. Le modèle de Staging pour les troubles du comportement alimentaire

Depuis plusieurs années l'équipe de Maguire et al. à Sydney a conceptualisé un modèle de staging spécifiquement pour les troubles alimentaires et pour l'AM. Pour ces auteurs, définir la sévérité de l'AM est un point essentiel du fait de sa valeur pronostique. Dans leur méta-analyse publiée en 2012, ils ont identifié six facteurs de sévérité d'un trouble alimentaire.[17] : la motivation, le poids, la présence de traits de personnalité obsessionnels, la durée de la maladie, la présence de comportements de type « boulimique » et la présence de complications aiguës.

A partir de ces facteurs, ils ont développé le Clinical Administered Staging Instrument for Anorexia Nervosa ou CASIAN, instrument d'évaluation de la sévérité de l'anorexie mentale[17].

Le CASIAN est un questionnaire semi-dirigé qui comporte 34 items répartis selon 7 domaines généraux :

- Poids,
- Début et la durée de la maladie,
- Présence d'un comportement de contrôle alimentaire,
- Présence de comportements compensatoires,
- L'état psychologique (présence d'une dépression, présence de traits obsessionnels et motivation au changement),
- L'État physique général
- Egosyntonie (la pathologie est en accord avec les valeurs des patientes)

Le but de cet outil est de distinguer le spectre de l'AM en sous catégories en fonction de la gravité clinique. Un exemple du CASIAN est représenté en ANNEXE 3.

Ces auteurs ont trouvé une corrélation significative entre les résultats obtenus à l'aide du CASIAN, et les résultats obtenus selon une évaluation subjective des cliniciens, ainsi qu'avec le vécu subjectif des patientes. Cet outil a également démontré sa capacité à prédire l'étendue, ainsi que l'intensité du trouble à trois et six mois. Ce qui fait de cet outil, un bon indicateur de pronostic de la maladie.[17]

A partir de cet outil, Maguire et al, ont pensé le spectre de l'AM selon un continuum de gravité et proposent un modèle de staging en quatre stades[18] :

- Stade 1 : AM légère ou débutante
- Stade 2 : AM modérée
- Stade 3 : AM sévère
- Stade 4 : AM très sévère

De notre point de vue, le modèle ci-dessus est le plus abouti à ce jour car il est basé sur un outil d'évaluation de la sévérité validé dans la littérature[17]. Il permet de définir des stades évolutifs pour lesquels on peut proposer une prise en charge adaptée à chacun des stades. En

soi, l'idée est de graduer la maladie en termes d'évolution temporelle mais également en termes de sévérité.

En parallèle de ce changement de paradigme clinique, un changement de paradigme semble s'opérer dans la littérature en ce qui concerne le traitement de l'AM, passant des psychothérapies traditionnelles à une gamme de nouveaux traitements ciblés. En effet, l'absence de consensus concernant la prise en charge des troubles alimentaires et en particulier de l'AM, a conduit de nombreux auteurs à effectuer des recherches sur des thérapies innovantes.

Nous avons voulu réaliser une revue de littérature sur les thérapies innovantes dans l'AM. Lors de nos recherches, il est apparu que des revues internationales récentes existaient déjà sur le sujet. Nous nous sommes alors interrogés sur la place de ces thérapies innovantes dans la prise en charge de l'AM, ainsi que leur éventuelle utilisation dans le cadre du staging. Afin de répondre à ces questions, nous avons réalisé une revue des revues.

1.4. Objectif

L'objectif de cette étude était de réaliser une revue des revues systématiques et méta-analyses publiées ou en cours de publication dans la littérature internationale, portant sur les thérapies innovantes dans l'anorexie mentale et de compléter par l'analyse des études ou des protocoles d'études les plus récents. Notre but était d'identifier les thérapies innovantes qui pourraient être adaptées au modèle du staging de Maguire dans une perspective pragmatique, clinique et thérapeutique.

2. MATERIEL ET METHODES

Lors d'une première sélection, il était rapidement apparu que sept revues systématiques et exhaustives de la littérature ont été publiées récemment sur le sujet. Par conséquent, nous avons repris ces revues en les complétant par les études les plus récentes, selon la méthodologie PRISMA[19], en utilisant les bases de données Pubmed, Cochrane Library et Google Scholar, avec l'algorithme des mots-clés suivant [« EATING DISORDER » Or « ANOREXIA NERVOSA » AND « EMERGING TREATMENT »]. Le processus de sélection des revues est présenté dans la figure 1. Concernant la recherche via Google Scholar, nous avons fait le choix de ne sélectionner que 32 articles qui correspondaient aux critères « triés par date » et « ajoutés l'année dernière » car il existait plus de 10 000 articles sur cette base de données.

Une sélection des articles à partir des titres a été réalisée (Screening). Les articles inclus étaient soit des revues systématiques soit des méta-analyses portant sur le traitement et/ou la prise en charge de l'anorexie mentale. Pendant cette sélection, quelques articles ont été exclus s'ils n'étaient pas écrits en anglais ou en français et/ou s'il s'agissait de doublons. Une seconde sélection a été effectuée après lecture du résumé. Six articles ont été exclus : cinq car ils ne correspondaient pas au sujet de l'étude et un car il s'agissait d'un protocole de recherche de méta-analyse, non original. Une dernière sélection a été effectuée comprenant la lecture intégrale des articles précédemment sélectionnés. Les critères d'exclusion étaient les suivants :

- Absence de rapport direct avec l'objectif de l'étude
- Revues pour lesquelles il existait une mise à jour plus récente sur le même sujet

Une recherche a été effectuée via le site clinicaltrials.gov avec les mots clés « ANOREXIA NERVOSA ». 186 études ont été identifiées. Nous avons confronté les résultats de cette recherche aux résultats présents dans les revues sélectionnées précédemment. Enfin, la recherche a été complétée par une recherche manuelle.

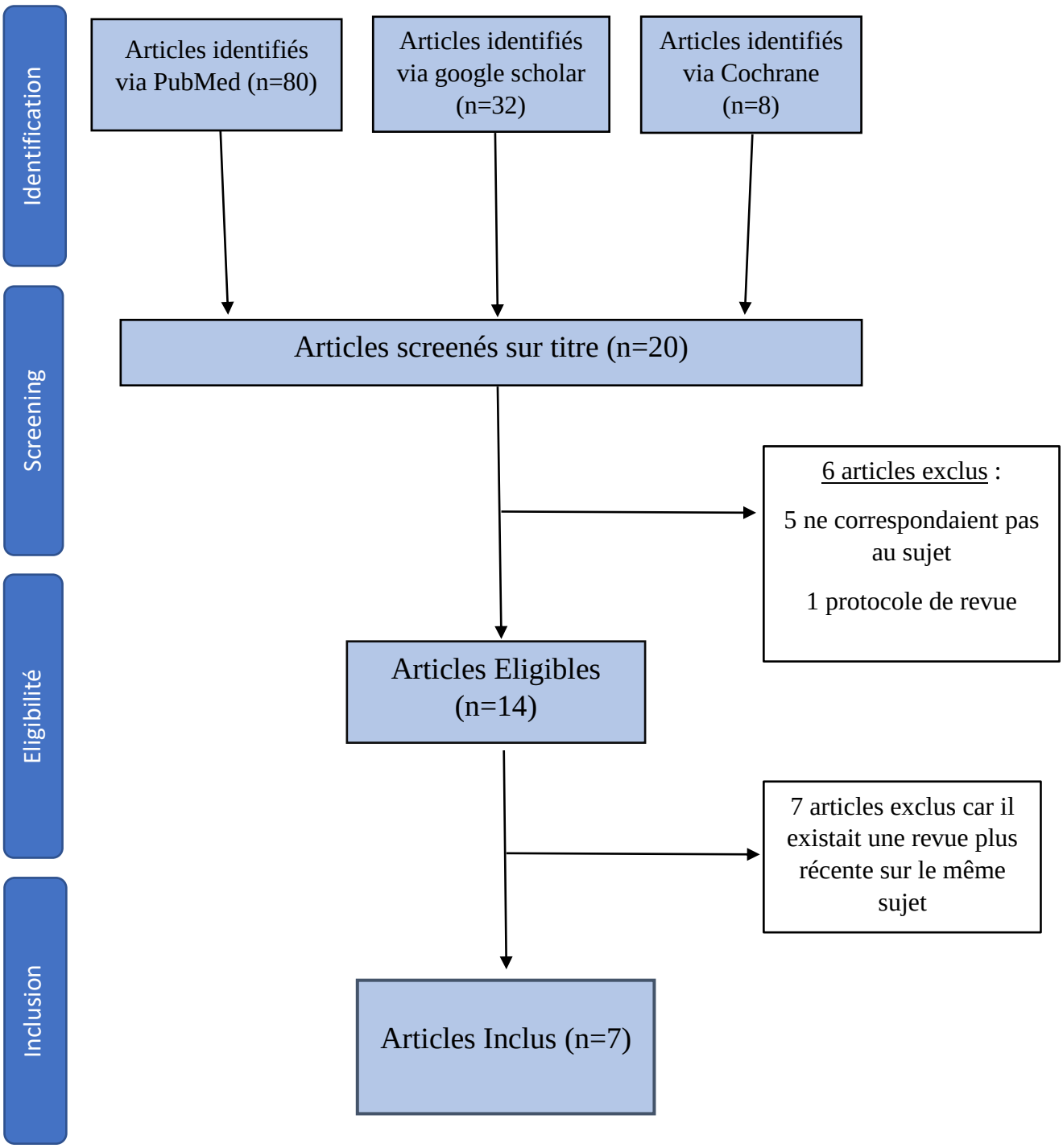


Figure 1. Diagramme de flux représentant le processus de sélection des revues

3. RESULTATS

Notre recherche a permis d'identifier sept revues correspondant à notre objectif, c'est-à-dire les revues portant sur les thérapies innovantes dans l'anorexie mentale. Seules des revues internationales ont été inclues car aucune revue française n'a été retrouvée sur le sujet. Deux revues correspondaient exactement à notre sujet. La revue de Brockmeyer et al[20], publiée en 2017 dans *Psychological Medicine*, et celle de Lutter[21] publiée en 2017 dans *The American Society for Experimental NeuroTherapeutics*. Les cinq autres revues (McElroy et al.[22], 2015 ; Hay et Touz[23], 2015 ; Aardoom J. et al.[24], 2016 ; Eichen et al.[25], 2017 ; Dalton B. et al.[26], 2017), étaient des revues portant sur un type de thérapie spécifique telle que la psychopharmacologie ou la remédiation cognitive.

Nous avons ainsi confronté les résultats retrouvés dans chacune de ces revues avec ceux retrouvés par l'équipe de Brockmeyer et ceux retrouvés par Lutter. De plus, pour les études en cours, nous avons réalisé une recherche via *clinicaltrials.gov* afin d'identifier les études récentes ainsi que leurs résultats éventuels.

Les caractéristiques et principaux résultats des études sur les différentes techniques récemment utilisées dans l'anorexie mentale sont reportés dans les tableaux suivants :

- Tableau 1 : Etudes sur les techniques de remédiation cognitive (p. 23)
- Tableau 2 : Etudes concernant les autres techniques psychothérapeutiques (p. 28)
- Tableau 3 : Etudes portant sur les techniques de neuromodulation (p. 33)
- Tableau 4 : Etudes portant sur les techniques psychopharmacologiques (p. 37)
- Tableau 5 : Etudes portant sur les autres techniques non psychothérapeutiques (p. 40)

Les autres résultats concernaient des études de cas, ainsi que des essais contrôlés non randomisés et sont abordés dans le texte.

3.1. Techniques psychothérapeutiques

3.1.1. Remédiation cognitive

La remédiation cognitive (RC) est une technique permettant d'améliorer le fonctionnement cognitif des patients. Elle a été décrite par N. Franck, comme une technique qui « permet le traitement d'un déficit cognitif, à travers l'amélioration des fonctions déficitaires ou le développement de nouvelles stratégies cognitives destinées à pallier ce déficit »[27]. Cette technique a été étudiée dans le domaine de la psychiatrie, en particulier chez les patients atteints de schizophrénie[28], ainsi que dans le domaine des traumatismes crâniens[29]. La remédiation cognitive se différencie des thérapies cognitives et comportementales classiques, en ciblant le « contenant » de pensée, c'est-à-dire les processus de traitement de l'information, et non le « contenu » de pensée, c'est-à-dire les pensées elles-mêmes. Toutefois elle tient compte de composantes non-spécifiques des thérapies, comme la motivation, et la métacognition.

Elle a été adaptée à la prise en charge de l'anorexie mentale par Tchanturia et al.[30] à Londres, dans le but d'améliorer la flexibilité mentale et la cohérence centrale des patientes anorexiques. La flexibilité mentale est la capacité à passer d'une stratégie à une autre, d'un stimuli à un autre ou d'une tâche à une autre. La cohérence centrale est la capacité à traiter l'information de façon globale, c'est-à-dire la capacité à prendre la situation dans son ensemble, et non de se concentrer uniquement sur les détails. En effet, les recherches récentes ont permis de définir plus précisément le profil neuropsychologique des patients souffrant d'une anorexie mentale. Ce profil neuropsychologique ne serait pas caractérisé par de réels déficits, comme c'est le cas pour la schizophrénie, mais plutôt par des difficultés cognitives, de moindre sévérité : ces patients présenteraient une attention excessive portée aux détails[31], ainsi qu'une flexibilité mentale moindre[30]. Il semblerait que ces difficultés soient présentes aussi bien chez les patients adultes que chez les patients adolescents souffrant d'AM[32–35]. Cliniquement, ces difficultés se traduisent par des traits obsessionnels, une attention particulière portée sur les détails et les règles, une fixation des habitudes ainsi qu'une résistance au changement. De plus, certains auteurs suggèrent que ce fonctionnement cognitif spécifique contribuerait au maintien du trouble[36]. Les patients porteurs d'une AM présenteraient un « déficit » dans le traitement de l'information, ce qui pourrait compromettre l'efficacité des psychothérapies conventionnelles qui exigent que le patient s'engage dans des processus cognitifs complexes[37]. Le profil

neuropsychologique des patientes porteuses d'une AM constitue donc un défi majeur dans la prise en charge.

Les deux cibles thérapeutiques de la remédiation cognitive vont être le déficit en flexibilité cognitive et la cohérence centrale. La remédiation cognitive est généralement administrée sur la base individuelle de 10 séances de 45 minutes, une à deux fois par semaine (selon les ressources locales). Il existe également des modèles de remédiation cognitive dans un format de groupe pour les patients adultes[38], et plus récemment pour les patients adolescents[39]. Dans un premier temps, le but des séances est la prise de conscience par le patient de ses styles de pensée. Pour cela, la patiente réalise des exercices d'entrainement cognitif simples en collaboration avec le thérapeute. Le programme est souple ; le thérapeute va s'adapter au patient en modulant le degré de difficulté, ainsi que le type et/ou le nombre d'exercices réalisés par séance. Une fois que la patiente est à l'aise avec les différentes stratégies de pensée, une seconde partie du programme s'intéressera à la transposition au quotidien.

Quatre études, de petit à moyen effectif, ont été publiées sur la remédiation cognitive (RC) chez les patientes anorexiques : Dingemans et al[40], ont comparé chez 82 patientes présentant un TCA avec un IMC < 19 Kg/m2, l'utilisation de la RC associée au traitement de référence (TdR), à l'utilisation du TdR seul. Ils ont retrouvé une amélioration de la qualité de vie à la fin du traitement par RC, ainsi qu'une réduction de la symptomatologie anorexique (critère de jugement principal) du début du traitement à six mois de suivi. Ces auteurs n'ont pas retrouvé de différences entre les deux groupes concernant le fonctionnement neuropsychologique, notamment sur la flexibilité mentale.

Lock et al.[41] ont fait l'hypothèse que le taux d'abandon de traitement serait moins important si l'on utilisait la RC plutôt qu'une thérapie cognitivo- comportementale (TCC) traditionnelle. Leur hypothèse a été vérifiée dans un essai contrôlé chez 46 patientes âgées de plus de 16 ans. Ils ont également retrouvé une amélioration de la flexibilité cognitive et de cohérence centrale qui sont les cibles thérapeutiques classiques dans ce type de thérapie.

La Cognitive Remediation and Emotion Skills Training (CREST) est une variante de la RC, dans laquelle sont inclus des exercices qui visent à renforcer les compétences socio-émotionnelles. Dans un essai contrôlé non randomisé, Davies et al.[42] ont comparé la CREST associée au TdR (n = 30) sur 10 séances d'environ 45 minutes à l'utilisation du TdR seul (n = 25). Les auteurs n'ont pas retrouvé d'amélioration des capacités neurocognitives, ni

d'amélioration des compétences socio-émotionnelles, ni en terme de pronostic, comparativement à une prise en charge traditionnelle.

Enfin, Brockmeyer et al.[43] ont réalisé une étude pilote dans laquelle 40 femmes souffrant d'une AM recevant un TdR ont été reparties aléatoirement soit dans un groupe RC soit dans un groupe de thérapie neurocognitive non spécifiée (TNNS). Les deux groupes recevaient 30 séances en complément du TdR : 21 séances administrées par ordinateur et neuf séances en face-à-face avec un thérapeute, sur une période de trois semaines. Leur but premier était de vérifier la faisabilité de la RC, ainsi que son acceptabilité au sein de ce type de population. Cependant, des résultats préliminaires étaient en faveur d'une amélioration plus importante de la flexibilité cognitive dans le groupe RC + TdR que dans le groupe TNNS + TdR.

Onze autres études sont référencées sur le site clinicaltrials.gov, dont trois études spécifiquement chez l'adolescent (Timko et al.[44] ; Asch M.[45] ; Lock J.[46]), des études regroupant une population avec adultes et adolescents (Ringuenet D.[47] ; BrockmeyerT.[48]) et deux études portant sur une population adulte (Van Passel et al.[49] ; Cook M.[50]). Aucun résultat concernant ces études n'était indiqué ni publié lors de la réalisation de cette thèse.

Tableau 1. <u>Etudes sur les techniques de remédiation cognitive</u>

Auteurs, Années	n	Diagnostic principal	Age (ans)	Traitement	Principaux résultats
Davies et al.[42] (2012)	**55**	**AM** (DSM-IV)	≥ 18	10 séances de CREST + TdR (n=30) Vs TdR seul (n=25)	**Pas de différence significative de l'IMC** (CjP), **ni de cohérence centrale** ou **de reconnaissance émotionnelle** à FdT
Lock et al.[41] (2013)	**46**	**AM** (DSM-IV); IMC ≤ 90e percentile	≥ 16	8 séances de RC + 16 séances de TCC Vs 24 séances de TCC	**Taux d'abandon** (CjP) **moins important** dans le groupe de 8 séances **Amélioration de la flexibilité et en cohérence centrale**

Brockmeyer et al.[43] (2014)	**40**	**AM** (DSM-IV) ;	≥ 18	30 séances de RC + TdR Vs 20 séances de TNNS + TdR	A la FdT : **RC + TdR > TNNS +TdR :** Amélioration de flexibilité cognitive (CjP)
Dingemans et al.[40] (2014)	**82**	**TCA-SE** (DSM-IV)	≥ 17	10 séances de RC + traitement de référence (TdR) Vs TdR seul	**RC + TdR > TdR seul** - **amélioration de la qualité de vie** - **réduction de la psychopathologie du TCA** (CjP) 6 mois après la FdT
Ringuenet D.[47] (clinicaltrials)	**120**	**AM-R (n=60) et AM-BP (n=60)** (DSM-IV-R)	15-40	10 séances de RC + TdR Vs 10 séances de SHAM	**Pas de résultats indiqués** CjP : fonctionnement neuropsychologique et amélioration clinique (Echelle de Morgan et Russel)
Timko CA.[44] (clinicaltrials)	**80**	**AM** ou **AM « sous-seuil »** (DSM-5)	12-18	6-8 séances de RC + 3-4 séances d'apprentissage des parents + TdR Vs 6-8 séances de RC + 3-4 séances « family fun time » + TdR Vs TdR seul	**Pas de résultats indiqués** CjP : engagement dans le traitement et motivation
Brockmeyer T.[48] (clinicaltrials)	**168**	**AM** (DSM-5)	≥ 17	10 séances de RC + TdR Vs	**Pas de résultats indiqués** CjP : IMC ; psychopathologie anorexique ; qualité de vie auto-rapportée

				10 séances d'art-thérapie + TdR	
Van Passel et al.[49] (clinicaltrials)	**64**	**AM** (DSM-IV)	≥ 18	10 séances de RC + TCC Vs 10 séances de « thérapie de soutien » + TCC (2 séances/ semaine)	**Pas de résultats indiqués** CjP : Eating Disorder Examination Questionnaire
Asch M.[45] (clinicaltrials)	**60**	**AM-R** (DSM-IV)	8-16	10 séances de RC + TdR Vs 10 séances de relaxation + TdR	**Pas de résultats indiqués** CjP : Flexibilité Cognitive
Cook M.[50] (clinicaltrials)	**40**	**AM (atypique)** (ICD-10)	≥ 18	6 séances de RC + 6 séances de TCC Vs 6 séances de TCC seule	**Pas de résultats indiqués** CjP : Eating Disorder Examination Questionnaire
Lock J.[46] (clinicaltrials)	**30**	**AM-R** (DSM-IV)	11-19	FBT + RC Vs FBT + art-thérapie (15 séances de chaque)	**Pas de résultats indiqués** CjP : rémission complète de l'AM

AM : Anorexie Mentale ; AM-BP : Anorexie mentale avec comportement boulimique et de purge ; AM-R : Anorexie Mentale de type restrictif pur ; CjP : Critère de Jugement Principal ; DSM : Diagnostic and Statistical Manuel of Mental Disorder ; FBT : Family Based Therapy ; FdT : Fin du traitement ; ICD : International Statistical Classification of Diseases and Related Health Problems ; IMC : Indice de Masse corporelle ; RC : Remédiation Cognitive ; TCA-SE : Troubles du Comportement Alimentaire Sévère et Endurant; TCC : Thérapie Cognitivo-Comportementale ; TdR : Traitement de Référence ; TNNS : Thérapie Neurocognitive Non Spécifiée

3.1.2. Thérapies d'exposition

Selon Koskina et al[51], les thérapies d'exposition aux stimulis liés à la maladie constitueraient des outils prometteurs dans la prise en charge de l'anorexie mentale. Il existe différentes techniques de thérapies basées sur l'exposition dans l'anorexie mentale :

Les techniques d'exposition alimentaire qui se basent sur l'hypothèse qu'il existe un parallèle entre l'AM, les troubles obsessionnels compulsifs et les troubles anxieux : ainsi la peur et l'anxiété auto-entretiennent le comportement alimentaire inadapté. Plus précisément, l'anxiété préprandiale serait négativement corrélée à la quantité d'aliments ingérés au cours du repas.[52] Il existe par exemple l'exposition avec prévention de la réponse pour l'anorexie mentale (AN-EXRP) qui utilise une exposition alimentaire graduée afin de réduire l'évitement des repas, et faciliter l'accoutumance à l'anxiété entourant les repas : c'est-à-dire l'anxiété d'anticipation des repas, mais également l'anxiété en lien avec la prise alimentaire. Le but de l'AN-EXRP est de diminuer l'anxiété et d'accroitre la flexibilité concernant le choix des aliments et l'apport calorique, et donc d'améliorer la capacité à maintenir le poids et prévenir rechute.

Les techniques d'exposition d'image corporelle in vivo dans lesquelles on utilise des miroirs, des photos ou des vidéos, pour encourager les individus à regarder systématiquement chaque partie de leur corps pendant une période prolongée, et souvent en portant des vêtements serrés ou en petite tenue.[53] Le but de ces techniques est de réduire l'insatisfaction corporelle, mais également de réduire les « vérifications corporelles » souvent associées à des cognitions fausses.

Les techniques d'exposition dans lesquelles on utilise la réalité virtuelle afin que le patient soit confronté à ses peurs (alimentaires et/ou corporelles). De nombreux protocoles différents ont été développés[54,55]. Ces techniques se concentrent sur l'image corporelle (technique de renforcement de l'image de soi), ainsi que sur les techniques visuomotrices (visualisation mentale ou en image du schéma corporel). Elles s'associent souvent à de la rééducation nutritionnelle et diététique. Le but étant d'identifier et de corriger les cognitions fausses sur l'apparence, et de développer des activités qui améliorent l'image de soi.

Contrairement aux autres troubles alimentaires (boulimie, Bing-Eating-Disorder, etc.), pour lesquels de nombreuses études ont été réalisées sur les thérapies d'exposition, peu d'études existent concernant les thérapies d'exposition dans l'anorexie mentale. Il n'existe qu'une seule

étude publiée à ce jour par Steinglass et al[56]: sur 32 patientes (adolescentes et adultes hospitalisées, comparant un groupe recevant 12 séances de thérapies d'exposition associée à une thérapie comportementale, à un groupe contrôle recevant 12 séances de RC associée à une thérapie comportementale. Le critère de jugement principal était l'apport calorique au cours du repas-test. Les auteurs ont retrouvé une augmentation de l'apport calorique au cours du repas-test et une diminution de l'anxiété per-prandiale. Ainsi la thérapie d'exposition alimentaire aurait un intérêt dans la prise en charge de l'AM dans le sens où elle impacterait directement le symptôme alimentaire et favoriserait une reprise pondérale qui constitue souvent le premier objectif de la prise en charge.

Enfin, dans une étude publiée en 2015, Levinson et al.[57] ont comparé chez 36 femmes adultes présentant une anorexie mentale (DSM-IV), l'efficacité de la D-cyclosérine (agoniste partiel du récepteur de la glycine) associée à une thérapie d'exposition, à un placebo associé à la même thérapie d'exposition : 20 patientes ont reçu la D-cyclosérine et 16 patientes ont reçu le placebo administrés avant les 3 premières séances d'exposition. Chaque participante a suivi une psychoéducation et 4 séances (45 minutes) de thérapie d'exposition au format groupal. Elles ont également complété un suivi d'un mois. Les auteurs ont retrouvé une prise de poids significativement plus importante dans le groupe avec D-cyclosérine directement après la fin du traitement et cette prise de poids continuait à un mois de suivi. Enfin l'anxiété per-prandiale diminuait dans les deux groupes.

Des études sur les thérapies d'exposition sont en cours notamment une étude portant sur une nouvelle procédure de body image thérapie utilisant un logiciel particulier appelé anamorphic micro software (Pham-Scottez A., 2011)[58].

3.1.3. Autres psychothérapies

Un certain nombre de TCC dites de 3ème vague ont été adaptées à l'AM. La justification était la présence de difficultés dans le traitement de l'information socio- émotionnelle chez les patientes souffrant d'AM[59–61]. Parmi ces thérapies, seule la thérapie d'acceptation et d'engagement (ACT) a été étudiée dans un essai contrôlé randomisé de petit échantillon[62] ; cependant aucune différence significative n'a été retrouvée entre l'ACT et le traitement de référence.

D'autres thérapies ont été proposées, mais uniquement dans des études ouvertes préliminaires sans groupe contrôle. Ainsi nous ne pouvons pas conclure sur leur efficacité et nous avons choisi de ne pas les inclure dans nos tableaux de résultats principaux.

- la version adaptée de la thérapie comportementale dialectique (ou Adapted version of Dialectical Behaviour Therapy) dont la cible thérapeutique est la réduction de l'hyper-contrôle émotionnel et l'augmentation de la compréhension des signaux socio-émotionnels[63,64].
- différentes thérapies utilisant des interventions basées sur la pleine conscience[65–67].
- la thérapie comportementale d'acceptation de l'émotion (ou Emotion Acceptance Behaviour Therapy)[68,69].

Tableau 2. <u>Etudes concernant les autres techniques psychothérapeutiques</u>

Auteurs, Années	n	Diagnostic principal	Age (ans)	Traitement	Principaux résultats
Steinglass et al.[56] (2014)	**32**	**AM** (DSM-IV) IMC ≥ 18,5	16-45	12 séances de TEPR + thérapie comportementale Vs 12 séances de RC + thérapie comportementale	**Augmentation de l'apport calorique** (CjP) au cours du repas-test pour le groupe TEPR
Levinson et al.[57] (2015)	**36**	**AM** (DSM-IV)	≥ 18	TdR + TE associée à 250 mg de D-cycloserine Vs TdR + TE associée à un placebo	Le groupe D-cycloserine avait une **prise de poids plus importante** que le groupe placebo (p<0,001) A **un mois de suivi** le **poids continuait d'augmenter** pour le groupe D-cycloserine, alors qu'il diminuait pour le groupe placebo **Anxiété préprandiale diminuée** dans les deux groupes

Parling et al.[62] (2016)	**43**	**AM** ou **TCANS** (DSM-IV)	≥ 18	19 séances d'ACT Vs TdR	**Amélioration dans les deux groupes** en termes d'**IMC** et de **symptomatologie du TCA** (CjP) **Pas de différences entre les groupes à la FdT** et **lors du suivi (**à 6, 12, 18 et 24 mois, 5 ans)
Pham-Scottez A.[58] (clinicaltrials)	**100**	**AM** IMC ≥ 16	≥ 18	10 séances « correction de la perception corporelle » avec Anamorphic Micro software + TdR Vs 10 séances de thérapie corporelle conventionnelle + TdR	**Pas de résultats indiqués** CjP : Body Shape Questionnaire
Hildebrandt T. & Sysko R.[70] (clinicaltrials)	**90**	**AM**	12-18	6 séances d'exposition introceptive Vs 6 séances de FBT avec prise pondérale	**Pas de résultats indiqués** CjP : Changement dans la réponse émotionnelle des muscles faciaux face à des images avec aliments et sans aliments ➢ Mesure avec le fMRI-EMG
Khalsa S.[71] (clinicaltrials)	**50**	**AM** (DSM-5) ; IMC 17-35	18-40	plusieurs infusions d'isoproteronol Vs plusieurs infusions de solution saline comme amplificateur de TE	**Pas de résultats indiqués** CjP : Anxiété et intensité ressentie (battements de cœur et respiration)

ACT : Thérapie d'Acceptation et d'Engagement ; AM : Anorexie Mentale ; CjP : Critère de Jugement Principal ; DSM : Diagnostic and Statistical Manuel of Mental Disorder ; FBT : Family Based Therapy ; FdT : Fin du Traitement ; IMC : Indice de Masse corporelle ; RC : Remédiation Cognitive ; TCANS : Troubles du Comportement Alimentaire Non Spécifiés ; TCC : Thérapie Cognitivo-Comportementale ; TdR : Traitement de Référence ; TE : Thérapie d'Exposition ; TEPR : Thérapie d'Exposition avec Prévention de la Réponse ; TNNS : Thérapie Neurocognitive Non Spécifiée

3.2. Techniques non psychothérapeutiques

3.2.1. Techniques de neuromodulation

Les techniques de neuromodulation comprennent les techniques de neurostimulation, et le neurofeedback. Parmi les techniques de neurostimulation, la stimulation cérébrale profonde (deep brain stimulation, DBS) et la stimulation cérébrale non invasive (non-invasive brain stimulation, NIBS) sont les plus répandues.

La stimulation cérébrale profonde (DBS) est une technique neurochirurgicale invasive mais non lésionnelle. Des électrodes connectées à un générateur d'impulsions implantable vont fournir des impulsions électriques à des structures cérébrales ciblées. C'est une technique reconnue comme sûre et efficace dans la prise en charge des troubles du mouvement que l'on retrouve dans la maladie de Parkinson[72]. Plus récemment elle a été utilisée dans la prise en charge de plusieurs troubles neuropsychiatriques tels que le trouble obsessionnel-compulsif[73], la dépression résistante[45], le syndrome de Tourette[75] et la maladie d'Alzheimer[76].

Concernant son application dans l'anorexie mentale : trois études de cas de DBS ont été publiées[35–37]. Les cibles anatomiques étaient le noyau accumbens, le cortex cingulaire, la capsule ventrale / striatum ventral ou le cortex cingulaire sous-calleux. La DBS a été testée dans le but d'améliorer la symptomatologie de l'AM ou les symptômes comorbides (TOC, dépression). Les résultats sont prometteurs en particulier pour des cas sévères et durables.

Actuellement cinq études sont en cours sur la DBS chez les patientes présentant une anorexie mentale dite réfractaire.

Les techniques de stimulation cérébrale non invasives (NIBS) correspondent à une stimulation transcrânienne non chirurgicale : il s'agit de stimuler une zone localisée du cortex cérébral par un courant électrique ou une onde magnétique. La zone stimulée est supposée impliquée dans les processus pathologiques observés. Il existe différentes techniques de NIBS : les deux plus connues étant la stimulation magnétique transcrânienne répétitive (ou rTMS) et la stimulation transcrânienne par courant direct (ou tDCS).

Dans la rTMS, de brèves impulsions de courant sont envoyées et passent à travers une bobine située sur le cuir chevelu, dans le but de générer un champ électromagnétique qui va soit inhiber (à basse fréquence, <5 Hz rTMS) ou soit activer (à haute fréquence,> 5 Hz rTMS) des neurones cibles. Dans la tDCS, des électrodes placées sur le cuir chevelu vont délivrer un faible courant électrique dans certaines régions du cerveau dans le but soit de dépolariser (tDCS anodique), soit d'hyperpolariser (tDCS cathodique) les neurones des zones concernées.

A ce jour, six études ont été publiées concernant l'utilisation de « NIBS » :

Kalmoz et al, sont les premiers à avoir publié une étude de cas sur un patient adulte (âge : 24 ans) présentant une AM avec une comorbidité dépressive : 41 séances de rTMS (10 Hz, 2000 pulses) ont été réalisées sur la partie gauche du cortex préfrontal dorsolatéral (dlCPF). Les résultats principaux étaient la diminution significative de la symptomatologie dépressive et l'amélioration du BMI de 29% en trois mois (BMI 12,4 >> BMI 16).[77]

Quelques années plus tard, Van den Eynde et al, ont rapporté chez dix patientes adultes (âge : 18-44 ans) une diminution de l'impression d'être « grosse », « pleine » et « anxieuse » à court terme après avoir réalisé une seule session de rTMS sur la partie gauche du dlCPF (10 Hz, 1000 impulsions).[78]

Khedr et al sont les seuls auteurs à avoir publié une étude de cas concernant l'utilisation de la tDCS sur des patients présentant une AM. Ils ont réalisé dix sessions de 25 minutes chacune, tous les dix jours chez sept patients (âge : 16-39 ans). La cible anatomique était également la partie gauche du dlCPF. Les symptômes d'AM et de dépression étaient améliorés chez cinq des sept patients immédiatement après le traitement et chez trois des sept patients après un mois de suivi.[79]

McClelland et al. ont mené un essai contrôlé en double aveugle, examinant les effets d'une seule séance de rTMS sur la partie gauche du dlCPF (10 Hz, 1000 impulsions) chez 49 patients adultes présentant une AM. Cette étude a démontré l'amélioration des symptômes de l'AM et ces résultats perduraient 24 h après le traitement.[80]La même année, le même groupe a publié une série de cas de cinq patients adultes (âge : 23-52 ans) pour étudier l'effet de la rTMS sur la partie gauche du Cortex Préfrontal dorso-latéral (dlCPF) à haute fréquence (10 Hz, 1000 impulsions, 20 séances) sur une période de douze mois. Ils ont retrouvé une amélioration des symptômes du trouble alimentaire chez trois patients sur cinq, ainsi qu'une amélioration de l'humeur chez deux patients sur cinq. Cependant, au cours des douze mois de suivi, les cinq patients avaient perdu du poids.[81]

Très récemment, Dalton et al.[82], ont publié un essai contrôlé randomisé, sur l'utilisation de la rTMS chez 34 patientes souffrant d'anorexie mentale sévère et endurante. Les patientes (toutes les participantes étaient des femmes) ont été réparties aléatoirement, en double aveugle, soit dans un groupe (n=17) recevant 20 séances de rTMS à haute fréquence (ciblant la partie gauche du cortex préfrontal dorsolatéral) associées au traitement de référence, soit dans un groupe (n=17) recevant 20 séances de rTMS placebo également associées au traitement de référence. Le traitement de référence correspondait à une prise en charge spécialisée pour le trouble alimentaire en ambulatoire ou en hôpital de jour. Les 20 séances ont été administrées sur 20 jours consécutifs. Chaque séance durait entre 30 et 60 minutes et incluait un temps de préparation et 20 minutes de rTMS. Finalement, 16 patients ont participé à l'ensemble des séances dans le groupe rTMS et 14 patients pour le groupe « placebo ». Il s'agissait d'une étude de faisabilité et les auteurs ont démontré que ce format d'étude était acceptable et réalisable sur un plus grand échantillon. La rTMS était « sans risque » et bien tolérée par les participants. Selon les auteurs, la rTMS pourrait être un traitement alternatif des comorbidités psychiatriques que sont la dépression et le trouble anxieux.

La cible anatomique des « NIBS » dans chacune des études a toujours été la partie gauche du cortex préfrontal dorsolatéral. En effet les études de neuro-imagerie suggèrent que le cortex préfrontal ainsi que la voie méso corticale seraient des zones impliquées dans la régulation de la prise alimentaire.

Actuellement trois essais contrôlés randomisés (ECR) sont en cours concernant les NIBS : un évaluant le tDCS chez l'adolescent (Vicari S.[83]), et deux évaluant la rTMS chez les patients adultes présentant une anorexie mentale sans amélioration clinique malgré la prise d'un traitement pharmacologique ou d'un traitement comportemental (Chastan.[84] ,2012 ; Downar J. et Woodside B.[85] ; 2016). Enfin une étude pilote de Guillaume et al. est en cours[86] en France à Montpellier, portant sur l'application de la tDCS sur dix patientes adultes présentant un diagnostic d'AM (DSM-5), une durée du trouble > 3 ans.

Enfin, le **neuro feedback** est une technique qui vise à entrainer les patients à réguler leur activité cérébrale volontairement dans une zone ciblée. Pour cela, le niveau d'activité cérébrale est évalué en temps réel grâce à un enregistrement électroencéphalographique (EEG) ou par neuroimagerie fonctionnelle (IRMf)[87] puis l'information sera retransmise au patient via

une interface cerveau-ordinateur. On complétera la prise en charge par un entrainement cérébral afin d'apprendre au patient à modifier et à réguler son activité cérébrale. L'enregistrement en direct permettra de fournir des informations mises à jour en permanence ce qui permet d'évaluer l'efficacité des exercices proposés.

Hatch A. et al.[88], ont retrouvé que les patients atteints d'AM présentaient des anomalies sur l'enregistrement EEG, en particularité concernant l'activité frontale : elle serait réduite pour les ondes alpha et accrue pour les ondes bêta lorsqu'ils étaient dénutris. L'activité frontale constituerait donc une cible potentielle pour une prise en charge en neuro feedback. Cependant, les études n'en sont encore qu'aux prémices et la réelle utilité de cette technique reste à démontrer.

A ce jour, un seul essai contrôlé randomisé a été publié concernant le neurofeedback : il s'agit de l'étude réalisée par Lackner. et al.[89] sur une population de 22 adolescents, ayant pour cible thérapeutique l'activité frontale, en particulier les ondes alpha. Cette étude a permis de retrouver des résultats significatifs en termes de comportement alimentaire et de régulation émotionnelle. Actuellement aucune autre étude n'est en cours en ce qui concerne l'utilisation du neurofeedback dans l'anorexie mentale.

Tableau 3. <u>Etudes portant sur les techniques de neuromodulation</u>

Auteurs, Année	n	Diagnostic Principal	Age (ans)	Traitement	Principaux résultats
McClelland et al.[90] (2016)	**60**	**AM** (DSM-5) IMC 14-18,5	≥ 18	TdR + une séance de rTMS (réelle) Vs TdR + une séance de rTMS (placebo) appliquée au DLPFC	**Meilleure réduction des symptômes de TCA**
Lackner et al.[89] (2016)	**22**	**AM** (DSM-5)	12-18	10 séances de EEG alpha-neurofeedback + TdR Vs TdR seul	**Résultats significatifs** sur le **comportement alimentaire**, **la régulation émotionnelle** et **certains paramètres sur l'EEG**

Dalton et al.[82] **(2018)**	**34**	**AM** (DSM-5) IMC ≥ 14	≥ 18	TdR + 20 séances de rTMS appliquée au DLPFC Vs TdR + 20 séances de rTMS « placebo » appliquée au DLPFC	**La rTMS est acceptable et « sans risque »** **<u>Pour le groupe « vraie » rTMS</u> : Réduction significative de l'anxiété et des symptômes de la dépression comparativement au groupe rTMS « placebo »** **Moyenne amélioration de la qualité de vie**
Downar J. & Woodside B.[85] (clinicaltrials)	**240**	**AM de type binge/purge ou une BN** ;	18-65	rTMS (20 Hz) Vs rTMS (1 Hz) Vs rTMS (fausse) ciblant le DMPFC A raison de deux fois par jour pendant cinq jours/ semaine ; trois semaines d'affilée	**Pas de résultats indiqués** CjP : nombre d'épisodes de Binge/purge par semaine sur le EDE à la FdT et à 15 semaines après l'inclusion
Vicari S.[83] (clinicaltrials)	**160**	**AM** (IMC en dessous du 5ème percentile) ou **BED** avec un IMC > 85ème percentile	13-18	**AM :** TdR + 18 séances de tDCS (excitation du CPFg) Ou **BED :** TdR + 18 séances de tDCS (excitation du CPFd) Vs TdR + 18 séances de tDCS (placebo)	**Pas de résultats indiqués** CjP : la proportion de patients avec un changement ≥ 1 point sur scores totaux EDI-3 à six semaines

Chastan N.[84] (clinicaltrials)	**54**	**AM-R** IMC < 16 ;	18-80	TdR + 10 séances de rTMS Vs TdR + 10 séances de fausse rTMS (placebo)	**Pas de résultats indiqués** CjP : Body Shape Questionnaire à la FdT
Gao G.[91] (clinicaltrials)	**10**	**AM** (DSM-IV) IMC < 16	18-65	DBS en continu sur le noyau accumbens Vs Fluoxétine	**Pas de résultats indiqués** CjP : IMC à six mois

AM : Anorexie Mentale ; AM-R : Anorexie Mentale de type restrictif pur ; BN : Boulimie Nerveuse ; BED : Binge-Eating Disorder ; CjP : Critère de jugement principal ; DBS : Deep Brain Stimulation ; CPF(g ou d) : Cortex Prefrontal (gauche ou droit) ; DLPFC : Cortex Préfrontal Dorso-Latéral ; DMPFC : Cortex Préfrontal Dorso-médial ; DSM : Diagnostic and Statistical Manuel of Mental Disorder ; IMC : Indice de Masse Corporelle ; EDE : Eating Disorder Examination ; EDI-3 : Eating Disorder Inventory-3 ; EEG : Electroencéphalographie ; FdT : Fin du traitement ; gCPF : Cortex Préfrontal Gauche ; IMC : Indice de Masse Corporelle ; rTMS : stimulation magnétique transcrânienne répetitive ; TCA : Troubles du comportement Alimentaire ; TCANS : Troubles du Comportement Alimentaire Non Spécifié ; tDCS : stimulation transcrânienne à courant direct ; TdR : traitement de référence

3.2.2. Nouvelles approches pharmacologiques

Actuellement aucune médication ne possède de recommandations dans la prise en charge de l'AM. Une médication est généralement prescrite en présence de comorbidités psychiatriques tels que les troubles dépressifs et anxieux. Cependant le dronabinol, un agoniste des récepteurs des cannabinoïdes qui peut favoriser l'appétit, a été récemment testé. Il y avait une légère reprise pondérale dans le groupe des patientes présentant une anorexie mentale sévère et endurante ayant reçu du dronabinol, comparativement à un placebo (Andries et al., 2014)[92,93].

Romano et al, ont suggéré que la dérégulation du système ocytocinergique pourrait être impliquée dans la physiopathologie de certains troubles psychiatriques, tels que les troubles de l'humeur, l'anxiété, les troubles du spectre autistique ; mais également dans la physiopathologie des troubles alimentaires.[94] Ainsi ces auteurs mais également Maguire et al[95], ont avancé que l'utilisation de l'ocytocine (neuropeptide sécrété par les noyaux paraventriculaire et supraoptique de l'hypothalamus et excrétée par l'hypophyse) pouvait être utile dans la prise en charge de l'AM. Un ECR sur l'utilisation de l'Ocytocine intranasale est en cours.[96] Cependant aucun résultat n'a été publié à ce jour.

Fazeli et al.[97] ont étudié les effets de l'agoniste de la ghréline rélamoréline (RM-131), hormone qui stimule l'appétit et qui a des effets sur la vidange gastrique. Les auteurs ont réalisé une étude randomisée, en double aveugle, contrôlée par placebo, sur une population de 22 femmes atteintes d'anorexie mentale (critères DSM-5), prises en charge en ambulatoire. Dix participantes ont été assignées au hasard dans le groupe rélamoréline (100 µg) par voie sous-cutanée et 12 assignées au hasard dans un groupe placebo. Le traitement a été administré pendant quatre semaines. Les auteurs ont retrouvé une tendance à la prise de poids ainsi qu'une forte diminution du temps de vidange gastrique dans le groupe RM-131 comparé au groupe placebo.

Enfin trois études étaient en cours sur clinicaltrials : deux de ces études portent sur l'utilisation des acides gras omega-3[98] et les acides gras EPA (Acide eicosapentaénoïque)/DHA (Acide docosahexaénoïque) retrouvés dans l'huile de poisson[99]. L'autre étude, menée par Klibanski à Boston[100], porte sur l'utilisation de patch de testostérone (300 µg), associé au traitement de référence, sur une population de 90 patients adultes souffrant d'anorexie mentale. Les patients étaient répartis aléatoirement soit dans un groupe recevant le patch de testostérone (n=43), soit dans un groupe (n=47) recevant un patch placebo. Les résultats préliminaires indiqués n'ont pas retrouvé de différence significative entre les deux groupes.

Tableau 4. <u>Etudes portant sur les techniques psychopharmacologiques</u>

Auteurs, Année	n	Diagnostic Principal	Age (ans)	Traitement	Principaux résultats
Andries et al.[92] (2014)	**25**	**AM** (DSM-IV) Durée de la maladie ≥ cinq ans	≥ 18	2.5 mg de Dronabinol deux fois / jour + TdR Vs placebo 2x/ jour + TdR	**Indépendamment de la séquence** reçue, **les participants ont repris 0,76 Kg** (95% CI 0.23-1.29, t = 2.98, df =22, p<0,01) Plus pendant la première période de traitement que pendant la seconde
Fazeli et al.[97] (2018)	**22**	**AM** (DSM-5)	Age moyen 28,9 ans ± 2,4 ans	(n=10) : une dose par jour de RM-131 (100 µg) par voie sous-cutanée Vs (n=12) : placebo	**Tendance à la prise de poids dans le groupe RM-131** comparé au groupe placebo **Forte diminution du temps de vidange gastrique dans le groupe RM-131**
Russel J.[96] (clinicaltrials)	**120**	**AM** nécessitant **une renutrition intra-hospitalière**	16-50	TdR + ocytocine intranasale (36 UI/ jour ; un spray dans chaque narine matin et soir) Vs TdR + un spray nasal placebo	**Pas de résultats indiqués** CjP : la sous-échelle sur l'alimentation de l'EDE
Pirog-Balcerzak[98] (clinicaltrials)	**60**	**AM** (DSM-IV ou ICD-10)	12-19	TdR + Acides Gras Oméga-3 Vs TdR + Placebo	**Pas de résultats indiqués** CjP : IMC à 70 jours

Bonny A.[99] (clinicaltrials)	**40**	**AM**	12-21	TdR + quatre capsules « Fish oil » : EPA (2120 mg) / DHA (600 mg) par jour Vs TDR + Quatre pilules placebo par jour	**Pas de résultats indiqués** CjP : tolérance au fish oil
Klibanski A.[100] (clinicaltrials)	**90**	**AM** (DSM-IV)	18-45	(n=43) : TdR + un patch de Testostérone (300 µg) Vs (n=47) : TdR + un patch placebo	**Pas de différence significative** entre les deux groupes en terme de **prise pondérale** (CjP), ni en terme de **symptomatologie dépressive**

AM : Anorexie Mentale ; CjP : Critère de jugement principal ; DHA : Acide docosahexaénoïque ; DSM : Diagnostic and Statistical Manuel of Mental Disorder ; ICD : International Statistical Classification of Diseases and Related Health Problems ; IMC : Indice de Masse Corporelle ; EDE : Eating Disorder Examination ; EPA : Acide eicosapentaénoïqu**e ;** FdT : Fin du traitement ; IMC : Indice de Masse Corporelle ; TdR : traitement de référence ; UI : Unité Internationale

3.2.3. Autres thérapies non psychothérapeutiques

Il existe de nouvelles formes de thérapies moins conventionnelles qui ont été testées dans l'AM. On retrouve par exemple des techniques se basant sur des outils informatiques : nous avons retrouvé une étude publiée et menée par Hötzel et al[101], portant sur une vaste population (n=212) de patients présentant des symptômes auto-rapportés d'AM ou de boulimie nerveuse (BN) ; Les auteurs ont examiné les effets d'une thérapie guidée d'amélioration de la motivation via Internet. Les patients étaient répartis selon deux groupes : un groupe bénéficiant de la thérapie guidée : la thérapie ESS-KIMO (six séances en ligne d'environ 45 minutes) ; l'autre groupe étant considéré sur « liste d'attente » c'est-à-dire ne bénéficiant d'aucune intervention particulière. Les résultats ont démontré que la thérapie guidée d'amélioration de la motivation basée sur Internet était supérieure à une « liste d'attente » pour améliorer la motivation au changement et à l'estime de soi, ainsi que pour réduire la symptomatologie clinique. Nous avons retrouvé en outre sur Clinicaltrials et manuellement deux études en cours[102,103] (résultats non indiqués) dont la cible thérapeutique est soit la réduction des biais cognitif concernant l'alimentation, soit la réduction des « règles et habitudes » imposées par l'AM, et ce au travers d'exercices via un programme informatique.

D'autre part, nous avons retrouvé deux études préliminaires de Cardi et al.[104,105] portant sur l'utilisation de courts clips vidéo appelés « vodcasts » comme une intervention d'auto-assistance afin de soutenir la prise de repas pour les patients souffrant d'AM et de BN. Les vodcasts comprenaient du contenu auditif et visuel incluant de la musique, de la psychoéducation et du contenu basé sur des principes d'entretien motivationnel. Les « vodcasts » sont généralement évalués par les participants comme étant utiles, motivants et pratiques à utiliser[106]. Néanmoins, leur efficacité en termes de réduction de l'anxiété de prise alimentaire et d'augmentation de la consommation de repas reste à évaluer, car aucune condition de contrôle n'a été incluse dans ces études préliminaires.

Enfin, une petite étude a évalué l'acupuncture vs l'acupression associée au massage corporel[107], au cours de laquelle les patients de chaque groupe ont bénéficié d'une amélioration clinique (reprise pondérale) sans différence significative entre les deux groupes.

Tableau 5. <u>Etudes portant sur les autres techniques non psychothérapeutiques</u>

Auteurs, Année	n	Diagnostic Principal	Age (ans)	Traitement	Principaux résultats
Smith et al.[107] (2014)	**26**	**AM**	≥ 15	TdR + Acupuncture Vs TdR + Acupression et massage	**Amélioration en termes d'IMC** (CjP) et <u>au niveau des critères secondaires</u> **Sans différence entre les deux groupes**
Hötzel et al.[101] (2014)	**212**	**AM** ou **BN** (Auto-rapporté)	18-50	(n=103) Programme internet ESS-KIMO Vs (n=109) Pas d'intervention particulière	**Dans le groupe « intervention » :** **Amélioration en termes de Motivation** (CjP) **et d'estime de soi** Forte diminution des symptômes entre le pre-test et le post-test
Werthmann J.[102] (clinicaltrials)	**50**	**AM** (DSM-5)	≥ 18	TdR + 3 séances de CAT aux stimuli alimentaires Vs TdR + 3 séances de faux entrainement	**Pas de résultats indiqués** CjP : biais attentionnel par rapport aux indices sur l'alimentation
Steinglass J.[103] (clinicaltrials)	**20**	**AM** (DSM-5)	18-45	TdR + 12 séances de 45 min de thérapie de soutien ou TdR + REACH (centrée sur le changement de routine ou d'habitudes qui ont débuté pendant le TCA	**Pas de résultats indiqués** CjP : la « force des habitudes » auto-rapportée

ACT : Thérapie d'acceptation et d'engagement ; AM : Anorexie Mentale ; BN : Boulimie Nerveuse ; CAT : Computerised Attention Training ; CjP : Critère de jugement principal ; DSM : Diagnostic and Statistical Manuel of Mental Disorder ; IMC : Indice de masse corporelle ; TdR : Traitement de référence

4. DISCUSSION

4.1. L'intérêt du « Staging » dans l'anorexie mentale

4.1.1. Le diagnostic de l'anorexie mentale : toujours trop tard

Les critères diagnostiques actuels de l'AM présentent de nombreuses limites : Tout d'abord, ils ne parviennent pas à refléter la réalité clinique : le diagnostic d'anorexie mentale est posé lorsque l'ensemble des critères et des symptômes sont présents. Or, la plupart de ces symptômes apparaissent à un stade plus évolué, lorsque le trouble est installé. La catégorisation des symptômes en syndrome présente la limite de ne pas prendre en compte les nombreuses complications somatiques, ainsi que les conséquences psychosociales. Enfin de nombreux sujets présentent des symptômes d'AM mais ne remplissent pas l'ensemble des critères diagnostiques : Ils sont alors classés dans les Troubles des Conduites Alimentaires Non Spécifiés (TCANS). Ce qui pose un souci en termes de repérage précoce et de prise en charge.

Faire le bon diagnostic est un point essentiel car il conduit généralement à une prise en charge la mieux adaptée, en médecine somatique comme en psychiatrie, afin d'obtenir le meilleur résultat / pronostic. L'intérêt du staging est donc **double** en ce qui concerne **le diagnostic clinique** : D'une part, il permet de poser le diagnostic à un instant t en tenant compte de l'aspect évolutif du trouble. Il permettra dans un second temps de définir et donc de différencier les formes « légères » des formes plus « sévères » de la maladie, en considérant d'autres aspects tels que la présence de complications, le caractère aigu des troubles, etc.

Le fait de considérer la maladie selon un continuum, nous parait d'autant plus intéressant que bien souvent les patientes ont recours aux soins de manière discontinue. En effet l'AM étant une pathologie chronique, la prise en charge passe par différents niveaux de soins : hospitalisation temps complet, hospitalisation de jour, prise en charge ambulatoire. Et de nombreux facteurs tels que la résistance aux soins, mais également le déni des troubles peut dans certains cas éloigner les patients des soins. Ainsi l'on voit parfois réapparaitre des patientes après plusieurs mois ou années de rupture thérapeutique, or le modèle du staging tient compte de l'histoire du trouble et des différentes complications possibles, ce qui permettra une prise en charge adaptée.

4.1.2. Favoriser le repérage précoce et la prévention

L'année précédant le diagnostic, les patients souffrant de TCA consulteraient plus fréquemment leur médecin de ville, souvent pour des symptômes différents tels que des troubles gastro-intestinaux, ainsi que des troubles psychologiques (HAS 2010). Il peut alors s'agir d'une forme débutante, voire prodromique de la maladie et cela pose donc la question du dépistage chez ces patients. Lorsqu'ils utilisent les critères diagnostiques actuels, les praticiens sont soumis à l'exigence d'avoir tous les symptômes pour poser le diagnostic et débuter une prise en charge adaptée. Ainsi, on a pu estimer que seule la moitié des cas étaient détectés par les professionnels de santé de premier recours, et seulement un tiers des patients sont adressés dans les centres de santé mentale ou spécialisés.[108] L'une des raisons possibles est que la pathologie semble apparaitre le plus fréquemment à l'adolescence sous une forme partielle.[109] Or il a été prouvé que les patients présentant une forme partielle d'AM ont plus de chance de développer une forme complète de la maladie à l'âge adulte comparativement à des patients ne présentant aucun symptôme à l'adolescence.[110] De plus, il semble y avoir une relation entre la symptomatologie à la phase résiduelle et celle à la phase prodromique (Detre et Jarecki)[111]. Enfin, il semblerait que la plupart des formes partielles apparaissant à l'adolescence évolueraient spontanément vers une amélioration, sans évolution vers une forme complète.[109] Ces résultats sont en faveur de l'hypothèse que l'AM apparait généralement sous une forme moins sévère, qui peut soit s'améliorer spontanément, soit évoluer progressivement vers une forme plus grave à l'âge adulte.[112]. Il y aurait donc un intérêt à repérer les phases prodromiques afin de proposer une prise en charge adaptée ; notamment de proposer un modèle de prévention chez les patients présentant une forme partielle du trouble, afin que le trouble ne progresse pas vers une forme plus évoluée.

Le staging nous paraît donc très intéressant puisqu'il permet d'intervenir précocement au niveau des phases dites « prodromiques », où le diagnostic n'est pas encore entier mais où l'on peut effectuer un repérage précoce et proposer de la prévention sur les patients à risques d'évolution vers une forme complète.

4.1.3. Evaluer le pronostic

Il est décrit dans la littérature que lorsque le pronostic est pauvre, comme c'est le cas pour certaines pathologies neurodégénératives ou certains cancers, le modèle du staging apparait comme inutile (Sobin L)[113] car la prise en charge proposée à un stade antérieur ne semble pas avoir d'impact sur le pronostic. En revanche, lorsque le pronostic est très varié, comme c'est le cas pour l'anorexie mentale (Steinhausen HC.)[7], la prise en compte des facteurs de la maladie qui peuvent influencer le pronostic semble importante. Il existe de nombreux facteurs pouvant influencer le pronostic d'une AM : La personnalité et l'histoire du patient ; La sévérité et la durée d'évolution de la maladie ; et la présence de complications ou non. Or l'utilisation du staging permet de prendre en compte la plupart de ces facteurs. D'autre part, le pronostic évolue en parallèle à l'évolution du trouble en fonction de sa prise en charge : en effet il a été prouvé qu'une prise en charge précoce est en lien avec un meilleur pronostic : les sujets traités avant l'âge de 20 ans présenteraient un taux de mortalité inférieur.[1]

Dans leur article de 2012[17], Maguire et al, ont pu montrer que leur outil d'évaluation de la sévérité le CASIAN, sur lequel est basé leur modèle du staging, a démontré sa capacité à prédire l'étendue , mais également l'intensité du trouble à trois et six mois . Ce qui fait de cet outil un bon indicateur de pronostic de la maladie. Cependant il faudrait réaliser des études afin de valider cet outil comme outil pronostique, et d'autres études sur des échantillons à long terme sont à réaliser.

4.1.4. Pour la recherche clinique

Si l'on prend les stades évolutifs comme référentiel de population, le staging présente un intérêt très important en termes de recherche clinique. En effet nous avons discuté à plusieurs reprises, le fait qu'il n'existait pas une forme unique d'AM, et que la particularité de cette maladie réside justement dans la grande variabilité de ces formes. De plus, il n'y a actuellement pas de consensus concernant la définition de la chronicité pour l'AM.[114] Ainsi différencier le spectre de l'AM selon différents stades évolutifs permettrait de proposer des populations « références » correspondant à chacun des stades. Et les traitements pourraient être appliqués et testés à chacun des stades, indépendamment des autres, et l'on pourrait alors se baser sur des critères de jugement tels que l'amélioration des symptômes, ou la progression d'un stade à un autre. La valeur pronostique pourrait alors être évaluée en recherche clinique.

4.1.5. Améliorer la prise en charge

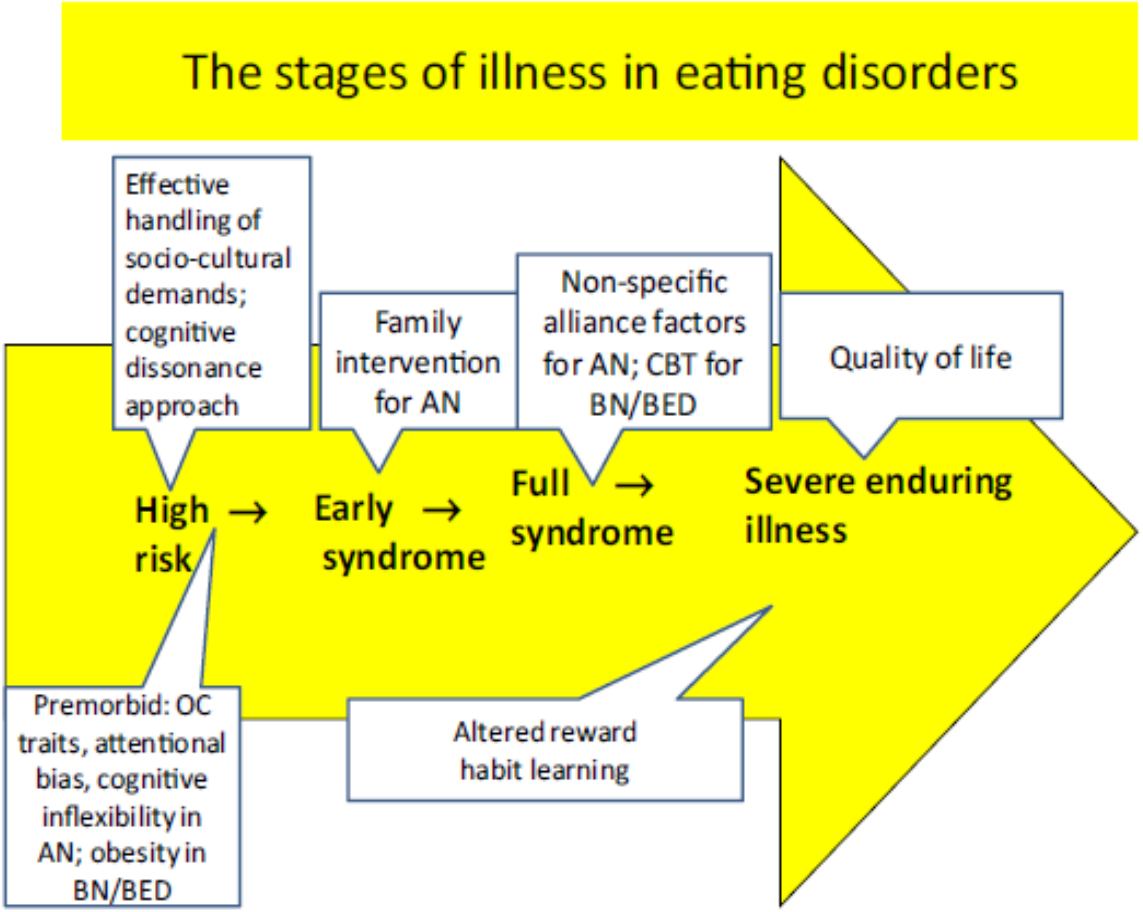
L'utilisation du modèle du staging pour une maladie peut favoriser le développement de nouvelles prises en charge et de nouveaux traitements, dont l'efficacité pourrait améliorer le pronostic de la maladie. Son utilisation pourrait également contribuer à la formulation de nouvelles recommandations pratiques pour chacun des stades de la maladie. En ce qui concerne son utilisation dans le domaine des pathologies médicales, l'objectif principal du modèle du staging est de guider les cliniciens dans leur choix thérapeutiques. Dans un second temps, déterminer les facteurs pronostiques serait un des rôles clés du staging (Sobin L.)[115]. Or lorsque l'on s'intéresse à la littérature concernant l'anorexie mentale, force est de constater que peu de traitements ont montré une efficacité significative (Le Grange D. and Lock J.)[116] Les différences interindividuelles, et l'absence d'un moyen significatif de classer et d'examiner le devenir des patientes, sont des barrières importantes au développement des thérapeutiques pour la prise en charge de l'AM. Le but premier du staging est donc de définir des stades évolutifs afin de proposer une prise en charge adaptée à chacun des stades.

Treasure et al[117] ont proposé un premier modèle de prise en charge adaptée en fonction du stade. (figure 1) Nous pouvons constater que ces auteurs n'ont pas distingué l'AM de la boulimie, et ont proposé un modèle pour les TCA en général. Cela peut s'expliquer en partie par le croisement fréquent des diagnostics au cours de l'évolution du trouble. Pour chacun de ces stades, les auteurs proposent une prise en charge adaptée : Ainsi pour la période à risque, ils préconisent les approches par dissonance cognitive. Pour la forme partielle : ils ont préconisé les thérapies systémiques, c'est-à-dire les thérapies intégrant la famille dans la prise en charge. Pour la forme complète, ils ont préconisé une prise en charge adaptée au patient : en effet aucune prise en charge n'a prouvé son efficacité par rapport à une autre ; Enfin pour la forme sévère et endurante, ils préconisent une prise en charge centrée sur la qualité de vie plutôt que sur l'amélioration des symptômes et le gain de poids.

Nous sommes en accord avec l'utilisation de la thérapie systémique pour le stade débutant qui correspond aux recommandations HAS de grade B. L'anorexie mentale débutant le plus fréquemment à l'adolescence. De plus, centrer la prise en charge sur la qualité de vie pour le stade sévère et endurant semble en accord avec les données de la littérature, sauf en cas de danger vital. En effet, même s'il n'existe pas de preuve suffisante à ce jour, le consensus concernant les pathologies de longue évolution serait de modifier le traitement, en particulier

modifier le but du traitement[23,118]. Cependant nous pensons que la rémission est possible à chaque stade, il est donc important de ne pas baser la prise en charge de ces patients chroniques, uniquement sur la qualité de vie. Ainsi pour les premiers stades le but est souvent une restauration d'un poids minimal et une diminution voire une disparition des symptômes de la maladie, tandis que pour les stades plus avancés, la prise en charge se focalisera sur la qualité de vie sans forcément exiger une reprise pondérale normale. Enfin pour les formes intermédiaires (forme complète ou forme sévère), aucun traitement n'a encore montré d'efficacité supérieure par rapport à un autre.

Figure 1 : Stades d'évolution des troubles des conduites alimentaires selon Treasure et al.[117]



Ainsi à partir de leur modèle du staging, Maguire et al. ont proposé un changement de paradigme concernant la clinique de l'AM, nous amenant à penser autrement la prise en charge de l'AM

4.2. Mise en perspective des résultats

L'objectif de cette revue des revues était d'identifier et de compléter les thérapies récemment utilisées dans l'anorexie mentale afin de les adapter au modèle du staging de Maguire dans une perspective pragmatique, clinique et thérapeutique. Cette revue des revues a permis de recenser 33 essais contrôlés randomisés (ECR) ayant porté sur les thérapies innovantes dans l'anorexie mentale. Sur ces 33 ECR, seuls 12 ECR avaient des résultats publiés lors de la réalisation de cette thèse.

Les thérapies identifiées variaient par leur type : psychothérapeutique et non psychothérapeutique, mais également par leur cible thérapeutique ainsi que le modèle sur lequel elles reposent ; Nous les avons donc réparties en deux groupes : les techniques innovantes psychothérapeutiques et les techniques innovantes non psychothérapeutiques. A noter que la plupart de ces techniques ne sont pas des techniques récentes, et elles sont parfois utilisées depuis de nombreuses années dans d'autres pathologies. Plusieurs approches thérapeutiques ont récemment fait l'objet d'études de méthodologie rigoureuse dans l'anorexie mentale.

Concernant les techniques psychothérapeutiques nous avons pu identifier la thérapie par remédiation cognitive (RC) ainsi que les différentes techniques d'exposition. La RC est utilisée en psychiatrie depuis les années 1990, en particulier dans la prise en charge des patients atteints de schizophrénie. A l'époque les auteurs utilisaient les termes « entrainement cognitif » pour faire référence à cette technique. Concernant l'anorexie mentale son utilisation n'est pas non plus très récente, cependant elle n'a jamais été testée dans un essai contrôlé avec un grand échantillon. Elle est la nouvelle thérapie la plus testée en termes de recherche clinique avec cinq essais cliniques publiés et sept études en cours. La RC est innovante car on cible les difficultés neuropsychologiques fréquemment retrouvées dans l'anorexie mentale, en particulier la flexibilité cognitive et la cohérence centrale. Tandis que les autres thérapies vont cibler les symptômes alimentaires. Les études publiées concernaient essentiellement une population adulte (âge ≥ 18 ans). Ces études variaient en termes de critère de jugement principal, de traitement contrôle et de nombre de séances de RC. Pour chacune des études, la RC était associée à un traitement de référence. Le traitement de référence correspond à la prise en charge pluridisciplinaire se basant sur les recommandations de bonnes pratiques (NICE, HAS) et inclut au minimum un suivi somatique, une psychothérapie individuelle et une prise en charge pharmacologique des comorbidités psychiatriques.

La remédiation cognitive est à considérer davantage comme un outil thérapeutique à associer aux thérapies habituellement utilisées qui ciblent la symptomatologie anorexique. Il semble y avoir un intérêt à proposer la remédiation cognitive chez l'enfant et l'adolescent. En effet, les auteurs Brown et al.[119], ont montré que le profil neurocognitif de l'anorexie mentale serait différent chez l'adulte et chez l'enfant/adolescent. Les enfants et adolescents auraient une meilleure plasticité cérébrale. Une prise en charge à cet âge pourrait être plus efficace que chez l'adulte. Plusieurs essais chez l'adolescent sont en cours, ce qui permettra d'ici quelques années de connaitre le stade évolutif pour lequel la RC est le plus efficace. On peut donc proposer cette thérapie à chacun des stades du modèle du staging.

A l'inverse de la RC, les thérapies d'expositions sont utilisées depuis longtemps dans la prise en charge de l'AM mais n'ont jamais été testées dans un essai contrôlé randomisé. Ces techniques peinent à émerger complétement. Concernant les recherches récentes et en cours, les cibles sont essentiellement les peurs liées à l'alimentation et celles liées à l'image corporelle. Les deux études récemment publiées, concernaient spécifiquement la thérapie d'exposition alimentaire. Elles ont été testées aussi bien chez l'adolescent que chez l'adulte et ont montré des résultats positifs en termes de charge calorique ingérée lors du repas test et en termes de prise pondérale. Ainsi la thérapie d'exposition alimentaire pourrait s'appliquer aux stades pour lesquels la maladie est présente, c'est-à-dire à partir du stade 2 du modèle du staging car elle agit principalement sur le symptôme alimentaire et favorise une reprise pondérale. Les études en cours concernent essentiellement les thérapies d'exposition corporelle via un système informatique ou un système de réalité virtuelle. L'absence de résultat à ce jour ne permet pas de conclure à une utilité de cette forme de thérapie ni à quel stade du staging ce type de thérapie d'exposition serait le plus efficace.

Ces techniques semblent assez difficiles à mettre en place. Elles nécessitent au minimum une équipe formée à ces thérapies, en particulier des psychologues formés à la remédiation cognitive, mais également des infirmiers avec pratique avancée qui pourraient animer un groupe de parole ou utiliser la remédiation cognitive sous supervision d'un psychiatre. Concernant les thérapies d'exposition alimentaire, des outils informatiques particuliers tels que des casques de réalité virtuelle seraient nécessaires. Un service spécialisé en troubles des conduites alimentaires semble indispensable à la mise en place d'une thérapie d'exposition.

Parmi les techniques non psychothérapeutiques, utilisées récemment dans l'AM, les techniques de neuromodulation étaient les plus largement représentées en recherche clinique. Nous avons ainsi distingué la DBS des « NIBS », techniques non invasives. Bien que non lésionnelle, la DBS est une technique invasive, qui présente des risques de complications telles que les infections post-interventions. Elle pose donc la question de l'éthique en ce qui concerne les patients adolescents, et il convient de mesurer le rapport bénéfice-risque avant d'utiliser une telle pratique. D'autre part, aucun essai contrôlé randomisé n'a encore été réalisé à ce jour. Ainsi la DBS est à privilégier chez une population plus âgée avec une plus longue évolution du trouble. Cette technique est à réserver essentiellement aux patients présentant un stade avancé de la maladie, c'est-à-dire un stade 4 (extrêmement sévère) du modèle proposé par Maguire S. et al.

Les « NIBS » sont des techniques prometteuses dans la prise en charge de l'AM. Nous avons constaté que la majorité des études concernaient une population adulte, et seuls Khedr et al, ont inclus des patients adolescents dans leur étude sur le tDCS. De plus, une partie des critères de jugement étudiés concernent le trouble alimentaire : reprise pondérale, amélioration de la symptomatologie anorexique ; tandis que les autres critères concernent les comorbidités psychiatriques tels que la symptomatologie anxieuse et dépressive. Ces résultats suggèrent que les « NIBS » pourraient être utilisés surtout pour des stades avancés de la maladie tels que les stades « sévère » et « extrêmement sévère » proposés par Maguire et al.

Des études portaient sur de nouvelles approches pharmacologiques : des auteurs se sont intéressés à l'utilisation de dronabinol, de l'ocytocine, ainsi que de différents acides gras. Le Dronabinol n'a pas montré d'effet significatif sur le comportement alimentaire cependant les auteurs concluent que le Dronabinol à faible dose semble pouvoir être proposé à un sous-groupe très restreint de patientes présentant une AM au stade extrêmement sévère en tant que traitement palliatif adjuvant.[92] Enfin, il existait des études sur l'utilisation d'outils informatiques ainsi qu'une étude sur l'utilisation de l'acupuncture. Il s'agissait souvent d'étude unique, et d'autres recherches sont nécessaires pour conclure à une utilité.

4.3. Limites

Il existe un certain nombre de limites à ce travail de thèse. La première concerne l'exhaustivité, en effet ce travail ne peut être exhaustif, du fait même du sujet très vaste qu'est la prise en charge de l'anorexie mentale. Nous avons réalisé une revue des revues portant sur les thérapies innovantes dans l'AM. Nous avons pris le parti de nous intéresser surtout aux essais contrôlés randomisés car ces études présentent un plus haut niveau de preuve que les études cas-témoins. Bien que présentant un plus haut niveau de preuve, la plupart des ECR que nous avons inclus ne présentaient pas encore de résultats publiés ou indiqués (un tiers des ECR avaient des résultats publiés).

Pour la plupart des ECR publiés, les résultats constituent des résultats préliminaires, sur des petits et moyens échantillons. Leur interprétation doit se faire avec vigilance. En effet, l'obtention d'échantillons de taille suffisante de maladies rares est toujours difficile et l'AM est une maladie complexe dont la population est particulièrement difficile à recruter. Les études en cours ne permettent pas de tirer des conclusions définitives.

Une autre limite des ECR tient à la population étudiée : en effet, la plupart des études variaient en matière de population cible : il pouvait s'agir de patients adolescents ou de patients adultes ; le diagnostic n'était pas posé selon les mêmes outils diagnostiques. Il existait autant de populations différentes que d'ECR réalisés. La seule constante que l'on pouvait retrouver concernait le fait que la plupart des études qui présentaient des résultats s'intéressaient essentiellement à une catégorie assez restreinte de patients présentant une AM ne s'améliorant pas malgré l'application de multiples traitements. Certains auteurs[11,120] se sont intéressés à l'utilisation des termes « Severe and Enduring-Anorexia Nervosa » ou « SE-AN » pour définir cette population cible qui correspond à la population répartie entre les stades 3 et 4. Or il est probable que certains de ces nouveaux traitements ciblés puissent être efficaces pour le premier épisode de la maladie, c'est-à-dire au stade 1 ou 2 du modèle du staging. Ainsi nous pouvons nous interroger quant à la représentativité des populations présentant une AM et de nouvelles études portant sur d'autres populations seront nécessaires à l'avenir.

Entre les différentes études évaluant les mêmes thérapeutiques, il existait d'importantes variations en matière de population, de nombres de séances, de traitements contrôles (Thérapies Cognitivo- Comportementales, traitements de référence, traitements d'exposition, entrainement neurocognitif non spécifique) et de critères de jugement principaux (changement de comportement, présence de symptômes alimentaires, repas thérapeutiques, et abandon de traitement). Ce qui peut expliquer la grande variabilité des résultats et les difficultés à conclure sur l'efficacité d'une de ces thérapies.

De plus, la plupart des traitements administrés lors de ces ECR (RC, techniques de neuromodulations, etc..), l'étaient en tant que traitement adjuvant, s'associant le plus fréquemment au traitement de référence, c'est-à-dire à une prise en charge pluridisciplinaire comprenant plusieurs thérapeutiques administrées simultanément (psychothérapie de soutien, thérapie systémique, traitement médicamenteux, etc..). Ainsi les résultats obtenus sont difficilement interprétables et ne peuvent être imputés à la simple utilisation de ces thérapies seules. Des études proposant un type de thérapeutique sans traitement de référence associé pourraient être utiles à l'avenir, mais cela pose une question d'éthique médicale pour une population atteinte d'une AM sévère. Certains de ces nouveaux traitements posent des problèmes éthiques en raison de techniques invasives, notamment la stimulation cérébrale profonde (DBS) et ne semblent pas pouvoir être proposés à une population jeune.

Enfin, le modèle de staging, bien que très intéressant, présente également des limites. En effet nous manquons d'outils de mesure de sévérité dans l'anorexie mentale permettant de définir précisément les stades du staging. Ce modèle est un concept assez récent dans l'utilisation de l'AM, et a l'heure actuelle , il n'a pas été validé dans la littérature. Afin de valider ce modèle, il serait intéressant de l'appliquer dès la première rencontre avec un patient souffrant d'une AM, et de poursuivre son utilisation après un suivi sur le long terme.

4.4. Application en pratique courante en s'appuyant sur le modèle du staging

Dans leur étude de 2017 sur le staging appliqué à l'anorexie mentale, Maguire et al.[18] ont tenté de déterminer des stades évolutifs de la maladie dans le spectre de l'anorexie mentale. Ils ont proposé un modèle de staging en quatre stades dans la lignée de ce qui a été proposé pour d'autres maladies mentales :

- Stade 1 : AM légère ou débutante
- Stade 2 : AM modérée
- Stade 3 : AM sévère
- Stade 4 : AM extrêmement sévère

Afin d'évaluer la validité des stades proposés, les auteurs ont évalué la relation entre le stade dans lequel se situait le patient et le niveau de traitement reçu par ce dernier. Ils ont montré qu'un fort pourcentage des patients des stades 1 et 2 étaient engagés dans des prises en charge moins intensives, c'est-à-dire une prise en charge en ambulatoire. Inversement, pour les stades plus sévères de la maladie (stades 3 et 4), un pourcentage plus élevé de patients étaient engagés dans un traitement plus intensif (thérapie en milieu hospitalier). Une forte proportion des patients du stade 2 était prise en charge en hôpital de jour, tandis que les patients du stade 4 étaient pris en charge en unité temps complet.

D'autre part, les auteurs ont cherché à définir les caractéristiques diagnostiques des patients dans chaque stade, et ont montré de manière significative que les patients aux stades 1 et 2 étaient plus souvent diagnostiqués « trouble du comportement alimentaire non spécifié » (ou TCANS), selon les critères diagnostiques du DSM-IV-R. Paradoxalement, le critère manquant pour obtenir un diagnostic complet d'anorexie mentale était celui de l'état de dénutrition (poids trop bas). A l'inverse, les patients des stades 3 et 4 rencontraient le plus fréquemment l'ensemble des critères diagnostiques d'anorexie mentale et moins souvent le diagnostic de TCANS.

Nous pouvons constater que les frontières entre les stades sont floues, même pour les auteurs, qui prennent pour références les stades sévères (stade 3 et 4) et les stades moins sévères (stades 1 et 2) sans faire de réelle distinction, mis à part le fait que les patients du stade 2 seraient le plus fréquemment pris en charge en hôpital de jour. Ainsi, nous proposons de donner une interprétation des stades fournis par Tchanturia et al., puis de suggérer une adaptation des thérapies identifiées dans notre étude à chacun de ces stades.

Nous suggérons la description suivante des stades :

Stade 1 : AM légère ou débutante ; correspond de manière générale à la phase prodromique ou débutante du trouble. A ce stade, les patients ne présentent pas nécessairement l'ensemble des symptômes et le déni de la maladie est souvent très important. Lorsque l'entourage prend conscience des difficultés alimentaires et de la perte pondérale, le patient est souvent pris en charge par le médecin traitant en ville. A ce stade les patients et leur entourage ne sont pas encore confrontés à un suivi spécialisé. Concernant notre travail, nous avons constaté que le champ de recherche concernant les nouvelles thérapeutiques ne s'applique pas ou peu à ce stade précoce du trouble. Cependant du fait de la plasticité cérébrale des patients jeunes et adolescents, et du risque éventuel de développer une anorexie mentale sévère, il peut être intéressant de proposer la remédiation cognitive aux patients dès les premiers symptômes.

Stade 2 : AM modérée ; correspond à la population adolescente amenée par l'entourage et consultant spécifiquement pour un trouble alimentaire, et qui bien souvent va nécessiter au minimum un suivi spécialisé, voire passer par un temps d'hospitalisation, notamment en HDJ. En ce qui concerne la prise en charge au niveau local, on peut considérer que les patientes suivies en ambulatoire au CHU d'Amiens, ainsi que les patientes hospitalisées pour un premier épisode d'AM en milieu pédiatrique ou endocrinologique (exemple du service pour adolescent du CHU d'AMIENS : UMA), présentent une AM modérée. Encore une fois, peu d'études publiées sur les thérapies innovantes concernent une population adolescente : Concernant l'application des neurostimulations, seule la tDCS a été évaluée chez quelques sujets âgé de plus de 16 ans et une étude est en cours chez l'adolescent plus jeune. Il existe également une étude sur le neurofeedback qui retrouve des résultats prometteurs. Enfin, de plus en plus

d'études portant sur la remédiation cognitive chez l'adolescent sont en cours. Ainsi la RC pourrait être proposée à ce stade en complément de la thérapie systémique qui reste le traitement de référence pour les adolescents. L'utilisation du neurofeedback ou de la tDCS serait à discuter au sein d'une réunion d'équipe, ainsi qu'avec les parents et il convient d'évaluer le rapport bénéfice-risque de ces techniques.

Stade 3 : AM sévère et **Stade 4 : AM très sévère** ; ces deux stades correspondent aux patients dont l'histoire du trouble est marquée par de nombreuses rechutes avec longue évolution de la maladie. Cliniquement cette population correspond aux différentes hospitalisations recensées chaque année évoquées dans l'introduction. Il s'agit donc d'une population non négligeable.

Force est de constater que les recherches sur les thérapies innovantes concernent essentiellement ces deux stades avancés. En effet que ce soit les nouvelles techniques psychothérapeutiques telles que la RC, ou les nouvelles techniques non psychothérapeutiques telles que les techniques de neuromodulation ; on peut constater que la plupart des études sont réalisées sur une population adulte, avec souvent pour critère d'inclusion l'absence d'amélioration malgré l'application de plusieurs traitements conventionnels. En effet il semble cohérent de chercher à soigner les patients chez qui les autres formes de thérapies n'ont pas été efficaces.

Ainsi, nous suggérons pour chacun des stades du staging de l'équipe de Maguire, le modèle reporté dans le **Tableau 6 : Proposition d'une adaptation au modèle du staging**, avec :

- En noir : la prise en charge recommandée (NICE, HAS)
- En vert : ce que nous suggérons

Tableau 6 : Proposition d'une adaptation au modèle du staging

STADES	AM	Propositions thérapeutiques
Stade 1	Légère ou débutante	Il est recommandé que les soins soient assurés par une équipe d'au moins deux soignants dont le socle commun est : - un psychiatre ou pédopsychiatre ou psychologue du fait de la souffrance psychique et des fréquentes comorbidités psychiatriques - un somaticien, qui peut être le médecin de premier recours (médecin généraliste ou pédiatre) s'il est prêt à en assumer les exigences.) La coordination des soins est assurée par un médecin coordinateur (HAS 2010) Un travail de remédiation cognitive pourrait être pratiqué en complément du suivi bifocal (l'aspect récent du trouble serait un facteur positif de résultats favorables)
Stade 2	Modérée	Les thérapies systémiques familiales sont recommandées pour les enfants et les adolescents (HAS 2010, grade B). Début d'une prise en charge spécialisée : Au minimum un suivi ambulatoire spécialisé par un pédiatre et un pédopsychiatre formé. Hospitalisation lorsque celle-ci est nécessaire (critères de jugements) (HAS, 2010) Un travail de remédiation cognitive pourrait être pratiqué à ce stade en complément du traitement de référence Une prise en charge par tDCS ou neurofeedback pourrait être envisagée chez une population adolescente qui présente certains critères de gravité qui sont de mauvais pronostic
Stade 3	Sévère	Prise en charge spécialisée en ambulatoire et en hospitalisation lorsque l'état clinique le nécessite. RC en association au TdR dans un premier temps. En l'absence d'amélioration : - soit un traitement par neuromodulation POURRAIT être proposé : débuter par une technique non invasive (rTMS ou tDCS), - Soit un traitement adjuvant par Dronabinol POURRAIT être proposé en complément du TdR En ultime recours, proposer la DBS. A noter que pour les stades 3 et 4 : le projet thérapeutique devrait être discuté au sein d'une réunion de concertation pluridisciplinaire
Stade 4	Très sévère	

DBS : Stimulation Cérébrale Profonde ; RC : Remédiation Cognitive ; rTMS : stimulation magnétique transcrânienne répétitive ; tDCS : stimulation transcrânienne à courant direct ; TdR : Traitement de Référence ;

5. CONCLUSION

Plusieurs approches thérapeutiques de méthodologie rigoureuse ont récemment fait l'objet d'études dans l'anorexie mentale. Les résultats ne sont pas tous publiés. Nous avons proposé une approche thérapeutique en utilisant les thérapies récemment utilisées en fonction du modèle du staging de Maguire. Les recherches actuelles dans la prise en charge de l'anorexie mentale se focalisent essentiellement sur les stades avancés du trouble. Cette revue suggère que la remédiation cognitive pourrait avoir un intérêt dès les premiers stades de l'anorexie mentale et les techniques de neuromodulation dans les stades avancés.

D'autres recherches sur ces thérapies sont nécessaires. Ces études devraient être multicentriques dans le but d'obtenir des échantillons plus importants et de fédérer la prise en charge des patientes anorexiques au niveau national. La présence de nombreuses études en cours, notamment les études portant sur une population adolescente permettront probablement de préciser l'utilité, l'efficacité, ainsi que la population cible idéale des nouvelles thérapies. Il est possible que dans les dix prochaines années nous soyons capables de dire pour quel patient et dans quel cas ces nouvelles approches thérapeutiques seront les plus utiles. D'autres recherches sur le modèle du staging permettraient probablement de définir plus précisément les différents stades évolutifs. Il pourrait être intéressant de poursuivre ce travail de thèse par la mise en place de projets de recherche sur l'une ou l'autre de ces nouvelles approches thérapeutiques ou sur l'application du modèle de staging au sein d'une filière de soins spécialisée dans la prise en charge des troubles du comportement alimentaire. Nous pourrions proposer la mise en place d'un projet de recherche sur la remédiation cognitive appliquée aux patientes anorexiques, ou encore sur l'utilisation des techniques de neuromodulation chez une population adulte résistante aux traitements habituels. De plus, la prise en charge de l'anorexie mentale étant multimodale, il pourrait être intéressant d'associer plusieurs de ces thérapies (par exemple rTMS + RC) afin de maximiser les chances de rémission. Cependant ces projets semblent difficiles à mettre en œuvre tant il semble nécessaire d'avoir du personnel compétent formé à la remédiation cognitive, mais également d'avoir des outils à disposition tels qu'un appareil à rTMS ou à tDCS. En l'absence de résultats probants, il reste important de focaliser notre attention sur le dépistage et la prise en charge précoce des patients. Pour cela l'utilisation du modèle du staging permettrait probablement de suivre le patient du début de la prise en charge jusqu'à plusieurs mois de suivi en proposant à chaque étape du trouble une prise en charge adaptée.

REFERENCES BIBLIOGRAPHIQUES

1. Roux, H., Chapelon, E. & Godart, N. [Epidemiology of anorexia nervosa: a review]. *L'Encephale* **39,** 85–93 (2013).

2. Arcelus, J., Mitchell, A. J., Wales, J. & Nielsen, S. Mortality rates in patients with anorexia nervosa and other eating disorders. A meta-analysis of 36 studies. *Arch. Gen. Psychiatry* **68,** 724–731 (2011).

3. American Psychiatric Association (APA). *DSM-5 - Manuel diagnostique et statistique des troubles mentaux*. (2015).

4. Organisation Mondiale de la Santé (OMS). *CIM-10/ICD-10*. (1994).

5. Eddy, K. T. *et al.* Longitudinal comparison of anorexia nervosa subtypes. *Int. J. Eat. Disord.* **31,** 191–201 (2002).

6. Eddy, K. T. *et al.* Diagnostic crossover in anorexia nervosa and bulimia nervosa: implications for DSM-V. *Am. J. Psychiatry* **165,** 245–250 (2008).

7. Steinhausen, H.-C. The outcome of anorexia nervosa in the 20th century. *Am. J. Psychiatry* **159,** 1284–1293 (2002).

8. Fairburn, C. G. & Harrison, P. J. Eating disorders. *The Lancet* **361,** 407–416 (2003).

9. Couturier, J., Kimber, M. & Szatmari, P. Efficacy of family-based treatment for adolescents with eating disorders: a systematic review and meta-analysis. *Int. J. Eat. Disord.* **46,** 3–11 (2013).

10. Haute Autorité de Santé (HAS). Recommandations de bonnes pratiques. Anorexie mentale : prise en charge. (2010 a,b).

11. Broomfield, C., Stedal, K., Touyz, S. & Rhodes, P. Labeling and defining severe and enduring anorexia nervosa: A systematic review and critical analysis. *Int. J. Eat. Disord.* **50,** 611–623 (2017).

12. McGorry, P. D., Nelson, B., Goldstone, S. & Yung, A. R. Clinical staging: a heuristic and practical strategy for new research and better health and social outcomes for psychotic and related mood disorders. *Can. J. Psychiatry Rev. Can. Psychiatr.* **55,** 486–497 (2010).

13. Mader, J. T., Shirtliff, M. & Calhoun, J. H. Staging and staging application in osteomyelitis. *Clin. Infect. Dis. Off. Publ. Infect. Dis. Soc. Am.* **25,** 1303–1309 (1997).

14. Müller-Quernheim, J. Sarcoidosis: immunopathogenetic concepts and their clinical application. *Eur. Respir. J.* **12,** 716–738 (1998).

15. Fava, G. A. & Kellner, R. Staging: a neglected dimension in psychiatric classification. *Acta Psychiatr. Scand.* **87,** 225–230 (1993).

16. Cosci, F. & Fava, G. A. Staging of mental disorders: systematic review. *Psychother. Psychosom.* **82,** 20–34 (2013).

17. Maguire, S. *et al.* The clinician administered staging instrument for anorexia nervosa: development and psychometric properties. *Int. J. Eat. Disord.* **45,** 390–399 (2012).

18. Maguire, S. *et al.* Examining a staging model for anorexia nervosa: empirical exploration of a four stage model of severity. *J. Eat. Disord.* **5,** 41 (2017).

19. Liberati, A. *et al.* The PRISMA statement for reporting systematic reviews and meta-analyses of studies that evaluate healthcare interventions: explanation and elaboration. *BMJ* **339,** b2700 (2009).

20. Brockmeyer, T., Friederich, H.-C. & Schmidt, U. Advances in the treatment of anorexia nervosa: a review of established and emerging interventions. *Psychol. Med.* 1–37 (2017). doi:10.1017/S0033291717002604

21. Lutter, M. Emerging Treatments in Eating Disorders. *Neurother. J. Am. Soc. Exp. Neurother.* **14,** 614–622 (2017).

22. McElroy, S. L., Guerdjikova, A. I., Mori, N. & Keck, P. E. Psychopharmacologic treatment of eating disorders: emerging findings. *Curr. Psychiatry Rep.* **17,** 35 (2015).

23. Hay, P. & Touyz, S. Treatment of patients with severe and enduring eating disorders. *Curr. Opin. Psychiatry* **28,** 473–477 (2015).

24. Aardoom, J. J., Dingemans, A. E. & Van Furth, E. F. E-Health Interventions for Eating Disorders: Emerging Findings, Issues, and Opportunities. *Curr. Psychiatry Rep.* **18,** 42 (2016).

25. Eichen, D. M., Matheson, B. E., Appleton-Knapp, S. L. & Boutelle, K. N. Neurocognitive Treatments for Eating Disorders and Obesity. *Curr. Psychiatry Rep.* **19,** 62 (2017).

26. Dalton, B., Campbell, I. C. & Schmidt, U. Neuromodulation and neurofeedback treatments in eating disorders and obesity. *Curr. Opin. Psychiatry* **30,** 458–473 (2017).

27. Franck, N. [Which cognitive remediation programs are adapted to first episode of psychosis?]. *L'Encephale* **36 Suppl 3,** S58-65 (2010).

28. McGurk, S. R., Twamley, E. W., Sitzer, D. I., McHugo, G. J. & Mueser, K. T. A meta-analysis of cognitive remediation in schizophrenia. *Am. J. Psychiatry* **164,** 1791–1802 (2007).

29. Cicerone, K. D. *et al.* Evidence-based cognitive rehabilitation: updated review of the literature from 2003 through 2008. *Arch. Phys. Med. Rehabil.* **92,** 519–530 (2011).

30. Tchanturia, K., Davies, H. & Campbell, I. C. Cognitive remediation therapy for patients with anorexia nervosa: preliminary findings. *Ann. Gen. Psychiatry* **6,** 14 (2007).

31. Tenconi, E. *et al.* Set-shifting abilities, central coherence, and handedness in anorexia nervosa patients, their unaffected siblings and healthy controls: exploring putative endophenotypes. *World J. Biol. Psychiatry Off. J. World Fed. Soc. Biol. Psychiatry* **11,** 813–823 (2010).

32. Lang, K., Stahl, D., Espie, J., Treasure, J. & Tchanturia, K. Set shifting in children and adolescents with anorexia nervosa: an exploratory systematic review and meta-analysis. *Int. J. Eat. Disord.* **47,** 394–399 (2014).

33. Martinez, G., Cook-Darzens, S., Chaste, P., Mouren, M.-C. & Doyen, C. [Anorexia nervosa in the light of neurocognitive functioning: New theoretical and therapeutic perspectives]. *L'Encephale* **40,** 160–167 (2014).

34. Lang, K. *et al.* Central Coherence in Eating Disorders: A Synthesis of Studies Using the Rey Osterrieth Complex Figure Test. *PloS One* **11,** e0165467 (2016).

35. Westwood, H., Stahl, D., Mandy, W. & Tchanturia, K. The set-shifting profiles of anorexia nervosa and autism spectrum disorder using the Wisconsin Card Sorting Test: a systematic review and meta-analysis. *Psychol. Med.* **46,** 1809–1827 (2016).

36. Treasure, J. & Schmidt, U. The cognitive-interpersonal maintenance model of anorexia nervosa revisited: a summary of the evidence for cognitive, socio-emotional and interpersonal predisposing and perpetuating factors. *J. Eat. Disord.* **1,** 13 (2013).

37. Kate Tchanturia & K. Lang. Cognitive profiles in adults and children with anorexia nervosa and how they have informed us in developing CRT for anorexia nervosa. in *Cognitive remediation therapy (CRT) for eating and weight disorders* 1–14 (2015).

38. Genders, R. & Tchanturia, K. Cognitive remediation therapy (CRT) for anorexia in group format: a pilot study. *Eat. Weight Disord. EWD* **15,** e234-239 (2010).

39. Evaluation of a cognitive remediation therapy group for adolescents with anorexia nervosa: pilot study. - PubMed - NCBI. Available at: https://www-ncbi-nlm-nih-gov.doc-distant.univ-lille2.fr/pubmed/?term=Evaluation+of+a+Cognitive+Remediation+Therapy+Group+for+Adolescents+with+Anorexia+Nervosa%3A. (Accessed: 28th June 2018)

40. Dingemans, A. E. *et al.* The effectiveness of cognitive remediation therapy in patients with a severe or enduring eating disorder: a randomized controlled trial. *Psychother. Psychosom.* **83,** 29–36 (2014).

41. Lock, J. *et al.* Is outpatient cognitive remediation therapy feasible to use in randomized clinical trials for anorexia nervosa? *Int. J. Eat. Disord.* **46,** 567–575 (2013).

42. Davies, H. *et al.* Cognitive remediation and emotion skills training for anorexia nervosa: an observational study using neuropsychological outcomes. *Eur. Eat. Disord. Rev. J. Eat. Disord. Assoc.* **20,** 211–217 (2012).

43. Brockmeyer, T. *et al.* Training cognitive flexibility in patients with anorexia nervosa: a pilot randomized controlled trial of cognitive remediation therapy. *Int. J. Eat. Disord.* **47,** 24–31 (2014).

44. Timko CA. Cognitive remediation therapy for adolescents with anorexia nervosa (https://clinicaltrials.gov/ show/NCT02883413). (2016).

45. Asch M. Efficacy of cognitive remediation treatment compared to a control group in young patients with anorexia nervosa (https://clinicaltrials.gov/ct2/show/NCT02400541). (2015).

46. Lock, J. Feasibility of combining family therapy and cognitive remediation therapy to prevent chronic anorexia nervosa (https://clinicaltrials.gov/ct2/show/NCT02054364). (2014).

47. Ringuenet, D. Cognitive remediation therapy effectiveness in anorexia nervosa: a multicenter randomized clinical study (https://clinicaltrials.gov/show/NCT01772394). (2013).

48. Brockmeyer T. Cognitive remediation therapy in anorexia nervosa – a randomized controlled trial (http://drks-neu.uniklinik-freiburg.de/drks_web/setLocale_EN.do). (2015).

49. van Passel, B. *et al.* Cognitive remediation therapy (CRT) as a treatment enhancer of eating disorders and obsessive compulsive disorders: study protocol for a randomized controlled trial. *BMC Psychiatry* **16,** 393 (2016).

50. Cook M. The effectiveness of cognitive remediation therapy as a component of treatment for anorexia nervosa (http://www.isrctn.com/ISRCTN79119671). (2012).

51. Koskina, A., Campbell, I. C. & Schmidt, U. Exposure therapy in eating disorders revisited. *Neurosci. Biobehav. Rev.* **37,** 193–208 (2013).

52. Steinglass, J. E. *et al.* Pre-meal anxiety and food intake in anorexia nervosa. *Appetite* **55,** 214–218 (2010).

53. Vocks, S., Wächter, A., Wucherer, M. & Kosfelder, J. Look at yourself: can body image therapy affect the cognitive and emotional response to seeing oneself in the mirror in eating disorders? *Eur. Eat. Disord. Rev. J. Eat. Disord. Assoc.* **16,** 147–154 (2008).

54. Perpiñá, C. *et al.* Body image and virtual reality in eating disorders: is exposure to virtual reality more effective than the classical body image treatment? *Cyberpsychology Behav. Impact Internet Multimed. Virtual Real. Behav. Soc.* **2,** 149–155 (1999).

55. de Carvalho, M. R., Freire, R. C. & Nardi, A. E. Virtual reality as a mechanism for exposure therapy. *World J. Biol. Psychiatry Off. J. World Fed. Soc. Biol. Psychiatry* **11,** 220–230 (2010).

56. Steinglass, J. E. *et al.* Confronting fear using exposure and response prevention for anorexia nervosa: A randomized controlled pilot study. *Int. J. Eat. Disord.* **47,** 174–180 (2014).

57. Levinson, C. A. *et al.* D-Cycloserine facilitation of exposure therapy improves weight regain in patients with anorexia nervosa: a pilot randomized controlled trial. *J. Clin. Psychiatry* **76,** e787-793 (2015).

58. Pham-Scottez A. Body image therapy in anorexia nervosa (PIPA) (http://clinicaltrials.gov/show/NCT01437527). (2011).

59. Davies, H. *et al.* Facial expression to emotional stimuli in non-psychotic disorders: A systematic review and meta-analysis. *Neurosci. Biobehav. Rev.* **64,** 252–271 (2016).

60. Caglar-Nazali, H. P. *et al.* A systematic review and meta-analysis of 'Systems for Social Processes' in eating disorders. *Neurosci. Biobehav. Rev.* **42,** 55–92 (2014).

61. Brockmeyer, T., Grosse Holtforth, M., Bents, H., Herzog, W. & Friederich, H.-C. Lower body weight is associated with less negative emotions in sad autobiographical memories of patients with anorexia nervosa. *Psychiatry Res.* **210,** 548–552 (2013).

62. Parling, T., Cernvall, M., Ramklint, M., Holmgren, S. & Ghaderi, A. A randomised trial of Acceptance and Commitment Therapy for Anorexia Nervosa after daycare treatment, including five-year follow-up. *BMC Psychiatry* **16,** 272 (2016).

63. Chen, E. Y. *et al.* Adapting dialectical behavior therapy for outpatient adult anorexia nervosa--a pilot study. *Int. J. Eat. Disord.* **48,** 123–132 (2015).

64. Radically open-dialectical behavior therapy for adult anorexia nervosa: feasibility and outcomes from an inpatient program. - PubMed - NCBI. Available at: https://www.ncbi.nlm.nih.gov/pubmed/24199611. (Accessed: 11th July 2018)

65. Hartmann, A. S., Thomas, J. J., Greenberg, J. L., Rosenfield, E. H. & Wilhelm, S. Accept, distract, or reframe? An exploratory experimental comparison of strategies for coping with intrusive body image thoughts in anorexia nervosa and body dysmorphic disorder. *Psychiatry Res.* **225,** 643–650 (2015).

66. Marek, R. J., Ben-Porath, D. D., Federici, A., Wisniewski, L. & Warren, M. Targeting premeal anxiety in eating disordered clients and normal controls: a preliminary investigation into the use of mindful eating vs. distraction during food exposure. *Int. J. Eat. Disord.* **46,** 582–585 (2013).

67. Albers, S. Using mindful eating to treat food restriction: a case study. *Eat. Disord.* **19,** 97–107 (2011).

68. Wildes, J. E. & Marcus, M. D. Development of emotion acceptance behavior therapy for anorexia nervosa: a case series. *Int. J. Eat. Disord.* **44,** 421–427 (2011).

69. Emotion acceptance behavior therapy for anorexia nervosa: a pilot study. - PubMed - NCBI. Available at: https://www.ncbi.nlm.nih.gov/pubmed/24407934. (Accessed: 11th July 2018)

70. Hildebrandt T. & Sysko, R. Rewards systems and food avoidance in eating disorders (https://clinicaltrials.gov/ct2/show/NCT02795455). (2016).

71. Khalsa S. Augmented introceptive exposure training in anorexia nervosa (https://clinicaltrials.gov/ct2/show/NCT03019081). (2017).

72. Anderson, T. R., Hu, B., Iremonger, K. & Kiss, Z. H. T. Selective attenuation of afferent synaptic transmission as a mechanism of thalamic deep brain stimulation-induced tremor arrest. *J. Neurosci. Off. J. Soc. Neurosci.* **26,** 841–850 (2006).

73. Greenberg, B. D. *et al.* Three-year outcomes in deep brain stimulation for highly resistant obsessive-compulsive disorder. *Neuropsychopharmacol. Off. Publ. Am. Coll. Neuropsychopharmacol.* **31,** 2384–2393 (2006).

74. Dandekar, M. P., Fenoy, A. J., Carvalho, A. F., Soares, J. C. & Quevedo, J. Deep brain stimulation for treatment-resistant depression: an integrative review of preclinical and clinical findings and translational implications. *Mol. Psychiatry* (2018). doi:10.1038/mp.2018.2

75. Double-blind clinical trial of thalamic stimulation in patients with Tourette syndrome. - PubMed - NCBI. Available at: https://www.ncbi.nlm.nih.gov/pubmed/21354977. (Accessed: 5th April 2018)

76. Aldehri, M., Temel, Y., Alnaami, I., Jahanshahi, A. & Hescham, S. Deep brain stimulation for Alzheimer's Disease: An update. *Surg. Neurol. Int.* **9,** 58 (2018).

77. Kamolz, S., Richter, M. M., Schmidtke, A. & Fallgatter, A. J. [Transcranial magnetic stimulation for comorbid depression in anorexia]. *Nervenarzt* **79,** 1071–1073 (2008).

78. Van den Eynde, F., Guillaume, S., Broadbent, H., Campbell, I. C. & Schmidt, U. Repetitive transcranial magnetic stimulation in anorexia nervosa: a pilot study. *Eur. Psychiatry J. Assoc. Eur. Psychiatr.* **28,** 98–101 (2013).

79. Khedr, E. M., Elfetoh, N. A., Ali, A. M. & Noamany, M. Anodal transcranial direct current stimulation over the dorsolateral prefrontal cortex improves anorexia nervosa: A pilot study. *Restor. Neurol. Neurosci.* **32,** 789–797 (2014).

80. A Randomised Controlled Trial of Neuronavigated Repetitive Transcranial Magnetic Stimulation (rTMS) in Anorexia Nervosa. - PubMed - NCBI. Available at: https://www.ncbi.nlm.nih.gov/pubmed/27008620. (Accessed: 2nd April 2018)

81. McClelland, J., Kekic, M., Campbell, I. C. & Schmidt, U. Repetitive Transcranial Magnetic Stimulation (rTMS) Treatment in Enduring Anorexia Nervosa: A Case Series. *Eur. Eat. Disord. Rev. J. Eat. Disord. Assoc.* **24,** 157–163 (2016).

82. Dalton, B. *et al.* Randomised controlled feasibility trial of real versus sham repetitive transcranial magnetic stimulation treatment in adults with severe and enduring anorexia nervosa: the TIARA study. *BMJ Open* **8,** e021531 (2018).

83. Vicari S. New treatment perspectives in eating disorders: the efficacy of non-invasive brain-directed treatment (https://clinicaltrials.gov/show/NCT02382497). (2015).

84. Chastan N. rTMS and body shape perception (https://clinicaltrials.gov/ct2/show/NCT01717079). (2012).

85. Downar J. & Woodside B. High-frequency vs low-frequency vs sham DMPFC-rTMS for Bulimia and Anorexia Nervosa (https://cinicaltrials.gov/show/NCT02702167). (2016).

86. Guillaume, S. Transcranial direct current stimulation (tDCS) and anorexia nervosa (STAR). https://clinicaltrials.gov/show/NCT02734108. (2016).

87. Weiskopf, N. Real-time fMRI and its application to neurofeedback. *NeuroImage* **62,** 682–692 (2012).

88. Hatch, A. *et al.* EEG in adolescent anorexia nervosa: impact of refeeding and weight gain. *Int. J. Eat. Disord.* **44,** 65–75 (2011).

89. Lackner, N. *et al.* EEG neurofeedback effects in the treatment of adolescent anorexia nervosa. *Eat. Disord.* **24,** 354–374 (2016).

90. McClelland, J. *et al.* A Randomised Controlled Trial of Neuronavigated Repetitive Transcranial Magnetic Stimulation (rTMS) in Anorexia Nervosa. *PloS One* **11,** e0148606 (2016).

91. Gao G. Deep brain stimulation of nucleus accumbens to treat severe anorexia nervosa (https://clinicaltrials.gov/ct2/show/NCT02593695). (2015).

92. Andries, A., Frystyk, J., Flyvbjerg, A. & Støving, R. K. Dronabinol in severe, enduring anorexia nervosa: a randomized controlled trial. *Int. J. Eat. Disord.* **47,** 18–23 (2014).

93. Andries, A., Frystyk, J., Flyvbjerg, A. & Støving, R. K. Changes in IGF-I, urinary free cortisol and adipokines during dronabinol therapy in anorexia nervosa: Results from a randomised, controlled trial. *Growth Horm. IGF Res. Off. J. Growth Horm. Res. Soc. Int. IGF Res. Soc.* **25,** 247–252 (2015).

94. Romano, A., Tempesta, B., Micioni Di Bonaventura, M. V. & Gaetani, S. From Autism to Eating Disorders and More: The Role of Oxytocin in Neuropsychiatric Disorders. *Front. Neurosci.* **9,** 497 (2015).

95. Maguire, S., O'Dell, A., Touyz, L. & Russell, J. Oxytocin and anorexia nervosa: a review of the emerging literature. *Eur. Eat. Disord. Rev. J. Eat. Disord. Assoc.* **21,** 475–478 (2013).

96. Russell, J. A randomised controlled trial to examine the effectiveness of oxytocin to improve treatment for anorexia nervosa. (2016).

97. Fazeli, P. K. *et al.* Treatment With a Ghrelin Agonist in Outpatient Women With Anorexia Nervosa: A Randomized Clinical Trial. *J. Clin. Psychiatry* **79,** (2018).

98. Pirog-Balcerzak. Fatty acids omega-3 diet supplementation efficiency and safety evaluation in anorexia nervosa (https://clinicaltrials.gov/ct2/show/NCT01761942). (2012).

99. Bonny A. Treatment of anxiety and anorexia nervosa in adolescents (https://clinicaltrials.gov/ct2/show/NCT01933243). (2013).

100. Klibanski, A. Hormonal Factors in the Treatment of Anorexia Nervosa (https://clinicaltrials.gov/ct2/show/NCT01121211). (2017).

101. Hötzel, K. *et al.* An Internet-based program to enhance motivation to change in females with symptoms of an eating disorder: a randomized controlled trial. *Psychol. Med.* **44,** 1947–1963 (2014).

102. Werthmann, J. Look at Food and Lose Your Fear: Evaluation of a Computerized Attention Training (CAT) for Anorexia Nervosa Patients (https://clinicaltrials.gov/ct2/show/NCT02484599). (2015).

103. Steinglass, J. E. Changing habits in anorexia nervosa: novel treatment development (REACH) (https://clinicaltrials.gov/ct2/show/record/NCT02382055). (2015).

104. Cardi, V., Lounes, N., Kan, C. & Treasure, J. Meal support using mobile technology in Anorexia Nervosa. Contextual differences between inpatient and outpatient settings. *Appetite* **60,** 33–39 (2013).

105. Cardi, V., Clarke, A. & Treasure, J. The use of guided self-help incorporating a mobile component in people with eating disorders: a pilot study. *Eur. Eat. Disord. Rev. J. Eat. Disord. Assoc.* **21,** 315–322 (2013).

106. Mohr, D. C. *et al.* Effect of telephone-administered vs face-to-face cognitive behavioral therapy on adherence to therapy and depression outcomes among primary care patients: a randomized trial. *JAMA* **307,** 2278–2285 (2012).

107. Smith, C. *et al.* Acupuncture and acupressure and massage health outcomes for patients with anorexia nervosa: findings from a pilot randomized controlled trial and patient interviews. *J. Altern. Complement. Med. N. Y. N* **20,** 103–112 (2014).

108. Keski-Rahkonen, A. *et al.* Epidemiology and course of anorexia nervosa in the community. *Am. J. Psychiatry* **164,** 1259–1265 (2007).

109. Patton, G. C., Coffey, C., Carlin, J. B., Sanci, L. & Sawyer, S. Prognosis of adolescent partial syndromes of eating disorder. *Br. J. Psychiatry J. Ment. Sci.* **192,** 294–299 (2008).

110. Herzog, D. B., Hopkins, J. D. & Burns, C. D. A follow-up study of 33 subdiagnostic eating disordered women. *Int. J. Eat. Disord.* **14,** 261–267 (1993).

111. Fava, G. A. Modern psychiatric treatment: a tribute to Thomas Detre, MD (1924-2011). *Psychother. Psychosom.* **82,** 1–7 (2013).

112. Lewinsohn, P. M., Striegel-Moore, R. H. & Seeley, J. R. Epidemiology and natural course of eating disorders in young women from adolescence to young adulthood. *J. Am. Acad. Child Adolesc. Psychiatry* **39,** 1284–1292 (2000).

113. Sobin, L. H. TNM: principles, history, and relation to other prognostic factors. *Cancer* **91,** 1589–1592 (2001).

114. Tierney, S. & Fox, J. R. E. Chronic anorexia nervosa: a Delphi study to explore practitioners' views. *Int. J. Eat. Disord.* **42,** 62–67 (2009).

115. TNM: evolution and relation to other prognostic factors. - PubMed - NCBI. Available at: https://www.ncbi.nlm.nih.gov/pubmed/12923909. (Accessed: 17th March 2018)

116. le Grange, D. & Lock, J. The dearth of psychological treatment studies for anorexia nervosa. *Int. J. Eat. Disord.* **37,** 79–91 (2005).

117. Treasure, J., Stein, D. & Maguire, S. Has the time come for a staging model to map the course of eating disorders from high risk to severe enduring illness? An examination of the evidence. *Early Interv. Psychiatry* **9,** 173–184 (2015).

118. Wonderlich, S. *et al.* Minimizing and treating chronicity in the eating disorders: a clinical overview. *Int. J. Eat. Disord.* **45,** 467–475 (2012).

119. Brown, M. *et al.* Executive functioning and central coherence in anorexia nervosa: Pilot investigation of a neurocognitive endophenotype. *Eur. Eat. Disord. Rev. J. Eat. Disord. Assoc.* **26,** 489–498 (2018).

120. Touyz, S. & Hay, P. Severe and enduring anorexia nervosa (SE-AN): in search of a new paradigm. *J. Eat. Disord.* **3,** 26 (2015).

ANNEXES

Annexe 1 : Critères DSM-5 de l'anorexie mentale (APA, 2015)

Le diagnostic repose sur la présence de chacun des éléments suivants :

A. Restriction des apports énergétiques par rapport aux besoins conduisant à un poids significativement bas compte tenu de l'âge, du sexe, du stade de développement et de la santé physique. Est considéré comme significativement bas un poids inférieur à la norme minimale ou, pour les enfants et les adolescents, inférieur au poids minimal attendu.
B. Peur intense de prendre du poids ou de devenir gros, ou comportement persistant interférant avec la prise de poids, alors que le poids est significativement bas.
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 manque de reconnaissance persistant de la gravité de la maigreur actuelle.

Il existe par ailleurs deux sous-types :

Type restrictif (F50.01) : pendant les 3 derniers mois, la personne n'a pas présenté d'accès récurrents d'hyperphagie (gloutonnerie) ni recouru à des vomissements provoqués ou à des comportements purgatifs (c'est-à-dire laxatifs, diurétiques, lavements). Ce sous-type décrit des situations où la perte de poids est essentiellement obtenue par régime, le jeûne et/ou l'exercice physique excessif.

Type avec accès hyperphagiques/purgatif (F50.02) : pendant les 3 derniers mois, la personne a présenté des accès récurrents de gloutonnerie et/ou a recouru aux vomissements provoqués ou à la prise de purgatifs (c'est-à-dire laxatifs, diurétiques, lavements).

Annexe 2 : Critères CIM-10 de l'anorexie mentale (F50.0) (HAS, 2010b)

Le diagnostic repose sur la présence de chacun des éléments suivants :

A. Poids corporel inférieur à la normale de 15 % (perte de poids ou poids normal jamais atteint) ou index de masse corporelle de Quételet 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.

Annexe 3 : Exemples de critères pour chaque dimension du Clinician Administered Staging Instrument for Anorexia Nervosa (CASIAN)

Stage	Dimension
	<u>Weight/Weight History</u>
	Item: Where does the persons current BMI fall?
0 No Illness	At or above 20
1 Mild AN	At or above 17.5 but less than 20
2 Moderate AN	At or above 15 but less than 17.5
3 Severe AN	At or above 13 but less than 15
4 Extremely Severe AN	Less than 13

- - - - - - - - - - -- -

	<u>Restriction</u>
	Item: Average Daily Caloric Intake
0 No Illness	All food groups represented in adequate quantities (3 meals & snacks). Average daily caloric intake of about 2100
1 Mild AN	Reduced quantities/one food group restricted (e.g. high fats), snacks missing, 3 main meals present. Average daily caloric between 1700 and 2100

2 Moderate AN	Significantly reduced quantities or one food group excluded from diet. Average daily caloric intake of between 1000 and 1700
3 Severe AN	Very limited quantities or a no. of food groups eliminated, restricted variety of foods. Average daily caloric intake of between 500 and 1000
4 Extremely Severe AN	Severely limited quantities and variety small quantity of liquid. Average daily caloric intake of less than 500

- -

Binge/Purge Behaviours

Item: Self-Induced Vomiting

0 No Illness	The person does not induce vomiting
1 Mild AN	The person induces vomiting rarely (once a month or less).
2 Moderate AN	The person induces vomiting about once a week
3 Severe AN	The person induces vomiting on a daily basis
4 Extremely Severe AN	The person induces vomiting after every meal

- -

Motivation

Item: Acceptance of Normal Weight

0 No Illness	The person is working hard to maintain at their minimum healthy weight
1 Mild AN	The person is putting in a lot of effort to reach their minimum healthy weight
2 Moderate AN	The person has decided that they will attempt to reach their minimum healthy weight
3 Severe AN	In some ways they can see that they may be better off if they were at there minimum healthy weight
4 Extremely Severe AN	As far as they are concerned they do no need to be at their minimum healthy weight

- - - - - - - - - - -- -

Chronicity

Item: Duration of Pathological Weight Losing Behaviours

0 No Illness	Less than 1 month
1 Mild AN	1 month or more but less than 6 months
2 Moderate AN	6 months or more but less than 2 years
3 Severe AN	2 years or more up to 5 years
4 Extremely Severe AN	More than 5 years

- - - - - - - - - - -- -

Obsessionality

Item: Preoccupation with obsessions around food, weight, shape, fat and body.

0 No Illness	None of the time
1 Mild AN	Mild, less than 1 hour per day or occasional intrusion
2 Moderate AN	Moderate, 1-3 hours per day or frequent intrusion
3 Severe AN	Severe, greater than 3 and up to 8 hours per day or very frequent intrusion
4 Extremely Severe AN	Extreme, greater than 8 hours per day or constant intrusion

Quelles thérapeutiques récentes pourraient être adaptées au modèle du staging dans l'anorexie mentale ?

Résumé

Introduction : La prise en charge de l'anorexie mentale reste difficile. Les recommandations de bonnes pratiques (HAS, NICE) restent surtout fondées sur des opinions d'experts. Depuis quelques années, le modèle du staging (Maguire et al. 2008 et 2017 ; Treasure et al. 2015), adapté aux troubles du comportement alimentaire, a émergé dans la littérature. L'objectif de ce travail était d'effectuer une revue systématique des thérapies récemment étudiées dans l'anorexie mentale et d'évaluer leur adéquation au modèle du staging.

Méthodes : Nous avons réalisé une revue de la littérature en utilisant les bases de données Medline, GoogleScholar, Clinicaltrials et Cochrane Library, en utilisant l'algorithme des mots clés suivants [« Anorexia Nervosa » Or « Eating Disorders » And « Treatment »], entre 2009 et 2018. Seuls les articles écrits en anglais et en français ont été inclus. La méthodologie PRISMA a été respectée.

Résultats : Sept revues systématiques de la littérature correspondant à l'objectif de l'étude ont été identifiées. Ces revues, notamment celles de Brockmeyer et al. (2017) et celle de Lutter et al. (2017) ont identifié la quasi-totalité des essais contrôlés randomisés des thérapeutiques récemment étudiées dans l'anorexie mentale. Nous avons actualisé ces données avec les essais plus récents, notamment ceux identifiés sur Clinicaltrials. Au total, 33 essais contrôlés randomisés, évaluant différentes techniques thérapeutiques dans l'anorexie mentale, ont été inclus. Parmi ceux-ci, seuls 12 avaient des résultats disponibles (Clinicaltrials). La remédiation cognitive est la thérapeutique qui a fait le plus l'objet d'études. Les techniques de neuromodulation, notamment la stimulation cérébrale profonde et les techniques de neurostimulations non invasives ont été récemment, ou sont toujours très étudiées. Les approches pharmacologiques récentes concernent le dronabinol et l'ocytocine dans des essais préliminaires.

Conclusions : Plusieurs approches thérapeutiques de méthodologie rigoureuse ont récemment fait l'objet d'études dans l'anorexie mentale. Les résultats ne sont pas tous publiés. Cette revue suggère que la remédiation cognitive pourrait avoir un intérêt dès les premiers stades de l'anorexie mentale et les techniques de neuromodulation dans les stades avancés.

Mots-clés : Troubles du comportement alimentaire, Anorexie mentale, Thérapeutiques, Staging, stades de la maladie

What recent therapeutics could be adapted to the staging model in anorexia nervosa ?

Summary

Introduction : The management of anorexia nervosa remains difficult. The good practice guidelines (NICE, HAS), are still founded on expert opinion. For several years, the staging model (Maguire & al. 2008 and 2017; Treasure & al. 2015) adapted to eating disorders, has emerged in publications. The objective of this work was to carry out a systematic review of recently studied treatments of anorexia nervosa and to assess their compatibility with the staging model.

Methods : We carried out a review of the publications and used the Medline, GoogleScholar, Clinicaltrials and Cochrane Library databases, using the keyword algorithm [« Anorexia Nervosa » OR « Eating Disorders » AND « Treatment »] to search publications between 2009 and 2018. Only articles written in English and French were included in this review. The PRISMA method was used.

Results : Seven systematic reviews corresponding to the objective of the study have been identified. These reviews and particularly those of Brockmeyer and al. (2017) and Lutter and al. (2017) have identified almost all of the randomized controlled trials of therapies recently studied in anorexia nervosa. We have updated this data with the more recent trials, particularly those identified on Clinicaltrials. A total of 33 randomized controlled trials, evaluating different therapeutic techniques in anorexia nervosa, were included. Of these, only 12 had results available (Clinicaltrials). Cognitive remediation is the therapy that has been studied more than any other. Neuromodulation techniques, including deep brain stimulation and non-invasive neurostimulation techniques have been studied recently, or are still being studied extensively. Recent pharmacological approaches concern dronabinol and oxytocin in preliminary trials.

Conclusions : Several therapeutic approaches with rigorous methodology have recently been studied in anorexia nervosa. The results are not all published. This review suggests that cognitive remediation may be of interest in the early stages of anorexia nervosa and neuromodulation techniques in advanced stages.

Keywords : Eating Disorders, Anorexia nervosa, Therapeutics, Staging, Stages of illness