

2021-2022

# THÈSE

pour le

**DIPLÔME D'ÉTAT DE DOCTEUR EN MÉDECINE**

**D.E.S de PSYCHIATRIE**

## **Axes de prise en charge de l'anorexie mentale sévère et réfractaire**

Une revue systématique de la littérature

**GROB Camille**

Né le 02/04/1991 à Clamart (94)

Sous la direction de Mme le Dr BRIERE Marie

Membres du jury

Mme le Pr GOHIER Bénédicte | Président

Mme le Dr BRIERE Marie | Directeur

Mr le Dr LE GAL Dewi | Membre

Soutenue publiquement le :  
25/04/2022

# ENGAGEMENT DE NON PLAGIAT

Je, soussigné(e) GROB Camille  
déclare être pleinement conscient(e) que le plagiat de documents ou d'une  
partie d'un document publiée sur toutes formes de support, y compris l'internet,  
constitue une violation des droits d'auteur ainsi qu'une fraude caractérisée.  
En conséquence, je m'engage à citer toutes les sources que j'ai utilisées  
pour écrire ce rapport ou mémoire.

signé par l'étudiant(e) le **08/04/2022**

# LISTE DES ENSEIGNANTS DE LA FACULTÉ DE SANTÉ D'ANGERS

---

**Doyen de la Faculté** : Pr Nicolas Lerolle

**Vice-Doyen de la Faculté et directeur du département de pharmacie** : Pr Frédéric  
Lagarce

**Directeur du département de médecine** : Pr Cédric Annweiler

## PROFESSEURS DES UNIVERSITÉS

ABRAHAM Pierre	Physiologie	Médecine
ANNWEILER Cédric	Gériatrie et biologie du vieillissement	Médecine
ASFAR Pierre	Réanimation	Médecine
AUBE Christophe	Radiologie et imagerie médicale	Médecine
AUGUSTO Jean-François	Néphrologie	Médecine
BAUFRETON Christophe	Chirurgie thoracique et cardiovasculaire	Médecine
BELLANGER William	Médecine Générale	Médecine
BENOIT Jean-Pierre	Pharmacotechnie	Pharmacie
BIGOT Pierre	Urologie	Médecine
BONNEAU Dominique	Génétique	Médecine
BOUCHARA Jean-Philippe	Parasitologie et mycologie	Médecine
BOUET Pierre-Emmanuel	Gynécologie-obstétrique	Médecine
BOUVARD Béatrice	Rhumatologie	Médecine
BOURSIER Jérôme	Gastroentérologie ; hépatologie	Médecine
BRIET Marie	Pharmacologie	Médecine
CALES Paul	Gastroentérologie ; hépatologie	Médecine
CAMPONE Mario	Cancérologie ; radiothérapie	Médecine
CAROLI-BOSC François- Xavier	Gastroentérologie ; hépatologie	Médecine
CONNAN Laurent	Médecine générale	Médecine
COPIN Marie-Christine	Anatomie et cytologie pathologiques	Médecine
COUTANT Régis	Pédiatrie	Médecine
CUSTAUD Marc-Antoine	Physiologie	Médecine
DE CASABIANCA Catherine	Médecine Générale	Médecine
DESCAMPS Philippe	Gynécologie-obstétrique	Médecine
D'ESCATHA Alexis	Médecine et santé au travail	Médecine
DINOMAS Mickaël	Médecine physique et de réadaptation	Médecine
DIQUET Bertrand	Pharmacologie	Médecine
DUBEE Vincent	Maladies Infectieuses et Tropicales	Médecine
DUCANCELLE Alexandra	Bactériologie-virologie ; hygiène hospitalière	Médecine
DUVAL Olivier	Chimie thérapeutique	Pharmacie
DUVERGER Philippe	Pédopsychiatrie	Médecine
EVEILLARD Mathieu	Bactériologie-virologie	Pharmacie
FAURE Sébastien	Pharmacologie physiologie	Pharmacie

FOURNIER Henri-Dominique	Anatomie	Médecine
FURBER Alain	Cardiologie	Médecine
GAGNADOUX Frédéric	Pneumologie	Médecine
GOHIER Bénédicte	Psychiatrie d'adultes	Médecine
GUARDIOLA Philippe	Hématologie ; transfusion	Médecine
GUILET David	Chimie analytique	Pharmacie
GUITTON Christophe	Médecine intensive-réanimation	Médecine
HAMY Antoine	Chirurgie générale	Médecine
HENNI Samir	Médecine Vasculaire	Médecine
HUNAUT-BERGER Mathilde	Hématologie ; transfusion	Médecine
IFRAH Norbert	Hématologie ; transfusion	Médecine
JEANNIN Pascale	Immunologie	Médecine
KEMPF Marie	Bactériologie-virologie ; hygiène hospitalière	Médecine
LACCOURREYE Laurent	Oto-rhino-laryngologie	Médecine
LAGARCE Frédéric	Biopharmacie	Pharmacie
LARCHER Gérald	Biochimie et biologie moléculaires	Pharmacie
LASOCKI Sigismond	Anesthésiologie-réanimation	Médecine
LEGENDRE Guillaume	Gynécologie-obstétrique	Médecine
LEGRAND Erick	Rhumatologie	Médecine
LERMITE Emilie	Chirurgie générale	Médecine
LEROLLE Nicolas	Réanimation	Médecine
LUNEL-FABIANI Françoise	Bactériologie-virologie ; hygiène hospitalière	Médecine
MARCHAIS Véronique	Bactériologie-virologie	Pharmacie
MARTIN Ludovic	Dermato-vénéréologie	Médecine
MAY-PANLOUP Pascale	Biologie et médecine du développement et de la reproduction	Médecine
MENEI Philippe	Neurochirurgie	Médecine
MERCAT Alain	Réanimation	Médecine
PAPON Nicolas	Parasitologie et mycologie médicale	Pharmacie
PASSIRANI Catherine	Chimie générale	Pharmacie
PELLIER Isabelle	Pédiatrie	Médecine
PETIT Audrey	Médecine et Santé au Travail	Médecine
PICQUET Jean	Chirurgie vasculaire ; médecine vasculaire	Médecine
PODEVIN Guillaume	Chirurgie infantile	Médecine
PROCACCIO Vincent	Génétique	Médecine
PRUNIER Delphine	Biochimie et Biologie Moléculaire	Médecine
PRUNIER Fabrice	Cardiologie	Médecine
REYNIER Pascal	Biochimie et biologie moléculaire	Médecine
RICHARD Isabelle	Médecine physique et de réadaptation	Médecine
RICHOME Pascal	Pharmacognosie	Pharmacie
RODIEN Patrice	Endocrinologie, diabète et maladies métaboliques	Médecine

ROQUELAURE Yves	Médecine et santé au travail	Médecine
ROUGE-MAILLART Clotilde	Médecine légale et droit de la santé	Médecine
ROUSSEAU Audrey	Anatomie et cytologie pathologiques	Médecine
ROUSSEAU Pascal	Chirurgie plastique, reconstructrice et esthétique	Médecine
ROUSSELET Marie-Christine	Anatomie et cytologie pathologiques	Médecine
ROY Pierre-Marie	Médecine d'urgence	Médecine
SAULNIER Patrick	Biophysique et Biostatistiques	Pharmacie
SERAPHIN Denis	Chimie organique	Pharmacie
SCHMIDT Aline	Hématologie ; transfusion	Médecine
TRZEPIZUR Wojciech	Pneumologie	Médecine
UGO Valérie	Hématologie ; transfusion	Médecine
URBAN Thierry	Pneumologie	Médecine
VAN BOGAERT Patrick	Pédiatrie	Médecine
VENARA Aurélien	Chirurgie viscérale et digestive	Médecine
VENIER-JULIENNE Marie-Claire	Pharmacotechnie	Pharmacie
VERNY Christophe	Neurologie	Médecine
WILLOTEAUX Serge	Radiologie et imagerie médicale	Médecine

#### MAÎTRES DE CONFÉRENCES

ANGOULVANT Cécile	Médecine Générale	Médecine
BAGLIN Isabelle	Chimie thérapeutique	Pharmacie
BASTIAT Guillaume	Biophysique et Biostatistiques	Pharmacie
BEAUVILLAIN Céline	Immunologie	Médecine
BEGUE Cyril	Médecine générale	Médecine
BELIZNA Cristina	Médecine interne	Médecine
BELONCLE François	Réanimation	Médecine
BENOIT Jacqueline	Pharmacologie	Pharmacie
BESSAGUET Flavien	Physiologie Pharmacologie	Pharmacie
BIERE Loïc	Cardiologie	Médecine
BLANCHET Odile	Hématologie ; transfusion	Médecine
BOISARD Séverine	Chimie analytique	Pharmacie
BRIET Claire	Endocrinologie, Diabète et maladies métaboliques	Médecine
BRIS Céline	Biochimie et biologie moléculaire	Pharmacie
CAPITAIN Olivier	Cancérologie ; radiothérapie	Médecine
CASSEREAU Julien	Neurologie	Médecine
CHEVALIER Sylvie	Biologie cellulaire	Médecine
CLERE Nicolas	Pharmacologie / physiologie	Pharmacie
COLIN Estelle	Génétique	Médecine
DERBRE Séverine	Pharmacognosie	Pharmacie
DESHAYES Caroline	Bactériologie virologie	Pharmacie

FERRE Marc	Biologie moléculaire	Médecine
FORTRAT Jacques-Olivier	Physiologie	Médecine
GUELFF Jessica	Médecine Générale	Médecine
HAMEL Jean-François	Biostatistiques, informatique médicale	Médicale
HELESBEUX Jean-Jacques	Chimie organique	Pharmacie
HERIVAUX Anaïs	Biotechnologie	Pharmacie
HINDRE François	Biophysique	Médecine
JOUSSET-THULLIER Nathalie	Médecine légale et droit de la santé	Médecine
JUDALET-ILLAND Ghislaine	Médecine générale	Médecine
KHIATI Salim	Biochimie et biologie moléculaire	Médecine
KUN-DARBOIS Daniel	Chirurgie maxillo-faciale et stomatologie	Médecine
LACOEUILLE Franck	Radiopharmacie	Pharmacie
LANDREAU Anne	Botanique/ Mycologie	Pharmacie
LEBDAL Souhil	Urologie	Médecine
LEGEAY Samuel	Pharmacocinétique	Pharmacie
LEMEE Jean-Michel	Neurochirurgie	Médecine
LE RAY-RICHOMME Anne- Marie	Pharmacognosie	Pharmacie
LEPELTIER Elise	Chimie générale	Pharmacie
LETOURNEL Franck	Biologie cellulaire	Médecine
LIBOUBAN Hélène	Histologie	Médecine
LUQUE PAZ Damien	Hématologie biologique	Médecine
MABILLEAU Guillaume	Histologie, embryologie et cytogénétique	Médecine
MALLET Sabine	Chimie Analytique	Pharmacie
MAROT Agnès	Parasitologie et mycologie médicale	Pharmacie
MESLIER Nicole	Physiologie	Médecine
MIOT Charline	Immunologie	Médecine
MOUILLIE Jean-Marc	Philosophie	Médecine
NAIL BILLAUD Sandrine	Immunologie	Pharmacie
PAILHORIE Hélène	Bactériologie-virologie	Médecine
PAPON Xavier	Anatomie	Médecine
PASCO-PAPON Anne	Radiologie et imagerie médicale	Médecine
PECH Brigitte	Pharmacotechnie	Pharmacie
PENCHAUD Anne-Laurence	Sociologie	Médecine
PIHET Marc	Parasitologie et mycologie	Médecine
POIROUX Laurent	Sciences infirmières	Médecine
PY Thibaut	Médecine Générale	Médecine
RAMOND-ROQUIN Aline	Médecine Générale	Médecine
RINEAU Emmanuel	Anesthésiologie réanimation	Médecine
RIOU Jérémie	Biostatistiques	Pharmacie
RIQUIN Elise	Pédopsychiatrie ; addictologie	Médecine
ROGER Emilie	Pharmacotechnie	Pharmacie
SAVARY Camille	Pharmacologie-Toxicologie	Pharmacie
SCHMITT Françoise	Chirurgie infantile	Médecine
SCHINKOWITZ Andréas	Pharmacognosie	Pharmacie

SPIESSER-ROBELET Laurence	Pharmacie Clinique et Education Thérapeutique	Pharmacie
TESSIER-CAZENEUVE Christine	Médecine Générale	Médecine
TEXIER-LEGENDRE Gaëlle	Médecine Générale	Médecine
VIAULT Guillaume	Chimie organique	Pharmacie

#### AUTRES ENSEIGNANTS

<b>PRCE</b>		
AUTRET Erwan	Anglais	Médecine
BARBEROUSSE Michel	Informatique	Médecine
BRUNOIS-DEBU Isabelle	Anglais	Pharmacie
FISBACH Martine	Anglais	Médecine
O'SULLIVAN Kayleigh	Anglais	Médecine
<b>PAST</b>		
CAVAILLON Pascal	Pharmacie Industrielle	Pharmacie
DILÉ Nathalie	Officine	Pharmacie
MOAL Frédéric	Pharmacie clinique	Pharmacie
PAPIN-PUREN Claire	Officine	Pharmacie
SAVARY Dominique	Médecine d'urgence	Médecine
<b>ATER</b>		
Arrivée prévue nov 2021	Immunologie	Pharmacie
<b>PLP</b>		
CHIKH Yamina	Economie-gestion	Médecine
<b>AHU</b>		
CORVAISIER Mathieu	Pharmacie Clinique	Pharmacie
IFRAH Amélie	Droit de la Santé	Pharmacie
LEBRETON Vincent	Pharmacotechnie	Pharmacie

# REMERCIEMENTS

## **A Madame le Professeur Bénédicte GOHIER,**

Merci de tout cœur d'avoir accepté la présidence du jury. Je vous remercie pour votre engagement auprès des internes, tant au niveau de l'enseignement que de l'organisation du parcours d'internat. Vous savez vous montrer attentive à chacun et faire de l'internat de psychiatrie à Angers une chance sur le plan professionnel et personnel.

## **A Madame le Docteur Marie BRIERE,**

Merci beaucoup d'avoir accepté la direction de ma thèse. Merci pour ta disponibilité, ta réactivité, ton soutien et tes encouragements sans failles. Cela a été un plaisir de travailler avec toi, tant pour la thèse que dans ton service. Tu m'as permis de découvrir mon intérêt pour les troubles du comportement alimentaire. Tu te montres toujours enthousiaste dans la transmission de connaissances et travailler avec toi a été très enrichissant.

## **A Monsieur le Docteur Dewi LE GAL,**

Merci d'avoir accepté d'être membre du jury. Merci pour ton enseignement et ton soutien durant mon stage au CHU, dans le service comme durant les astreintes.

## **A Madame le Docteur Marine ROZET,**

J'ai apprécié ton enseignement durant mes stages au CHU, ta disponibilité et les échanges autour de nos prises en charges communes. Merci pour ton aide et ton enthousiasme dans le choix du sujet de cette thèse.

## **A ma famille,**

Merci pour tout, depuis toujours.

## **A Thibaud,**

Merci pour ton soutien tant psychique que logistique !

## **A mes amis et co-internes,**

Merci pour votre soutien et vos conseils, pour les échanges cliniques informels et pour tous les bons moments passés ensemble. Enfin merci pour votre amitié précieuse.



## Liste des abréviations

AMSR	Anorexie mentale sévère et réfractaire
AN	Anorexie mentale
CBT	Thérapie cognitive et comportementale (Cognitive Behavior therapy)
COPP	Programme de partenariat orienté vers l'environnement (Community Outreach Partnership Program)
DBS	Stimulation profonde (Deep Brain Stimulation)
dTMS	Stimulation magnétique transcrânienne profonde
IMC	Indice de masse corporelle (en kilogrammes par mètres carrés)
rTMS	Stimulation magnétique transcrânienne répétitive
SSCM	Thérapie de soutien et d'encadrement clinique (Specialist Supportive Clinical Management)

# **Plan**

**LISTE DES ABRÉVIATIONS**

**RÉSUMÉ**

**INTRODUCTION**

**MÉTHODES**

**RÉSULTATS**

1. Traitements pharmacologiques
2. Traitements par neuromodulation, neurochirurgie et méthodes physiques
3. Traitements psychothérapeutiques
4. Réduction de risque, traitement palliatif et qualité de vie
5. Revues de littérature antérieures

**DISCUSSION ET CONCLUSION**

**BIBLIOGRAPHIE**

**LISTE DES FIGURES**

**LISTE DES TABLEAUX**

**TABLE DES MATIÈRES**

# RÉSUMÉ

**Introduction** : L'anorexie mentale évolue vers la chronicité dans environ 20% des cas. L'anorexie mentale sévère et réfractaire (AMSR) n'est pas définie de façon consensuelle et il n'existe actuellement pas de recommandations officielles pour cette sous population de patients. Cette revue se propose de faire un état des lieux des possibilités de prise en charge actuelles.

**Matériel et Méthode** : Une revue systématique de la littérature est réalisée sur les bases de données PUBMED et COCHRANE LIBRARY. On associe les termes "anorexie mentale" "sévere et réfractaire", "chronique", "de longue durée" et "traitement". Les critères d'inclusion sont tout article traitant de la prise en charge de l'AMSR.

**Résultats** : 45 références ont été incluses dans cette revue. On peut dégager quatre axes principaux dans la prise en charge de l'AMSR. Les traitements pharmacologiques peuvent être utilisés comme adjuvants. L'olanzapine semble un traitement adjuvant de choix. Les techniques de neuromodulations par stimulation magnétique transcrânienne répétée montrent des résultats intéressants sur la réduction des symptômes dépressifs et anxieux mais pas d'amélioration significative du poids. La stimulation profonde semble avoir une efficacité sur la prise de poids mais comporte plus d'effets indésirables. Les prises en charge psychothérapiques sont nombreuses et montrent toutes une efficacité sur la réduction des symptômes cognitifs et comportementaux. L'accent est mis sur la qualité de vie et sur des objectifs fixés en collaboration avec les patients. Enfin, les approches de réduction de risque et les prises en charges palliatives peuvent trouver une place auprès des patients ayant une faible motivation au changement et des échecs de prises en charges antérieures.

**Conclusion** : Des propositions thérapeutiques adaptées à cette population de patients existent et ont montré une efficacité malgré un manque de définition du groupe « sévère et réfractaire ».

# INTRODUCTION

L'anorexie mentale est une pathologie définie par une restriction des apports alimentaires conduisant à un poids significativement bas, une peur intense de prendre du poids ou de devenir gros et une altération de la perception de la forme de son propre corps. Le DSM-V qualifie l'anorexie mentale de grave à partir d'un IMC inférieur à 16kg/m<sup>2</sup>, tandis que la haute Autorité de Santé définit la dénutrition sévère à partir d'un IMC inférieur à 17kg/m<sup>2</sup> (1, 2).

La prévalence vie entière de l'anorexie mentale est de 1,4 % pour les femmes et 0,2 % pour les hommes. La létalité est de 5 à 6 % des sujets atteints. Parmi les décès, 50 % sont dus à des complications physiques (souvent un arrêt cardiaque) et 27 % sont dus à un suicide. On estime qu'environ 20 % des patientes atteintes d'anorexie mentales vont développer une forme sévère et réfractaire (3, 4).

La définition de l'anorexie mentale sévère et réfractaire (AMSR) ne fait pas consensus. La durée d'évolution minimale est fixée à 3 ans, 7 ans ou encore 10 ans selon les auteurs. De même, l'échec de prise en charge de première ligne fait partie de la définition, mais le nombre de prises en charge et leur type ne font pas non plus consensus. Les termes « sévère et réfractaire » sont de plus en plus utilisés pour désigner ce groupe de patientes mais on rencontre de nombreux autres termes comme « chronique » ou « de longue durée ».

Une définition est proposée par Stephen Touyz et Philippa Hay en 2018, répondant à trois critères (5). Premièrement, un état persistant de restriction alimentaire, d'un poids significativement bas et d'une surestimation du poids ou de la forme corporelle, avec un impact fonctionnel. Deuxièmement, cet état doit durer depuis trois ans au minimum. Et troisièmement, les patientes doivent avoir été exposées à au moins deux traitements validés, bien conduits et adaptés à leurs stades motivationnels.

Ces patientes seraient souvent peu prises en charge, ou se verraient proposer des prises en charge inadaptées.

Les soignants risquent de se sentir impuissants et découragés face à des années d'évolution de maladie et l'échec de nombreux traitements antérieurs (6).

Les patientes risquent également d'être découragées, d'avoir une faible motivation au changement et peu d'attentes ou de confiance dans le système de soin. En effet, parmi le nombre de cas, peu sont pris en charge. Selon certaines études, la moitié des patientes souffrant d'anorexie mentale ne seraient pas diagnostiquées et seul un tiers des patientes atteintes seraient suivies en santé mentale (7, 8, 9).

Il y a pourtant des enjeux majeurs à la prise en charge et l'accompagnement de ces patientes. D'abord leur qualité de vie est très altérée, elles sont une population vulnérable avec un pronostic vital qui peut vite être engagé. Ainsi le risque est l'absence de prise en charge avec un recours aux soins uniquement dans des situations d'urgence, ce qui met la vie et la santé des patientes en danger et a un coût économique important.

De plus, des améliorations de la santé physique, psychique et de la qualité de vie sont possibles avec un accompagnement, même après plusieurs années d'évolution. Il n'est donc pas vain de proposer des soins adéquats à ces patientes.

Mais comment prendre en charge cette catégorie de patientes qui est mal définie, pour laquelle il n'existe pas de recommandations et qui peuvent se montrer méfiantes envers le soin et être accueillies par des soignants doutant de l'intérêt de leurs soins.

Il existe de plus en plus de publications et de recherches sur cette population spécifique.

L'objectif de cette revue de littérature est de recenser les différents traitements et prises en charge étudiés dans l'anorexie mentale sévère et réfractaire afin de proposer aux cliniciens un panel de possibilités qui pourront être appliquées au cas par cas.

## MÉTHODES

Pour répondre à la problématique, une revue de littérature a été effectuée sur Pubmed et Cochrane Library, à l'aide de termes MeSH en janvier 2022.

Les termes « severe enduring anorexia nervosa », « chronic anorexia nervosa », « longstanding anorexia nervosa » et « treatment » ont été associés.

Les critères d'inclusion ont été assez larges et comprennent tout article traitant de la prise en charge curative ou de réduction de risque de l'anorexie mentale de longue durée. Tout type de méthodologie a été accepté.

Les articles exclus sont ceux ne traitant pas spécifiquement de l'anorexie mentale sévère et réfractaire, ou ne traitant pas du traitement psychiatrique de cette pathologie.

La définition de l'anorexie mentale sévère et réfractaire n'est pas consensuelle de même que les termes « severe and enduring ». Il a été ajouté les termes « longstanding » et « chronic » afin de ne pas méconnaître des publications sur le sujet qui utiliseraient une autre terminologie.

## RÉSULTATS

Un total de 261 articles a été répertorié, et 45 ont été inclus selon les critères d'éligibilité définis au préalable. Le diagramme de flux illustre la sélection (figure 1).

On identifie quatre axes de prise en charge.

D'abord, 9 articles traitant des thérapeutiques médicamenteuses, dont certaines sont déjà utilisées dans l'anorexie mentale non sévère et réfractaire.

Ensuite, les techniques de neuromodulations sont en plein essor et sont testées dans l'AMSR. On identifie 11 publications à inclure dans cette revue.

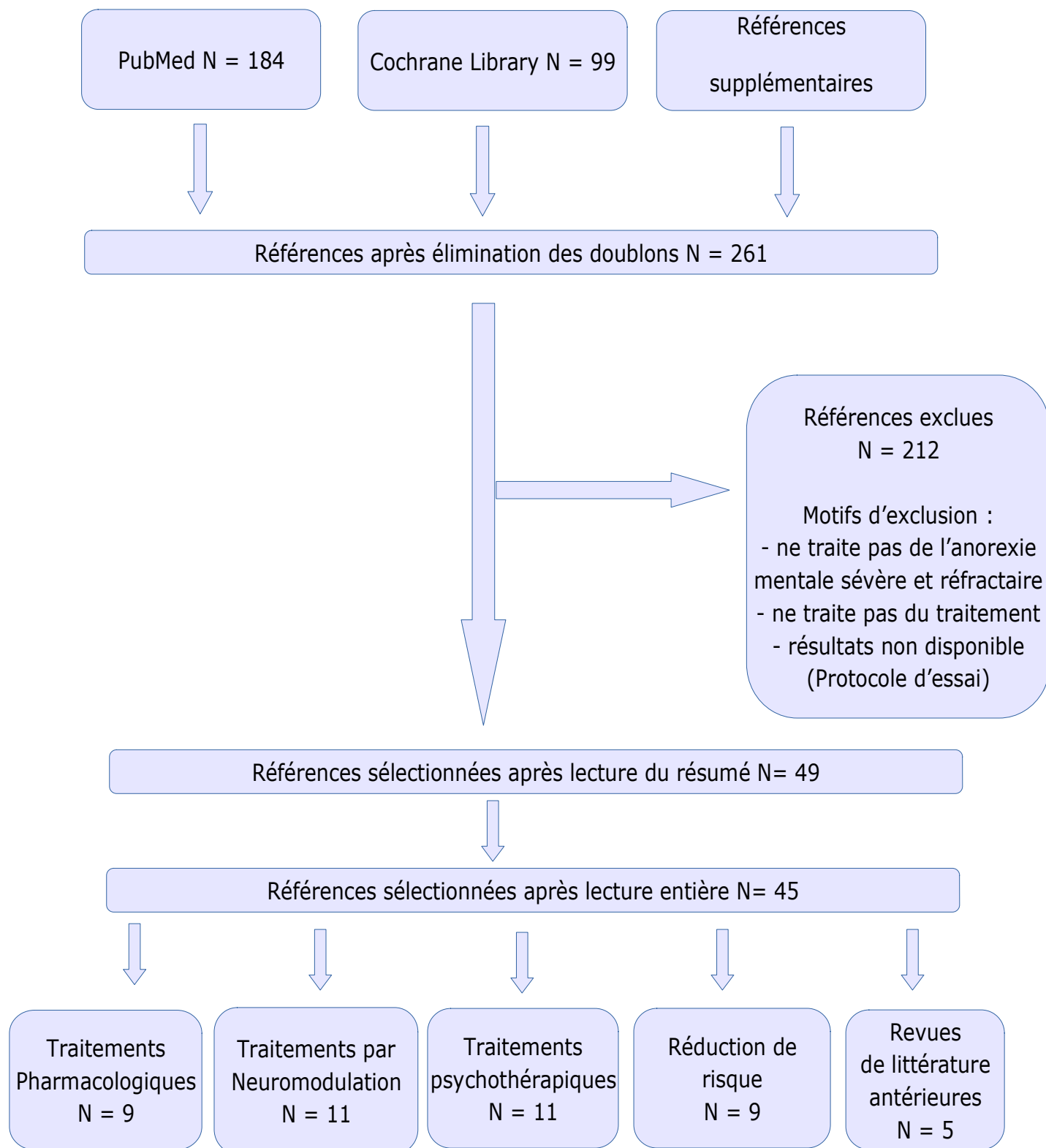
Les prises en charge pluridisciplinaires et psychothérapiques utilisées dans l'AN se voient adaptées aux formes sévères et réfractaires et font l'objet de 11 articles répertoriés ici.

Les principes de réduction de risque et les prises en charge palliatives sont également discutés dans 9 articles.

Enfin, on a identifié 5 revues de littérature antérieures traitant des troubles du comportement alimentaire sévère et réfractaire.

On choisira de parler de « patientes » et non de « patients », au vu de la très faible proportion d'hommes inclus dans les publications répertoriées.

**Figure 1 : Diagramme de Flux**





# 1 Traitements pharmacologiques

Les prises en charge médicamenteuses ont leur place, principalement dans le traitement des comorbidités mais également pour aider à la réduction de symptômes et à une prise de poids.

Une modélisation de l'anorexie mentale comme étant une addiction au jeûne est à l'origine de recherches sur l'effet de la naltrexone. Une série de cas rapporte une augmentation du poids et une réduction de l'anxiété dans 6 cas sur 8 grâce à l'utilisation de naltrexone en traitement adjuvant (10). L'utilisation d'antagonistes opioïdes permettrait de réduire l'envie de jeûner. Ces résultats ont cependant été peu répliqués.

L'olanzapine a été largement étudiée dans l'anorexie non réfractaire. Cette molécule a été utilisée dans une série de cinq cas d'anorexie mentale (11). Cette série s'intéresse à des patientes ayant une durée de maladie de 1 à 3 ans et ne rentrant donc pas complètement dans la définition d'anorexie mentale réfractaire. L'adjonction d'olanzapine à des doses allant de 5 à 12,5 milligrammes par jour est concomitante d'une amélioration des symptômes et d'une prise de poids. Cette molécule est proposée à des patients ayant des cognitions anorexiques très envahissantes, à la limite de l'idée délirante.

**Tableau I : Traitements pharmacologiques**

Article Auteurs, Année de publication Titre	Type d'étude Intervention	Population Nombre de sujet IMC moyen (fourchette) Durée de maladie moyenne (fourchette)	Critères de jugements Outils de mesure	Résultats Conclusions
<b>Luby et al. 1987</b> Treatment of chronic anorexia nervosa with opiate blockade	Série de cas Naltrexone 25 à 50mg/jour	N = 8 NR 4 à 10 ans	Poids en livres	Prise de 1,8 à 15,9kg et diminution de l'anxiété durant le période traitement chez 6 sujets. Pas d'effet bénéfique pour 2 sujets.
<b>Mehler et al. 2001</b> <b>Olanzapine in children and adolescents with chronic anorexia nervosa. A study of five cases</b>	Série de cas Olanzapine 5 à 12,5mg/jour	N = 5 11,7 à 15,6 kg/m <sup>2</sup> 2 à 15 ans	IMC	Diminution nette des cognitions anorexique d'allures pseudo-délirante, meilleure adhésion au traitement, prise de poids sous traitement.
<b>Safer et al. 2011</b> Use of Mirtazapine in an adult with refractory anorexia nervosa and comorbid depression : a case report	Étude de cas Mirtazapine 45mg/jour	N = 1 15,4 kg/m <sup>2</sup> 7 ans	IMC Thymie	Amélioration de la thymie et prise de poids suite à l'introduction de mirtazapine. Maintien des améliorations à 11 mois de traitement.
<b>Andries et al. 2014</b> Dronabidol in severe, enduring anorexia nervosa : a randomised controlled trial	Essai randomisé et contrôlé contre placebo Cross-over Double aveugle Dronabidol 2,5mg/jour durant 4 semaines	N = 24 NR 5 ans minimum	IMC EDI-2	Prise de poids moyenne, de 1kg sous dronabidol significativement plus importante que sous placebo (p<0,01). Pas de variation significative du score à l'EDI-2.

**Tableau I : Traitements pharmacologiques – suite**

<b>Article Auteurs, Année de publication Titre</b>	<b>Type d'étude Intervention</b>	<b>Population Nombre de sujet IMC moyen (fourchette) Durée de maladie moyenne (fourchette)</b>	<b>Critères de jugements Outils de mesure</b>	<b>Résultats Conclusion</b>
<b>Andries et al. 2015</b> Effect of dronabidol therapy on physical activity in anorexia nervosa : a randomised controlled trial	Essai randomisé et contrôlé contre placebo Cross-over Double aveugle Dronabidol 2,5mg/jour durant 4 semaines	N = 24 NR 5 ans minimum	Activité physique (accéléromètre) EDI-2 Leptine plasmatique Cortisol urinaire	L'intensité de l'activité physique a augmenté de 20 % sous dronabidol. Association significative entre un niveau bas de leptine plasmatique et une intensité modérée à élevée d'activité physique.
<b>Avraham et al 2017</b> <b>The impact of Δ9-THC on the psychological symptoms of anorexia nervosa : a pilot study</b>	Essai ouvert non contrôlé Δ9-THC 1mg/jour sur 7jours 2mg/jour sur 21jours	N = 10 16,1 +/-1,6 kg/m <sup>2</sup> 7 ans moy	EDI-2 EAT-26 BDI-II BSQ STAI	Amélioration du score à l'EDI-2, amélioration significative de la sous-échelle « ascétisme ». Amélioration significative de la sous échelle « soin du corps » du BSQ. Amélioration significative du score de la BDI. Pas de variation significative du poids.
<b>Graap et al 2018</b> The effect of dronabidol in a male patient with anorexia nervosa suffering from severe acute urge to be physically active	Étude de cas dronabidol 7,5mg x 2/jour	N = 1, homme 16,2 kg/m <sup>2</sup> NR	Activité physique déclarée	Réduction de l'activité physique, des cognitions anorexiques déclarées et prise de poids (IMC = 21,0gk/m <sup>2</sup> ) sous dronabidol.

**Tableau I : Traitements pharmacologiques – suite**

Article Auteurs, Année de publication Titre	Type d'étude Intervention	Population Nombre de sujet IMC moyen (fourchette) Durée de maladie moyenne (fourchette)	Critères de jugements Outils de mesure	Résultats Conclusions
<b>Israely et al. 2017</b> A double-blind, randomised cross-over trial of Tyrosine treatment on cognitive function and psychological parameters in severe hospitalised anorexia nervosa patients	Essai randomisé, contrôlé, en cross- over, double aveugle L-tyrosine 100mg/kg/jour durant trois semaines	N = 19 15,5 kg/m <sup>2</sup> moy 6,3 ans moy	Tests neuropsychologiques * EDI-2 BDI STAI MPS	Diminution significative de la durée totale du test de reconnaissance de Warrington sous tyrosine par rapport au placebo. Amélioration significative de la rapidité de réponse au test des nombres de Mark sous L- tyrosine. Pas de différence significative entre la L-tyrosine et le placebo sur les autres paramètres.
<b>Scolnick et al. 2020</b> Remission from chronic anorexia nervosa with ketogenic diet and ketamine : a case report	Étude de cas Régime cétogène ratio 2:1 à 1:1 durant 3mois Puis 4 administrations Kétamine IV à 0,75mg/k, 1mg/kg, 1,1mg/kg et 1,2mg/kg	N = 1, femme 21,5 kg/m <sup>2</sup> 15 ans	IMC Éléments déclaratifs	Disparition des symptômes cognitifs et comportementaux d'anorexie mentale au cours du traitement. Améliorations maintenues à 6 mois.

**Abréviations :** **N** = nombre de sujets, **IMC** = indice de masse corporelle, **NR** = non rapporté, **EDI-2** = Eating Disorder Inventory-2, **THC** = tétrahydrocannabinol, **moy** = durée moyenne, **EAT** = Eating Attitude Test, **BDI** = Beck Depression Inventory, **BSQ** = Body Shape Questionnaire, **STAI** = Spilberger State and Trait Anxiety Inventory, **MPS** = Multidimensinal Perfectionism Scale

\* Tests neuropsychologiques : Mark Numbers – Attention aux détails et raisonnement quantitatif, Digit-symbol Substitution Test - Perceptual Speed and Associative Learning (version modifiée du test de Wechsler), Successive Pattern Comparison – Mémoire Visuo-Spaciales, Warrington Recognition Test – Mémoire verbale, Four-Choice Serial Reaction Time – Habiletés psychomotrice

Les antipsychotiques comme l'olanzapine ont été étudiés dans l'anorexie mentale non réfractaire. De même, l'effet des antidépresseurs a été étudié dans l'anorexie mentale.

Concernant les antidépresseurs dans l'anorexie mentale sévère et réfractaire, on trouve un cas d'amélioration sous mirtazapine après 7 ans d'évolution de maladie (12). Cette patiente avait déclaré la maladie tardivement, à l'âge de quarante-sept ans. Une cyclothymie et des antécédents traumatiques sont également rapportés. Le poids sera amélioré avec un IMC passant de 18,1 à 21,2kg/m<sup>2</sup>. L'amélioration de la symptomatologie alimentaire a lieu en même temps que l'amélioration thymique. Il est donc difficile de déterminer si l'amélioration alimentaire découle du traitement pharmacologique ou de l'amélioration de la thymie.

D'autres molécules d'utilisation plus récente suscitent un intérêt dans la prise en charge de l'anorexie mentale réfractaire. Ainsi, les cannabinoïdes sont expérimentés avec une publication de cas (13), une étude ouverte (14) et une étude randomisée et contrôlée (15, 16) de publication récente.

Le système cannabinoïque serait impliqué dans la régulation de l'homéostasie énergétique, de l'alimentation et du poids. Le dronabidol est un cannabinoïde de synthèse qui a été bien toléré à de faibles doses.

L'essai clinique d'Andries et son équipe montre une augmentation significativement plus importante du poids sous dronabidol que sous placebo. Il n'y a pas de variation significative du score à l'échelle EDI-2.

Ces résultats suggèrent que le dronabidol pourrait avoir un effet intéressant dans la prise de poids mais il ne semble pas agir sur les symptômes cognitifs de l'anorexie mentale réfractaire.

Par ailleurs, l'effet du dronabidol sur l'hyperactivité a été évalué et une légère augmentation de l'hyperactivité physique durant le traitement par dronabidol par rapport au traitement par placebo est constatée.

Une autre étude, ouverte et non contrôlée, s'intéresse à l'effet du  $\Delta 9$ -THC dans l'anorexie mentale réfractaire. Dans cette étude, il n'y a pas d'effet significatif sur le poids mais une amélioration des cognitions anorexiques mesurée par les échelles EDI-2, principalement sur la sous-échelle d'ascétisme et sur l'échelle de satisfaction corporelle (« Body Shape Questionnaire »). Une amélioration thymique est mesurée sur l'échelle de dépression de Beck.

Un cas publié en 2008 s'intéresse également à l'effet du dronabidol sur l'hyperactivité et constate une diminution de l'hyperactivité et des cognitions anorexiques ainsi qu'une prise de poids. Les auteurs suggèrent l'utilisation d'une posologie plus élevée, qui pourrait expliquer la différence avec les résultats d'Andries et son équipe. Bien que prometteuses, ces données restent insuffisantes pour proposer ces traitements en dehors du cadre d'un essai clinique. Les résultats sont parfois contradictoires et les effets psychotropes éventuels encore peu connus.

La prise en charge nutritionnelle est centrale dans les troubles alimentaires. Certains micronutriments pourraient également être utilisés comme traitement adjuvant.

Un essai datant de 2017 s'intéresse à l'effet de la prise de L-tyrosine sur les fonctions cognitives (17). La dénutrition liée à la maladie entraînerait une carence en micronutriments précurseurs des neurotransmetteurs. La L-tyrosine est nécessaire à la synthèse des catécholamines. Ainsi, une supplémentation en L-tyrosine permettrait une meilleure synthèse des catécholamines et donc un meilleur fonctionnement cognitif. Cette amélioration cognitive permettrait d'améliorer l'investissement dans les soins et de démarrer une prise de poids et une diminution des symptômes d'anorexie mentale.

Les auteurs mesurent une réduction du temps total de réalisation du test de reconnaissance de Warrington, qui évalue la mémoire verbale. On mesure également une réduction de la latence de réponse au Trail Mark Test, qui évalue la flexibilité cognitive. Ces résultats seraient le témoin d'un meilleur fonctionnement cognitif. Il n'y a pas d'effet franc de la L-tyrosine sur l'humeur. Le score à l'échelle de dépression de Beck diminue significativement sous L-tyrosine. Cependant, une diminution significative est également mesurée sous placebo.

La L-tyrosine a été bien tolérée et pourrait être un traitement adjuvant. Cependant, cette seule étude semble insuffisante pour justifier de l'efficacité de ce traitement.

Enfin, un cas de rémission après un régime cétogène suivi de quatre administrations de kétamine intraveineuse est décrit (18). Le régime cétogène pourrait améliorer les déséquilibres lipidiques induits par la maladie. La kétamine pourrait avoir un intérêt dans le traitement de la dépression chez ces patients répondant mal aux antidépresseurs. De plus, son effet sur la neuroplasticité pourrait, en théorie, être bénéfique sur le trouble alimentaire.

Il est à noter que la patiente avait un indice de masse corporelle de 21,5 kg/m<sup>2</sup> au début du traitement. On ne peut actuellement pas imaginer appliquer ce traitement à nos patients du fait de l'impossibilité de généraliser ce résultat.

## 2 Traitements par mesures physiques, neuromodulation et neurochirurgie

Les mesures physiques telles que la luminothérapie, la neuromodulation et la neurochirurgie pourraient trouver une place dans la prise en charge de l'anorexie mentale réfractaire.

Concernant la luminothérapie, une série de 5 cas publiée en 2010 montre une amélioration de l'humeur et des cognitions anorexiques (mesurées par l'échelle EDI-2) après cinq sessions de luminothérapie délivrées en cinq jours (19). Les patientes étaient exposées à 30cm d'une source de lumière à 10 000Lux durant 30minutes, à 8h30 les matins. Les résultats ne sont pas significatifs, peut être en partie en raison du faible nombre de sujets inclus. Cependant la luminothérapie a été bien tolérée et pourrait être un traitement adjuvant dans une prise en charge globale.

La recherche met en évidence des variations cérébrales chez les sujets souffrant d'anorexie mentale par rapport à la population générale. Des études de neuro-imagerie mettent en évidence des altérations de la matière grise et blanche, des dysfonctionnements du réseau limbique, des aires frontales et pariétales (20). Les méthodes de neuromodulation trouveraient ainsi tout leur intérêt dans la prise en charge de l'anorexie mentale réfractaire. Des traitements non invasifs comme la stimulation magnétique transcrânienne répétée (rTMS) ou plus invasive comme la stimulation profonde (Deep Brain Stimulation, DBS) commencent à être étudiées dans cette indication.



**Tableau II : traitements par mesures physiques, neuromodulation et neurochirurgie**

Article Auteurs Année de publication Titre	Type d'étude Intervention	Population Nombre de sujet IMC moyen (intervalle) Durée de maladie moyenne (Intervalle)	Critères de jugements Outils de mesure	Résultats Conclusions
<b>Daansen et Haffman 2010</b> Reducing symptoms in women with chronic anorexia nervosa : a pilot study on the effect of bright light therapy	Série de cas Luminothérapie 10 000 Lux à 30cm de la source 5 sessions de 30minutes en 5 jours à 8h30	N = 5 NR 15,3 ans (8 à 22)	GIS SLC-90 BDI EDI-2 Journal sommeil	Amélioration sur l'ensemble des échelles utilisées mais aucun résultat significatif.
<b>McClelland et al. 2013</b> Improvements in symptoms following neuronavigated repetitive transcranial stimulation in severe and enduring anorexia nervosa : findings from two case studies	Série de cas rTMS guidée par IRM 19 et 20 séances 1000 pulse en 20 minutes 10Hz 110 % du seuil moteur cortex pré-frontal dorso latéral gauche Bobine en 8	N = 2 15,7 et 16,2 kg/m <sup>2</sup> 12 et 17 ans	IMC EDE-Q version 6 DASS-21	Amélioration des symptômes d'anorexie après traitement, maintenu à un mois. Diminution des symptômes d'anxiété et de dépression avec ré- augmentation à un mois chez une patiente. Diminution de l'IMC après le traitement et à un mois.

**Tableau II : traitements par mesures physiques, neuromodulation et neurochirurgie – suite**

Article Auteurs Année de publication Titre	Type d'étude Intervention	Population Nombre de sujet IMC moyen (intervalle) Durée de maladie moyenne (Intervalle)	Critères de jugements Outils de mesure	Résultats Conclusions
<b>Dalton et al. 2018</b> Randomised controlled feasibility trail of real versus sham repetitive transcranial magnetic stimulation in adults with severe and enduring anorexia nervosa : the TIARA study	Essai randomisé, contrôlé contre sham rTMS 20 sessions 1000 pulses en 20 minutes 10HZ 110 % du seuil moteur cortex pré-frontal dorso latéral gauche Bobine en 8	N = 34 16,0 kg/m <sup>2</sup> 14,07 ans	Inclusion, participation et attrition IMC EDE-Q version 6 Fear of Food measure Self-starvation scale Eating disorder recovery self efficacy questionnaire DASS-21 Positive and Negative Affects Schedule POMS Revised Obsessive Compulsive Inventory EuroQuol CIA	Bonne tolérance et bonne participation. Pas de différence significative sur l'IMC entre le groupe rTMS et le groupe contrôle. Amélioration significative de l'humeur et de l'anxiété à trois mois post traitement.
<b>Dalton et al. 2020</b> Repetitive transcranial magnetic stimulation treatment in severe, enduring anorexia nervosa : a longer term follow up.	Suivi à 18 mois des patientes incluses dans l'étude TIARA	N = 24 16,0 kg/m <sup>2</sup> 14,07 ans	IMC EDE-Q version 6 DASS-21 CIA	A 18 mois on mesure une amélioration de l'IMC, des symptômes d'anorexie, de la dépression et de l'anxiété plus importante dans le groupe rTMS réelle. Aucun résultat n'est statistiquement significatif.

**Tableau II : traitements par mesures physiques, neuromodulation et neurochirurgie – suite**

Article Auteurs Année de publication Titre	Type d'étude Intervention	Population Nombre de sujet IMC moyen (intervalle) Durée de maladie moyenne (Intervalle)	Critères de jugements Outils de mesure	Résultats Conclusions
<b>Dalton et al. 2020</b> The effect of repetitive transcranial magnetic stimulation on food choice related self control in patients with severe, enduring anorexia nervosa	Essai randomisé contrôlé en double aveugle 20 sessions de rTMS haute fréquence ciblant le cortex pré-frontal dorso latéral (TIARA study) Épreuve de choix d'aliments réalisé avant et au décours des 20 sessions.	N = 34 16,0 kg/m <sup>2</sup> 14,07 ans	Proportion de choix « gras » et « fort self-contrôle »	Augmentation significative des choix d'aliments jugés « bon goût » et « pas sain » à l'issue de la rTMS. Interprété comme une diminution des choix à fort self-contrôle. Résultat non maintenu trois mois après traitement. Pas d'effet de la rTMS sur le nombre de choix « aliments gras ».
<b>Dalton et al. 2021</b> A preliminary exploration of the effect of concurrent antidepressant medication on response to high-frequency repetitive transcranial magnetic stimulation (rTMS) in severe, enduring anorexia nervosa	Analyse secondaire d'un essai randomisé contrôlé en double aveugle de rTMS ciblant le cortex pré-frontal dorso latéral (TIARA Study)	N = 26 avec AD N = 16 sans AD N = 10 16,0 kg/m <sup>2</sup> 14,07 ans	IMC EDE-Q version 6 DASS-21	Réduction plus importante des symptômes d'anorexie, d'anxiété et des symptômes dépressifs dans le groupe avec traitement antidépresseur à trois mois post-traitement par rTMS. L'amélioration n'est significative que sur trois sous échelles de l'EDE-Q (restriction, préoccupation corporelle, préoccupation autours du poids).

**Tableau II : traitements par mesures physiques, neuromodulation et neurochirurgie – suite**

Article Auteurs Année de publication Titre	Type d'étude Intervention	Population Nombre de sujet IMC moyen (intervalle) Durée de maladie moyenne (Intervalle)	Critères de jugements Outils de mesure	Résultats Conclusions
<b>Dalton et al. 2021</b> A pilot study exploring the effect of rTMS on cerebral blood flow and its effects on severe enduring anorexia nervosa	Essai randomisé, contrôlé réelle vs rTMS factice (TIARA Study) et groupe témoin volontaires sains Étude en IRM fonctionnelle	N = 26 16,0 kg/m <sup>2</sup> 14,07 ans	Marquage des spins de l'eau (ASL) en IRM fonctionnelle	Pas de différence d'irrigation globale entre volontaires sains et patients AN.  Amygdale droite significativement moins irriguée chez sujets AN que chez volontaires sains. Réduction d'irrigation de l'amygdale droite plus importante après rTMS réelle que rTMS factice. Les sujets avec la réduction d'irrigation la plus importante ont un maintien d'IMC plus haut à 18 mois de suivi.  Une irrigation plus importante de l'insula avant traitement est associée à prise de poids plus importante après traitement et à trois mois de suivi.
<b>Knyahnytska et al. 2019</b> Insula H-coil deep transcranial magnetic stimulation in severe and enduring anorexia nervosa : a pilot study	dTMS Bobine H 42 sessions 18Hz 36 pulses sur 20 minutes Pré excitation: 32 images de nourriture durant 5s, espacée de 1s	N = 8 16,6 ± 0,9 kg/m <sup>2</sup> NR	Tolérance Faisabilité IMC MOCA YBC-EDS HDRS MADRS BDI BAI	Le traitement a été bien toléré. Amélioration des scores sur toutes les échelles de mesures (dépression, anxiété, TCA) mais aucun résultat significatif.  Maintien de l'amélioration à 6 mois pour les symptômes de TCA mais ré-augmentation des échelles d'anxiété et de dépression.

**Tableau II : traitements par mesures physiques, neuromodulation et neurochirurgie – suite**

Article Auteurs Année de publication Titre	Type d'étude Intervention	Population Nombre de sujet IMC moyen (intervalle) Durée de maladie moyenne (Intervalle)	Critères de jugements Outils de mesure	Résultats Conclusions
<b>Lipsman et al. 2017</b> Deep brain stimulation of the subcallosal cingulate for treatment refractory anorexia nervosa : a one year follow up of an open label trial	Essai ouvert prospectif DBS ciblant le cortex cingulaire antérieur rostro-ventral 5 à 6,5 Volt pulse de 90 microsecondes 130 Hz	N = 16 13,83 kg/m <sup>2</sup> 18 ans (9 à 29)	Faisabilité Acceptabilité IMC BDI BAI HDRS Scale Y-BOCS YBC-EDS QOLS BIS/BAS DERS Changement des circuits neuronaux (PET-scan)	7 patientes sur 16 ont subi des effets indésirables graves. A 12 mois de suivi, augmentation significative de l'IMC. Amélioration significative des symptômes de dépression et d'anxiété (HDRS, BAI) et de la régulation émotionnelle (DERS). Changement significatif du métabolisme du glucose dans les régions impliquées dans l'AN.
<b>Villalba Martinez et al. 2020</b> A Randomised Trial of Deep Brain Stimulation to the Subcallosal Cingulate and Nucleus Accumbens in Patients with Treatment Refractory, Chronic and Severe Anorexia Nervosa : Initial Results at 6 Month of Follow-up	Étude randomisée contrôlée, en cross-over, double aveugle DBS Cortex cingulaire antérieur rostro-ventral ou Noyau Accumbens Stimulation à 130Hz, amplitude de 90 microsecondes	N = 8 10,94 à 16,22 kg/m <sup>2</sup> 25,25 ans (16 à 41)	IMC MINI HDRS HAM-A Y-BOCS YBC-EDS MAIA Gardner Assessment of Body Image Baratt Impulsiveness Scale Short Form Health Survey IRM cérébrale	Pas de différence significative de l'IMC avant et après traitement. Différence significative entre l'IMC moyen pré traitement et post traitement. Amélioration significative du score de santé globale (SF-36) Effets indésirables cutanés chez trois patientes.

**Tableau II : traitements par mesures physiques, neuromodulation et neurochirurgie – suite**

Article Auteurs Année de publication Titre	Type d'étude Intervention	Population Nombre de sujet IMC moyen (intervalle) Durée de maladie moyenne (Intervalle)	Critères de jugements Outils de mesure	Résultats Conclusions
<b>Guerrero Alzola et al. 2019</b> Stereotaxic surgery on a female patient with severe chronic anorexia nervosa : 10 year follow up	Étude d'un cas Cingulotomie antérieure bilatérale par radiofréquence	N = 1 12,8 kg/m <sup>2</sup> 31 ans	IMC BSQ EDI-2 TONI-2 BDI-II HAD-A HAD-D Y-BOCS SF-36	Augmentation lente et progressive de l'IMC pour atteindre 15,9kg/m <sup>2</sup> à 10 ans. Amélioration des symptômes de dépression, d'anxiété et de comportements anorexiques à 5 ans.

**Abréviations :** **NR** = non renseigné, **GSI** = Global Index of Distress, **SCL-90** = Symptom Check List 90 Items, **rTMS** = Stimulation magnétique transcrânienne répétée, **EDE-Q** = Eating Disorder Evaluation Questionnaire, **DASS-21** = Depression Anxiety Stress Scale à 21 items, **POMS** = Profile of Mood States , **MOCA** = Montreal Cognitive Assessment Scale, **YBC-EDS** = Yale-Brown-Cornell Eating Disorders Scale, **BDI** = Beck Depression Inventory, **MADRS** = Montgomery-Asberg depression Rating Scale, **BAI** = Beck Anxiety Inventory, **CIA** = Clinical Impairment Assessment, **BSQ** = Body Shape Questionnaire, **EDI** = Eating Disorder Inventory, **TONI** = test of non verbal intelligence, **HAD-A** = Hospital Anxiety and Depression Scale (A anxiety, D depression), **SF-36** = Short Form health survey à 36 items, **QOLS** = quality of life scale, **BIS/BAS** = Behavioural Inhibition System/ Behavioural Activation System, **DERS** = Difficulties in Emotion regulation Scale, **MINI** = Mini-International Neuropsychiatric Interview, **HDRS** = Hamilton Depression Rating Scale, **HAM-A** = Hamilton Anxiety Rating Scale, **Y-BOCS** = Yale-Brown Obsessive Compulsive Scale, **MAIA** = Multidimensional Assessment of Interoceptive Awareness, **IRM** = imagerie par résonance magnétique, **EuroQuol** = Quality of Life Questionnaire, **dtMS** = deep transcranial magnetic stimulation, **TCA** = trouble du comportement alimentaire

Une série de deux cas publiés en 2013 observe l'effet de la rTMS sur les symptômes d'anorexie mentale réfractaire (21). Les patientes bénéficient de 19 et 20 séances de rTMS haute fréquence ciblant le cortex préfrontal dorsolatéral gauche. Dans les deux cas, une amélioration de l'humeur et des symptômes d'anorexie est observée, sans amélioration du poids. Il est à noter qu'une des patientes était supplémentée par sonde naso-gastrique durant le traitement par rTMS et que la diminution peut être liée à l'ablation de la sonde. Le traitement est bien toléré par les deux patientes.

L'intérêt de la rTMS dans le traitement de l'anorexie mentale est exploré en 2018 par une étude de faisabilité : l'étude TIARA (22). On compare l'effet de 20 sessions de rTMS haute fréquence ciblant le cortex préfrontal dorsolatéral gauche à de la rTMS factice (sham rTMS).

Cet essai adresse en premier lieu la tolérance de la rTMS. Elle conclut à une bonne tolérance et un bon taux de participation des patientes. Elle mesure par ailleurs une amélioration modérée de l'indice de masse corporelle et des symptômes d'anorexie mentale, mesurée par l'échelle « Eating Disorder Evaluation Questionnaire » (EDE-Q). L'amélioration est plus importante dans le bras de « rTMS réelle » que dans le bras de rTMS factice. Ces résultats ne sont malheureusement pas significatifs, probablement, là encore, en raison du faible nombre de patients inclus (17 dans chaque groupe). Cet essai a donné lieu à plusieurs publications et analyses secondaires.

Le suivi des patientes 18 mois après l'inclusion (23) montre une faible amélioration de l'IMC et des symptômes d'anorexie mentale, avec une amélioration plus importante dans le groupe « rTMS réelle ». Une amélioration significative des scores d'anxiété et de dépression est mesurée dans le bras « rTMS réelle ».

Une épreuve de choix d'aliments a été réalisée avant et après le traitement par rTMS ou rTMS factice (24). Elle montre une augmentation des choix d'aliments considérés comme « appétitif mais non sains », ce qui est interprété comme une diminution du self-contrôle dans les choix alimentaires. Après le traitement par rTMS, les choix considérés comme reflétant un self contrôle excessif (choix d'aliments jugés non appétitifs mais sains) sont significativement diminués par rapport au groupe « rTMS factice ». Cette différence n'est pas maintenue à 4 mois de suivi.

Une analyse secondaire basée sur l'étude TIARA s'intéresse à l'effet de la prise concomitante d'antidépresseurs (25). Les patientes du groupe bénéficiant simultanément d'un traitement antidépresseur ont une amélioration plus importante des scores d'anxiété et de dépression à l'issue du traitement par rTMS. Cette amélioration est maintenue trois mois après la rTMS avec également une amélioration des scores à la EDE-Q. Les seules améliorations statistiquement significatives sont celle des symptômes alimentaires, plus précisément des sous échelles « restriction », « préoccupations corporelles » et « préoccupations pondérales » de la EDE-Q.

Le flux sanguin cérébral a été mesuré par IRM fonctionnelle chez les patientes incluses dans l'étude TIARA (26). Cette étude s'intéresse aux différences de flux sanguin cérébral entre les sujets sains et les sujets atteints d'anorexie, ainsi qu'à l'effet de la rTMS sur ce flux sanguin.



Il n'est pas mesuré de différence de flux sanguin dans sa globalité. Cependant si on s'intéresse uniquement à l'amygdale, on mesure une irrigation significativement inférieure chez les sujets souffrants d'anorexie par rapport à des volontaires sains. On mesure chez les patients traités par « rTMS réelle » une diminution de l'irrigation de l'amygdale droite comparativement à ceux du bras « rTMS factice ». Par ailleurs, les patientes ayant une irrigation plus importante de l'insula avant le protocole sont celles qui ont eu les prises de poids les plus importantes à un et quatre mois de suivi. Ainsi, l'insula pourrait être une cible intéressante en neuromodulation.

Une série de cas publiée en 2019 utilise une bobine en H, permettant des stimulations plus profondes, et cible l'insula (27).

Le traitement a été bien toléré. L'évolution à un mois montre une amélioration dans tous les domaines mesurés (anxiété, dépression, symptômes d'anorexie).

A 6 mois, les symptômes d'anorexie restent diminués mais on observe une ré-augmentation des symptômes anxieux et dépressifs. Ces résultats ne sont pas significatifs du fait du faible nombre de patients inclus (8 au total). La tolérance étant le critère de jugement principal il n'a pas été prévu de séances d'entretien pour maintenir l'amélioration thymique.

La rTMS semble prometteuse malgré le manque d'étude avec des effectifs plus importants. Cette technique présente l'avantage d'être non invasive et réversible.

La stimulation profonde est plus invasive, avec l'implantation chirurgicale d'électrodes intracérébrale et d'un générateur de pulse.

Une étude ouverte publiée en 2017 porte sur la stimulation profonde chez 16 patientes atteintes d'anorexie mentale de longue durée (28).

La tolérance a été relative, 7 patientes sur les 16 ont souffert d'effets indésirables graves, ayant nécessité une nouvelle hospitalisation. La majorité des effets indésirables seraient liés au trouble alimentaire plus qu'à l'intervention (pancréatite, hypokaliémie, allongement du QT, syndrome de renutrition inapproprié). Une patiente a souffert d'une infection du site opératoire, nécessitant l'ablation puis l'implantation d'un nouveau stimulateur.

Après 12 mois de stimulation on note une amélioration significative de l'IMC, des symptômes de dépression et d'anxiété ainsi qu'une meilleure régulation émotionnelle. Dr Lipsman et son équipe s'intéressent également à l'impact de la stimulation profonde sur le métabolisme du glucose dans des régions cérébrales impliquées dans l'anorexie mentale. A 12 mois du suivi, on observe une diminution du métabolisme du glucose dans certaines régions comme le cortex frontal et le cortex cingulaire, et une augmentation dans les régions corticales postérieures. Ces résultats viennent conforter l'implication de ces régions cérébrales dans la psychopathologie de l'anorexie mentale réfractaire.

Une autre étude randomisée et contrôlée menée en Espagne rapporte des résultats intéressants (29).

Huit patientes souffrant d'anorexie mentale de longue durée, ayant résisté à plusieurs lignes de traitements sont traitées par stimulation profonde. Les cibles sont soit le cortex cingulaire antérieur rostro-ventral en cas de comorbidité dépressive, soit le noyau accumbens en cas de comorbidité anxieuse.

Il n'y a pas de différence significative entre l'IMC juste avant le traitement et l'IMC à 6 mois de suivi. Cependant, certaines patientes ayant un IMC trop bas pour supporter la chirurgie ont d'abord été prises en charge en hospitalisation pour une prise de poids.

Les auteurs ont donc évalué l'IMC moyen dans l'année précédant le traitement pour ces patientes. Pour les patientes ayant un IMC suffisamment haut, l'IMC moyen sur les trois mois avant la chirurgie est pris en compte. Ainsi, il est mesuré une différence significative entre l'IMC moyen avant la chirurgie et l'IMC à 6 mois post-chirurgie. On passe d'un IMC moyen de 12,67 (10,94 à 16,22) à 13,98kg/m<sup>2</sup> en moyenne à 6 mois de suivi.

Globalement des améliorations sont observées chez les patientes mais sans résultats significatifs. Le score de la Short-Form Health Survey, indicateur de la qualité de vie est lui par contre significativement amélioré.

Le traitement a été globalement bien toléré mais trois patientes ont développé des effets indésirables cutanés (nécrose en regard de l'électrode, déhiscence au site d'incision et infection du site d'incision) nécessitant une reprise chirurgicale.

La stimulation profonde semble donner des résultats intéressants avec une certaine efficacité sur le poids et les symptômes d'anorexie, cependant c'est une technique plus invasive avec des effets secondaires plus importants que la rTMS. Elle reste néanmoins un traitement réversible sur le plan de la stimulation.

Il existe des prises en charge neurochirurgicales, avec des techniques qui ont cette fois des effets irréversibles.

Le cas d'une patiente atteinte d'anorexie mentale sévère et traitée par cingulotomie antérieure bilatérale stéréotaxique est publié en 2019 (30). Cette patiente souffrait d'anorexie mentale depuis 31 ans, avait bénéficié de quatre prises en charge multidisciplinaires auparavant et souffrait de comorbidités anxieuse et dépressive. L'évolution sur 10 ans après l'intervention montre une amélioration lente de l'indice de masse corporelle.

Le nombre d'hospitalisation pour hypokaliémie a diminué et aucune trois ans après la chirurgie. Après 10 ans de suivi post chirurgical, son état nutritionnel et thymique est stabilisé.

Les techniques physiques de neuromodulation et de neurochirurgie sont encore émergentes et nous manquons de données pour trancher sur leur place dans la prise en charge de l'anorexie mentale réfractaire.

Nous allons dans la prochaine partie nous intéresser aux traitements psychothérapeutiques, qui sont utilisés depuis bien longtemps dans la prise en charge de l'anorexie mentale tous stades confondu.

### 3. Traitements psychothérapeutiques

Les traitements psychothérapeutiques sont utilisés de longue date dans la prise en charge de l'anorexie. Ces prises en charges sont mises en place en ambulatoire, en hospitalisation partielle ou complète.

Une « Mini Revue » publiée en 2020 recense les principaux programmes proposés dans l'anorexie mentale réfractaire (31). Tous ces programmes ont montré une efficacité dans la prise en charge des troubles alimentaires de longue durée. Cependant, rares sont les programmes qui ont été évalués dans des essais contrôlés. Les programmes et abords psychothérapeutiques identifiés dans cette revue sont les suivant :

- Le « Specialist Supportive Clinical Management » (SSCM) soit Thérapie de soutien et d'encadrement clinique. Ce type de thérapie est une association de thérapie de soutien et d'un accompagnement plus cadrant vers la normalisation du comportement alimentaire et du poids (Jordan et al. 2020).
- le « Comunity Outreach Partnership Program » (COPP) soit le Programme de partenariat orienté vers l'environnement. Il s'agit d'un programme ambulatoire développé dans l'idée de promouvoir en premier lieu la qualité de vie. Ce programme est basé sur un modèle de réduction de risque, et vise un partenariat entre soignants et soignés. Il comporte l'apprentissage de techniques de résolution de problèmes. Cette thérapie a pour but l'amélioration des compétences sociales des patientes afin de leur permettre de s'appuyer sur les ressources existant dans leur environnement social.
- La « Cognitive behavioral therapy for anorexia nervosa » (CBT-AN) soit la Thérapie cognitive et comportementale appliquée à l'anorexie mentale. Il s'agit d'une thérapie

basée sur la compréhension des émotions et cognitions liées aux comportements, ainsi qu'à leurs conséquences. On s'appuie sur les compétences des patientes afin de modifier les comportements anorexiques, travailler sur les cognitions et mieux appréhender les émotions.

- La « Cognitive behavioral therapy for anorexia nervosa Enhanced » (CBT-E) soit la thérapie cognitive et comportementale augmentée et adaptée à l'anorexie réfractaire. Ce programme de TCC comporte des modules supplémentaires plus orientés sur la qualité de vie et la définition d'objectifs collaboratifs afin de mieux adresser les besoins des patientes ayant un trouble de longue durée.

- le « Maudsley Model for Anorexia Nervosa Treatment for Adults » (MANTRA) soit le Modèle de Maudsley du traitement de l'anorexie mentale de l'adulte. Ce programme se base sur un style motivationnel pour proposer un soin personnalisé. Il prend en compte les facteurs de maintien cognitifs et interpersonnels du trouble. Un des modules qui se centre sur l'identité « non anorexique » a été développé spécifiquement pour les troubles de longue durée.

- La Thérapie d'exposition avec prévention de la réponse. Cette thérapie consiste en l'exposition aux sources d'anxiété dans l'anorexie mentale comme par exemple certains aliments ou l'augmentation du poids. On travaille à prévenir les rituels habituels jusqu'à habitude aux stimuli anxiogènes sans avoir besoin de mettre en place un rituel pour apaiser l'anxiété.

- Le programme « Regulating Emotions and Changing Habits » (ReaCH) soit la Régulation des émotions et le changement des habitudes. C'est une thérapie comportementale manualisée dérivée des thérapies d'extinction des habitudes

utilisées dans le syndrome de La Tourette. Elle comporte quatre modules : le repérage des facteurs déclenchant du comportement problématique, le développement de nouvelles habitudes, la diminution des habitudes délétères et la régulation émotionnelle.

- L'Entretien Motivationnel : Il s'agit d'entretiens qui visent à accompagner le patient avec son ambivalence et faire émerger un désir de changement.

Les adaptations de la thérapie cognitive et comportementale à l'anorexie mentale réfractaire sont décrites par Bryony Bamford et Victoria Mountford dans un article publié en 2012 (32).

Le traitement des troubles alimentaires est en général adapté au stade motivationnel des patientes. Or ces patientes sont souvent peu motivées, avec un vécu très égosyntonique de la maladie.

Les points essentiels sont un travail sur l'alliance thérapeutique. Il semble important d'y accorder le temps nécessaire. Les objectifs thérapeutiques se centrent plus sur la qualité de vie que sur le poids et les comportements anorexiques (tels que l'hyperactivité, la restriction, les vomissements). Le thérapeute se doit cependant de fixer des limites pour pouvoir accompagner les patientes sans risque immédiat pour leur santé.

L'hypothèse de travail va se centrer sur l'impossibilité de vivre sans la maladie. Il conviendra d'identifier les raisons des échecs des traitements antérieurs et les facteurs de maintien de la maladie.

Enfin on travaillera sur l'impact de l'anorexie mentale sur les valeurs et les attentes existentielles.

**Tableau III : traitements psychothérapeutiques**

Article Auteurs, Année de publication Titre	Type d'étude Intervention	Population Nombre de sujet IMC moyen (fourchette) Durée de maladie moyenne (fourchette)	Critères de jugements Outils de mesure	Résultats Conclusions
<b>Zhu et al. 2020</b> Psychological treatment for people with severe enduring anorexia nervosa : a mini review	Revue narrative de la littérature			Thérapies identifiés : SSCM, COPP, CBT-AN, CBT-E, MANTRA, Exposition avec prévention de la réponse, Régulation des émotions et changement des habitudes, Entretiens motivationnels
<b>Bamford and Mountford 2012</b> Cognitive behavioral therapy for individuals with longstanding anorexia nervosa : Adaptations, Clinician survival and system issues	Avis d'expert Adaptation de la TCC-TCA aux troubles réfractaires			Adapter la prise en charge au stade motivationnel. Si faible motivation, centrer les objectifs sur la qualité de vie plutôt que sur la prise de poids. Prendre le temps nécessaire pour former une alliance thérapeutique. Centrer l'hypothèse de travail sur l'impossibilité de vivre sans la maladie.
<b>Touyz et al. 2013</b> Treating severe and enduring anorexia nervosa : a randomised controlled trial	Essai contrôlé randomisé 30 consultations individuelles de 30 à 50 minutes sur 8 mois TCC-AN ou SSCM modifié pour l'AN sévère et réfractaire	N = 63 16,2 kg/m <sup>2</sup> durée > 7 ans	IMC EDE ANSOCQ EDQoL SF 12 BDI WSAS	Amélioration significative dans les deux groupes à la fin du traitement. A 6 mois, meilleur ajustement social dans le groupe TCC. A 12 mois, meilleure motivation au changement et réduction plus importante des symptômes d'anorexie (EDE) dans le groupe TCC.



**Tableau III : traitements psychothérapeutiques – suite**

Article Auteurs, Année de publication Titre	Type d'étude Intervention	Population Nombre de sujet IMC moyen (fourchette) Durée de maladie moyenne (fourchette)	Critères de jugements Outils de mesure	Résultats Conclusions
<b>Abd Elbaky et al. 2014</b> Pre-treatment predictors of attrition in a randomised controlled trial of psychological therapy for severe and enduring anorexia nervosa	Essai contrôlé randomisé 30 consultations individuelles de 30 à 50 minutes sur 8 mois TCC-AN ou SSCM modifié pour l'AN sévère et réfractaire	N = 63 16,2 kg/m <sup>2</sup> durée > 7 ans	EDE ANSOCQ EDQoL SF 12 BDI WSAS	Association statistiquement significative entre les patients ayant une AN avec boulimies et vomissement et attrition. Association statistiquement significative entre les patients ayant une qualité de vie moindre et attrition. Pas d'association entre l'attrition et le stade motivationnel.
<b>Rø et al. 2004</b> Short term follow up of adults with longstanding anorexia nervosa or non- specified eating disorder after inpatient treatment	Étude prospective ouverte Programme intra- hospitalier pour AN 23 semaines Programme TCC et thérapie interpersonnelles.	N = 24 16,9 kg/m <sup>2</sup> 11 ans	EDE EDI SCL-90-R	Corrélation statistiquement significative entre le temps et l'augmentation du poids. Amélioration significative de l'EDE en fonction du temps. Amélioration significative de l'EDI entre début et fin du traitement.
<b>Calugi et al. 2016</b> Intensive enhanced cognitive behavioral therapy for severe and enduring anorexia nervosa : A longitudinal outcome study	Étude longitudinale Programme intra- hospitalier TCC- « Enhanced »	N = 66  SE = 32 12,3 ans 15,2 kg/m <sup>2</sup>  NSE = 34 3,3 ans 14,3 kg/m <sup>2</sup>	IMC EDE BSI	Amélioration significative de l'IMC, du score de l'EDE et du score BSI à 6 et 12 mois de suivi post traitement dans les deux groupes. Pas de différence significative entre les deux groupes.

**Tableau III : traitements psychothérapeutiques - suite**

Article Auteurs, Année de publication Titre	Type d'étude Intervention	Population Nombre de sujet IMC moyen (fourchette) Durée de maladie moyenne (fourchette)	Critères de jugements Outils de mesure	Résultats Conclusions
<b>Long et al. 2012</b> Treatment of chronic anorexia nervosa: A four year follow up of adult patients treated in an acute Inpatient setting	Étude longitudinale prospective ouverte  Prise en charge intra- hospitalière multidisciplinaire.	N = 34 14,06 kg/m <sup>2</sup> 13 ans (4 à 34)	MRAS EDI BSQ Overcoming anorexia nervosa questionnaire, Anorectic behavior observation scale, BSI Culture free self esteem inventory, Health and daily living form.	Après traitement, amélioration significative du score MRAS et de 7 sous échelles de l'EDI.  Maintien de l'amélioration du MRAS à 4 ans.
<b>Strand et al. 2020</b> Self-admission to inpatient treatment in anorexia nervosa	Étude longitudinale prospective, contrôlée Auto-admission en hospitalisations pour 3 à 7 jours durant 12 mois	N = 29 groupe contrôle N = 113	Nombres d'admissions Jours d'hospitalisation IMC EDE-Q CIA GAF	Réduction significative du nombre de jours d'hospitalisation durant l'essai par rapport à l'année précédente.  Augmentation significative du nombre d'admissions.  Pas de différence significative sur l'IMC ni les autres scores.

**Tableau III : traitements psychothérapeutiques - suite**

Article Auteurs, Année de publication Titre	Type d'étude Intervention	Population Nombre de sujet IMC moyen (fourchette) Durée de maladie moyenne (fourchette)	Critères de jugements Outils de mesure	Résultats Conclusions
<b>Golan 2013</b> The journey from opposition to recovery from eating disorders : multidisciplinary model integrating narrative counseling and motivational interviewing in traditional approaches	Étude longitudinale Prise en charge pluri disciplinaire TCC, thérapie familiale, psychodynamie, thérapie narrative, entretien motivationnel.	N = 258 16,5 kg/m <sup>2</sup> 5,7 ans	Average outcome score (poids non inférieur à 15 % du poids de forme menstruation régulière durant 12 mois pas de vomissements, laxatifs, diurétiques comportement alimentaire normal insertion professionnelle ou scolaire)	Fin du traitement: 69 % d'AMSR en rémission totale ou partielle. A 4 ans de suivi post traitement, 68 % restent en rémission totale ou partielle.
<b>George et al. 2004</b> Motivational Enhancement and Schema focused cognitive behaviour therapy in the treatment of chronic eating disorders	Étude prospective, ouverte, non contrôlée. HDJ, 2j/sem techniques motivationnelles et thérapie des schémas adaptés pour AN chronique.	N = 8 16,53 kg/m <sup>2</sup> (13,8 à 19,2) 18 ans (7 à 42)	ANSOCQ ESLS EAT GHQ-28 YSQ IMC Boulimies Vomissements Laxatifs Hyperactivité	A la fin du traitement, amélioration significative de la motivation au changement mesurée par ANSOCQ. Pas de changement des schémas cognitifs mesuré sur YSQ.

**Tableau III : traitements psychothérapeutiques - suite**

Article Auteurs, Année de publication Titre	Type d'étude Intervention	Population Nombre de sujet IMC moyen (fourchette) Durée de maladie moyenne (fourchette)	Critères de jugements Outils de mesure	Résultats Conclusions
<b>Levinson et al. 2014</b> Addressing the fear of Fat : extending imaginal exposure therapy for anxiety disorders to anorexia nervosa	Étude d'un cas Thérapie d'exposition en imagination à l'idée d'être obèse lors d'une hospitalisation partielle.	N = 1 16,75 kg/m <sup>2</sup> environ 16 ans	EDE-Q CIA Poids SUDS	Amélioration significative du score de l'EDE entre le début du traitement et un mois après la fin. Augmentation de l'IMC à 18,47 à un mois de suivi post traitement.
<b>Little et Codd 2020</b> Radically open dialectical behavior therapy in the treatment of perfectionism : a case study	Étude d'un cas Thérapie comportementale dialectique radicalement ouverte	N = 1, homme, 40 ans NR 30 ans	Social safeness and pleasure scale Almost perfect scale-revisited	Amélioration des scores sur les deux échelles utilisées. Anorexie mentale en rémission déclaré par les auteurs.

**Abréviations :** **NR** = non rapporté, **SE** = severe and enduring, **NSE** = Non severe and enduring, **TCC-TCA** = Thérapie cognitive et comportementale des troubles du comportement alimentaire, **MRAS** = Morgan Russel assesment scale, **BSQ** = Body Shape Questionnaire, **EDE** = eating disorder examination, **ANSOCQ** = anorexia nervosa state of change questionnaire, **EDQoL** = eating disorder quality of life questionnaire, **SF 12** = Short Form Heath Status questionnaire, **BDI** = Beck Depression Inventory, **WSAS** = Weissman Social Adjustment Scale, **BSI** = Brief Symptom inventory, **CIA** = Clinical Impairment Assessment, **GAF** = Global Assessment of Functioning, **ESLS** = Extended Satisfaction with Life Scale, **EAT** = Eating Attitude test, **GHQ-28** = General Health Questionnaire, **YSQ** = Young Schema Questionnaire, **SUDS** = Subjective Units of Distres Scale (durant l'exposition), **SSCM** = Specialist supportive clinical management, **COPP** = Comunity Outreach Partnership program, **CBT-AN** = cognitive behavior therapy in anorexia nervosa, **CBT-E** = Cognitive behavior therapy Enhanced, **MANTRA** = Maudsley model for anorexia nervosa treatment for adults

La « CBT-AN » modifiée pour l'anorexie mentale sévère et réfractaire est comparée à la « SSCM » dans une étude randomisée (33).

Elle conclut à une amélioration significative de la symptomatologie dans les deux groupes, sur tous les critères de jugements mesurés (qualité de vie, score de dépression, compétences sociales, IMC et symptômes comportementaux et cognitifs d'anorexie mentale). On observe à 6 mois un meilleur ajustement social dans le groupe CBT-AN et à 12 mois une réduction plus importante du score global de symptômes alimentaires et une plus importante motivation au changement.

On constate que les deux traitements ont permis une amélioration significative de l'état psychique des patientes. Ces résultats sont encourageants, plusieurs prises en charges sont possibles et une amélioration est à attendre pour ces patientes qui peuvent avoir parfois perdu espoir.

Une analyse secondaire de cet essai se penche sur les facteurs associés à l'attrition, c'est à dire à l'interruption prématurée de la prise en charge par les patientes (34).

Les patientes qui n'ont pas terminé l'étude avaient majoritairement une anorexie avec crises de boulimie et vomissements et une qualité de vie mesurée moins bonne.

L'association entre le sous type boulimie-vomissement et une moindre qualité de vie et une attrition plus importante est statistiquement significative.

Il est surprenant de constater que le stade motivationnel n'est pas associé à l'attrition dans cette étude. Le nombre relativement faible de sujets (soixante-trois) pourrait expliquer une différence qui n'aurait pas été mise en évidence.

Les prise en charges psychothérapeutiques peuvent être mises en place dans différents cadres : en hospitalisation complète, en hospitalisation partielle ou encore en ambulatoire.

Trois études longitudinales prospectives incluses dans cette revue portent sur l'efficacité de programmes intra-hospitalier ( 35, 36, 37).

La première évalue un programme basé sur la thérapie cognitive et comportementale et les thérapies interpersonnelles (35).

Le soin comporte quatre temps de repas par jour et un groupe d'échange thérapeutique par jour. Environ deux groupes par semaine se centrent sur les cognitions et comportements durant le repas. Les autres temps de groupes permettent un travail sur les relations interpersonnelles. Par ailleurs, les patientes bénéficient de deux consultations individuelles par semaine en plus d'une consultation infirmière, de temps de psychoéducation, et d'un temps hebdomadaire d'art thérapie. On prévoit deux temps d'activité physique par semaine, avec un accompagnement individuel à la gestion de l'hyperactivité.

Une amélioration significative est mesurée sur les échelles « Eating Disorder Evaluation » (EDE) et « Eating Disorder Inventory » (EDI) à l'issue de l'hospitalisation et se maintient à un an de suivi.

Une autre étude évalue un programme de CBT-E et compare un groupe de patientes sévère et réfractaire à un groupe non sévère et réfractaire (37). L'étude porte sur soixante-six sujets, dont trente-deux patientes dans le groupe sévère et résistant. Les résultats montrent une amélioration significative de l'IMC, une réduction des symptômes cognitifs et comportementaux d'anorexie (mesuré par l'échelle EDE) dans les deux groupes.

Il est intéressant de noter qu'il n'y a pas de différence significative mesurée entre les deux groupes à 6 et 12 mois après le traitement, ni sur l'IMC, ni sur l'EDE. La trajectoire des deux groupes a été différente, avec une évolution plus linéaire et graduelle dans le groupe non sévère et résistant contrairement au groupe sévère et résistant qui montre une trajectoire plus variée, avec un changement plus rapide et important en début de prise en charge, puis plus progressif par la suite.

Les auteurs interrogent la pertinence de cette stadification au regard de ces résultats.

Enfin, Long et son équipe étudient l'effet à long terme d'une prise en charge pluridisciplinaire en hospitalisation (36). Cette étude s'intéresse à des patientes souffrant d'anorexie mentale réfractaire, dont la durée moyenne d'évolution est de 13 ans. Le programme comporte de la psychothérapie de soutien, des temps de conseil nutritionnel, de la psychoéducation, des groupes de soutien aux parents, des programmes de TCC individuel et de groupes, un programme d'affirmation de soi, des thérapies à médiation corporelles, des techniques de résolution de problème, et de l'aide à la gestion de l'hyperactivité. Les objectifs thérapeutiques sont fixés par consensus entre les patientes et leurs thérapeutes.

L'échelle « Morgan Russel Assessment Scale (MRAS) » mesure les symptômes cognitifs et comportementaux d'anorexie mentale. Les scores sont significativement améliorés à l'issue de la prise en charge hospitalière et cette amélioration se maintient à 4 ans de suivi. L'indice de masse corporelle moyen est également dans les normes de santé à l'issue de l'hospitalisation et 4 ans plus tard.

Il est à noter que durant ces 4 ans, les patientes ont pu bénéficier d'autres types de prises en charge et que ces résultats ne sont pas nécessairement dus à la prise en charge décrite ici.

On retiendra tout de même qu'une amélioration est possible malgré une longue durée de maladie et l'échec de plusieurs traitements antérieurs.

Pour poursuivre sur les hospitalisations complètes, une équipe suédoise teste un modèle d'auto-admission pour des patientes atteintes d'anorexie mentale de longue durée (38).

Sur une période 12 mois, les patientes ont la possibilité d'être hospitalisées à leur demande pour une durée de 3 à 7 jours. Le but est de renforcer l'autonomie, d'encourager la recherche d'aide précoce, de limiter la durée d'hospitalisation et de limiter les soins sous contrainte. Durant l'année du dispositif, le nombre de jours d'hospitalisation a significativement baissé par rapport à l'année précédente. Il n'y a pas eu de modification du nombre de jours d'hospitalisation dans le groupe contrôle. Ce dispositif n'a cependant pas eu d'effet sur le poids ni les symptômes cognitifs et comportementaux de la maladie.

Des programmes en hospitalisation partielle, où hospitalisation de jour sont également décrits (39, 40).

Une prise en charge motivationnelle associée à la thérapie des schémas est proposée dans un programme de 6 mois en hospitalisation de jour (39). Les patientes sont reçues deux jours par semaine durant 5 heures. La journée se compose de deux temps de groupe d'une heure, d'un temps de groupe de 90 minutes et d'un repas. L'hypothèse de travail est que des schémas précoces inadaptés seraient un frein au changement. Après 6 mois de prise en charge la motivation des patientes, mesurée à l'échelle « Anorexia nervosa state of change questionnaire » (ANSOCQ), est significativement augmentée. Par contre, il n'y a pas d'évolution des schémas cognitifs mesurée par l'échelle « Young Schema Scale » (YSQ).



Un article Israélien décrit une prise en charge pluridisciplinaire principalement ambulatoire (40). L'auteur présente surtout les grandes étapes d'évolution du trouble et de sa prise en charge.

Elle propose de compléter les prises en charge les plus répandues (TCC, systémique et psychodynamique) avec des éléments de thérapie narrative et d'entretien motivationnel. Le principe de l'externalisation est emprunté à la thérapie narrative et peut se résumer en une expression : « le problème est le problème, la personne n'est pas le problème ». Les reflets, questions ouvertes, résumés et reformulations sont empruntés à l'entretien motivationnel.

Le « voyage de l'opposition à la rémission » peut se décliner en 5 étapes.

La première étape permet le passage des patientes d'une reconnaissance partielle du trouble à une reconnaissance complète de la maladie. Durant cette phase, un travail d'externalisation et de motivation au changement se poursuit. Ensuite, une fois le trouble reconnu les patientes vont progressivement se placer en opposition à la maladie. Cette étape est accompagnée par des techniques de TCC pour favoriser des comportements non dictés par la maladie, ainsi que de thérapie familiale.

Durant la troisième étape, on travaille le sentiment d'efficacité personnelle et l'autonomie, afin de sortir du statut de « malade ». La quatrième étape permet de consolider l'autonomie afin de rendre le patient plus acteur de sa propre vie. Enfin, la dernière étape comporte la rémission et la prévention de rechute.

Ce programme a été évalué par une étude longitudinale incluant 258 patientes atteintes d'AMSR. La durée de prise en charge allait de 15 mois à 4 ans. A la fin de la prise en charge, 69 % des patientes étaient en rémission totale ou dans le groupe « amélioration importante ». A la consultation de suivi, 4 ans après la fin du traitement, 68 % restaient en rémission totale ou partielle.

La rémission totale est définie ici par un poids ne descendant pas en dessous de 15 % du poids idéal calculé, des menstruations régulières durant 12 mois, aucun comportement de vomissements, prise de laxatifs ou diurétique, normalisation du comportement alimentaire et insertion professionnelle ou scolaire satisfaisante. L'état de rémission partielle est défini par une faible occurrence des symptômes comportementaux et une insertion sociale, professionnelle ou scolaire satisfaisante.

La majorité des prises en charges proposées comprennent des éléments de différents courants comme l'entretien motivationnel, la thérapie de soutien ou encore la thérapie cognitive et comportementale.

Certaines études de cas présentent d'autres prises en charge comme la thérapie d'exposition ou encore la thérapie dialectique radicalement ouverte.

Un cas publié en 2014 présente la prise en charge par thérapie d'exposition en imagination à l'idée de prendre du poids (41). Une patiente de 34 ans, souffrant d'anorexie mentale depuis son adolescence participe à un travail d'exposition durant un temps d'hospitalisation partielle. Le traitement consiste en 12 sessions d'exposition sur 28 jours . Les premières sessions sont consacrées à la psychoéducation et l'explication des principes de la thérapie d'exposition.

Par la suite, la patiente réalise un écrit imaginaire mettant en scène sa peur de prendre du poids. Elle est ensuite exposée à ce récit, d'abord en séance puis quotidiennement en autonomie.

Les résultats sont favorables avec à l'issue du traitement et à un mois de suivi une augmentation de l'IMC (de 16,75 à 18,47kg/m<sup>2</sup>) et une diminution du score de symptômes cognitifs et comportementaux du trouble alimentaire. Cependant il n'y a pas de cas contrôle et l'amélioration mesurée pourrait fort bien n'être due qu'à la prise en charge générale en hospitalisation.

Un autre cas publié en 2020 expose le traitement du perfectionnisme chez un homme par thérapie comportementale dialectique radicalement ouverte (42).

Il s'agit d'une thérapie dérivée de la thérapie dialectique et comportementale, manualisée par le psychologue Thomas Lynch en 2018. Cette thérapie cible les difficultés liées à un désir de contrôle excessif et au perfectionnisme. Elle consiste en une séance par semaine durant 30 semaines.

Il s'agit du cas d'un homme de 40 ans, souffrant d'anorexie mentale depuis 30 ans, avec des comorbidités anxieuse, dépressive et d'abus de substance. A l'issue de la prise en charge son perfectionnisme était diminué (mesuré sur les échelles « Almost perfect Scale » et « Social Safeness and pleasure Scale »). Les auteurs déclarent que l'anorexie mentale était en rémission mais aucune mesure psychométrique spécifique du trouble alimentaire n'a été réalisée.

Cette approche ne peut être généralisée sur la base de ce seul cas. Cependant, le perfectionnisme étant un trait quasi systématique chez les patientes atteintes d'anorexie mentale, cette approche semble tout à fait intéressante.

## 4. Réduction de risque, soins palliatifs et qualité de vie

Les formes d'anorexie mentale sévères et résistantes posent des questions sur le sens de la prise en charge. Comment offrir toutes les chances de guérison aux patientes sans tomber dans de l'acharnement thérapeutique ? Quand proposer une prise en charge de réduction de risque ? Quand intégrer des soins palliatifs dans la prise en charge ?

Certains auteurs proposent des pistes de réflexion, présentant l'intérêt d'une approche de réduction de risque et d'une approche palliative en gardant toujours la qualité de vie des sujets au centre des prises en charges.

Des analyses secondaires de l'étude de Touyz et son équipe, comparant l'efficacité de la SSCM et de la CBT-E, se penchent sur l'alliance thérapeutique et la qualité de vie (43, 44).

La qualité de l'alliance thérapeutique est mesurée à l'aide de « Helping relationships questionnaire », un auto questionnaire à 11 items.

Il est mesuré une association statistiquement significative entre l'alliance thérapeutique en début de traitement et la diminution des symptômes de restriction et préoccupations autour de la silhouette à 12 mois de suivi.

De même, à la fin du traitement, l'alliance thérapeutique est corrélée favorablement à l'IMC, le score de l'EDE et l'échelle de dépression de Beck. Ces résultats laissent imaginer qu'une bonne alliance thérapeutique permet une meilleure efficacité de la prise en charge.

Dans une seconde analyse est mesurée une association statistiquement significative entre la qualité de vie, l'IMC et les symptômes cognitifs et comportementaux d'anorexie mentale (44). Un meilleur IMC, ou un meilleur score à l'échelle EDE, est associé à une meilleure qualité de vie. De même, un meilleur IMC ou un meilleur score à l'EDE serait prédictif d'une meilleure qualité à la mesure suivante.

Ces résultats suggèrent que le poids, les symptômes cognitifs et comportementaux du trouble ont un impact sur la qualité de vie. Les auteurs estiment que les cliniciens devraient par conséquent associer une prise en charge visant la qualité de vie à une prise en charge du poids et des symptômes alimentaires.

Certains auteurs proposent d'appliquer une position de réduction de risque.

Les principes de la réduction de risque dans l'AMSR sont présentés dans une revue de littérature en 2019 (45).

Les axes principaux sont la réduction de risque physique, psychique et sociale.

La réduction de risque physique consiste en une reprise de poids si cela est possible, pour conserver le capital osseux. Une supplémentation en calcium et vitamine D, ainsi qu'un traitement hormonal par œstrogènes en patch est possible. L'utilisation de biphosphonates est rapportée chez des sujets plus âgés mais les effets secondaires plus importants limitent cette pratique. Une surveillance régulière du ionogramme sanguin est préconisée, avec la correction si besoin des troubles hydro-électrolytiques. Une supplémentation préventive, par exemple en potassium, pourra être envisagée. La fonction rénale, la glycémie et l'électrocardiogramme doivent également être surveillés à intervalle régulier.

Sur le plan psychique, il convient de dépister et prendre en charge les comorbidités et d'éventuellement orienter vers des équipes et services dédiés aux comorbidités. On sera particulièrement attentif aux troubles addictifs, anxieux, dépressifs et au risque suicidaire.

Sur le plan social il est important de pouvoir accompagner ces patientes qui peuvent souffrir de précarité du fait de la maladie.

Les groupes de parole de patientes sont conseillés. Ils permettent un minimum de lien social et de partage d'expérience. Ils sont également un outil utile pour faire émerger des éléments égodystons dans la maladie. L'échange entre patientes peut faire émerger une incohérence entre les valeurs personnelles et les comportements dictés par la maladie.

Pour les cliniciens, il est important d'être vigilant à son propre soutien dans ces prises en charges qui peuvent être difficiles. Les auteurs suggèrent de s'appuyer sur des temps de supervision ou d'intervision, ainsi que d'être vigilant au moral des équipes.

Cette approche de réduction de risque est défendue en 2021 par une équipe canadienne (46). Le principe de la réduction de risque dans ce cas consiste à reconnaître et accepter le fait que le patient n'est pas en mesure de cesser ses comportements pathologiques tout en limitant au maximum l'impact négatif de ces comportements sur sa qualité de vie.

Une approche de réduction de risque n'est envisageable que si le patient ne souhaite pas ou ne peut pas atteindre une rémission sans symptômes, qu'il est en état de prendre des décisions pour lui-même et qu'il souhaite vivre et améliorer sa condition actuelle pour avoir une meilleure qualité de vie.

Les arguments en faveur de cette approche sont la promotion de l'autonomie des patients et l'amélioration de leur qualité de vie.

La question de la confiance est centrale. Il s'agit pour le clinicien de faire confiance au patient et en ses capacités, ainsi qu'au patient de pouvoir avoir confiance dans le système de soin.

On peut cependant opposer à cette approche que le patient peut rester dans des comportements nocifs pour lui-même et que ces comportements peuvent sembler encouragés ou tolérés.

L'approche de réduction de risque se différencie de l'approche palliative car elle continue de s'opposer aux comportements et symptômes de la maladie.

Le Docteur Anna Westermair et son équipe présentent les principes d'une prise en charge palliative et exposent ses différences avec une approche de réduction de risque (47, 48).

Le traitement palliatif est ici décrit comme une prise en charge visant à diminuer la souffrance et améliorer la qualité de vie sans nécessairement modifier l'évolution de la maladie ni adresser directement les symptômes. Cette approche peut tout à fait coexister avec une approche curative et la prise en charge palliative ne doit pas être comprise comme « de fin de vie ». Les auteurs argumentent qu'associer une approche palliative à la prise en charge de ces patientes au long court permettrait également d'améliorer leur qualité de vie.

Le cas d'une patiente décédée des suites de sa pathologie après des années marquées par de nombreuses prises en charge nutritionnelles sous contrainte illustre ce point de vue. La patiente souffrait d'anorexie mentale depuis ses 16ans. Elle avait à plusieurs reprises été hospitalisée, permettant une prise de poids sans cependant atteindre un poids de santé. Elle perdait rapidement ce poids à la sortie, malgré le suivi ambulatoire, jusqu'à atteindre un poids inférieur au poids pré-hospitalisation. A l'âge de 22ans, elle est hospitalisée en urgence suite à une crise convulsive d'origine hypoglycémique. Son IMC est alors de 10,7kg/m<sup>2</sup>. Elle passe plusieurs mois dans une unité spécialisée mais perd encore du poids. Sa perte de poids conduit à un séjour d'un mois en réanimation, deux crises convulsives et une tachyarythmie dont elle manque de décéder.

Après son retour dans le service dédié aux troubles alimentaires, elle continue de perdre du poids et une gastrostomie d'alimentation est mise en place. La prise de poids générée est si anxiogène que l'alimentation doit être administrée sous sédation médicamenteuse. L'IMC finit par augmenter jusqu'à 13,4kg/m<sup>2</sup>. La patiente est ensuite transférée dans un autre centre de soin du fait d'une alliance thérapeutique très abîmée. Elle décédera quelques mois plus tard.

Les auteurs argumentent que dans ce cas les prises en charge n'ont pas apporté d'amélioration à la patiente, et ont même dégradé sa qualité de vie.

Il semble nécessaire d'établir des stades de la maladie, à partir desquels une approche palliative viendrait compléter ou remplacer l'approche curative.

Les auteurs proposent des critères pour identifier des patientes pour lesquelles il serait raisonnable de centrer les soins sur la qualité de vie plutôt que sur la rémission des symptômes. Ces critères sont un IMC inférieur à 13kg/m<sup>2</sup>, une longue d'évolution de la maladie (par exemple plus de dix ans), l'échec de plusieurs traitements (par exemple au moins trois), des comorbidités psychiatriques et somatiques associées et une faible motivation au changement.

L'approche palliative est également soutenue par une équipe suédoise (49). Les auteurs estiment que la définition de 1990 de l'Organisation Mondiale de la Santé des soins palliatifs est applicable en psychiatrie, et ne nécessite pas de définition spécifique à la psychiatrie. « Il s'agit d'une approche visant à améliorer la qualité de vie des patients confrontés aux problèmes liés à des maladies potentiellement mortelles. Ils préviennent et soulagent la souffrance [...] d'ordre physique, psychosociale et spirituelle ». Cette définition est appliquée à l'AMSR.

Les patientes ayant eu plusieurs lignes de traitements sans succès, peuvent ne plus être motivées au changement, et par conséquent être délaissées par le système de soin.



Le risque dans ce cas est une aggravation de la maladie avec une détérioration physique et psychique et le recours aux soins en urgence en cas de défaillance d'organe, de dénutrition importante ou encore de risque suicidaire. L'autre risque peut être la peur d'arrêter le traitement et de proposer et poursuivre des prises en charges auxquelles ni les patientes, ni les thérapeutes ne croient plus.

Une prise en charge palliative dans l'AMSR permettrait d'éviter ces deux écueils en centrant la prise en charge sur la qualité de vie et sur des buts personnels malgré la maladie, sans cibler directement le poids, les cognitions ni les comportements liés à la maladie. Dans l'expérience clinique des auteurs, une fois la qualité de vie améliorée, les patientes seraient également plus enclines à reprendre une prise en charge curative, plus centrées sur les symptômes.

Les approches de réduction de risque ou de prise en charge palliative ne font cependant pas l'unanimité. Ainsi, le Docteur McIntosh argumente dans sa publication sur le bien-fondé des approches validées scientifiquement pour la prise en charge de l'AMSR (50). Les traitements validés dans la prise en charge de l'anorexie mentale ont montré une efficacité dans l'AMSR. Il n'existe pas d'étude comparant les prises en charges validées dans l'anorexie mentale aux prises en charges adaptées à l'AMSR. L'auteur considère donc que des approches adaptées ou de réduction de risque n'ont pas leur place dans ces prises en charge et qu'il s'agirait d'une perte de chance pour ces patientes.

Une publication de 2020 propose plusieurs questions pour poursuivre la réflexion sur la prise en charge de ces patientes (51). Quand devrions nous changer notre façon de penser la prise en charge des patientes souffrant d'AMSR ? Quand devrait-on fixer des objectifs moins ambitieux ? Quand y a t-il un intérêt à hospitaliser ? Quels sont les buts de l'hospitalisation ? Dans l'intérêt de qui ? Quels sont les avantages et inconvénients ? Combien de temps les bénéfices peuvent-ils se maintenir ? Enfin, quand devrions-nous accepter de ne pas insister pour un traitement curatif même si cela signifie que les patients vont probablement décéder ?

**Tableau IV : réduction de risque, soins palliatifs et qualité de vie**

<b>Article Auteurs, Année de publication Titre</b>	<b>Type d'étude Intervention</b>	<b>Population Nombre de sujet IMC moyen (fourchette) Durée de maladie moyenne (fourchette)</b>	<b>Critères de jugements Outils de mesure</b>	<b>Résultats Conclusions</b>
<b>Stiles-Shields et al. 2013</b> Therapeutic alliance in two treatments for adults with severe enduring anorexia nervosa	Analyse secondaire de l'essai de Touyz et al. Comparant CBT-E et SSCM Essai randomisé et contrôlé 30 sessions de 50 minutes sur 8 mois, en ambulatoire	N = 63 16,20 kg/m <sup>2</sup> 16,6 ans	HRQ EDE BDI	Pas de différence d'alliance thérapeutique entre les deux traitements. Association entre la qualité de l'alliance thérapeutique à la fin du traitement et l'amélioration des symptômes cognitifs et comportementaux et dépressifs à 12 mois de suivi.
<b>Bamford et al. 2015</b> Eating disorders and quality of life : Where should clinicians place their focus in severe and enduring anorexia nervosa ?	Analyse secondaire d'un Essai randomisé contrôlé comparant CBT-E et SSCM chez SE-AN (Touyz et al. 2013) lien entre qualité de vie, poids et symptômes de TCA	N = 63 16,20 kg/m <sup>2</sup> 16,6 ans	EDQOL SF-12 WSAS EDE BDI IMC	Association significative entre IMC et qualité de vie actuelle et future. Association significative entre EDE et qualité de vie actuelle et future.

**Tableau IV : réduction de risque, soins palliatifs et qualité de vie - suite**

<b>Article Auteurs, Année de publication Titre</b>	<b>Type d'étude Intervention</b>	<b>Résultats Conclusions</b>
<b>Russel et al. 2019</b> Harm minimization in severe enduring anorexia nervosa	Revue narrative de la littérature	Réduction de risque sur plusieurs axes : physique, psychique et social.
<b>Strand et al. 2020</b> A palliative care approach in psychiatry : clinical implications	Avis d'expert Illustré par un cas d'AN sévère et réfractaire	Description de prise en charge palliative dans un cas d'AMSR.
<b>McIntosh 2020</b> Evidence based treatments remains the best intervention for good longterm outcome of severe and enduring anorexia nervosa	Avis d'expert Commentaire de la revue de Wonderlich et al .	Les traitements validés ont montré une efficacité dans l'AMSR. Il n'existe pas d'étude comparant les traitements validés aux prises en charge adapté. Par conséquent on devrait appliquer les prises en charges validées à cette population.
<b>Bianchi et al. 2021</b> The Ethical defensibility of harm reduction and eating disorders	Avis d'expert	En faveur d'une approche de réduction de risque : autonomie du patient, principe de compassion, confiance dans la relation soignant-soigné. En opposition : tolérance ou soutien de comportements délétères, empêche le patient d'avancer.
<b>Westermair et al. 2020</b> A palliative approach for severest anorexia nervosa	Étude d'un cas et avis d'expert	Propose des critères pour mettre en place une approche palliative. IMC < 13, AMSR avec boulimies et vomissements, présence de comorbidités psychiatriques et somatiques, longue durée d'évolution, échec de plusieurs traitements antérieurs, très faible motivation au changement.

**Tableau IV : réduction de risque, soins palliatifs et qualité de vie – suite**

Article Auteurs, Année de publication Titre	Type d'étude Intervention	Résultats Conclusions
<b>Westermair et al. 2021</b>  Palliative psychiatry for severe and enduring anorexia nervosa includes but goes beyond harm reduction	Commentaire en réponse à la publication Bianchi et al. 2021	L'approche palliative se centre sur la qualité de vie. C'est le juste milieu entre ne rien faire et mettre en place des mesures agressives.
<b>Yager 2020</b> Managing patients with severe and enduring anorexia nervosa. When is enough, enough ?	Avis d'expert illustré par deux cas	Questions sur les principes de prise en charge de l'AMSR. Quant faudrait-il penser autrement la prise en charge, entre curative, de réduction de risque et palliative ?

**Abréviations :** **CBT-E** = thérapie cognitive et comportementale étendue, **SSCM** = specialist supportive clinical management, **HRQ** = Helping relationships questionnaire, **EDQOL** = eating disorder quality of life questionnaire, **EDE** = Eating disorder examination, **SF-12** = Short form 12 health questionnaire, **WSAS** = Weismann social adjustment scale, **BDI** = Beck depression inven

## 5. Revues antérieures

Cinq revues de littérature sur le sujet des troubles alimentaires sévères et réfractaires ont été identifiées (52, 53, 54, 55, 56).

A la différence de cette revue, ces revues antérieures se penchent également sur la définition des troubles sévères et réfractaires. Certaines s'intéressent aux troubles alimentaires en général et ne se centrent pas sur l'anorexie mentale sévère et réfractaire.

En 2012 aucune étude randomisée et contrôlée n'est encore publiée (52). En 2015 apparaissent les premières publications sur la neuromodulation, avec les deux cas publiés par Jessica McClelland et son équipe (21, 53). Le modèle de réhabilitation est exploré dans une revue de 2015 et appliqué à l'anorexie mentale. Ce modèle place le fonctionnement de l'individu, et sa capacité à atteindre ses buts au centre de la prise en charge. La réduction des symptômes est souhaitée mais n'est pas la priorité.

La revue narrative de Dr Starzomska et son équipe fait un état des lieux des traitements possibles et s'intéresse également aux facteurs prédictifs d'un trouble sévère et réfractaire (54). Cependant, aucun facteur ne semble statistiquement lié à une évolution défavorable et il ne semble pas possible de détecter précocement les patientes plus à risque d'une évolution longue.

La revue de Dr Kotilahti s'intéresse à l'ensemble des troubles du comportement alimentaire. L'évaluation de la qualité des publications montre peu d'étude de bonne qualité méthodologique (55). Les traitements pharmacologiques semblent intéressants comme traitement adjuvant et la neuromodulation se montre efficace sur les symptômes dépressifs.

Enfin, Dr Stephen Wonderlich et ses collègues proposent une revue narrative et leur point de vue clinique (56). Les patientes souffrant d'AMSR seraient souvent sans suivi ni soin, du fait de leur ambivalence et du fait d'un certain découragement des soignants. Les cliniciens pourraient se montrer résistants aux traitements « evidence based ». De plus, plusieurs patientes ont eu des temps de soins sous contrainte et peuvent garder une défiance, voire des souvenirs traumatiques liés à ces prises en charge.

Les prises en charge seraient très hétérogènes car il n'y a pas de recommandations pour cette population spécifique.

**Tableau V : Revues antérieures**

<b>Article Auteurs, Année de publication Titre</b>	<b>Type d'étude Intervention</b>	<b>Résultats Conclusions</b>
<b>Hay et al. 2012</b> Treatment for severe and enduring anorexia nervosa : a review	Revue systématique de la littérature  Inclus : essai randomisée et contrôlé incluant des patientes anorexiques avec une durée de maladie d'au moins trois ans	En 2012, une seule étude cible spécifiquement l'AMSR et n'est pas encore publiée (Touyz et al.2013). Les approches psychothérapeutiques modifiées pour une longue évolution sont testées dans des études ouvertes, là encore sans cibler spécifiquement l'AMSR.
<b>Hay and Touyz, 2015</b> Treatment of patients with severe and enduring eating disorders	Revue systématique de la littérature  Inclus : études portant sur les causes, la phénoménologie, le diagnostic, le pronostic ou le traitement des TCA sévères et réfractaires	Deux essais randomisés et contrôlés : CBT-E vs SSCM et dronabidol vs placebo. Application du modèle de réhabilitation psychosociale à l'AMSR
<b>Starzomska et al. 2020</b> Chronic anorexia nervosa : patients characteristics and treatment approaches	Revue narrative de la littérature	Il n'y a pas d'indicateurs spécifiques d'AMSR identifiés à ce jour. Points essentiels dans la prise en charge : externaliser la maladie, améliorer des compétences sociales.
<b>Kotilahti et al. 2020</b> Treatment interventions for severe and enduring eating disorders : systematic review	Revue systématique de la littérature  Inclus : études quantitatives chez l'adulte	La qualité des études est globalement faible. Traitements pharmacologiques ont un intérêt en traitement adjuvant. Neuromodulation est bien tolérée et efficace sur les symptômes dépressifs.
<b>Wonderlich et al. 2020</b> Severe and enduring anorexia nervosa : update and observations about the current clinical reality	Revue narrative de la littérature	De nouvelles possibilités de traitements sont à l'étude (pharmacologique, neuromodulation, programmes pluridisciplinaires). L'AMSR est souvent mal, voire pas du tout, prise en charge du fait de patientes peu motivées, de soignants n'ayant pas de recommandations et pouvant être épuisés devant cette pathologie réfractaire.

**Abréviations :** **CBT-E** = Thérapie cognitive et comportementale adaptée à l'AMSR, **SSCM** = Thérapie de soutien et d'encadrement clinique, **TCA** = trouble du comportement alimentaire



## DISCUSSION

Cette revue de littérature permet de dégager plusieurs problématiques et plusieurs axes de réponse.

La définition de l'anorexie mentale sévère et résistante reste encore à approfondir. Il serait utile de réaliser une stadification pour préciser les prises en charge les plus adaptées à chaque stade. Définir plus précisément l'AMSR permettrait également de travailler sur des recommandations de bonne pratique. Selon la proposition de définition de Touyz et son équipe, on considère comme sévère et réfractaire une pathologie évoluant depuis trois ans au minimum et pour lesquelles aux moins deux traitements « evidence-based » ont été inefficaces. Lors de la prise en charge de patientes avec une longue évolution du trouble on sera donc attentif à réaliser une anamnèse complète. Il convient de rechercher les traitements proposés antérieurement ainsi que d'évaluer leur efficacité dans chaque cas particulier. On propose ensuite de mettre en place une prise en charge recommandée si la patiente n'y a pas eu accès antérieurement.

La plupart des recommandations internationales (allemande, anglaise, américaine et française), recommandent une prise en charge psychothérapique ambulatoire en première intention (57). Si cette première approche s'avérait inefficace une hospitalisation serait à proposer. Il existe des critères qui justifient d'une hospitalisation en première intention. Ces critères sont un IMC inférieur à 15kg/m<sup>2</sup>, une perte de poids rapide (plus de 20% en 6 mois), un danger physique important, des comorbidités physiques ou psychiques et un déni de la maladie.

Les psychothérapies recommandées sont la thérapie cognitive et comportementale (CBT) ou la thérapie cognitive et comportementale « augmentée » (CBT-E), la thérapie de soutien et d'encadrement clinique (SSCM), et le Modèle de Maudsley du traitement de l'anorexie mentale de l'adulte (MANTRA) en première intention. Les thérapies psychodynamiques, la thérapie familiale et les thérapies interpersonnelles sont également indiquées par la plupart des recommandations internationales (57). La durée de traitement conseillée est en général de 6 à 12 mois minimum.

Dans le cas de l'anorexie mentale réfractaire, on identifie quatre axes de prise en charge : les traitements pharmacologiques, par neuromodulation, par psychothérapies et enfin les approches de réduction de risque et palliatives. Ces prises en charge sont soit adjuvantes, soit adaptées à l'AMSR.

Les traitements pharmacologiques peuvent être utilisés comme adjuvants, pour traiter les comorbidités ou pour aider à la prise de poids. Il est à noter que les recommandations NICE conseillent de limiter les traitements pharmacologiques, du fait des risques liées aux effets secondaires, notamment l'allongement du QT (58). Les traitements pharmacologiques peuvent avoir une utilité comme traitement adjuvant. Une série de cas décrit un intérêt de l'olanzapine chez les patientes ayant des cognitions anorexiques très marquées, à la limite de l'idée délirante. Une méta-analyse de 2019 conclut à l'absence d'efficacité des antipsychotiques sur les symptômes cognitifs et comportementaux de l'anorexie mentale . Cependant, un essai randomisé contre placebo mesure une amélioration du poids sous olanzapine et une méta analyse récente conclut à une amélioration de l'IMC grâce à l'olanzapine dans une population adulte (59, 60). Enfin, des recommandations de la Fédération mondiale des sociétés de psychiatrie biologique sur les traitements pharmacologiques dans l'anorexie mentale concluent à une preuve de garde B de l'efficacité de l'olanzapine (61). Les posologies étudiées sont de 15mg par jour au maximum.

L'olanzapine apparaît être un traitement adjuvant de choix dans l'AMSR, en restant vigilant aux effets secondaires et en utilisant des posologies basses, ne dépassant pas 15mg par jour.

Seul un cas d'utilisation de mirtazapine comme traitement adjuvant dans l'AMSR montre un effet intéressant sur la prise de poids. L'utilisation d'antidépresseurs dans l'anorexie mentale n'a pas montré d'efficacité sur la prise de poids et la mirtazapine n'a été étudiée que dans des cas et séries de cas (61, 62). Les antidépresseurs peuvent avoir une place dans le traitement de la dépression comorbide mais il n'y a pas assez de données pour supposer une efficacité sur les symptômes d'anorexie mentale.

L'utilisation de naltrexone est étudiée dans un cas inclus dans cette revue. Il y a peu de littérature sur cette molécule qui semble avoir tout de même un intérêt dans la réduction des crises de boulimie (62).

Un intérêt est porté aux cannabinoïdes. Les études incluses ici montrent cependant des résultats contradictoires sur l'hyperactivité, et la prise de poids est modeste. On ne saurait recommander ces traitements en pratique courante en raison du faible nombre de données actuelles.

Les traitements par neuromodulation suscitent un intérêt croissant.

La rTMS est évaluée dans plusieurs séries de cas et dans une étude randomisée et contrôlée par rTMS factice. Les effets sur la prise de poids sont faibles et non significatifs. Cependant, une efficacité est mesurée sur les symptômes d'anxiété et de dépression. La rTMS pourrait avoir une place dans le traitement des comorbidités dépressives. Elle semble particulièrement intéressante car elle est non invasive, bien tolérée et réversible. Le rapport bénéfice /risque devrait cependant être évalué au cas par cas. Cela pose le problème de la compatibilité avec un exercice professionnel si la patiente doit se rendre quotidiennement sur son lieu de soin.

Alors que dans la même situation, une patiente isolée et sans insertion sociale pourrait bénéficier d'un temps de soin quotidien.

Le protocole le plus étudié consiste en la stimulation du cortex pré frontal dorso latéral gauche à 10hz et 110 % du seuil moteur. Les sessions durent 20minutes et comprennent 1000 pulses. Les sessions sont à la fréquence de 5 par semaine durant 4 à 6 semaines.

L'utilisation d'une bobine en H permet la stimulation plus profonde de l'insula qui montre des résultats intéressants sur le poids, il n'y a cependant qu'une seule publication ciblant l'insula.

Les circuits neuronaux impliqués dans l'anorexie mentale, sévère et résistante ou non ne sont pas encore bien connus et on peut imaginer que d'autres zones cérébrales pourraient être des cibles potentielles, comme des structures du réseau limbique ou des aires pariétales qui sont altérées (63, 64).

La stimulation profonde montre un effet plus intéressant sur la prise pondérale, avec des améliorations significatives malgré un faible nombre de sujets. Cette technique a cependant l'inconvénient d'être plus invasive. Elle nécessite que les patientes soient en état physique de supporter une chirurgie sous anesthésie générale. De plus, l'implantation d'un corps étranger est également à risque d'infection.

Des procédures de neurochirurgie sont également décrites. Elles semblent présenter moins de risque d'infection et de complications liées à la chirurgie. Cependant il s'agit de traitements qui « amputent » et sont irréversibles, dans une pathologie où le contrôle de soi est extrêmement important. Certains auteurs estiment qu'il n'est pas éthique de proposer ce type de traitement (65).

Une série de cas utilisant la luminothérapie rapportent une amélioration après une semaine de traitement. Il semble raisonnable de proposer ce traitement au vu de la bonne tolérance et de l'accessibilité qu'il présente. Cependant, les modalités restent à élucider.

La durée optimale de traitement n'est pas connue. On peut également se demander s'il y a une efficacité variable en fonction de la saison et de la luminosité extérieure.

Les prises en charges psychothérapiques présentent le plus de variabilité mais sont également recommandées en première intention. Elles s'intègrent en général dans des programmes pluridisciplinaires, en ambulatoire et en hospitalisation partielle ou totale. Les deux les plus étudiés sont la thérapie de soutien et d'encadrement clinique (SSCM) et la thérapie cognitive et comportementale (CBT). La plupart sont des prises en charges utilisées dans l'anorexie mentale non sévère et réfractaire qui sont ensuite adaptées pour cette population précise. L'accent est mis sur le choix d'objectifs en collaboration entre les soignants et les patients, se centrant en premier lieu sur la qualité de vie. Des éléments d'autres thérapies, comme l'entretien motivationnel, la thérapie narrative ou encore la thérapie des schémas sont intégrés à des programmes plus classiques tels que la thérapie cognitive et comportementale, les thérapies familiales ou les thérapies psychodynamiques. Ces adaptations semblent permettre une meilleure adhésion des patientes au suivi. Cette donnée est cependant à pondérer car les patientes acceptant de participer aux études peuvent être d'emblée plus susceptibles d'adhérer aux soins.

Il n'y a que peu de comparaisons des psychothérapies entre elles. On ne peut donc pas actuellement définir la thérapie la plus efficace. On peut retenir que quasiment toutes permettent une amélioration à l'issue de la prise en charge, qui se maintient parfois plusieurs années après la fin du traitement.

Les recommandations américaines évoquent l'anorexie mentale chronique et recommandent une prise en charge psychothérapique intensive ou une approche palliative. L'approche palliative est à mettre en place en cas d'échec de prises en charges intensives. Les thérapies à médiations telles que l'art thérapie pourraient avoir une place (66).

Les recommandations NICE ne distinguent pas l'AMSR et orientent vers la thérapie cognitive et comportementale, la thérapie de soutien et d'encadrement clinique, les thérapies interpersonnelles et familiales ainsi que des thérapies analytiques ciblant certains aspects de la maladie (58).

Centrer la prise en charge sur la qualité de vie et sur les objectifs définis par le patient semble apporter une meilleure rétention des patientes dans le soin. Cependant, la qualité de vie semble corrélée au poids et aux symptômes alimentaires, il semble donc impossible de négliger cet aspect. La prise en charge devrait donc se centrer sur la qualité de vie sans oublier de s'inquiéter également du poids. La proportion d'objectifs de qualité de vie par rapport aux objectifs de poids et de comportements pourrait varier selon les individus, selon leur stade d'engagement dans le soin et leur stade motivationnel.

Il n'est donc pas vain de prendre en charge cette population. Une prise en charge adaptée permet une réduction des symptômes et une amélioration de la qualité de vie.

On retiendra que de nombreuses approches ont montré une efficacité et pourraient être mises en place en pratique courante pour ces patientes.

Les cliniciens peuvent cependant se sentir découragés face à une maladie qui semble résistante à tout traitement. Les patientes, ayant vécu d'innombrables échec de prise en charge peuvent ne plus vouloir de traitement et avoir perdu confiance, voire même se montrer hostile, dans le système de soin.

Une approche de réduction de risque peut être indiquée dans certains cas. Le travail sur l'alliance thérapeutique est essentiel, et limiter l'impact des symptômes tout en respectant le choix des patientes de ne pas entrer dans une lutte active contre les symptômes. Cette approche permet de limiter les dangers liés aux comportements pathologiques mais également d'éviter la rupture de suivi qui pourrait conduire à un isolement et à des situations encore plus dramatiques.

Il est évident que cette approche n'est pas à proposer aux patientes qui souhaitent réduire leurs symptômes et sont demandeuse d'une prise en charge plus incisive. Cette approche peut cependant être perçue comme une perte de chance pour les patientes.

L'approche palliative peut également trouver une place. Elle se différencie de la réduction de risque car elle cible la qualité de vie, sans nécessairement tenter de réduire les symptômes et comportements de la maladie ni tenter de prolonger la vie. L'idée d'une approche palliative soulève de nombreuses questions, surtout face à des patientes qui sont souvent jeunes, atteinte d'une maladie curable dans la plupart des cas. Cependant, certaines trajectoires de soins peuvent sembler maltraitante, sans apporter de bénéfice aux patientes en termes de qualité de vie ni de réduction des symptômes.

Il serait utile de définir des critères, ou un stade à partir duquel il serait envisageable de suspendre les traitements curatifs, si c'est le souhait des patients. Dr Westermair propose les critères suivants qui peuvent être une base à la réflexion : IMC inférieur à 13kg/m<sup>2</sup>, une longue durée d'évolution de la maladie (par exemple plus de dix ans), l'échec de plusieurs traitements (par exemple au moins trois), des comorbidités psychiatriques et somatiques associées et une faible motivation au changement.

Le choix de ne pas mettre en place de prise en charge curative, de mettre en place des soins sans consentement ou non sont des décisions qui doivent être prises au cas par cas, en équipes pluridisciplinaires. Il est indispensable d'inclure les patientes et dans la mesure du possible leur entourage pour prendre ces décisions.

Le sujet des soins sans consentement pose de nombreuses questions. En France, plusieurs psychiatres seront impliqués dans la décision, selon le cadre légal.

Cependant, les établissements psychiatriques ne sont pas en mesure d'apporter des soins de renutrition aiguë, qui nécessitent une surveillance nutritionnelle spécialisée.

Par ailleurs, les services pouvant assurer une renutrition sont rarement agréés pour l'accueil de soin sans consentement. La question du lieu de soin semble un premier obstacle. Un état de dénutrition sévère génère des troubles cognitifs et altère les capacités de consentement et engage le pronostic vital, justifiant un recours aux soins sans consentement. Cependant la question de la « futilité » des soins se pose. Il serait important de déterminer à quel moment du parcours de soin on pourrait attendre un bénéfice d'une hospitalisation sans consentement. Il faudrait prendre en compte les interventions précédentes, leur type et leur efficacité. On peut imaginer la rédaction de directives anticipées qui seraient mises en place en accord entre les patientes et l'équipe soignante afin de guider la prise en charge dans un contexte d'urgence.

Concernant la prise en charge au long cours, on peut imaginer des structures et systèmes qui permettraient de faciliter ces décisions. Un comité d'éthique spécialisé dans les troubles du comportement alimentaire pourrait être d'une grande aide. On peut également envisager des temps de rencontre réguliers autour de ces questions, afin de discuter d'une situation précise, ou d'échanger et de partager des apports théoriques.

Il semble indispensable de mettre en place une bonne communication entre les différents acteurs de la prise en charge. Le psychiatre, l'endocrinologue, le médecin traitant et les autres intervenants doivent pouvoir échanger et se coordonner facilement.

On peut imaginer un service hospitalier prenant en charge l'accompagnement spécialisé, tant sur le plan nutritionnel que psychiatrique, avec une offre de soin en hospitalisation et en ambulatoire. Le lien avec les intervenants libéraux pourrait se faire lors de temps de synthèses. Le développement de dossiers médicaux informatisés et partagés pourrait permettre un suivi rapproché et cohérent et mettre en lien les différents intervenants.



## CONCLUSION

Malgré une définition qui ne fait pas encore consensus, il existe de nombreuses pistes thérapeutiques pour améliorer la prise en charge de l'anorexie mentale sévère et réfractaire. Des traitements pharmacologiques peuvent être utilisés comme adjuvants d'une prise de poids. Des approches par neuromodulation permettent d'adresser les comorbidités dépressives et anxieuses. Les approches psychothérapiques se centrant plus particulièrement sur la qualité de vie ont montré une efficacité sur les symptômes cognitifs et comportementaux de la maladie. Enfin, des approches de réduction de risque et palliatives sont envisagées pour les patientes ayant une faible motivation au changement et pour lesquelles plusieurs prises en charges ont échoué. Cette population difficile à accompagner voit une réduction des symptômes et une qualité de vie améliorée à l'issue d'une prise en charge spécialisée. Ces résultats sont porteurs d'espoirs et permettent déjà d'orienter la prise en charge bien qu'il soit nécessaire de poursuivre la recherche et la réflexion. Nous avons besoin de plus d'études ciblant spécifiquement l'anorexie mentale sévère et réfractaire. Ces études devraient porter sur la définition, les facteurs de risque et les facteurs prédictifs ainsi que sur la prise en charge à proposer.

## BIBLIOGRAPHIE

- 1 Manuel diagnostique et statistique des troubles mentaux: DSM-5. 5e éd., American Psychiatric Association, 2013. DSM-V , doi-org.db29.linccweb.org/10.1176/appi.books.9780890425596.dsm02.
- 2 Anorexie mentale : Prise en charge. Recommandation de bonnes pratiques. HAS 2010 ([https://www.has-sante.fr/upload/docs/application/pdf/2010-09/argu\\_anorexie\\_mentale.pdf](https://www.has-sante.fr/upload/docs/application/pdf/2010-09/argu_anorexie_mentale.pdf))
- 3 Steinhausen H-C. The outcome of anorexia nervosa in the 20th century. Am J Psychiatry. août 2002;159(8):1284-93 .
- 4 Galmiche M, Déchelotte P, Lambert G, Tavolacci MP. Prevalence of eating disorders over the 2000–2018 period: a systematic literature review. The American Journal of Clinical Nutrition. 1 mai 2019;109(5):1402-13.
- 5 Hay P, Touyz S. Classification challenges in the field of eating disorders: can severe and enduring anorexia nervosa be better defined? Journal of Eating Disorders. 10 déc 2018;6(1):41.
- 6 Wonderlich SA, Bulik CM, Schmidt U, Steiger H, Hoek HW. Severe and enduring anorexia nervosa: Update and observations about the current clinical reality. Int J Eat Disord. août 2020;53(8):1303-12.
- 7 Hoek HW, van Hoeken D. Review of the prevalence and incidence of eating disorders. Int J Eat Disord. déc 2003;34(4):383-96.
- 8 Keski-Rahkonen A, Hoek HW, Susser ES, Linna MS, Sihvola E, Raevuori A, et al. Epidemiology and course of anorexia nervosa in the community. Am J Psychiatry. août 2007;164(8):1259-65.
- 9 Hudson JI, Hiripi E, Pope HG, Kessler RC. The prevalence and correlates of eating disorders in the National Comorbidity Survey Replication. Biol Psychiatry. 1 févr 2007;61(3):348-58.

- 10 Luby ED, Marrazzi MA, Kinzie J. Treatment of chronic anorexia nervosa with opiate blockade. *J Clin Psychopharmacol*. févr 1987;7(1):52-3.
- 11 Mehler C, Wewetzer C, Schulze U, Warnke A, Theisen F, Dittmann RW. Olanzapine in children and adolescents with chronic anorexia nervosa. A study of five cases. *Eur Child Adolesc Psychiatry*. juin 2001;10(2):151-7.
- 12 Safer DL, Darcy AM, Lock J. Use of mirtazapine in an adult with refractory anorexia nervosa and comorbid depression: a case report. *Int J Eat Disord*. Mars 2011;44(2):178-81.
- 13 Graap H, Erim Y, Paslakis G. The effect of dronabinol in a male patient with anorexia nervosa suffering from severe acute urge to be physically active. *Int J Eat Disord*. Févr 2018;51(2):180-3.
- 14 Avraham Y, Latzer Y, Hasid D, Berry EM. The Impact of  $\Delta 9$ -THC on the Psychological Symptoms of Anorexia Nervosa: A Pilot Study. *Isr J Psychiatry*. 2017;54(3):44-51.
- 15 Andries A, Frystyk J, Flyvbjerg A, Støving RK. Dronabinol in severe, enduring anorexia nervosa: a randomized controlled trial. *Int J Eat Disord*. Janv 2014;47(1):18-23.
- 16 Andries A, Gram B, Støving RK. Effect of dronabinol therapy on physical activity in anorexia nervosa: a randomised, controlled trial. *Eat Weight Disord*. Mars 2015;20(1):13-21.
- 17 Israely M, Ram A, Brandeis R, Alter Z, Avraham Y, Berry EM. A Double Blind, Randomized Cross-Over Trial of Tyrosine Treatment on Cognitive Function and Psychological Parameters in Severe Hospitalized Anorexia Nervosa Patients. *Isr J Psychiatry*. 2017;54(3):52-8.
- 18 Scolnick B, Zupec-Kania B, Calabrese L, Aoki C, Hildebrandt T. Remission from Chronic Anorexia Nervosa With Ketogenic Diet and Ketamine: Case Report. *Front Psychiatry*. 2020;11:763.
- 19 Daansen PJ, Haffmans J. Reducing symptoms in women with chronic anorexia nervosa. A pilot study on the effects of bright light therapy. *Neuro Endocrinol Lett*. 2010;31(3):290-6.
- 20 Kaye WH, Wagner A, Fudge JL, Paulus M. Neurocircuitry of eating disorders. *Curr Top Behav Neurosci*. 2011;6:37-57.

- 21 McClelland J, Bozhilova N, Nestler S, Campbell IC, Jacob S, Johnson-Sabine E, et al. Improvements in symptoms following neuronavigated repetitive transcranial magnetic stimulation (rTMS) in severe and enduring anorexia nervosa: findings from two case studies. *Eur Eat Disord Rev.* Nov 2013;21(6):500-6.
- 22 Dalton B, Bartholdy S, McClelland J, Kekic M, Rennalls SJ, Werthmann J, 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.* 16 juill 2018;8(7):e021531.
- 23 Dalton B, Lewis YD, Bartholdy S, Kekic M, McClelland J, Campbell IC, et al. Repetitive transcranial magnetic stimulation treatment in severe, enduring anorexia nervosa: An open longer-term follow-up. *Eur Eat Disord Rev.* Nov 2020;28(6):773-81.
- 24 Dalton B, Foerde K, Bartholdy S, McClelland J, Kekic M, Grycuk L, et al. The effect of repetitive transcranial magnetic stimulation on food choice-related self-control in patients with severe, enduring anorexia nervosa. *Int J Eat Disord.* Août 2020;53(8):1326-36.
- 25 Dalton B, McClelland J, Bartholdy S, Kekic M, Campbell IC, Schmidt U. A preliminary exploration of the effect of concurrent antidepressant medication on responses to high-frequency repetitive transcranial magnetic stimulation (rTMS) in severe, enduring anorexia nervosa. *J Eat Disord.* 28 janv 2021;9(1):16.
- 26 Dalton B, Maloney E, Rennalls SJ, Bartholdy S, Kekic M, McClelland J, et al. A pilot study exploring the effect of repetitive transcranial magnetic stimulation (rTMS) treatment on cerebral blood flow and its relation to clinical outcomes in severe enduring anorexia nervosa. *J Eat Disord.* 9 juill 2021;9(1):84.
- 27 Knyahnytska YO, Blumberger DM, Daskalakis ZJ, Zomorodi R, Kaplan AS. Insula H-coil deep transcranial magnetic stimulation in severe and enduring anorexia nervosa (SE-AN): a pilot study. *Neuropsychiatr Dis Treat.* 2019;15:2247-56.

- 28 Lipsman N, Lam E, Volpini M, Sutandar K, Twose R, Giacobbe P, et al. Deep brain stimulation of the subcallosal cingulate for treatment-refractory anorexia nervosa: 1 year follow-up of an open-label trial. *Lancet Psychiatry*. Avr 2017;4(4):285-94.
- 29 Villalba Martínez G, Justicia A, Salgado P, Ginés JM, Guardiola R, Cedrón C, et al. A Randomized Trial of Deep Brain Stimulation to the Subcallosal Cingulate and Nucleus Accumbens in Patients with Treatment-Refractory, Chronic, and Severe Anorexia Nervosa: Initial Results at 6 Months of Follow Up. *Journal of Clinical Medicine*. Juin 2020;9(6):1946.
- 30 Guerrero Alzola F, Casas Rivero J, Martínez-Álvarez R. Stereotactic surgery on a female patient with severe chronic anorexia nervosa: 10-year follow-up. *Eat Weight Disord*. Déc 2020;25(6):1827-31.
- 31 Zhu J, Yang Y, Touyz S, Park R, Hay P. Psychological Treatments for People With Severe and Enduring Anorexia Nervosa: A Mini Review. *Front Psychiatry*. 2020;11:206.
- 32 Bamford BH, Mountford VA. Cognitive behavioural therapy for individuals with longstanding anorexia nervosa: adaptations, clinician survival and system issues. *Eur Eat Disord Rev*. Janv 2012;20(1):49-59.
- 33 Touyz S, Le Grange D, Lacey H, Hay P, Smith R, Maguire S, et al. Treating severe and enduring anorexia nervosa: a randomized controlled trial. *Psychol Med*. Déc 2013;43(12):2501-11.
- 34 Abd Elbaky GB, Hay PJ, le Grange D, Lacey H, Crosby RD, Touyz S. Pre-treatment predictors of attrition in a randomised controlled trial of psychological therapy for severe and enduring anorexia nervosa. *BMC Psychiatry*. 7 mars 2014;14(1):69.
- 35 Rø, Ø., Martinsen, E., Hoffart, A., & Rosenvinge, J. (2004). Short-term follow-up of adults with long standing anorexia nervosa or nonspecified eating disorder after inpatient treatment. *Eating and Weight Disorders—Studies on Anorexia, Bulimia and Obesity*, 9(1), 62–68.  
<https://doi.org/10.1007/BF03325047>

- 36 Long CG, Fitzgerald K-A, Hollin CR. Treatment of chronic anorexia nervosa: a 4-year follow-up of adult patients treated in an acute inpatient setting. *Clin Psychol Psychother*. Févr 2012;19(1):1-13.
- 37 Calugi S, El Ghoch M, Dalle Grave R. Intensive enhanced cognitive behavioural therapy for severe and enduring anorexia nervosa: A longitudinal outcome study. *Behav Res Ther*. Févr 2017;89:41-8.
- 38 Strand M, Bulik CM, Gustafsson SA, von Hausswolff-Juhlin Y, Welch E. Self-admission to inpatient treatment in anorexia nervosa: Impact on healthcare utilization, eating disorder morbidity, and quality of life. *Int J Eat Disord*. Oct 2020;53(10):1685-95.
- 39 George L, Thornton C, Touyz SW, Waller G, Beumont\* PJ. Motivational enhancement and schema-focused cognitive behaviour therapy in the treatment of chronic eating disorders. *Clinical Psychologist*. 1 janv 2004;8(2):81-5.
- 40 Golan M. The journey from opposition to recovery from eating disorders: multidisciplinary model integrating narrative counseling and motivational interviewing in traditional approaches. *J Eat Disord*. 2013;1:19.
- 41 Levinson CA, Rapp J, Riley EN. Addressing the fear of fat: extending imaginal exposure therapy for anxiety disorders to anorexia nervosa. *Eat Weight Disord*. 1 déc 2014;19(4):521-4.
- 42 Little JN, Codd RT. Radically Open Dialectical Behavior Therapy (RO DBT) in the treatment of perfectionism: A case study. *J Clin Psychol*. Nov 2020;76(11):2097-108.
- 43 Stiles-Shields C, Touyz S, Hay P, Lacey H, Crosby RD, Rieger E, et al. Therapeutic alliance in two treatments for adults with severe and enduring anorexia nervosa. *International Journal of Eating Disorders*. 2013;46(8):783-9.
- 44 Bamford B, Barras C, Sly R, Stiles-Shields C, Touyz S, Le Grange D, et al. Eating disorder symptoms and quality of life: Where should clinicians place their focus in severe and enduring anorexia nervosa? *International Journal of Eating Disorders*. 2015;48(1):133-8.

- 45 Russell J, Mulvey B, Bennett H, Donnelly B, Frig E. Harm minimization in severe and enduring anorexia nervosa. *Int Rev Psychiatry*. Juin 2019;31(4):391-402.
- 46 Bianchi A, Stanley K, Sutandar K. The Ethical Defensibility of Harm Reduction and Eating Disorders. *Am J Bioeth*. Juill 2021;21(7):46-56.
- 47 Westermair AL, Perrar KM, Schweiger U. [A palliative approach for severest anorexia nervosa?]. *Nervenarzt*. Mai 2020;91(5):411-6.
- 48 Westermair AL, Buchman DZ, Levitt S, Trachsel M. Palliative Psychiatry for Severe and Enduring Anorexia Nervosa Includes but Goes beyond Harm Reduction. *Am J Bioeth*. Juill 2021;21(7):60-2.
- 49 Strand M, Sjöstrand M, Lindblad A. A palliative care approach in psychiatry: clinical implications. *BMC Med Ethics*. 19 avr 2020;21(1):29.
- 50 McIntosh VVW. Evidence-based treatments remain the best intervention for good long-term outcome of severe and enduring anorexia nervosa. *Int J Eat Disord*. Août 2020;53(8):1322-3.
- 51 Yager J. Managing Patients With Severe and Enduring Anorexia Nervosa: When Is Enough, Enough? *J Nerv Ment Dis*. Avr 2020;208(4):277-82.
- 52 Hay PJ, Touyz S, Sud R. Treatment for severe and enduring anorexia nervosa: a review. *Aust N Z J Psychiatry*. Déc 2012;46(12):1136-44.
- 53 Hay P, Touyz S. Treatment of patients with severe and enduring eating disorders. *Curr Opin Psychiatry*. Nov 2015;28(6):473-7.
- 54 Starzomska M, Rosińska P, Bielecki J. Chronic anorexia nervosa: Patient characteristics and treatment approaches. *Psychiatr Pol*. 31 août 2020;54(4):821-33.
- 55 Kotilahti E, West M, Isomaa R, Karhunen L, Rocks T, Ruusunen A. Treatment interventions for Severe and Enduring Eating Disorders: Systematic review. *Int J Eat Disord*. Août 2020;53(8):1280-302.
- 56 Wonderlich SA, Bulik CM, Schmidt U, Steiger H, Hoek HW. Severe and enduring anorexia nervosa: Update and observations about the current clinical reality. *Int J Eat Disord*. Août 2020;53(8):1303-12.

- 57 Resmark G, Herpertz S, Herpertz-Dahlmann B, Zeeck A. Treatment of Anorexia Nervosa—New Evidence-Based Guidelines. *J Clin Med*. 29 janv 2019;8(2):153.
- 58 National Guideline Alliance (UK). Eating Disorders: Recognition and Treatment. Available online: <https://www.nice.org.uk/guidance/ng69/> (accessed on 1 October 2018).
- 59 Attia E, Steinglass JE, Walsh BT, Wang Y, Wu P, Schreyer C, et al. Olanzapine Versus Placebo in Adult Outpatients With Anorexia Nervosa: A Randomized Clinical Trial. *Am J Psychiatry*. 1 juin 2019;176(6):449-56.
- 60 Han R, Bian Q, Chen H. Effectiveness of olanzapine in the treatment of anorexia nervosa: A systematic review and meta-analysis. *Brain and Behavior*. n/a(n/a):e2498.
- 61 Aigner M, Treasure J, Kaye W, Kasper S, WFSBP Task Force On Eating Disorders. World Federation of Societies of Biological Psychiatry (WFSBP) guidelines for the pharmacological treatment of eating disorders. *World J Biol Psychiatry*. Sept 2011;12(6):400-43.
- 62 Blanchet C, Guillaume S, Bat-Pitault F, Carles M-E, Clarke J, Dodin V, et al. Medication in AN: A Multidisciplinary Overview of Meta-Analyses and Systematic Reviews. *JCM*. 25 févr 2019;8(2):278.
- 63 Kaye WH, Wagner A, Fudge JL, Paulus M. Neurocircuitry of eating disorders. *Curr Top Behav Neurosci*. 2011;6:37-57.
- 64 Lipsman N, Woodside DB, Lozano AM. Neurocircuitry of limbic dysfunction in anorexia nervosa. *Cortex*. Janv 2015;62:109-18.
- 65 Pugh J, Tan J, Aziz T, Park RJ. The Moral Obligation to Prioritize Research Into Deep Brain Stimulation Over Brain Lesioning Procedures for Severe Enduring Anorexia Nervosa. *Front Psychiatry*. 2018;9:523.
- 66 Treatment of Patients with Eating Disorders. In *APA Practice Guidelines for the Treatment of Psychiatric Disorders: Comprehensive Guidelines and Guideline Watches*, 3rd ed.; American Psychiatric Association: Arlington, VA, USA, 2006.



**LISTE DES FIGURES**

Figure 1.....6

**LISTE DES TABLEAUX**

Tableau I.....8

Tableau II.....15

Tableau III.....30

Tableau IV.....46

Tableau V.....51

# TABLE DES MATIÈRES

<b>LISTE DES ABRÉVIATIONS.....</b>	<b>VI</b>
<b>RÉSUMÉ.....</b>	<b>1</b>
<b>INTRODUCTION.....</b>	<b>2</b>
<b>MÉTHODES.....</b>	<b>4</b>
<b>RÉSULTATS.....</b>	<b>5</b>
<b>1. Traitements pharmacologiques.....</b>	<b>7</b>
<b>2. Traitements par méthodes physiques, neuromodulation et neurochirurgie. ....</b>	<b>14</b>
<b>3. Traitements psychothérapique.....</b>	<b>27</b>
<b>4. Réduction de risque, soins palliatifs et qualité de vie.....</b>	<b>42</b>
<b>5. Revues antérieures.....</b>	<b>49</b>
<b>DISCUSSION ET CONCLUSION.....</b>	<b>52</b>
<b>BIBLIOGRAPHIE.....</b>	<b>61</b>
<b>LISTE DES FIGURES.....</b>	<b>68</b>
<b>LISTE DES TABLEAUX.....</b>	<b>69</b>
<b>TABLE DES MATIÈRES.....</b>	<b>70</b>



## Axes thérapeutiques dans l'anorexie mentale sévère et réfractaire

### Une revue systématique de la littérature

#### RÉSUMÉ

**Introduction :** L'anorexie mentale évolue vers la chronicité dans environ 20% des cas. L'anorexie mentale sévère et réfractaire (AMSR) n'est pas définie de façon consensuelle et il n'existe actuellement pas de recommandations officielles pour cette sous population de patients. Cette revue se propose de faire un état des lieux des possibilités de prises en charge actuelles.

**Matériel et Méthode :** Une revue systématique de la littérature est réalisée sur les bases de données PUBMED et COCHRANE LIBRARY. On associe les termes "anorexie mentale" "sévère et réfractaire", "chronique", "de longue durée" et "traitement". Les critères d'inclusion sont tout article traitant de la prise en charge de l'AMSR.

**Résultats :** 45 références ont été incluses dans cette revue. On peut dégager quatre axes principaux dans la prise en charge de l'AMSR. Les traitements pharmacologiques peuvent être utilisés comme adjuvants. L'olanzapine semble un traitement adjuvant de choix. Les techniques de neuromodulations par stimulation magnétique transcrânienne répétée montrent des résultats intéressants sur la réduction des symptômes dépressifs et anxieux mais pas d'amélioration significative du poids. La stimulation profonde semble avoir une efficacité sur la prise de poids mais comporte plus d'effets indésirables. Les prises en charge psychothérapiques sont nombreuses et montrent toutes une efficacité sur la réduction des symptômes cognitifs et comportementaux. L'accent est mis sur la qualité de vie et sur des objectifs fixés en collaboration avec les patients. Enfin, les approches de réduction de risque et les prises en charges palliatives peuvent trouver une place auprès des patients ayant une faible motivation au changement et des échecs de prises en charges antérieures.

**Conclusion :** Des propositions thérapeutiques adaptés à cette population de patients existent et ont montré une efficacité malgré un manque de définition du groupe « sévère et réfractaire ».

**Mots-clés :** anorexie mentale, sévère et réfractaire, neuromodulation, pharmacologie, psychothérapie, réduction de risque

## Treatments options in severe, enduring anorexia nervosa

### A systematic review

#### ABSTRACT

**Introduction :** Anorexia nervosa turns to chronicity in about 20% of cases. There is no consensus regarding the definition of severe and enduring anorexia nervosa (SEAN) and there are currently no official guidelines for these patients. This review offers an overview of the treatment options currently available.

**Methods :** A systematic review of the databases PUBMED and COCHRANE LIBRARY was conducted. The terms « severe and enduring », « chronic », « longstanding », « anorexia nervosa » and « treatment » were associated. Publications about SEAN treatment were included, regardless of their methodology.

**Results :** 45 references were included. Four main treatment types were identified. Pharmacological treatments can be used as adjuvants. Among them olanzapine seems a good choice. Neuromodulation through repetitive transcranial magnetic stimulation shows interesting reduction in depressive and anxiety symptoms. There is however no significant weight gain. Deep brain stimulation seems efficient on weight gain but has more adverse effects. There are many psychotherapy programs that allow improvement in cognitive and behavioral symptoms. Quality of life and collaborative goal setting are central when addressing SEAN. Finally, harm minimisation and palliative care may be indicated for patients with poor motivation for change and repeated failure of previous treatments.

**Conclusion :** There are therapeutic options that have proven efficient in treating severe and enduring anorexia nervosa despite the lack of definition of this specific patient group.

**Keywords :** anorexia nervosa, severe and enduring, neuromodulation, pharmacology, psychotherapy, harm minimisation

