



UNIVERSITE DE LILLE
FACULTE DE MEDECINE HENRI WAREMBOURG
Année : 2019

THESE POUR LE DIPLOME D'ETAT
DE DOCTEUR EN MEDECINE

**Épidémiologie descriptive et analytique de l'anorexie mentale :
revue de la littérature**

Présentée et soutenue publiquement le 1^{er} juillet 2019 à 18h
au Pôle Formation

Par Suzie Jacob

JURY

Président :

Monsieur le Professeur Olivier COTTENCIN

Assesseurs :

Monsieur le Professeur Pierre THOMAS

Monsieur le Professeur Renaud JARDRI

Monsieur le Professeur Vincent DODIN

Directeur de Thèse :

Monsieur le Docteur Philippe CHAMBAUD

Avertissement

La Faculté n'entend donner aucune approbation aux opinions émises dans les thèses : celles-ci sont propres à leurs auteurs.

Liste des abréviations

AN : Anorexia Nervosa, Anorexie Mentale

AN/BP : Anorexie avec conduites de boulimie/comportements de purge

HAS : Haute Autorité de Santé

IMC : Indice de masse corporelle

OMS : Organisation mondiale de la santé

TCA : Troubles du comportement alimentaire

Table des matières

RESUME.....	4
INTRODUCTION.....	5
I. GENERALITES.....	7
A. Historique et aspects sociologiques.....	7
1. Les anorexies mystiques.....	7
2. Premières descriptions médicales.....	8
3. Approches théoriques	9
4. Nouvelles approches, nouvelles classifications.....	11
B. Définition clinique et critères diagnostiques.....	11
1. Définition clinique	11
2. Diagnostics différentiels non psychiatriques	14
3. Comorbidités psychiatriques.....	14
4. Examens complémentaires	15
5. Formes cliniques.....	16
C. Classifications.....	17
D. Dépistage clinique	17
II. TESTS ET ECHELLES DE DEPISTAGE.....	19
A. Types de test.....	19
B. Qualités des tests de dépistage.....	20
C. Autoquestionnaires (liste non exhaustive)	21
D. Entretiens semi-standardisés (liste non exhaustive)	23
E. Autres tests utilisés dans l’anorexie mentale.....	25

III.	<i>ÉPIDÉMIOLOGIE DESCRIPTIVE</i>	28
A.	Méthodologie de la revue de littérature	28
	29
B.	Résultats	29
1.	Prévalence, incidence et population à risque	29
2.	Pronostic.....	38
3.	Mortalité.....	44
C.	Limites des études épidémiologiques descriptives	45
1.	Population étudiée	45
2.	Schéma des études.....	47
3.	Critères utilisés et transversalité.....	48
IV.	<i>ÉPIDÉMIOLOGIE ANALYTIQUE : REVUE DES FACTEURS DE RISQUE</i>	50
A.	Méthodologie de la revue	51
B.	Résultats	51
1.	Facteurs de risque biologique	51
2.	Facteurs familiaux	73
3.	Facteurs développementaux.....	78
4.	Comorbidités psychiatriques.....	86
5.	Facteurs traumatiques et trouble de stress post-traumatique	90
6.	Régimes et restrictions.....	91
7.	Facteurs psychologiques et neurocognitifs : la théorie des endophénotypes	92
8.	Facteurs socio-environnementaux.....	97
C.	Limite de la revue d'épidémiologie analytique	100
V.	<i>SYNTHÈSE ET DISCUSSION</i>	103
A.	Revue d'épidémiologie descriptive	103

1.	Résultats principaux	103
2.	Absence de données françaises	104
3.	Critères diagnostiques	105
4.	Augmentation de l'incidence : réalité ou effet de dépistage ?	106
5.	Ratio hommes/femmes	106
6.	Répartition géographique de l'anorexie	107
B.	Revue d'épidémiologie analytique	107
1.	Principaux résultats	107
2.	Vers un profil des patients à haut risque	119
3.	Modèles de développement	121
C.	Perspectives de prévention et dépistage	123
D.	Perspectives de recherche	124
E.	Biais et limites de ce travail	126
	CONCLUSION	128
	BIBLIOGRAPHIE.....	131

RESUME

Contexte : L'anorexie mentale est une pathologie grave, fréquente chez les adolescents. La connaissance et le repérage de facteurs de risque sont des préalables indispensables à l'établissement de politiques de prévention et de dépistage. L'objectif de cette revue était de mettre à jour les données de santé publique et nos connaissances sur les facteurs de risque d'anorexie mentale. **Méthodes** : Nous avons réalisé une revue de la littérature par l'intermédiaire de la base de données Pubmed. La première recherche bibliographique s'est intéressée aux articles d'épidémiologie descriptives publiée depuis 2000. La seconde recherche s'est centrée sur les articles d'épidémiologie analytique évaluant les facteurs de risque d'anorexie mentale depuis 2004. **Résultats** : 82 articles ont été inclus dans la revue d'épidémiologie descriptive. On retrouve une prévalence estimée entre 0,1 et 3,6% en population générale. Le sex-ratio hommes/femmes se situe entre 1/4 et 1/12. L'incidence est plus élevée chez les adolescents, jusque 270cas/100000personnes-années. L'anorexie est la pathologie psychiatrique ayant le plus fort taux de mortalité à 5ans. Plus de 400 articles ont été inclus dans la revue d'épidémiologie analytique. Parmi les facteurs biologiques, on retrouve des facteurs génétiques, auto-immuns, auto-inflammatoires, neurobiologiques, liés au genre et au microbiome intestinal. Parmi les facteurs environnementaux la recherche met en avant le rôle des antécédents familiaux, des évènements obstétricaux, de la puberté, de troubles neuro-développementaux, des troubles anxieux, des antécédents traumatiques, d'endophénotypes et de facteurs socio-environnementaux. **Conclusion** : L'anorexie est une pathologie multifactorielle, dont l'origine repose sur l'interaction entre vulnérabilité génétique et facteurs environnementaux. Un terrain à risque pourrait, à l'occasion d'un stress, déclencher une restriction évoluant vers une anorexie. La définition de groupes à risque permet un dépistage plus précoce et une meilleure prise en charge des troubles.

INTRODUCTION

L'anorexie mentale est une pathologie d'origine multifactorielle dont l'incidence serait en augmentation. La prévalence est estimée à 1% de la population. Elle toucherait préférentiellement la population adolescente bien que des cas d'anorexie précoce ou tardive soit régulièrement observés en clinique. Les femmes sont plus touchées que les hommes, avec un ratio hommes/femmes évalué autour de 1/10. Les conséquences du trouble sont graves, elle serait la pathologie psychiatrique présentant le plus fort taux de mortalité. L'association de la dénutrition et de manifestations psychiatriques sévères en font une maladie complexe, difficile à traiter, dont les soins sont souvent longs et coûteux.

Un diagnostic précoce de l'anorexie, comme de l'ensemble des troubles mentaux, améliore le pronostic et facilite la prise en charge thérapeutique(1). Actuellement, on estime le délai de prise en charge (défini comme l'intervalle entre l'apparition des premiers symptômes et le premier diagnostic d'anorexie) à environ 12 mois(2). Ce délai constitue une perte de chance pour les patients et leur entourage. La connaissance et le repérage de facteurs de risque sont des préalables indispensables à l'établissement de politiques de prévention et de dépistage.

La Haute Autorité de Santé a publié un guide de recommandation de prise en charge de l'anorexie mentale en 2010. Le groupe d'expert définit la population à risque comme : *« jeunes filles, patients avec un IMC bas ou élevé, adolescent consultant pour des préoccupations concernant leur poids, pour des désordres gastro-intestinaux ou des problèmes psychologiques, jeunes filles présentant des perturbations des cycles menstruels, et en particulier une aménorrhée, danseuses, mannequins, sportifs (...), sujets atteints de pathologies impliquant des régimes telles que le diabète de type 1 ou l'hypercholestérolémie familiale »*. La HAS définit cette population à risque par l'importance de l'insatisfaction et des préoccupations corporelles,

qui favoriseraient l'émergence du trouble alimentaire. Cette définition ne prend pas en compte les interactions complexes mises en évidence entre gènes, facteurs biologiques, et environnement. Aucune mention n'est faite des modèles théoriques de développement de l'anorexie.

L'objectif de cette thèse est double :

- ⇒ Mettre à jour les données de santé publique de l'anorexie mentale : chiffres de prévalence, d'incidence, mesures du pronostic et évaluation de la mortalité.
- ⇒ Définir le profil des patients à risque afin d'envisager, dans la discussion, des pistes de prévention et de dépistage ciblé.

Pour répondre à ces objectifs, nous nous intéresserons premièrement aux données cliniques de l'anorexie mentale et aux classifications. Nous évoquerons secondairement les tests et échelles psychométriques utilisés en épidémiologie descriptive et analytique. En troisième partie, nous présenterons les résultats de la revue d'épidémiologie descriptive effectuée sur les publications depuis 2000. En quatrième partie, nous énoncerons les résultats de la revue d'épidémiologie analytique centrée sur les articles analysant les facteurs de risque depuis 2004. Enfin, l'intégration de ces données permettra de discuter des pistes de dépistage et de prévention, des modèles de développement, et des perspectives de recherche dans le champ de l'anorexie mentale.

I. GENERALITES

A. Historique et aspects sociologiques

Etymologiquement, « anorexie » provient du grec « an » et « orexis » signifiant l'absence ou la perte de désir(3). Le terme apparaît à la fin du XIX^{ème} siècle, simultanément en France et en Angleterre(4). Certains auteurs suggèrent que des notions analogues à l'anorexie mentale figurent dans les mythes antiques(3). La première véritable description clinique du trouble daterait du XI^{ème} siècle, sous la plume du médecin et philosophe Iranien Avicenne(5) ; celui-ci rapporte le cas d'un jeune prince refusant de s'alimenter dans un contexte de dépression. Le Moyen Âge apporte les premiers cas pouvant s'apparenter à l'anorexie mentale telle qu'on la décrit aujourd'hui.

1. Les anorexies mystiques

Le terme « anorexia mirabilis » apparaît au Moyen Âge pour évoquer le cas de religieuses exerçant un jeûne dans un but sacrificiel d'ascèse et de purification, qui serait l'expression de la sainteté(6). L'exemple le plus célèbre est celui de Catherine de Sienne, au XIV^{ème} siècle, décédée à 33 ans à la suite d'un jeûne prolongé. Rudolph M. Bell(7) soutient la thèse que ces manifestations « d'anorexie sainte » seraient comparables à l'anorexie mentale dans leurs aspects cliniques, mais s'inscriraient également dans une recherche d'autonomie et un rejet des projets matrimoniaux et de la maternité. Par la maîtrise du corps et de la souffrance, le jeûne offrait à ces femmes l'opportunité d'accéder aux ordres religieux et ainsi d'échapper aux injonctions d'une société majoritairement patriarcale. Parallèlement, la Réforme à la Renaissance attribue la pratique ascétique à une forme de possession démoniaque, puis ultérieurement à de la simulation.

2. Premières descriptions médicales

Les premières descriptions médicales détaillées comparables au trouble actuel sont attribuées à Richard Morton, dans un ouvrage publié en 1694. Il nomme « phtisie nerveuse » ou « consommation nerveuse » l'association de perte de poids, perte d'appétit, aménorrhée et hyperactivité. Les causes sont alors considérées comme organiques(5). Deux siècles plus tard, le phénomène anglo-saxon des « fasting girls » retient l'attention du monde médical. Il suit la médiatisation du cas d'Ann Moore qui, de 1807 à 1813, développe des manifestations d'anorexie sévère, l'obligeant à rester alitée. Son cas soulève un intérêt rapide auprès du grand public et de la communauté médicale et religieuse, jusqu'à la découverte de son imposture après une période stricte d'observation à son chevet. La reconnaissance en tant qu'affection mentale n'apparaît réellement que dans les années 1870, quasi simultanément en France et en Angleterre(4). William Gull, médecin britannique, propose dès 1869 le terme « aepsie hystérique », et publie en 1874 ses descriptions d'une entité clinique qu'il nomme « anorexia nervosa ». En 1873 le Français Charles Lasègue introduit le terme « anorexie hystérique », définie par une triade symptomatique comprenant anorexie, aménorrhée et amaigrissement. C'est à Charles Hussard que l'on doit le terme d'anorexie mentale (1883)(5). Cependant les approches thérapeutiques restent longtemps centrées sur la sphère somatique, de nombreux travaux s'accordant sur une origine endocrinienne des symptômes. Parmi les psychiatres le trouble reste longtemps associé à différents modèles théoriques (névrose hystérique, mélancolie, phobie) avant de se distinguer comme entité transnosographique dans les années 1960, suite aux travaux d'Hilde Bruch(8), puis de Mara Palazzoli Selvini(9) et d'Evelyn Kestemberg(10). L'anorexie mentale apparaît pour la première fois dans les manuels diagnostiques dans les années 1980 suite à la parution du DSM III, qui s'affranchit des conceptions psychanalytiques opposant névrose et psychose, simultanément à l'apparition de

la « boulimie nerveuse » comme entité nosographique. La CIM-10, publiée en 1990, s'appuie sur des critères diagnostiques similaires.

3. Approches théoriques

a) Repères psychopathologiques

Au début et milieu du XX^{ème} siècle, l'anorexie mentale est essentiellement considérée par les psychanalystes comme associée à une névrose hystérique. Au cours du siècle, plusieurs auteurs ont contribué à l'introduction des problématiques de l'adolescence dans la théorie psychanalytique de l'anorexie mentale. Actuellement, on suppose qu'une combinaison de facteurs constitutionnels et environnementaux aboutit à une vulnérabilité qui, à l'occasion de la puberté, apparaît sous forme de symptôme. Pour P. Jeammet, l'adolescence sert de révélateur des difficultés d'intériorisation de la première enfance et des problématiques de dépendance, restées dormantes pendant la phase de latence (11). Cette théorie suppose une perturbation lors des premières relations, qui aboutit à des problématiques de dépendance à l'objet : une réponse parentale inadaptée aux besoins de l'enfant entraînerait la création d'un narcissisme primaire fragile, ne pouvant se suffire à lui-même et donc fortement dépendant des objets externes. L'émergence de la sexualité à l'adolescence fait naître des sentiments contradictoires à l'égard des parents et sexualise les liens. L'impossibilité de renoncer aux liens de l'enfance perturbe la prise de distance, qui réactive le manque. Les désirs de l'autre sont perçus comme des dangers, des menaces pour l'intégrité du moi. La situation paradoxale dans laquelle est plongée l'adolescent(e) vulnérable suppose à la fois l'obligation et l'impossibilité de se séparer(12). L'anorexie apporte une réponse temporaire en faisant persister le lien aux figures d'attachement tout en le maintenant à une distance protectrice, luttant à la fois contre la peur de l'abandon et les menaces d'intrusion. Par le transfert sur la conduite alimentaire, les sensations corporelles se substituent aux conflits intrapsychiques et à l'état de tension interne menaçant. Les conduites

de refus redonnent des limites au sentiment de soi, menacé par les transformations corporelles (12). La valorisation sociale de la maigreur jouerait un rôle de facilitateur dans le développement du trouble, à travers la construction d'un idéal du moi qui diffère des idéaux familiaux. La quête de la maigreur prend rapidement une dimension organisatrice du self par la création d'une identité d'emprunt, qui questionne, fascine, et assure une place unique dans la sphère familiale.

b) Apports des théories systémiques

L'approche systémique apparue dans les années 1980 a soulevé l'importance de l'environnement familial dans le développement de l'anorexie à l'adolescence, et abouti à de nouveaux modèles de prise en charge. Elle est partie du constat que le changement de l'état d'un patient amène rapidement des modifications de l'ensemble du groupe familial. La maladie est alors envisagée comme la conséquence d'un dysfonctionnement du système est non plus comme l'expression individuelle d'une souffrance. S. Minuchin envisage la « famille psychosomatique » comme un système de liens peu différenciés, rigides, avec faible expression émotionnelle et évitant les conflits(13). Le concept de famille pathogène s'est progressivement transformé vers une configuration où facteurs d'aggravation et d'amélioration se côtoient et peuvent être utilisés pour amener la famille vers un nouvel équilibre. Plutôt qu'une famille type, différents modèles familiaux sont envisagés où prévalent certains comportements. Les thérapies familiales ont démontré à de nombreuses reprises leur efficacité dans la prise en charge de l'anorexie mentale(14).

c) Apports de l'addictologie

L'anorexie mentale est classiquement définie par la peur de grossir. Depuis les années 1990, plusieurs auteurs français ont avancé que l'anorexie serait en réalité une addiction à la sensation

de faim, forme d'addiction sans objet. En effet pour Brusset(12), cette pathologie possède certaines dimensions de l'addiction : conduites de risque, déni, quête identitaire, dépendance à l'objet primaire. Tassin en 1998(15) avance qu'il existerait des mécanismes neurobiologiques communs entre troubles alimentaires et addictions. En 2016, l'équipe de Gorwood(16) a apporté des éléments de confirmation, à travers l'étude de signaux physiologiques mesurés chez des patientes anorexiques face à des images de corps dénutris. La prise en charge addictologique a apporté de nouvelles perspectives thérapeutiques dans le champ des troubles alimentaires.

4. Nouvelles approches, nouvelles classifications

Au cours du XXeme siècle, plusieurs courants médicaux ont contribué à enrichir la définition clinique de l'anorexie, et à approfondir les connaissances des mécanismes sous-jacents : psychiatrie, endocrinologie, neurologie, nutrition, ... D'un modèle psychanalytique, l'attention s'est tournée vers les parents et la qualité des interactions familiales, puis vers les mécanismes d'addiction et de dépendance, tout en recherchant des causes génétiques ou biologiques. Actuellement, le modèle bio-psycho-social fait consensus : l'anorexie serait le résultat d'une association de multiples facteurs : génétiques, environnementaux, sociaux, individuels. Certains sujets présenteraient une vulnérabilité qui, à l'occasion de certains événements, pourrait être responsable d'un trouble alimentaire. Ces facteurs de risque seront développés en partie IV.

B. Définition clinique et critères diagnostiques

1. Définition clinique

La définition historique repose sur la triade diagnostique des « trois A »(17) : Anorexie, Amaigrissement, Aménorrhée, bien que ce dernier critère ait disparu des classifications récentes(18). S'y associent d'autres symptômes, dont la fréquence varie. Les étiologies non

psychiatriques doivent être recherchées et éliminées avant de pouvoir poser le diagnostic d'anorexie mentale. Les comorbidités psychiatriques, fréquentes(19), doivent toujours être recherchées (troubles de l'humeur, psychose, troubles de personnalité, troubles anxieux, co-addictions,...). Les examens complémentaires n'ont qu'une valeur pronostique et thérapeutique, ils recherchent les complications secondaires à la dénutrition.

a) Anorexie

Si le terme d'anorexie (perte d'appétit) est traditionnellement utilisé en clinique, le trouble débute plus précisément par une restriction volontaire de l'alimentation dans un but de perte de poids, avec lutte contre la sensation de faim. Elle peut survenir en réponse à une insatisfaction corporelle ou à un mal être. L'anamnèse retrouve des modifications de l'alimentation sur le plan quantitatif (diminution de la ration calorique quotidienne), et qualitatif (tris alimentaires, exclusion d'aliments spécifiques ou de classes d'aliments). Le comportement bascule rapidement vers la quête d'un poids de plus en plus bas, associé ou non à la peur intense de prendre du poids.

b) Amaigrissement

Initialement décrit par un poids inférieur à 85% du poids attendu pour l'âge et la taille, les critères de poids et d'IMC ont été supprimés dans la dernière version du DSM pour être remplacés par la notion « poids corporel significativement bas en fonction de l'âge, du sexe, de la trajectoire développementale ainsi que de la santé physique ». Cette définition plus large a permis de réduire la catégorie EDNOS (Eating Disorders Not Otherwise Specified) des versions précédentes et inclure plus de patients dans le diagnostic d'anorexie mentale. Les critères sont plus facilement applicables aux diverses tranches d'âge (enfants, adolescents, adultes).

L'amaigrissement s'accompagne des signes physiques de la dénutrition. De manière non exhaustive, on peut retrouver :

- hypothermie,
- troubles circulatoires : hypotension, bradycardie, acrocyanose,
- constipation, ralentissement du transit intestinal, ballonnements
- malaises hypoglycémiques,
- amyotrophie (membres « en baguettes de tambour »),
- fonte graisseuse (effacement des formes féminines),
- œdèmes de carence,
- fragilisation des phanères,
- lanugo.

c) Aménorrhée

L'aménorrhée peut être primaire ou secondaire, correspondant à l'interruption de plus de 3 mois de règles régulières, ou de plus de 6 mois de règles irrégulières. Ce critère a disparu du DSM 5, n'étant pas toujours applicable à la population clinique (patientes non pubères, sous contraception hormonale, ménopausées...).

d) Symptômes associés

L'amaigrissement et la lutte contre la sensation de faim s'accompagnent d'un intérêt exagéré à l'égard de la nourriture (pensées obsédantes alimentaires souvent empreintes de fausses croyances, attrait pour la cuisine) et de rituels alimentaires (lenteur des repas, grignotage, parfois mérycisme)(20). On constate en parallèle une restriction des intérêts pour les activités sociales et de plaisir, fréquemment associée à un hyper investissement intellectuel(21), scolaire ou professionnel, et à un fort investissement de la sphère familiale. La sexualité est le plus souvent absente ou désinvestie(22). Les stratégies de contrôle du poids peuvent conduire les patients à des comportements extrêmes de lutte contre leurs sensations corporelles, en dépit des conséquences somatiques : potomanie, exposition au froid, hyperactivité physique intense,

conduites de purge (vomissements post-prandiaux, prise de laxatifs). La dysmorphophobie (altération de la perception de l'image du corps) peut s'accompagner de mesures de vérifications (mensurations), d'attitudes contra phobiques ou de dissimulations. Le déni des troubles est souvent franc et peut s'étendre à la sphère familiale, retardant le diagnostic et l'accès aux soins(23)(17).

2. Diagnostics différentiels non psychiatriques

Le bilan somatique de dénutrition est le plus souvent réalisé par le médecin généraliste ou le pédiatre, la consultation psychiatrique étant envisagée dans un second temps. Le bilan initial comprend, de manière non exhaustive(17) :

- Une recherche de troubles gastro-intestinaux pouvant orienter vers une maladie de Crohn, une maladie cœliaque
- Une recherche de symptômes en faveur d'un diabète de type 1 ou d'une hyperthyroïdie
- La recherche de certaines maladies métaboliques (cytopathies mitochondriales)
- Un bilan paraclinique d'orientation en cas de doute.

La présentation est le plus souvent atypique (absence de déni, envie de regressir) et oriente rapidement le diagnostic.

3. Comorbidités psychiatriques

L'anorexie mentale peut être secondaire ou concomitante à de nombreuses étiologies psychiatriques. La présentation clinique oriente rapidement le diagnostic en cas de symptômes évoquant un épisode psychotique ou un épisode maniaque. D'autres manifestations peuvent être difficiles à différencier et évoquent le diagnostic d'anorexie atypique (absence d'un ou plusieurs critères du DSM). L'entretien recherchera des éléments en faveur de :

- Trouble de l'humeur, en particulier un épisode dépressif caractérisé avec ou sans caractéristiques mélancoliques(17)

- Trouble obsessionnel compulsif
- Trouble conversif
- L'anorexie peut également entrer dans le cadre d'un trouble neuro-développemental, en particulier chez l'enfant (troubles du spectre autistique).

4. Examens complémentaires

Après élimination des causes non psychiatriques, les explorations biologiques et l'imagerie sont pratiquées à la recherche de complications mais n'ont aucune valeur diagnostique. L'évaluation standardisée PANOS(24) mise en place au CHRU de Lille comprend :

- Ionogramme à la recherche de désordres électrolytiques : natrémie, kaliémie, chlorémie, magnésémie, zincémie
- Urée, créatinine
- Bilan phosphocalcique : calcémie, phosphorémie, vitamine D
- Bilan hépatique : TGO, TGP, bilirubine totale, gamma GT, phosphatases alcalines
- Bilan lipidique : cholestérol, triglycérides
- NFS, ferritinémie, électrophorèse des protéines sanguines, CRP, TP, TCA
- Bilan nutritionnel : préalbumine, albumine
- Bilan hormonal : bilan thyroïdien (TSH, FT3, FT4),
- Bilan de carences vitaminiques : vitamine B12, folates sériques, B1, B6
- Glycémie à jeun
- Lipasémie
- Bilan urinaire sur 24h : ionogramme, urée, créatinine
- ECG à la recherche d'une bradycardie ou d'un trouble du rythme
- Ostéodensitométrie à la recherche d'une ostéoporose et bilan rhumatologique en hôpital de jour

- Consultation gynécologique en cas d'aménorrhée
- Bilan de médecine physique et de réadaptation en hôpital de jour

5. Formes cliniques

On distingue différents profils, selon(18) :

- L'existence ou non de conduite de purge : anorexie restrictive pure (Restricting Type) ou anorexie avec crises boulimiques ou conduites de purge (Binge-Eating/Purging Type)
- L'anorexie pré-pubertaire survient avant le développement de la puberté et peut s'accompagner d'un retard de croissance. Les anorexies de l'enfant ont des étiologies variées, dont la psychopathologie diffère des formes chez l'adolescent et l'adulte(25).
- L'anorexie tardive regrouperait les patients présentant un début des symptômes après 25 ans. Cette forme apparaîtrait plus souvent à l'issue d'un événement traumatique ou d'un épisode dépressif(26).
- L'anorexie atypique est définie par la présence de tous les critères de l'anorexie mentale mais en l'absence de perte de poids significative.
- Les formes subsyndromiques regroupent les patients présentant des symptômes de trouble alimentaire sans pour autant correspondre à une catégorie diagnostique. Cette catégorie tend à diminuer avec l'élargissement des critères diagnostiques et la moindre importance accordée à la sévérité de l'amaigrissement et à la peur d'être gros.
- Chez les hommes, les préoccupations corporelles seraient plus axées sur la recherche de masse maigre au dépend de la masse grasse, dans une quête de performance physique et sportive. Elle serait plus fréquente chez les athlètes de haut niveau(27).

C. Classifications

Critères de l'APA (American Psychiatric Association) : voir Annexe 1

Le manuel diagnostique et statistique des troubles mentaux a répertorié l'anorexie dès les années 1980. L'un des objectifs de la révision des critères dans la dernière version était de diminuer la proportion de diagnostics de la catégorie « Autres troubles alimentaires non spécifiés » (Eating Disorders Not Otherwise Specified, EDNOS), au profit des catégories déjà existantes (anorexie mentale, boulimie) et d'une nouvelle catégorie intitulée hyperphagie boulimique (Binge Eating Disorder, BED). On constate donc un élargissement des critères avec une moindre importance accordée à l'IMC et la disparition du critère aménorrhée(28).

Critères de l'OMS (CIM-10) : voir Annexe 2

Les critères de la CIM-10 sont semblables à ceux du DSM-IV. Les changements prévus pour la CIM-11 devraient suivre le même sens que le DSM 5 : élargissement des critères au profit des diagnostics complets incluant une disparition du critère aménorrhée, une élévation du cut-off minimal pour l'IMC et une reformulation des caractéristiques cognitives et comportementales(29).

D. Dépistage clinique

En 2005, la Haute Autorité de Santé a publié un ensemble de propositions pour le dépistage individuel des pathologies mentales de l'enfant, dont les troubles alimentaires, chez les enfants et adolescents de 7 à 18 ans(30), complété quelques années plus tard par des recommandations de bonnes pratiques pour la prise en charge de l'anorexie mentale. La synthèse de ce travail concluait à ces conseils de dépistage :

- poser des questions sur l'ensemble des rythmes et des habitudes alimentaires,

- utiliser les courbes de poids, de taille et de corpulence afin de rechercher les changements rapides de couloir,
- en cas de signe d'appel, rechercher des vomissements provoqués, même chez les garçons et même en cas de poids normal.

Aux États-Unis, un dépistage des troubles du comportement alimentaire chez les 11 à 21 ans est recommandé annuellement(31).

Pour faciliter le dépistage en médecine générale, la HAS(17) propose l'utilisation du questionnaire SCOFF-F, chez l'enfant comme chez l'adulte, pour sa simplicité d'utilisation et ses bonnes valeurs de spécificité et sensibilité. Les questionnaires EAT, EDE, EDI et EDE-Q sont envisagés dans un second temps (passation longue). Dans une publication de 2006, l'équipe de Keski-Rahkonen(32) en Finlande a évalué l'utilisation de questions cliniques simples comme mesures de dépistages en les comparant à l'EDI : les auteurs concluent à des scores de sensibilité/spécificité comparables voire supérieurs pour les questions de dépistage simple en population communautaire.

De nombreux tests et échelles diagnostiques ont été développés pour les troubles alimentaires. Ils sont majoritairement utilisés pour la recherche épidémiologique. Les études de prévalence reposent en grande partie sur ces tests, elles ne peuvent être interprétés en l'absence de connaissance des outils de dépistage.

II. TESTS ET ECHELLES DE DEPISTAGE

A. Types de test

Bien que le dépistage clinique semble efficace en pratique, il ne permet pas la comparabilité des résultats des études épidémiologiques. De nombreux tests psychométriques ont été développés pour évaluer la présence d'un trouble alimentaire(33). La population cible et l'objectif des tests de dépistage doivent être bien définis selon leur utilisation : dépistage rapide au cabinet ou enquête épidémiologique, dépistage d'une population à risque (test pronostique) ou test diagnostique. Un autre critère à prendre en compte avant de choisir un test est sa date de parution : les plus vieux tests psychométriques ont été développés pour les critères DSM-III. La plupart a été mise à jour mais certains nécessitent des aménagements pour correspondre aux nouvelles classifications (en particulier la révision du critère aménorrhée).

On retrouve deux types de test(34) :

- Les autoquestionnaires (self-report questionnaire) : rapides, peu coûteux, ils permettent l'appréciation par le patient de ses symptômes et limitent le risque de minimisation des troubles face à un clinicien. Celui-ci peut être lié à un biais de mémorisation ou à la pathologie elle-même (déli).
- Les questionnaires administrés en présence d'un examinateur qualifié, ou entretiens semi-standardisés : plus coûteux, la présence d'un interlocuteur entraîné aide à répondre aux mesures subjectives pouvant être interprétés différemment selon les patients.

Le choix de l'autoquestionnaire ou de l'entretien dépend du schéma d'étude et de la faisabilité : à grande échelle, un autoquestionnaire permet un gain de temps et favorise la participation, alors qu'un entretien semi-standardisé sera plus précis pour l'étude d'une population ciblée. Fairburn & Beglin(34), en 1994, ont comparé les résultats de l'autoquestionnaire EDE-Q à ceux

de l'entretien EDE : la seule différence significative était une surestimation de la fréquence des épisodes d'hyperphagie boulimique avec l'EDE-Q. Ils en concluaient que les autoquestionnaires de ce type pourraient remplacer les entretiens pour les mesures ne posant pas de problème de définition. Une méta-analyse(35) réalisée en 2011 retrouvait un coefficient de corrélation entre 0.68 et 0.76 entre ces deux même tests, avec une surestimation des épisodes d'hyperphagie à l'EDE-Q dans 70% des études. L'autoquestionnaire et l'entretien ne seraient pas toujours interchangeables, et leur utilisation doit être réfléchié selon les objectifs d'étude.

B. Qualités des tests de dépistage

La sensibilité (Se) est la capacité d'un test à dépister les cas (sujets atteints du critère étudié), c'est-à-dire la probabilité qu'un test réalisé sur un cas soit positif.

La spécificité (Sp) est la capacité d'un test à ne pas détecter les témoins (sujets non atteints du critère étudié), c'est-à-dire la probabilité qu'un test réalisé sur un témoin soit négatif.

La valeur prédictive positive correspond à la probabilité d'être atteint en cas de test positif.

La valeur prédictive négative traduit la probabilité de ne pas être atteint en cas de test négatif.

La consistance ou cohérence interne(36) est mesurée par le coefficient alpha de Cronbach, elle correspond à l'homogénéité des éléments qui composent une échelle de mesures. Autrement dit, une bonne consistance interne assure que tous les éléments mesurent bien un même objet. Le coefficient alpha varie entre 0 et 1, la valeur 1 étant le meilleur score. On considère qu'un coefficient supérieur à 0.8 traduit une bonne homogénéité.

Enfin, la fidélité test-retest(37) s'assure qu'un test psychométrique peut reproduire les mêmes résultats chez une même personne dans un laps de temps rapproché.

C. Autoquestionnaires (liste non exhaustive)

Eating Disorder Inventory (EDI)(38)

La première version date de 1983, avec pour objectif d'étudier les caractéristiques psychologiques des sujets souffrant de boulimie et d'anorexie. Largement utilisé en épidémiologie, il possède une bonne consistance interne ($\alpha > 0.80$) et une bonne fidélité test-retest. Dans sa dernière version, EDI-3, le test consiste en 91 items organisés en 12 sections (3 centrées sur les troubles alimentaires, 9 sur des traits de personnalité fréquemment associés aux TCA).

Eating Disorder Examination Questionnaire (EDE-Q)

Adaptation en autoquestionnaire de l'Eating Disorder Examination (EDE). Dans sa dernière version (Faiburn & Beglin 2008), il est constitué de 28 items, divisés en 4 sous-scores : restriction alimentaire, préoccupations alimentaires, préoccupations corporelles, préoccupations sur le poids. Il interroge la présence de symptômes au cours des 4 dernières semaines. Une version en 8 items a récemment été développée(39). La cohérence interne est bonne avec un coefficient alpha entre 0.7 et 0.83(40). Une version pour les mineurs, le Child Eating Disorder Examination-Questionnaire (ChEDE-Q), basé sur le Child Eating Disorder Examination (ChEDE)(41), a été développé spécifiquement pour mieux correspondre à cette population. Il existe également en version abrégée (CHEDE-Q8)(42).

Eating Attitudes Test (EAT40 et EAT26)

Publié pour la première fois en 1979, ce test est toujours très largement utilisé et a montré une bonne sensibilité et spécificité, mais une faible valeur prédictive positive pour le repérage de syndromes complets au sein d'une population(43)(44). Sa validité a été démontré pour les critères DSM-IV(45), dans sa version pour enfants (ChEAT)(46), et dans sa version

abrégée(47). Il consiste en un autoquestionnaire de 40 items répartis en 7 sections, et de 26 items en 3 sections pour le EAT26. Il est essentiellement utilisé à visée épidémiologique.

Questionnaire SCOFF (Sick, Control, One stone, Fat, Food)

Développé en 1999 au Royaume Uni(48) et traduit en français (SCOFF-F) en 2008, il peut être administré à l'écrit ou à l'oral. Il s'agit d'un instrument de dépistage composé de 5 questions, présentant d'après ses auteurs une sensibilité de 100% et une spécificité de 87,5%. Des études plus récentes retrouvent des résultats plus nuancés avec une sensibilité allant de 53,7% à 84,6% et une spécificité de 89,6% à 93,5%(49)(50). Rapide, c'est un bon outil de dépistage en médecine générale(51).

Eating Disorder Diagnostic Scale (EDDS)(52)(53)

Questionnaire de 22 items, il a été conçu pour fournir des diagnostics DSM-IV pour l'anorexie mentale, la boulimie et l'hyperphagie boulimique. Le test possède une bonne sensibilité, spécificité, PPV et VPN pour l'anorexie mentale, et une excellente consistance interne ($\alpha=0.93$)(43). La reproductibilité est bonne avec un score de 0.80(54).

SIAB-S

Version autoquestionnaire de la Structured Interview for Anorexia and Bulimic disorders for DSM-IV and ICD-10 (SIAB-EX), l'outil a été développé par Fichter & Quadflieg(55) pour réduire le temps et le coût de la passation de la SIAB-EX. Comme pour l'EDE-Q, la validité est bonne pour l'ensemble du test (Se 0.70, Sp 0.80, VVP 0.91) mais plus faible pour les items subjectifs (questions sur l'hyperphagie et la perte de contrôle).

Branched Eating disorder Test (BET)

Développé en 1996, le BET évalue les symptômes alimentaires des 3 derniers mois de manière informatisée. Le test aurait d'excellentes qualités(56) mais il a été peu étudié(43).

Stirling Eating Disorder Scales (SEDS)(57)

Composée de 80 items répartis en 8 catégories, cette échelle possède une consistance interne variable(58) mais de bonnes qualités de dépistage(59) (évalué dans une population adolescente). Elle mesure les comportements et cognitions alimentaires, ainsi que l'estime de soi, l'ouverture vers les autres et l'autoagressivité(33).

D. Entretiens semi-standardisés (liste non exhaustive)

Du fait de leur durée de passation et de leur coût (évaluation par un examinateur certifié), ils sont généralement administrés en 2eme partie des études épidémiologiques après une première phase de screening large.

Eating Disorder Examination (EDE)(60)

Le questionnaire évalue le comportement alimentaire des 4 dernières semaines. Comme l'EDE-Q, il évalue le comportement alimentaire à travers 4 sous-scores (restriction alimentaire, préoccupations alimentaires, préoccupations corporelles, préoccupations sur le poids). Les objectifs lors de la conception de ce test étaient d'augmenter la sensibilité et la spécificité des outils diagnostiques, permettre un dépistage des formes subcliniques, ainsi qu'évaluer la sévérité des troubles. Il est largement utilisé et a été traduit et validé(61) dans de nombreux pays. La version pour enfants, ChEDE, semble posséder de bonnes qualités pour le diagnostic d'anorexie mentale(62).

Eating Disorder Diagnostic Interview (EDDI)(63)

Adaptée de l'EDE, elle évalue le comportement alimentaire des 12 derniers mois.

Structured Interview for Anorexia and Bulimic disorders for DSM-IV and ICD-10 (SIAB-EX)(64)

Développée comme outils diagnostique pour les troubles alimentaires, elle comprend également des items sur la psychopathologie individuelle et familiale. Comparés à l'EDE, elle a montré des résultats similaires.

Structured Clinical Interview for DSM Disorders(SCID)(65)(66)

Souvent considérée comme le gold standard lors de l'évaluation des tests psychométriques en épidémiologie, la SCID permet de générer des diagnostics des principaux troubles mentaux selon les différentes versions du DSM. La SCID-5 est spécifiquement conçue pour correspondre aux critères de la dernière révision du manuel. La présence de symptômes peut être évaluée sur la vie entière ou au cours de 12 derniers mois.

Composite International Diagnostic Interview (CIDI)(67)(68)(69)

Développée par l'OMS, la CIDI génère des diagnostics suivant à la fois les critères de la CIM et ceux du DSM. La première section contient des éléments de dépistage large, qui permettent de se référer en 2eme partie aux sections spécifiques, limitant le temps de passation et le risque d'épuisement du participant. Comme la SCID, elle permet une évaluation de la prévalence vie-entière et sur les 12 derniers mois.

Mini-International Neuropsychiatric Interview (MINI, MINI-KID)

Construit pour le dépistage rapide des principaux diagnostic DSM et CIM, il comprend une section pour l'anorexie mentale. Test de dépistage large, la durée de passation est d'environ 15-20 minutes(70). La MINI-KID s'adresse aux enfants et adolescents de 6 à 17 ans.

Structured Eating Disorder Interview (SEDI)(71)

Composée de 20-25 questions basées sur la SCID-I et la MINI-KID, il existe peu de données sur sa validité.

Eating Disorder Assessment for DSM 5 (EDA-5)(72)

Cet outil a été développé après la parution du DSM 5 pour générer des diagnostics correspondant aux nouveaux critères des troubles alimentaires ainsi qu'à la catégorie « troubles de l'ingestion d'aliments » (feeding disorders). Comparé à l'EDE, il semble avoir de bonnes qualités mais nécessite d'être validé par de nouvelles études.

E. Autres tests utilisés dans l'anorexie mentale

Groupes à risque

La mesure des différentes dimensions du trouble alimentaire permettrait de dépister les individus à risque d'anorexie mentale, en ciblant des caractéristiques pré- ou sub-cliniques(43).

De manière non exhaustive :

- Le Body Shape Questionnaire(73)(74) est un autoquestionnaire de 34 items (versions abrégées à 16 ou 8 items), il évalue le degré de préoccupations corporelles chez des patients malades ou sains. Traduit dans plusieurs langues, il est fréquemment utilisé en clinique et en recherche.
- La Weight Concerns Scale(75) a montré une efficacité pour identifier les individus à risque au sein d'une population d'adolescents.
- L'échelle EBRS (Eating Behavior Rating Scale)(76) mesure les différentes dimensions du comportement alimentaire des patients anorexiques.
- Le Body Attitudes Questionnaire(77) est un autoquestionnaire de 44 items qui évalue les comportements des femmes en lien avec leur apparence corporelle.
- Le Body Attitudes Test (BAT)(78) a été développé pour les patientes souffrant de trouble alimentaire.

Des tests spécifiques à la boulimie peuvent être utilisés en cas d'anorexie mixte. Les plus utilisés sont le Bulimic Investigatory Test (BITE) et le Bulimia Test-Revised (BULIT-R), ils possèdent de bonnes qualités de dépistage(43).

Pronostic

Pour évaluer le pronostic, le Morgan-Russell Outcome Assessment Schedule(79) est le plus souvent employé en épidémiologie. Il permet d'établir un score classant les individus en 3 catégories :

- bon pronostic : poids normal et menstruations régulières
- pronostic intermédiaire : poids normal ou menstruations régulières
- mauvais pronostic : poids faible et absence de menstruations.

Plusieurs auteurs ont apporté des modifications à ce score pour mieux correspondre à la réalité clinique(80) en incluant un BMI-seuil, la persistance de comportements de purge ou d'hyperphagie, l'absence de préoccupations corporelles,... (81)(82).

La Longitudinal Interval Follow-up Evaluation Interview of Eating Disorders (LIFE-EAT-II)(83) évalue à la fois les symptômes alimentaires, leur évolution dans le temps et la présence de comorbidités.

Qualité de vie

Parmi les échelles de qualité de vie, citons l'autoquestionnaire Short Form 36 Health Survey (SF-36), la Social Adjustment Scale (existe sous forme d'entretien ou d'autoquestionnaire), ou la Disability Adjustment Scale.

Comorbidités psychiatriques

La Beck Depression Inventory, l'échelle de Hamilton (HDRS), ou la Zung Self-Rating Depression Scale sont fréquemment utilisées(33) comme échelles de dépression. Leurs résultats s'interprètent avec précaution au sein d'une population souvent dénutrie. De nombreuses échelles sont utilisées pour évaluer la présence d'autres comorbidités psychiatriques (Brief Symptom Inventory, Symptom checklist 25/90 Revised, Psychiatric Status Rating Scale, Clinical Interview Schedule Revised,...)

D'autres outils peuvent être utilisés pour étudier des champs spécifiques de l'anorexie mentale et compléter le diagnostic : évaluations diététiques, échelle de perfectionnisme, de degré d'alexithymie, d'estime de soi, ...

SYNTHESE

Il existe deux types de tests développés à but diagnostic ou de dépistage : autoquestionnaires et entretien semi-standardisés. **Les autoquestionnaires** ont l'avantage d'être peu coûteux, nécessitent un temps de passation court, peuvent être administrés à de grands échantillons. Cependant ils manquent de spécificité et sont insuffisants pour établir un diagnostic. Les plus utilisés sont l'Eating Disorder Inventory (EDI), l'Eating Disorder Examination Questionnaire, et l'Eating Attitudes Test (EAT-26 et EAT-40). **Les entretiens semi-standardisés** nécessitent la présence d'un examinateur qualifié, ils sont plus coûteux et nécessitent de longues passations. Ils sont souvent utilisés en phase 2 des études épidémiologiques. Les plus couramment retrouvés dans la littérature sont l'Eating Disorder Examination, la Structured Clinical Interview for DSM Disorders (SCID) et la Composite International Diagnostic Interview (CIDI). La SCID et la CIDI génèrent des diagnostics selon les référentiels de l'APA et de l'OMS. D'autres tests existent pour évaluer des composantes spécifiques de l'anorexie (pronostic, psychopathologie, intensité des symptômes).

III. EPIDEMIOLOGIE DESCRIPTIVE

A. Méthodologie de la revue de littérature

Nous avons effectué une revue systématique de la littérature par l'intermédiaire de la base de données Pubmed en utilisant l'algorithme de mots clés suivants : (((Anorexia AND nervosa)) AND (prevalence OR incidence OR mortality OR epidemiology OR prognosis OR course)). La période de recherche a été restreinte de janvier 2000 à janvier 2019. Les critères d'éligibilité des articles étaient :

- Articles en anglais ou français
- Diagnostic selon les critères DSM-IV, DSM-IV-TR, DSM-5, CIM-9, CIM-10
- Le diagnostic d'anorexie mentale devait être clairement défini dans l'étude : Pour les diagnostics non cliniques (questionnaires), le test utilisé devait être clairement défini ainsi que le seuil diagnostique, et validé par la littérature.
- Pour les articles de prévalence et incidence en population clinique, seules les études basées sur des données exhaustives (registres nationaux, études de surveillance en population générale) étaient sélectionnées.
- Pour les données de mortalité, seules les méta-analyses ont été incluses.

Les articles ont été sélectionnés sur le titre et le résumé, puis les textes entiers sur la méthodologie (*Figure 1*). Nous avons également ajouté les études référencées par les articles sélectionnés et non repérés lors de la revue de la base de données. Les études ne retrouvant aucun cas d'anorexie mentale ont été exclues.

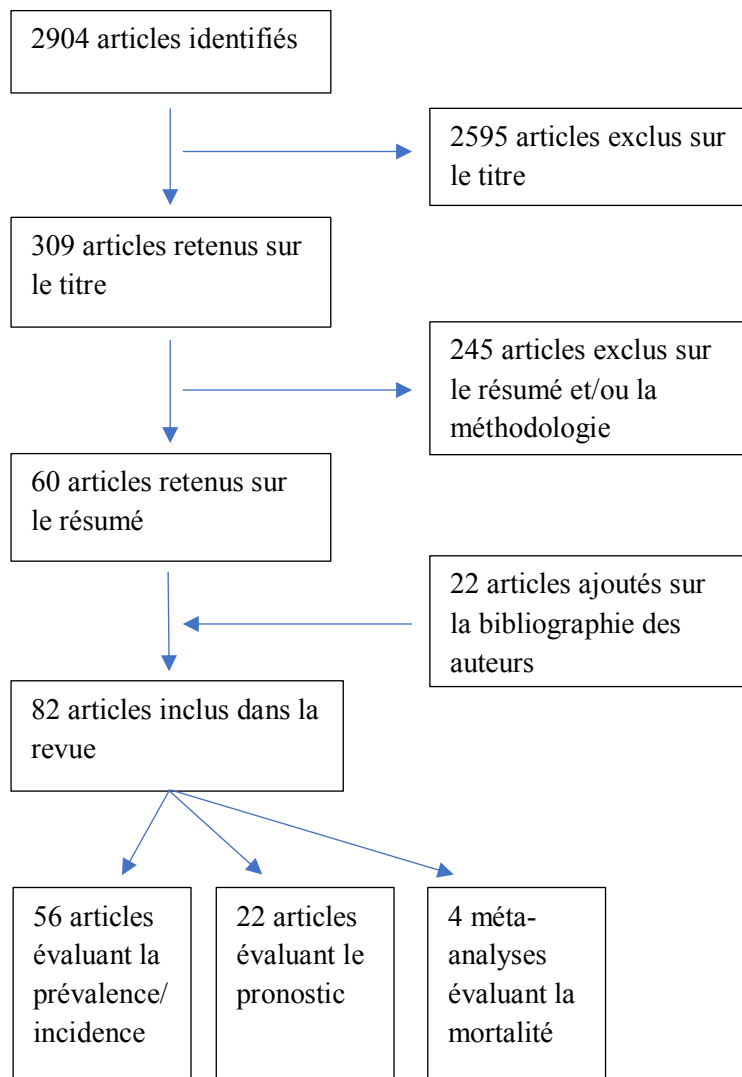


Figure 1. Flow chart de la revue d'épidémiologie descriptive.

B. Résultats

1. Prévalence, incidence et population à risque

Les résultats de la revue sont présentés dans les tableaux 1 (études communautaires) et 2 (études en population clinique).

La prévalence vie entière chez les femmes s'étend de 0,1%(84) (population Latino aux Etats Unis, critères restreints du DSM-IV) à 3,6%(85) (Royaume-Uni, critères DSM5). Avec les derniers critères diagnostiques, au sein de la population européenne, elle est évaluée entre 0,7%(86) (Portugal, 2013) et 3,6% (Royaume Uni, 2017). Chez les hommes, elle serait entre

0,1%(87) et 0,3%(88). En comparaison, la prévalence vie entière de l'ensemble des troubles alimentaires est évaluée à 8,4% chez les femmes et à 2,2% chez les hommes(89). La prévalence de la boulimie serait comparable à celle de l'anorexie.

Plusieurs auteurs ont évalué la prévalence de syndromes partiels ou incomplets, en occultant ou élargissant les critères diagnostiques (suppression du critère aménorrhée, seuils de BMI plus élevés,...) : ainsi l'étude de Hammerle(90) retrouve une prévalence de 10,9% de syndromes partiels dans une population d'adolescents de 13 ans. Ce chiffre élevé laisse supposer d'importantes préoccupations alimentaires chez les adolescents, parmi lesquels certains pourraient évoluer vers un authentique trouble alimentaire.

La population adolescente est la plus à risque : les études de registre et de surveillance retrouvent une incidence plus élevée chez les 10-14ans(91) et 15-19ans(91)(92)(93)(94), allant jusqu'à 270cas/100000personnes-années(p-a) chez les femmes de 15-19ans(95) (Finlande, 2007). Dans une étude de 2009(96), l'incidence chez les hommes est évaluée à 15,7/100000p-a chez les 10-25 ans, soit un ratio d'environ 1 homme pour 17 femmes. En population générale, l'incidence s'étend selon les études de 6/100000(97) à 20,4/100000p-a(91).

L'incidence varie selon l'âge. Chez les enfants, l'incidence serait plutôt faible, autour de 1/100000p-a(98)(99) retrouvée dans des études britannique et australienne. L'incidence augmente à l'adolescence puis semble diminuer fortement après 30ans, pour atteindre 1,1/100000p-a selon les critères de la CIM-10 utilisés pour l'étude de Steinhausen(100), et 4 à 5/100000p-a après 40 ans selon les critères DSM 5, d'après Reas(91) et Smink(97) respectivement. Ces mêmes auteurs retrouvent des chiffres d'incidence stables au cours des 10 à 20 dernières années, hormis pour les plus jeunes : Steinhausen constate une inversion du pic d'incidence qui serait plus élevée chez les 12-15ans que chez les 16-19ans en 2015, Reas

retrouve pour une augmentation significative de l'incidence chez les filles de 10-14ans (+8,6% entre 2010 et 2016).

Le sexe féminin est largement prédominant parmi les cas dépistés, mais le ratio hommes/femmes fluctue selon les études et l'âge des participants. Le ratio garçon/fille serait légèrement plus élevé (de 1/9 à 1/4)(98)(99) chez les enfants, autour de 1/10(101)(102) chez les adolescents, et de 1/12(87) à 1/8(100) en population adulte.

Les chiffres varient selon l'origine ethnique et géographique. En Europe, la prévalence semble plus élevée chez les femmes dans les pays d'Europe du Nord (Royaume Uni 3,64%(85), Finlande 1,2%(101)) que dans les pays d'Europe du Sud (Portugal 0,7%(86)), mais fluctue fortement selon les études et les critères diagnostiques. Aux Etats Unis, la prévalence vie entière de l'anorexie, selon les critères du DSM-IV, est autour de 0,4% chez les blancs non latino, 0,08% chez les latino, 0,1% chez les asiatiques, et 0,15% chez les africains-américains(103). La prévalence de l'anorexie en Chine (1% des femmes)(104) ou en Iran (0,7% des femmes)(105) est comparable à celle des pays occidentaux (Europe 0,9%)(106).

Tableau 1. Etudes en population communautaire

Auteurs	Année	Pays	Âge (DS)	Genre	Taille de l'échantillon	Source de l'échantillon	Critères	Evaluation	Prévalence vie entière	Prévalence ponctuelle	Incidence (nb de cas pour 100000 p-a)	Ratio H/F
Udo et al. (87)	2018	Etats Unis	>18	M + F	36306	National Epidemiologic survey alcohol and related conditions (2012-2013) NESARC-III	DSM 5	Alcohol Use Disorder and Associated Disabilities Interview Schedule (AUDADIS-5)	Total 0,8 %, femmes 1,42%, hommes 0,12%	<i>12-mois:</i> Total 0,05%, femmes 0,08%, hommes 0,01%		Vie entière: 1/12, 12-mois: 1/6.5
Micali et al. (85)	2017	Royaume Uni	47,78 (4,5)	F	5655	Avon Longitudinal Study of Parents and Children (ALSPAC)	DSM-IV-TR, DSM 5	Phase 1: EDDS. Phase 2: SCID-I + LIFE-interview	3,64%,	<i>12-mois:</i> 0,23%		
Litmanen et al. (101)	2016	Finlande	15,5 (0,4) puis 25,5	M + F	1292	Adolescent Mental Health Cohort Study (AMHC)	DSM-IV, DSM 5	Questionnaire basé sur les critères DSM-IV	Femmes: 0,3% => 0,5% selon le DSM-IV, 1,2% => 1,2% selon le DSM 5. Hommes:			1/10

									0,1% => 0,1%.			
Mohler-Kuo et al. (23)	2016	Suisse	15-60	M + F	10038	Echantillon représentatif de résidents suisses	DSM-IV, DSM 5	CIDI	Femmes: 1,2% => 1,9 avec critères DSM-5. Hommes: 0,2% => idem DSM5	Femmes 0,07% Hommes 0,03%		1/10
Hammerle et al. (90)	2016	Allemagne	13	M + F	1654	Echantillon représentatif de collégiens	DSM 5	SIAB-S EDI-2 +	<i>Syndrome complet:</i> 0,3%. <i>Syndrome partiel:</i> 10,9%. <i>OSFED-AN:</i> 3,6%. <i>Cognitions anorexiques:</i> 7,1%.			Pas de cas de syndrome complet homme. OSFED-AN: 13/45. Syndrome partiel: 45/135
Mustelin et al. (107)	2016	Finlande	22-27	F	2825	Cohorte FinnTwin16	DSM IV, DSM 5	Phase 1: autoquestionnaires créés pour l'étude + 3 items de l'EDI. Phase 2: SCID.	2,2% (DSM-IV) => 3,6% (DSM 5)		<i>Incidence cumulée (15ans) chez les 10-24ans: passe de 140 à 230</i>	
Lazarević et al. (108)	2016	Serbie	18-35	F	500	Echantillon d'étudiantes de l'Université de Belgrade	DSM-IV	EAT-40	0,2 %			
Nagl et al. (102)	2016	Allemagne	14-24 puis 24-34	M + F	2797	Prospective-longitudinal Early Developmental Stages of Psychopathology (EDSP) Study.	DSM-IV, CIM-10	CIDI	<i>Syndrome complet</i> 0,8%. <i>Syndrome partiel</i> 0,6%	<i>12-mois syndrome complet</i> 0,4%, <i>syndrome partiel</i> 0,3%	<i>Incidence cumulée vie entière (33ans): syndrome complet</i> 1,7%, <i>syndrome partiel</i> 1%	1/10
Rauf et al. (105)	2015	Iran	13-18	M + F	1990	Echantillon représentatif d'élèves du Nord-Ouest de l'Iran	DSM IV	Phase 1: EAT-26. Phase 2: SCID	Total 0,7%, Femmes 1,3%, Hommes 0%			
Hotta et al. (109)	2015	Japon	9-18	M + F	1 834 623	Echantillon représentatif d'élèves de 7 préfectures du Japon	DSM-IV, critères du ministère de la santé japonais	Diagnostic clinique		Femmes: collège 0% à 0,40%, lycée 0,05% à 0,56%. Hommes: collège de 0% à 0,05%, lycée 0% à 0,08%.		1/3
Hay et al. (110)	2015	Australie	>15	M + F	6041	Health Omnibus Surveys	DSM 5	Entretien basé sur les items de l'EDE		<i>3-mois Total</i> 0,46%.		1/8
Flament et al. (54)	2015	Canada	11-20	M + F	3043	Ontario Research on Eating and Adolescent Lifestyles (REAL) study	DSM-IV, DSM 5	EDDS	Femmes 0,1%, Hommes 0%			

Smink et al. (111)	2014	Pays Bas	19	M + F	1597	Tracking Adolescents' Individual Lives Survey (TRAILS)	DSM-IV, DSM 5	Phase 1: questionnaire sur la santé mentale et le fonctionnement social + CIDI. Phase 2: SCID-I + partie de l'EDE	Femmes 1,7%, Hommes 0,1%.	<i>TCA actif à l'entretien:</i> Femmes 1,2% Hommes 0,1%		1/15
Nakai et al. (112)	2014	Japon	16-23	F	10499	Echantillons représentatifs d'étudiantes japonaises	DSM-IV	Autoquestionnaires basés sur les critères DSM-IV		<i>TCA actif à l'entretien:</i> Syndrome complet: 0,11%(1982) => 0,13%(1992) => 1,43%(2002). Syndrome partiel: 0,89% => 1,36% => 3,32%		
Fairweather-Schmidt et al. (113)	2014	Australie	12,7-19,8	F	699	Australian twin registry	DSM 5	Autoquestionnaires + EDE	<i>Syndrome complet</i> 2%. <i>Anorexie atypique</i> 1,9%.			
Allen et al. (114)	2013	Australie	14-20	M + F	1383	Western Australian Pregnancy Cohort (Raine) Study	DSM-IV-TR, DSM 5	Questionnaires basés sur les items du ChEDE et EDE-Q	Femmes: <i>DSM-IV:</i> 0,1%(14 ans) => 0,1%(17 ans) => 0,3%(20 ans). <i>DSM-5:</i> 0,3% => 1,4% => 0,6%. Hommes: <i>DSM-IV</i> 0%. <i>DSM-5:</i> 0%.			Pas de cas homme
Lähteenmäki et al. (115)	2014	Finlande	20-35	F	1863	Mental Health in Early Adulthood in Finland Study	DSM-IV	Phase 1: SCOFF. Phase 2: SCID-I	Total 1,3%, Femmes 2,1%.	Total 0,4%, Femmes 0,3%.		Trop peu de cas homme
Tong et al. (104)	2012	Chine		F	8444	Cohorte d'étudiantes de trois universités de Wuhan	DSM-IV	Phase 1: EDI-1. Phase 2: EDE + SCID-I	1,05 %			
Taylor et al. (116)	2013	Etats Unis	>13	M + F	6361	National Survey of American Life (NSAL)	DSM-IV-TR	CIDI	<i>Critères restreints:</i> adultes 0,14%, adolescents 0,19%. <i>Critères élargis:</i> adultes 1,20%, adolescents 1,08%			
Garrusi et al. (117)	2012	Iran	14-55	M + F	1204	Body Satisfaction and Related Issues in Iran Study	DSM-IV	EDDS	Total 0,8 %, Femmes 1,4%, Hommes 0%.			Pas de cas homme

Stice et al. (118)	2013	Etats Unis	12-15	F	496	Cohorte d'adolescentes	DSM 5	EDDI	<i>Syndrome complet</i> 4%, <i>anorexie atypique</i> 14%		Syndrome complet 104, anorexie atypique 366. <i>Incidence cumulée sur 8 ans:</i> syndrome complet 4%, anorexie atypique 14%	
Machado et al. (86)	2013	Portugal	12-23	F	3048	Nationally representative sample of women in the public school system	DSM-IV, DSM 5	Phase 1: EDE-Q; Phase 2: EDE;	DSM-IV: 0,59 %; DSM-5: 0,69%			
Swanson et al. (119)	2011	Etats Unis	13-18	M + F	10123	National Comorbidity Survey Replication Adolescent Supplement	DSM-IV	CIDI	<i>Syndrome complet:</i> Femmes 0,3%, Hommes 0,3% <i>Syndrome partiel:</i> Femmes 1,5%, Hommes 0,1%	<i>12-mois:</i> Femmes 0,1%, Hommes 0,2%		1/1
Marques et al. (103)	2011	Etats Unis	>18	M + F		NIMH Collaborative Psychiatric Epidemiological Studies (CPES): National Survey of American Life, National Latino and Asian American Study, National Comorbidity Survey Replication.	DSM-IV	CIDI	Blancs non latino 0,39%, Latino 0,08%, Asiatiques 0,1%, Africains américains 0,15%	<i>12-mois:</i> Blancs non latino 0,03%, Latino 0,03%, Asiatiques 0,05%, Africains américains 0,06%		
Stice et al. (63)	2009	Etats Unis	12-15	F	496	Cohorte d'adolescentes	DSM-IV	EDDI	<i>Syndrome complet</i> 0,6%, <i>syndrome partiel</i> 0,6%		<i>Incidence cumulée:</i> syndrome complet 0,6%, syndrome partiel 0,6%	
Preti et al. (120)	2009	Belgique, France, Allemagne, Italie, Pays Bas, Espagne	>18	M + F	4139	ESEMeD Study	DSM-IV	CIDI	Total 0,48%, Femmes 0,93%, Hommes 0%. Prévalence max pour groupe 18-29ans: 1,12%	<i>12-mois:</i> Femmes 0,01%, Hommes 0%		Pas de cas homme
Isomaa et al. (121)	2009	Finlande	15-18	M + F	595	Tous les élèves de 3eme dans la région de Jakobstads	DSM-IV	Phase 1: autoquestionnaires basés sur les critères DSM-IV. Phase 2: Rating of Anorexia and Bulimia Interview	Femmes 1,8% à 15ans (anorexie atypique 4,9%) => 2,6% à 18ans (anorexie atypique 7,7%). Hommes 0%.	<i>A 15ans:</i> Femmes 0,7% (anorexie atypique 0,4%). Hommes 0%. <i>A 18ans:</i> Femmes 0% (An-Nos 0,4%). Hommes 0%. <i>Prévalence 3-ans femmes</i> 0,9% (Anorexie atypique 3%).		Pas de cas homme
Raeuori et al. (96)	2009	Finlande	22-27 puis 25-30	M	2122	Cohorte FinnTwin16	DSM-IV	Phase 1: autoquestionnaires. Phase 2: SCID.	0,24 %		<i>Âge</i> 10-24,9: 15,7 (critères élargis)	

Keski-Rakhonen et al. (95)	2007	Finlande	22-27 puis 25-30	F	2881	Cohorte FinnTwin16	DSM-IV	Phase 1: autoquestionnaires. Phase 2: SCID.	<i>Syndrome complet</i> 2,2 %, <i>syndrome partiel</i> 4,2%		Âge 15-19: syndrome complet 270, syndrome partiel 490	
Alegria et al. (84)	2007	Etats Unis	>18	M + F	2554	National Latino and Asian American Study (NLAAS)	DSM-IV	CIDI	<i>Syndrome complet</i> : Total 0,08%, Femmes 0,12%, Hommes 0,03%, Total 0,08%. <i>Syndrome partiel</i> : Total 0,08%, Femmes 0,14% Hommes 0,03%,	<i>12-mois: Syndrome complet</i> : Total 0,02%, Femmes 0,02%, Hommes 0,03%, <i>Syndrome partiel</i> : Total 0,02%, Femmes 0,02%, Hommes 0,03%		1/4
Peláez et al. (122)	2005	Espagne	12-21	M + F	1545	Echantillon représentatif d'étudiants de la 5eme à la 1ere année d'université de 12 académies	DSM-IV-TR	Phase 1: EAT-40 + EDE-Q. Phase 2: EDE.	Femmes 0,33%, Hommes 0%			Pas de cas homme
Ackard et al. (123)	2007	Etats Unis	14,9 (SD 1,7)	M + F	4746	Project EAT	DSM-IV	Project EAT survey	Femmes 0,04%, Hommes 0%.			Pas de cas homme
Eddy et al. (124)	2007	Tanzanie	13-30	F	214	Participantes volontaires	DSM-IV	SCID-I/P + EDI	1,9 %			
Faravelli et al. (125)	2006	Italie	>14	M + F	2355	Sesto Fiorentino Study	DSM-IV	Phase 1: MINI + 6 questions cliniques. Phase 2: Florence Psychiatric Interview. Phase 3: EDE.	Total 0,42%			1/9
Hudson et al. (88)	2007	Etats Unis	>18	M + F	2980	National Comorbidity Survey Replication (NCS-R)	DSM-IV, CIM-10	CIDI	Total 0,6 %, Femmes 0,9%, Hommes 0,3%	Pas de cas.		1/3
Bulik et al. (126)	2006	Suède	49-57,6	M + F	31406	Swedish Twin Registry : Screening Across the Lifespan of Twins Cohort	DSM-IV	SCID	<i>Syndrome complet</i> : Femmes 0,62%, Hommes 0,07%. <i>Syndrome partiel</i> : Femmes 1,16%, Hommes 0,07%.			1/10
Wade et al. (127)	2006	Australie	28-39	F	1002	Australian Twin Registry	DSM-IV	EDE	<i>Syndrome complet</i> : 1,9%, <i>syndrome partiel</i> : 2,4%			
Lahortiga et al. (128)	2005	Espagne	13-22	F	591	Echantillon représentatif d'adolescentes de Navarre	DSM-IV	Phase 1: EAT-40 + EDI. Phase 2: semi structured interview. Phase 3 semi-structured interview			<i>18-months</i> : 0,3%	
Kjelsås et al. (129)	2004	Norvège	14-15	M + F	1960	Echantillon représentatif d'adolescents de 13 colléges	DSM-III, DSM-IV	Autoquestionnaire (version modifiée de la Survey for Eating Disorders)	Femmes 0,7%, Hommes 0,2%	Femmes 0,6%, Hommes 0,2%		1/3 à 1/4

Favaro et al. (130)	2003	Italie	18-25	F	934	Toutes les femmes de 18 à 25ans résidant dans 2 zones d'une grande ville	DSM-IV	SCID	2 %			
Striegel-Moore et al. (130)	2003	Etats Unis	19-24	F	2046	National Heart, Lund, and Blood Institute Growth and Health Study	DSM-IV	Phase 1: Screening Interview for Eating Disorders. Phase 2: SCID + EDE	1,5% (pas de cas chez les femmes noires)			
Patton et al. (131)	2003	Australie	14-15 puis 20-21	F	853	Cohorte d'adolescents de 45 écoles	DSM-IV	BET, Clinical Interview Schedule Revised (CIS-R)	1,8 %	A 20-21ans: 1.3%		
Nobakht et al. (132)	2000	Iran	15-18	F	3100	Echantillon représentatif d'élèves de Téhéran	DSM-IV	Phase 1: EAT-26. Phase 2: EDDI + diagnostic clinique	0,9 %			

Tableau 2. Etudes en population clinique

Auteurs	Année	Pays	Age	Genre	Taille de l'échantillon	Source de l'échantillon	Critères	Evaluation	Prévalence vie entière	Incidence (nb de cas pour 100000 p-a)	Incidence cumulée	Ratio H/F
Reas et al. (91)	2018	Norvège	10-49	M + F	Population entière	Registres de santé publique, hospitalisation et ambulatoire	CIM-10	Diagnostic clinique +/- entretien semi-standardisé		Syndrome complet: Total 18,8 (2010) => 20,4 (2016) Femmes 36,28 => 39,55. Syndrome partiel: Total 33,2 => 39,5 Femmes 63,35 => 76,02		1/14
Tsai et al. (133)	2018	Taiwan	11-34	M + F	1 million	Registres de santé publique, hospitalisation et ambulatoire	CIM-9-CM	Diagnostic clinique par 2 praticiens différents	Total 0,003%, Femmes 0,005%, Hommes 0,001%	Total 1,3, Femmes 2,08, Hommes 0,54		1/4
Javaras et al. (92)	2015	Suède	8-30	M + F	2,3 millions	Registres de santé publique, hospitalisation et ambulatoire	CIM-9, CIM-10, DSM-IV	Diagnostic clinique + SCID-I ou MINI-KID ou SEDI	Femmes 0,7%. Hommes 0,04%.	Femmes 205,9 chez les 14-15ans. Hommes 12,8 chez les 12-13ans.		1/15
Smink et al. (97)	2015	Pays Bas	5-64	M + F	135 854	Registres de santé publique, données de médecine générale (1985-1989, 1995-1999, 2005-2009)	DSM-IV	Questionnaire remis aux généralistes => cas discutés par des spécialistes sur les données fournies par le généraliste		Total 7,4 (1985-89) => 7,8 (1995-99) => 6 (2005-09), Femmes 13,4 => 15,2 => 11,8		

Zerwas et al. (93)	2015	Danemark	6-24	M + F	966 141	Registres de santé publique, hospitalisation, ambulatoire, et services d'urgence	CIM-10	Diagnostic clinique		<i>Syndrome complet: Total</i> max 40,4 (16-20ans) Femmes max 78,4 (16-20ans) Hommes max 4,6 (16-20ans) <i>Syndrome partiel: Total</i> 60,5 (16-20ans) Femmes 116,5 (16-20ans). Hommes 7,7 (16-20ans).	<i>A 24ans, Syndrome complet: Total</i> 0,41% Femmes 0,78% Hommes 0,05%. <i>Syndrome partiel: Total</i> 0,62% Femmes 1,19%, Hommes 0,08%	1/15
Steinhausen et al. (100)	2015	Danemark	4-65	M + F	5.5 millions	Registres de santé publique, hospitalisation et ambulatoire	CIM-10	Diagnostic clinique		<i>Tout âge confondu, Total</i> 6,1 (1995) => 6,4 (2010). Femmes 9,9 => 10,5, Hommes 0,9 => 1,4. <i>Groupe 12-15ans, Total</i> 27,5 => 25,3. <i>Groupe 16-19ans, Total</i> 29,2 => 20,8.		1/8
Pedersen et al. (134).	2014	Danemark	Tous	M + F	5.6 millions	Registres de santé publique, hospitalisation et ambulatoire	CIM-10	Diagnostic clinique	<i>Risque vie entière</i> Femmes 0,89% Hommes 0,05%		<i>A 50 ans, Femmes</i> 0,87%, Hommes 0,05%	
Micali et al. (94)	2013	Royaume Uni	10-49	M + F	40 millions	Registres de santé publique, données de médecine générale	CIM-10	Clinical diagnosis (VPP 90%)		<i>Tout âge confondu, Total</i> 7,9 (2009), Femmes 13,6, Hommes 1,3. <i>Par tranche d'âge, Femmes</i> 24 (10-24ans), 47,5 (15-19ans), 18,9 (20-29ans), 3 (30-39ans), 1,1 (40-49ans). Hommes 2,5 (10-14ans), 3,8 (15-19ans), 1,8 (20-29ans), 0,3 (30-39ans), 0,3 (40-49ans)		1/11
Jaite et al. (135)	2013	Allemagne	10-21	M + F	248558	Registre d'assurance (Gmünder Ersatzkasse), données de médecine générale	CIM-10	Clinical diagnosis	Total 0,14%, Femmes 0,28%, Hommes 0,02%			1/9
Nicholls et al. (98)	2011	Royaume Uni	<13	M + F	Population mineure entière	Etude de surveillance adressée aux pédiatres et psychiatres	DSM-IV + CIM-10 (sans critère aménorrhée)	Phase 1: questionnaire complété par le praticien. Phase 2: réévaluation clinique à 1an		Total 1,09. <i>Groupe 12-13 ans:</i> 3,63		1/9
Pinhas et al. (136).	2011	Canada	5-12	M + F	Population mineure entière	Etude de surveillance adressée aux pédiatres	DSM-IV (sans critère aménorrhée)	Questionnaire simple puis questionnaire détaillé si suspicion de TCA		<i>Restriction alimentaire: Total</i> 2,6. <i>Groupe 5-9ans: Filles</i> 1,3, Garçons 0,4. <i>Groupe 10-12ans: Filles</i> 9,4, Garçons 1,3		1/6

Madden et al. (99)	2009	Australie	5-13	M + F	Population mineure entière	Etude de surveillance adressée aux pédiatres	DSM-IV + CIM-10 + Great Ormond Street Hospital for Children Feeding and Eating Disorders Service	Diagnostic clinique		Total 1,4		1/4
Hoek et al. (137)	2005	Curaçao	Tous	M + F	Population entière	Registres de santé publique	DSM-IV	Phase 1: détection des cas possibles à partir des diagnostic ou items corrélés à perte de poids, vomissements, troubles intestinaux, troubles menstruels. Phase 2: entretien avec le praticien pour discuter des cas probables. Phase 3: SCID à tous les cas probables		Total 1,82, Femmes 3,4 (vie entière), max 17,48(15-24ans)		

2. Pronostic

Les résultats de la revue sont présentés dans les tableaux 3 et 4 et la liste des références est consultable dans la bibliographie (82,131,138–156). Les définitions de rémission et de guérison varient fortement selon les études, et limitent la comparabilité des résultats. Il est difficile de généraliser les résultats tant les schémas d'étude, la population étudiée, la durée, ... sont variables. Nous avons retrouvé 9 études utilisant les critères de Morgan-Russell, dont 6 utilisent des critères modifiés. Pour rappel, le pronostic selon Morgan-Russell est défini comme :

- bon score : poids normal (IMC>18) et des règles régulières (rémission)
- score intermédiaire : poids normal ou règles régulières (en voie de rémission)
- mauvais score : poids anormal et absence de règles régulières (persistance du trouble)

Les critères modifiés par les auteurs diffèrent : les conduites de boulimie/purge sont généralement classées dans le groupe mauvais score(143), la durée de rémission pour définir la

guérison varie de 8 semaines(143) à 6 mois(149), les critères de guérison peuvent prendre en compte les cognitions anorexiques(82) voire le statut socioéconomique et la sexualité(148).

Une étude allemande récente(140), dans une population d'adolescent hospitalisés pour anorexie débutée avant 13ans, retrouve un bon score à 7,5ans chez 41,2% des patients, un score intermédiaire chez 35,3%, et un mauvais score chez 23,5% de l'échantillon. Une étude américaine(145) au sein d'une population similaire mais à début des troubles plus tardif (moyenne 17,4ans) retrouve avec les mêmes critères un bon score à 10 ans chez 42%, un score moyen chez 47%, et un mauvais score chez 11% des participants.

Trois études apportent des données sur plus de 15 ans de suivi :

- En Allemagne, Fichter et al.(141) ont suivi 184 patients anorexiques à partir de leur première hospitalisation. Lors du dernier entretien (10 à 25ans après inclusion dans la cohorte) les chercheurs retrouvent : rémission (absence de diagnostic au cours des 3 derniers mois) pour 29,6% des patients, rémission partielle (persistance de symptômes au cours des 3 derniers mois) pour 6,4%, et absence de rémission (diagnostic complet persistant au cours des 3 derniers mois) pour 64%. La mortalité totale dans cette étude était de 7,6%.
- Aux Etats-Unis, Eddy et al.(142) retrouvent un taux de guérison de 62,8%, défini comme l'absence de diagnostic lors d'un entretien semi-standardisé effectué 22 ans après inclusion dans la cohorte.
- Enfin en Suède en 2009, l'équipe de Wentz(139) a évalué 51 patients anorexiques au cours d'une étude communautaire prospective. D'après le score de Morgan-Russell modifié (persistance de conduites boulimiques ou de purge = mauvais pronostic, prise en compte des cognitions et de la qualité des relations sociales), les auteurs rapportent un bon pronostic chez 78% des patients, intermédiaire chez 10% et mauvais chez 12%.

Il est ainsi difficile de généraliser les résultats, même si la majorité des patients semble avoir un bon pronostic au-delà de 5 ans de suivi. Par ailleurs, l'impact sur la qualité de vie semble plus prononcé concernant le fonctionnement psychique(140) et social(139)(148). Tous les auteurs retrouvent des taux élevés de comorbidités psychiatriques : actuel autour de 20%(140)(139)(148) voire jusque 50%(149), et passé autour de 70%(82).

Dans les études communautaires, le pronostic est globalement meilleur qu'en population hospitalisée : à 10ans, 88% d'une cohorte communautaire en Finlande(138) ont un IMC normal, et présentent peu de différences socio-économiques avec la population générale de même âge. Ces résultats ne sont pas surprenants, puisqu'on peut supposer que les patients qui bénéficient d'une hospitalisation sont généralement les plus sévères.

Tableau 3 : Etudes pronostiques en population hospitalisée

Auteurs	Année	Pays	Âge moyen en années (D=début des troubles, A=première prise en charge, S=âge lors du suivi)	Genre	Taille de l'échantillon	Source de l'échantillon	Critères	Définition du pronostic	Durée du suivi	Résultats
Herpertz-Dahlmann B, Dempfle A, 140	2018	Allemagne	D: 10-14	M + F	52	Etude longitudinale prospective, service de pédopsychiatrie de 3 hôpitaux universitaires	DSM-IV	General Morgan Russell Score	7.5ans (4.5 - 11.5)	1 décès. Bon score 41,2%, intermédiaire 35,3%, mauvais 23,5%. Persistance d'AN chez 17,3%, EDNOS chez 19,2%. 48% de réhospitalisations.
Fichter MM, Quadflieg N, Crosby RD, Koch S. 141	2017	Allemagne	A: 17-30	M + F	184	Etude longitudinale prospective, 1 hôpital spécialisé	DSM-IV	Rémission = pas de diagnostic de TCA au cours des 3 derniers mois. Rémission partielle = persistance de symptômes les 3 derniers mois.	10-25 ans	Rémission 29.6%, partielle 6.4%. Persistance des troubles 64%. 7,6% de mortalité. Durée moyenne

								Mauvais pronostic: diagnostic de TCA lors des 3 derniers mois.		des troubles: 7,1ans
142	2017	Etats-Unis		M + F	228	Etude longitudinale prospective, 1 hôpital spécialisé	DSM III-R, DSM-IV		22,10ans (DS1,10)	Rémission 62,8%, non-rémission 31.4%
143	2015	Italie	D: 14-20, A: 18-30	NA	100	Etude longitudinale prospective, 1 hôpital spécialisé	DSM-III, DSM-IV	Morgan Russell score modifié par Jeammet. Guérison : critères de rémission pendant plus de 8 semaines. Persistance de boulimie/purge : mauvais score.	5.5ans (4-11)	Guérison 34%, persistance 66% (35% intermédiaire, 31% mauvais). 4% de mortalité. Durée moyenne des troubles: 6ans chez restrictifs, 9ans chez AN/BN
144	2014	Japon	D: 12-20, A: 14-30	F	233	Etude longitudinale prospective de l'hôpital universitaire de Kyoto	DSM-III-TR	Guérison : IMC>18 + règles régulières + comportement alimentaire/perceptions corporelles/préoccupations physiques normaux pendant 3 mois consécutifs. Partielle : réduction de symptômes pendant 3 mois consécutifs.	4-9 ans	Parmi les AN restrictifs (98 cas): guérison 45.9%, partielle 27.5%, persistance chez 23.5%, mortalité 3.1%. Parmi les 39 AN/BN (39 cas): guérison 20.5%, partielle 17.9%, persistance 33.4%, mortalité 28.2%.
145	2011	Etats-Unis	D: 11-24, A: 22-40	NA	66	Etude longitudinale prospective, 1 hôpital spécialisé	DSM-IV	Morgan and Russell	10ans	Poids normal 70%, bon score 42%, intermédiaire 47%, mauvais 11%. Mortalité 1,5%.

82	2009	Allemagne	D: 13-15, A: 12-18, S: 13-19	F	57	Etude longitudinale prospective, 1 hôpital spécialisé	DSM-IV	Morgan and Russell. Guérison : bon score + comportement alimentaire normal + absence de préoccupations sur le poids + absence de conduites de boulimie/purge	1an	Guérison 8.8%, bon score 19.3%, intermédiaire 8.8%, mauvais 59.6%.
146	2006	Danemark	A: 14-24, S: 16-26	M + F	35	Etude longitudinale prospective, centre danois spécialisé dans les cas sévères	DSM-IV	Psychiatric Status Rating Scale (PSR): rémission : PSR<2 pendant 3 mois consécutifs, partielle : PSR<3 pendant 3 mois consécutifs.	2.5ans	Rémission 28.6%, partielle 28,6%, persistance 42.9%. Mortalité 0%. Durée moyenne des troubles: 26 mois.
147	2008	Norvège	A: 21-27, S: 26-32	M + F	13	Etude longitudinale prospective, 1 hôpital spécialisé	DSM-IV	Guérison : IMC>18.5 + pas de boulimie/purge pendant 12 semaines consécutives et/ou score EDE >3 aux échelles de poids et de préoccupations corporelles. Score intermédiaire: IMC>17.5 et/ou boulimie/purge moins d'une fois par semaine. Mauvais score : diagnostic de TCA ou IMC 15-17,5 ou boulimie/purge hebdomadaire.	5ans	...
148	2003	Hong Kong	S: 20-34	F	80	Etude longitudinale prospective de l'hôpital universitaire de Hong Kong	DSM-III-R	Morgan and Russell score + statut nutritionnel + statut menstruel + état psychique + sexualité + statut socio-économique. Mauvais pronostic: score 0-4, intermédiaire: score 4-8, bon: score >8	9ans	Bon score 61.8%, intermédiaire 32.9%, mauvais 5.3%. Mortalité 3,4%, SMR 10,5. Durée moyenne des troubles: 2,2ans.
149	2001	Allemagne	D: 13-16, A: 14-18, S: 20-27	M + F	39	Etude longitudinale prospective d'un service de pédopsychiatrie	DSM-III-R	Morgan and Russell score, modifié par Ratnasuriya. Guérison = bon pronostic + pas de TCA au cours des 6 derniers mois. A long terme si persiste à 7 et 10 ans de suivi sans épisode intercurrent	3-10 ans	Bon score 69%, intermédiaire 23%, mauvais 8%. Mortalité 0%.

150	2001	Japon	D: 14-22, A: 17-30, S: 25-37	F	61	Etude longitudinale prospective de l'hôpital universitaire d'Osaka	DSM-IV	Morgan and Russell modifié. Bon pronostic : poids dans les 15% attendus et règles régulières. Intermédiaire : poids dans les 15% mais fluctuant et/ou règles irrégulières. Mauvais : poids <15% et absence de règles, ou persistance de boulimie/purge.	8,3ans	Bon score 51%, intermédiaire 13%, mauvais 25%. Mortalité 11%. Durée moyenne des troubles: 4,1ans
151	2000	Allemagne	S: 35-47	F	84	Etude longitudinale prospective, 1 hôpital spécialisé	DSM-IV	Psychiatric status rating scale (PSR)	21.3ans	Bon score 50.6%, intermédiaire 20.8%, mauvais 26%. Mortalité 16,7%, SMR 9,8
152	2000	Allemagne, Roumanie, Bulgarie	Berlin: D: 13-16, A: 14-17, S: 19-21. Sofia: D: 12-14, A: 13-17, S: 17-21. Bucharest: D: 13-15, A: 14-16, S: 19-23.	M + F	138	Etude longitudinale prospective des hôpitaux spécialisés de 3 grandes villes européennes	CIM-9		4,3-6 ans	Guérison chez 68%. Mortalité 5,1%.

Tableau 4 : Etudes pronostiques en population communautaire

Auteurs	Année	Pays	Âge moyen en années (D=début des troubles, A=première prise en charge, S=âge lors du suivi)	Genre	Taille de l'échantillon	Source de l'échantillon	Critères	Définition du pronostic	Durée du suivi	Résultats
107	2015	Finlande	D: 13-18, S: 32-37	F	40	Cohorte communautaire FinnTwin16	DSM-IV	Guérison = restauration du poids et des règles et absence de boulimie/purge depuis plus d'un an	20ans	Guérison 71% à 22-27 ans, 88% à 31-37 ans. weight-recovered.

153.	2010	Pays Bas	A: 15-30	M + F	76	Registre national	DSM-III-R, DSM-IV	Guérison = IMC >= 19 + absence de boulimie ou purge. Score intermédiaire = IMC entre 17.6 et 18.99 avec ou sans boulimie/purge. Mauvais score = IMV < 17,6 ou décès.	4.8ans	Guérison 57%. Intermédiaire 21%, mauvais 21%, décès 0,7% à 3 ans
139.	2009	Suède	D: 10-17, A: 11-19, S: 26-34	M + F	51	Etude longitudinale prospective	DSM-III-R, DSM-IV	Morgan-Russel avec IMC seuil de 18,5. Persistance de boulimie/purge = mauvais score. Guérison complète = aucun critère d'anorexie ou boulimie depuis plus de 6 mois	18ans	Bon score 78%, intermédiaire 10%, mauvais 12%. Guérison compte 54%.
154	2007	Singapour	A: 9-24	M + F	94	Note de diététiciens d'un hôpital universitaire	DSM-IV	Amélioration = gain pondéral de 0.5kg	8 mois (SD 11.3)	68% d'amélioration.
131	2003	Australie	A: 14-15, S: 20-21	F	15	Etude longitudinale prospective	DSM-IV	Persistance d'un diagnostic d'anorexie à l'âge adulte	6ans	Pas d'anorexie chez les adultes
156	2001	Australie	A: 16-28, S: 21-33	F ?	95	Registre régional	DSM-III-R	Morgan-Russel, boulimie et purge = mauvais score.	5ans	Bon score 34%, intermédiaire 54%, mauvais 13%. Mortalité 3%.

3. Mortalité

La mortalité est évaluée par :

- Le calcul d'Hazard Ratio : risque de survenue d'un décès en comparaison au groupe témoin.
- Le taux de mortalité standardisé (Standardized Mortality Ratio, SMR) : rapport entre le nombre de décès observés sur une période donnée et le nombre de décès qui seraient survenus si le groupe avait été soumis à la mortalité par âge de l'ensemble de la population (source INSEE (157))
- Le taux standardisé de décès par suicide (Standardized Suicide Rate) évalue le risque de décès par suicide au sein d'une population comparée au risque de décès d'une population de même âge.

Les 4 méta-analyses publiées depuis 2011 retrouvent des taux comparables. Keshaviah(158) et al, en 2014, retrouvent un SMR à 5 ans de 5,2 (IC95% 3,7-7,5) et un SSR de 18,1 (IC95% 11,5-28,7). Chesney et al.(159) retrouvent un SMR de 5,9 (IC95%4,3-8,3), supérieur au taux chez des patients psychotiques de même âge (SMR=2,5). Arcelus et al.(160) ont calculé le SMR à 5,86, et Preti et al.(161) à 31. Ces taux sont plus élevés que dans la population boulimique(161) et troubles alimentaires non spécifiques(160).

C. Limites des études épidémiologiques descriptives

1. Population étudiée

Comparée aux troubles psychiatriques majeurs (troubles thymiques, psychose, troubles anxieux), l'anorexie mentale a une prévalence relativement faible qui nécessite de grands effectifs pour obtenir des résultats significatifs(162). Bien qu'elles soient le meilleur reflet de l'état de santé de la population générale, les études en population communautaire sont longues et coûteuses. Ainsi la taille des échantillons doit être prise en compte lors de l'interprétation des résultats(163). Les données de prévalence et d'incidence de l'anorexie mentale sont souvent

extraites d'études épidémiologiques évaluant l'état de santé général d'une population : par exemple à partir d'études de cohorte comme la FinnTwin16 en Finlande(107) ou d'études épidémiologiques nationales comme la National Survey of American Life aux États Unis(116). Les chiffres issus d'études sur des groupes à risque (adolescence, sexe féminin, critères socio-économiques, ...) sont difficilement généralisables à l'ensemble de la population(162). Les études basées sur une participation volontaire (flyers, questionnaire en ligne, ...) comportent un biais majeur de sélection des participants. Pour l'évaluation du pronostic, les données ne seront pas comparables entre un échantillon de patients hospitalisés (patients les plus graves) et un échantillon de patients suivi en ambulatoire, voire un échantillon de patients issu d'études communautaires. Les données d'IMC, le type de traitement, la durée des soins,... n'est pas systématiquement renseignée.

Les études en population clinique (nombre d'hospitalisations en psychiatrie pour TCA, registres nationaux de recours aux soins, études de surveillance nationales, ...) apportent des données sur les patients qui accèdent aux soins pour un motif de TCA. Ces études sous-estiment probablement la prévalence réelle(164) du fait d'un nombre important de patients qui ne consultent pas(111)(23), ou pour qui le recours aux soins est enregistré sous un autre diagnostic (anxiété, désordres somatiques, ...) et ne sont donc pas comptés parmi les cas. Les études basées sur un nombre d'hospitalisation d'un hôpital ont pour risques de compter les réadmissions, ne sont pas un reflet de la population générale mais uniquement d'un recours aux soins dans un lieu donné et dépendent de l'offre de soins et de ses remboursements(164). Cependant, ces chiffres restent un bon reflet de la population qui accède réellement aux soins et de ses besoins. En effet, le déni des troubles ou l'absence de motivation ne sont pas les seules causes de non recours aux soins. Du fait de la faible spécificité de certains questionnaires et de l'élargissement des critères diagnostiques, une partie des cas détectés par les études communautaires peut correspondre à des formes mineures ou modérées d'anorexie mentale(107). La nécessité de

prendre en charge ces patients en service spécialisé est discutée. Mustellin en 2015(138) retrouvait un bon pronostic chez 88% des patients détectés au sein d'une cohorte communautaire, en l'absence de traitement. Cependant les résultats de l'équipe de Wentz en 2009(139) ne montraient pas de différence significative de la qualité de vie des patients entre ceux ayant recours aux soins et ceux ne recevant pas de traitement ; les scores étaient significativement abaissés dans les deux groupes. D'autre part, le non recours aux soins peut également être lié à des difficultés d'accès, du fait de zones géographiques peu pourvues en services spécialisés ou liées à des particularités culturelles(103).

2. Schéma des études

Une autre limite dans la généralisation des résultats est le manque de comparabilité des études. Les schémas sont peu standardisés avec une grande variabilité de procédures diagnostiques. L'évaluation à un temps donné par autoquestionnaire risque de sur- ou sous-évaluer la présence d'un trouble selon la sensibilité et spécificité du test utilisé. L'utilisation d'entretiens semi-standardisés ou de mesures cliniques ne permet pas une évaluation à grande échelle. Une approche en deux parties est fréquemment utilisée : dans un premier temps un autoquestionnaire est administré à grande échelle pour dépister les cas potentiels. Dans un second temps les cas potentiels et un échantillon représentatif du groupe témoin sont à nouveau interrogés lors d'un entretien pour confirmer ou infirmer la présence d'un trouble alimentaire(163). Les risques liés à ce schéma d'étude sont un plus faible taux de participation, les risques inhérents aux qualités des tests utilisés, et des effectifs restreints en 2eme partie(162). Par ailleurs, les définitions de la rémission, de la chronicisation, ou de la guérison, varient également d'une étude à l'autre et limitent la comparabilité des résultats.

3. Critères utilisés et transversalité

Les critères diagnostiques des troubles alimentaires ont beaucoup varié entre les différentes versions du DSM et de la CIM. D'une définition restreinte dans le DSM-III, l'anorexie mentale est passée à des critères larges entraînant une augmentation des diagnostics de syndromes complets, et donc une augmentation artificielle des chiffres de prévalence et incidence(163)(107).

D'autre part, les diagnostics de trouble alimentaire sont variables au cours du temps : une symptomatologie anorexique peut évoluer vers la boulimie ou inversement, voire coexister. Les manifestations peuvent être fluctuantes et disparaître/réapparaître selon les périodes de vie. Les arbres décisionnels pour définir chaque trouble sont variables selon les études : la priorité peut être donnée à un diagnostic plutôt qu'un autre(101)(90), dépendre de la temporalité des troubles(102)(106), ou un cas peut être associé à plusieurs diagnostics(92)(165).

SYNTHESE

La prévalence vie entière chez les femmes s'étend de 0,1% à 3,6% selon les critères du DSM5. Chez les hommes, elle est évaluée entre 0,1% et 0,3%. **L'incidence varie selon l'âge** : en population générale elle s'étend des 6 à 20,4/100000 personnes-années. Chez les enfants, elle est évaluée à 1/100000 personnes-années. La population adolescente est la plus à risque : les études de registre et de surveillance retrouvent une incidence plus élevée, allant jusqu'à 270/100000 personnes-années chez les femmes de 15-19ans. Ensuite l'incidence diminue fortement : l'anorexie touche 4 à 5/100000 personnes-années chez les plus de 40 ans. Le pic d'incidence, autour de 16-19ans dans les années 1990, semble se déplacer pour atteindre prioritairement la population de moins de 15 ans.

Le sexe féminin est largement prédominant parmi les cas dépistés, mais le ratio fluctue selon les études et l'âge des participants. Le ratio homme/femme serait légèrement plus élevé chez

les enfants (de 1/9 à 1/4), autour de 1/10 chez les adolescents, et de 1/12 à 1/8 en population adulte. Des études de prévalence récentes en population générale retrouvent un ratio homme/femme autour de 1/3. Les données de prévalence et incidence **varient selon l'origine ethnique et géographique** : l'anorexie est plus fréquente en Europe, en Amérique du Nord, en Australie, et dans certains pays d'Asie (Chine, Japon) et du Moyen-Orient (Iran). En comparaison, elle est peu dépistée chez les populations africaine et latino-américaine. Concernant les **études pronostiques**, les résultats sont difficiles à généraliser car les auteurs utilisent des critères de jugement très variables. La majorité des patients semble avoir un bon pronostic au-delà de 5 ans de suivi, défini comme l'absence de symptômes au cours des 3 mois précédant l'entretien. Le pronostic semble meilleur dans les études de populations communautaires : à 10ans, 88% d'une cohorte communautaire en Finlande présentent un IMC normal, et peu de différences socio-économiques avec la population générale de même âge. Tous les auteurs retrouvent des taux élevés de **comorbidités psychiatriques** (axe I et troubles de la personnalité) : actuel entre 20% et 50%, et passé autour de 70%. L'anorexie est considérée comme la pathologie psychiatrique ayant le plus fort **taux de mortalité**. 4 méta-analyses récentes retrouvent des résultats comparables : taux standardisé de mortalité à 5 ans entre 5,2 et 5,9. Ces chiffres sont plus élevés que dans la population psychotique de même âge. Le taux standardisé de décès par suicide est calculé entre 18,1 et 31, cause de décès la plus fréquemment rapportée.

IV. EPIDEMIOLOGIE ANALYTIQUE :

REVUE DES FACTEURS DE RISQUE

L'étiologie de l'anorexie mentale n'est pas clairement définie. Un ensemble de facteurs, biologiques et environnementaux, semble contribuer au développement du trouble. La littérature sur le sujet est vaste mais aucun élément de causalité n'a encore pu être validé. En 2004, Jacobi et al.(166) ont réalisé une revue de la littérature des facteurs de risque de troubles du comportement alimentaire, en utilisant les définitions de Kraemer & Kazdin(167) pour éclaircir les liens entre facteurs potentiels et causalité. Ils nomment **facteur de risque** « *une caractéristique mesurable de chaque sujet d'une population spécifique, qui précède la survenue d'un évènement, et qui permet de définir 2 groupes au sein de cette population : haut risque et bas risque* ». Cela suppose que le lien de temporalité doit être prouvé dans l'étude. Ainsi, en dehors des **marqueurs fixes** (qui ne peuvent changer spontanément : facteurs génétiques, données de naissance ou facteurs développementaux limités à une période de temps), seules les études longitudinales prospectives permettent de définir des facteurs de risque. Dans cette définition, toute association mesurée de manière rétrospective après la survenue d'un évènement ne peut préjuger de la temporalité de cette association : il s'agit d'un **corrélat**. La causalité quant à elle ne peut être démontrée qu'à travers la manipulation du facteur de risque, démontrant la présence ou absence de survenue du trouble selon l'exposition. **L'objectif de cette revue est de mettre à jour nos connaissances sur les facteurs de risque et corrélats de l'anorexie mentale, afin de mieux définir les sujets à haut risque de développer un trouble.**

A. Méthodologie de la revue

Nous avons inclus les études à partir de janvier 2004, date de publication de la revue de Jacobi et al. Nous avons effectué une recherche Pubmed avec les mots-clés suivants : ((anorexia AND nervosa) AND (Risk AND factors)) OR ((anorexia AND nervosa) AND (prospective AND studies)) OR ((anorexia AND nervosa) AND (longitudinal AND studies)) OR ((anorexia AND nervosa) AND etiology). Les articles évaluant des facteurs pronostiques ou thérapeutiques étaient exclus. Les critères d'inclusion étaient les suivants :

- Articles en français ou en anglais
- Présence d'au moins un groupe contrôle
- Minimum de 10 participants par groupe
- Minimum 1 an de suivi pour les études longitudinales prospectives
- Définition claire du critère de jugement principal

Au total, sur 2531 résultats obtenus suite à la première recherche, 462 articles ont été inclus. Une seconde recherche était effectuée spécifiquement sur les facteurs de risque potentiels (exemple : anorexia AND genetics).

B. Résultats

1. Facteurs de risque biologique

a) Facteurs génétiques

De façon empirique, il a longtemps été supposé que les antécédents familiaux jouaient une part importante dans le développement des troubles alimentaires. Deux hypothèses étaient soulevées : transmission génétique et/ou facteurs environnementaux communs. La mise en évidence d'un phénomène d'agrégation familiale de l'anorexie mentale(168) a motivé un

nombre important de publications à la recherche de facteurs génétiques, dans un but initial de mettre en avant l'importance de l'héritabilité génétique dans les troubles alimentaires. Les articles sur le sujet représentent environ un quart de la totalité des articles qui ressortent de la revue de la littérature. Le Psychiatric Genomic Consortium (PGC)(169), dont fait partie le Eating Disorders Working Group (PGC-ED), a été créé en 2007 afin d'unir les efforts de recherche des études d'association pan-génomiques et contribuer à la création de banques de données internationales. La phase I du PGC-ED a permis d'obtenir des données de génome entier de 3495 patients anorexiques et plus de 10000 contrôles. La phase II analyse actuellement les données de plus de 16000 cas et 47000 contrôles dans 15 pays à travers le monde(170).

(1) *Études familiales*

Les premières études génétiques se sont concentrées sur l'héritabilité familiale à travers les études d'agrégation familiale, les études de jumeaux et les études d'adoption(166). L'objectif était de vérifier que la prévalence est plus forte chez des individus biologiquement proches. Lilienfeld et al. en 1998(171) retrouvaient un risque de développer un trouble alimentaire 10 fois supérieur chez les individus dont un membre de la famille de 1^{er} degré était atteint d'anorexie mentale, que chez les individus dont aucun membre de la famille n'était atteint. Ces données ont été confirmées par d'autres études, dont celle de Strober et al.(172) qui mettaient en évidence un risque relatif de développer une anorexie mentale 11 fois supérieur chez les femmes de la famille de patients anorexiques ou boulimiques, et inversement. Cependant ces études ne permettent pas de différencier facteurs génétiques et facteurs environnementaux au sein des familles.

La comparaison de l'incidence de l'anorexie chez des jumeaux homozygotes et dizygotes permet de limiter en partie ce biais. Elles reposent sur le postulat que les enfants d'une même fratrie sont exposés aux mêmes risques environnementaux (equal environmental assumption)(166). Les études de jumeaux ont mis en évidence un rôle de l'héritabilité génétique

de 50 à 70%(173). Les études d'adoption pourraient apporter plus d'information sur la place des facteurs environnementaux dans le développement du trouble mais elles sont peu nombreuses(173). Une étude de Klump publiée en 2009 retrouve une influence génétique de 59 à 82% dans un échantillon de 123 filles adoptées et 56 filles biologiques interrogées sur leur comportement alimentaire (Minnesota Eating Behaviors Survey).

(2) *Génétique moléculaire*

Les études de génétique moléculaires ont pour but d'identifier les variants de gènes pouvant être impliqués dans le développement du trouble. Trois approches sont possibles : les études d'association (linkage studies), la recherche de gènes candidats, et les études pangénomiques.

Les études d'association recherchent des zones du génome qui ont une chance accrue de contenir des gènes associés à un trouble ou à des traits(173). L'hypothèse initiale est que des séquences d'ADN suffisamment proches au niveau chromosomique ont une plus forte probabilité d'être héritées ensemble. Les études se font sur des échantillons d'individus d'une même famille. Des signaux ont été identifiés sur les chromosomes 1,2,3,4 et 13, et ont permis d'identifier les gènes du récepteur 1D à la sérotonine (HTR1D) et du récepteur 1 delta aux opioïdes (OPRD1)(173).

La recherche de gènes candidats évalue la fréquence des polymorphismes mononucléotidiques (single nucleotide polymorphism = SNP) sélectionnés a priori à partir d'hypothèses biologiques ou cliniques(174). Plusieurs centaines de gènes ont été étudiées mais la taille restreinte des effectifs limite la significativité des résultats. Parmi les pistes explorées, citons les gènes de neurotransmetteurs (sérotonine, norépinéphrine, glutamate), d'hormones de régulation de l'appétit (leptine, agouti-related peptide, alpha-MSH, MC4R), de molécules impliquées dans les comportements alimentaires et les circuits de la récompense (opioïdes, cannabinoïdes, dopamine), des systèmes neuroendocrines (ACTH et CRH), et des systèmes immunitaires et

inflammatoires(173). Plusieurs méta-analyses ont tenté de clarifier la littérature sur le sujet.

Elles ont permis d'identifier l'implication possible de (174) :

- Un récepteur de la sérotonine HT2A : l'allèle A du polymorphisme -1438G/A
- Une région du promoteur du transporteur de la sérotonine (5-HTTLPR)
- Un polymorphisme de la protéine COMT (Val158Met) et du récepteur D2 à la dopamine (DRD2)
- Un polymorphisme du BDNF (Val66Met).

Ces résultats sont à interpréter avec précaution : ils ne se retrouvent pas dans toutes les études et nécessitent des effectifs de plus grande ampleur(175,176), (177).

Les études pangénomiques ou Genome Wide Association studies (GWAs)(170) : comme les autres troubles psychiatriques, l'étiologie de l'anorexie mentale est probablement polygénique. Elle serait liée à une accumulation de variants génétiques de petit effet qui aboutit à une vulnérabilité, sur laquelle s'ajoutent des facteurs environnementaux pouvant influencer l'expression ou la répression de gènes (phénomène épigénétique)(178). Pour étudier l'ensemble du génome, les études d'association nécessitent de larges effectifs car les troubles psychiatriques ont une architecture complexe : chaque trait peut être liée à une multitude de variants génétiques, chacun contribuant à une petite partie de l'effet total. Les études moléculaires nécessitent un grand nombre d'analyses, ce qui multiplie le risque de non significativité (augmentation du risque alpha). Ainsi, plus l'échantillon est grand, plus il a de chance de mettre en évidence ces variants et de réduire l'intervalle de confiance pour atteindre la significativité(170). Les avancées de la recherche génétique au cours de la dernière décennie ont permis une réduction des coûts et une analyse beaucoup plus approfondie du génome. Les GWAs permettent l'analyse de millions de loci dans de très grands effectifs. Actuellement, 5 études à la recherche de variants dans des cohortes de cas + témoins ont été publiées dans l'anorexie mentale. Les résultats sont présentés dans le [tableau X](#).

Auteurs	Année	Nombre de participants	SNP	Gène(s) candidat(s)	Significatif
Huckins et al.(179)	2018	2158 cas, 15485 contrôles	rs10791286 rs7700147	OPCML ANKRD50	non
Li et al.(180)	2017	Femmes: 692 cas, 3560 contrôles	rs929626	EBF1	oui
Duncan et al.(181)	2017	3495 cas, 10982 contrôles	rs4622308	ERBB3	oui
Boraska et al.(182)	2014	2907 cas, 14860 contrôles	rs9839776 rs7532266	SOX2OT PPP3CA	non
Wang et al.(183)	2011	1033 cas, 3733 contrôles	rs533123 rs7532266	OPRD1 HTR1D	non

Tableau X. Résultats des études pangénomiques de l'anorexie mentale

Seules 2 études sur 5 ont pu mettre en évidence des SNPs significatifs sur le génome entier. L'étude de Boraska et al.(182), menée par le Consortium Génétique pour l'Anorexie Mentale (GCAN) n'a pas retrouvé de significativité, mais a permis d'identifier 72 marqueurs qui s'approchaient du seuil de significativité. Les analyses de réplifications de ces marqueurs suggèrent qu'une partie contient des facteurs de risque d'anorexie mentale mais que la taille de l'effectif était insuffisante pour obtenir un résultat significatif(184). L'étude de Duncan et al.(181) constitue la première phase du PGC-ED. Elle retrouve un locus significativement impliqué dans l'anorexie mentale (rs4622308), qui code pour un gène impliqué dans le diabète de type 1 et la polyarthrite rhumatoïde. L'étude de Li et al.(180) retrouve un locus significatif (rs929626) associé au gène EBF1, qui influencerait négativement les taux de leptine et aurait également un rôle dans la maturation des lymphocytes B. La dernière étude publiée s'est intéressée aux variants rares et peu fréquents(179). Elle n'a pas apporté de résultat significatif sur le plan du génome entier mais a permis d'identifier deux variants potentiellement impliqués. Le premier code pour une protéine membranaire qui jouerait un rôle dans la réponse aux opioïdes, le deuxième serait impliqué dans le trafic membranaire(173). Par ailleurs, d'autres GWAs ont été publiées à la recherche de corrélation génétique entre anorexie mentale et autres

pathologies psychiatriques. Elles ont retrouvé une association significative avec la schizophrénie, le trouble obsessionnel compulsif, certains traits de personnalités (neurotisme ou neuroticisme), le cholestérol HDL, et le niveau d'éducation(174). Une association négative a été retrouvée entre anorexie mentale et IMC : plus l'IMC constitutionnel est bas, plus le risque d'anorexie mentale serait élevé.

Les gènes ne fonctionnent pas de façon autonome mais interagissent entre eux et avec l'environnement(173). Par l'analyse multigénérationnelle du génome de 2 familles affectées par plusieurs troubles alimentaires, une étude de Cui et al.(185) a identifié deux mutations génétiques pouvant jouer un rôle dans l'anorexie mentale. L'un code pour le récepteur alpha aux œstrogènes (ESRRA) et l'autre pour l'histone deacétylase 4 (HDAC4). In vivo, ils ont mis en évidence que le variant de HDAC4 réprime l'expression du récepteur ESRRA. Ce dernier joue un rôle dans la plasticité neuronale et l'expression des monoamines oxydase A et B(186), et pourrait être impliqué dans la prédominance féminine du trouble. Cui. et al ont également mis en évidence des perturbations du comportement alimentaire chez des souris sans récepteur ESRRA(187). L'implication de HDA4C est discutée par plusieurs auteurs(188). Une autre étude a établi un lien dans l'anorexie mentale entre des variants des gènes de la monoamine oxydase A (MAOA) et du récepteur à la sérotonine (SERT) : ils ont retrouvé un risque accru de développer le trouble lorsque les deux mutations spécifiques sont transmises ensemble(173)(189).

L'épigénétique étudie les changements dans l'activité des gènes qui n'impliquent pas de modification de la séquence d'ADN. Ces changements sont réversibles et transmissibles(173)(178), ils peut s'agir de : méthylation de l'ADN, modification des histones, régulation transcriptionnelle et post-transcriptionnelle par l'ARN non codant. Le séquençage épigénétique est dynamique : il varie selon le site étudié, l'âge, le rythme circadien, la prise de traitements, etc... Son interprétation doit donc prendre en compte un large ensemble de données

pouvant être facteurs de confusion. Les études épigénétiques son néanmoins prometteuses pour explorer le rôle des facteurs environnementaux dans le développement des troubles alimentaires. Par exemple l'association significative entre anorexie mentale et épisodes de vie traumatiques ou stressant pourrait s'expliquer par des modifications épigénétiques chez des sujets prédisposés. Une revue de la littérature sur le sujet a été publiée en 2018 par Hübel et al.(178). La totalité des études s'est concentrée sur le taux de méthylation, sans explorer les modifications des histones ou l'ARN non codant. Les études mesurant le taux de méthylation global du génome ont apporté des résultats contradictoires et peu contributifs. Le taux de méthylation de certains gènes candidats semble amener des résultats intéressants (hyperméthylation des gènes de l'alpha synucléine, du peptide natriurétique, du récepteur à l'ocytocine, de molécules du système dopaminergique)(186) mais non significatifs, du fait d'effectifs trop petits. Les études épigénétiques pangénomiques (Epigenome-Wide Association studies, EWAs), comparant des cohortes de patients et de témoins sains, permettent de comparer le taux de méthylation de certaines régions du génome. Elles ont permis d'identifier des régions hyperméthylées sur 11 gènes, impliqués dans l'acétylation des histones, la modification de l'ARN, le stockage et transport des lipides, et les signaux de dopamine et de glutamate(190). Aucune des EWAs n'a pu apporter de résultats significatifs, les effectifs étant limités et les facteurs de confusion nombreux.

Enfin, des auteurs s'intéressent aux interactions entre gènes et nutrition. D'un côté la nutriginétique étudie les effets de variations génétiques sur le régime alimentaire, de l'autre la nutriginomique étudie l'effet des nutriments sur l'expression des gènes(173). Peu d'études ont été publiées, et celles existantes manquent de puissance. L'étude génétique du microbiome intestinal pourrait également apporter des informations dans un modèle où génome humain, facteurs environnementaux et microorganismes interagissent en permanence et pourraient aboutir au développement de troubles.

b) Genre et rôle des œstrogènes

La prévalence de l'anorexie a longtemps été considérée comme largement supérieure chez les femmes. Plusieurs études récentes retrouvent un ratio homme/femme inférieur, autour de 1/3 (109)(88)(129). Jacobi et al. en 2004(166) ont défini le genre comme un marqueur fixe d'anorexie mentale de forte puissance, mais sans s'avancer sur les raisons. Parmi les risques spécifiques liés au sexe, les hommes auraient plus fréquemment un antécédent d'obésité et, chez l'homme adulte, un intérêt plus prononcé pour un corps musclé plutôt qu'une recherche de maigreur(191)(192).

Une revue américaine récente(193) s'est intéressée aux risques génétiques, au fonctionnement cognitif et aux circuits de la récompense pour tenter d'expliquer le rôle du genre dans le développement du trouble chez les adolescents. Ils n'ont retrouvé que très peu d'études explorant les effets du genre sur les capacités de flexibilité mentale et les circuits de la récompense chez les adolescents anorexiques, mais soulèvent l'hypothèse d'une activation par les œstrogènes du risque génétique chez les femmes à la puberté. L'étude de Klump en 2012(194) a comparé le rôle des facteurs génétiques en pré et per-pubertaire dans les deux sexes : chez les hommes, une héritabilité de 51% était retrouvée sans différence avant et après le déclenchement de la puberté. Chez les femmes, le risque génétique était de 0% en pré-pubertaire, mais s'élevait à 51% pendant la puberté. Ce risque serait médié par les œstrogènes : en comparant le risque génétique chez des jumelles homozygotes et dizygotes en fonction du taux d'œstradiol, Klump et al. retrouvent un risque significativement plus élevé chez les jumelles monozygotes à fort taux d'œstradiol que chez les jumelles dizygotes(195). Young et al.(196) suggèrent qu'une réponse anormale aux œstrogènes à la puberté, sous-tendue par plusieurs mécanismes, pourrait être un facteur de risque d'anorexie mentale, expliquant la différence d'incidence entre les deux sexes. Les études génétiques s'intéressant au

polymorphisme du gène du récepteur aux œstrogènes 1 (ESR1) ont quant à elles montré des résultats contradictoires(197–199).

Plusieurs auteurs se sont intéressés à la variabilité de réponse au stress dans les deux sexes : dans un modèle animal, une étude japonaise de 2008(200) a comparé les taux d'ACTH, de corticostérone et d'expression d'ARNm de CRF (Corticotropine Releasing Factor) au niveau du noyau paraventriculaire de l'hypothalamus et dans le noyau central de l'amygdale, chez les rats femelles et mâles. Ils ont mis en évidence des taux plus élevés chez les femelles que chez les mâles au niveau basal / lorsqu'elles sont exposées à un stress physique / lorsqu'elles sont exposées à un stress psychologique, avec une temporalité des réponses différentes selon le taux circulant d'œstrogènes. Les mâles ne présentaient pas de changement d'expression du CRF dans le noyau paraventriculaire de l'hypothalamus lorsqu'ils étaient exposés à un stress psychologique. Aux Etats Unis, une équipe(201) a mis en évidence l'activation de différents circuits cérébraux par le CRF chez les rats mâles et femelles, et un seuil d'activation plus bas chez les femelles(202). Cette variabilité de réponse pourrait être à l'origine d'un risque différencié dans le développement et l'expression de plusieurs troubles psychiatriques(203)(204).

Une autre possibilité est que la transmission de gènes de prédisposition pour l'anorexie mentale soit liée au chromosome X(186), voire que le chromosome Y soit protecteur. Une GWAs réalisée par le PGC-ED a également mis en évidence une corrélation entre risque d'anorexie mentale et pourcentage de masse grasse, significativement différente entre les deux sexes, suggérant que la prépondérance féminine soit en partie liée à des facteurs génétiques anthropométriques et métaboliques(205).

c) Microbiome intestinal

Des altérations de la flore digestive, impliquées dans le développement de nombreuses pathologies inflammatoires mais également de l'anxiété et de la dépression, pourraient jouer un rôle dans la pathogénèse de l'anorexie mentale(206). Le microbiome intestinal, composé de plusieurs milliards de microorganismes, est impliqué dans la digestion (aide à transformer les molécules d'origine alimentaire) mais intervient également dans la régulation hormonale, la perméabilité de la paroi intestinale, l'inflammation, le système immunitaire, et la neurotransmission. La théorie du « microbiota-gut-brain-axis » suppose une interaction entre flore intestinale et cerveau dans la régulation de la satiété, des comportements alimentaires et du stress. Elle part du principe que les régimes et différents facteurs environnementaux modifient la flore, qui elle-même a un impact au niveau cérébral(207) par l'envoi d'informations via le complexe vagal dorsal(208). Chez des souris élevées en milieu aseptisé (Germ-Free : GF-mice), le stress induit une réponse hormonale exagérée (augmentation des corticostéroïdes) comparée aux souris témoins(209). L'apport de certaines bactéries chez ces souris GF réduit significativement la réponse hormonale, par un phénomène de rétro-contrôle négatif de l'axe hypothalamo-hypophysaire. Il est supposé que l'anxiété jouerait un rôle dans la composition de la flore, qui elle-même influencerait les effets du stress au niveau cérébral et systémique. Il existerait également une différence liée au sexe dans la distribution de la flore ; les femmes auraient une plus grande perméabilité liée au stress que les hommes(208).

La composition du microbiome semble perturbée chez les patients anorexiques(210). En particulier une diminution du groupe alpha retrouvée dans plusieurs études serait associée à une augmentation de la perméabilité intestinale(207), elle-même responsable du passage d'antigènes dans la circulation systémique. Cette hypothèse appelée « leaky gut » (fuite intestinale) suppose que ces antigènes seraient responsable d'inflammation locale et pourraient mimer les neuropeptides et neurohormones endogènes(211), aboutissant à la production

d'autoanticorps. Cela expliquerait le risque élevé de pathologie inflammatoire chez les patients anorexiques(212).

La flore intestinale est également impliquée dans la neurotransmission par la modulation des taux de sérotonine, dopamine, GABA, et acétylcholine(211). Par exemple la bactérie *Bifidobacterium infantis* modulerait les taux de sérotonine via une augmentation du tryptophane plasmatique, dont le métabolisme est perturbé chez les patients anorexiques(213). On retrouve également des taux de BDNF diminués (Brain Derived Neurotrophic Factor, impliqué dans la neurogénèse et la flexibilité cérébrale) chez les souris GF, ce qui est également constaté chez les patients anorexiques en phase aiguë(206). Enfin, les SCFA (Short Chain Fatty Acids : acides gras à chaîne courte) sont des métabolites produits par les bactéries intestinales qui peuvent influencer l'expression génétique de certaines cellules (acide butyrique ou butyrate), entrer dans la circulation systémique (surtout acide propionique ou propionate, et acide acétique ou acétate), et traverser la barrière hémato-encéphalique (propionate). Le propionate peut entrer dans le système nerveux central et affecter la neurotransmission, la communication inter-cellulaire, la production de radicaux libres et les fonctions mitochondriales(214). Les SCFA ont de nombreuses fonctions dans l'organisme et joueraient un rôle de modificateurs épigénétiques(215).

En effet, l'alimentation aux stades précoces de la vie détermine la composition microbienne, elle-même générant des métabolites actifs sur le plan épigénétique. Ces métabolites pourraient influencer le développement de certains récepteurs des cellules intestinales, des hépatocytes, et des adipocytes. Des transplantations de flore bactérienne chez les souris GF ont mis en évidence la transmission de phénotypes physiologiques et comportementaux, ce qui soutient l'hypothèse épigénétique.

Par ailleurs, l'appétence pour un certain type d'aliments pourrait être lié à la composition de la flore. En effet, la compétition entre les différentes espèces de microorganismes régule en partie l'appétit et les comportements alimentaires via la production de neuropeptides et grâce à des récepteurs spécifiques sur les cellules entéroendocrines(214). Leur activation permettrait de moduler les taux d'hormones de faim et de satiété (216). Les populations bactériennes réguleraient ainsi l'apport en nutriments spécifiques nécessaires à leur survie. Une flore moins diversifiée pourrait avoir pour conséquence des unités plus énergiques, mobilisant plus de ressources pour réguler les apports alimentaires dans leur intérêt.

d) Pathologies autoimmunes et inflammation

En plus des hypothèses liées au microbiome intestinal, plusieurs arguments sont en faveur d'un lien entre anorexie mentale et pathologies autoimmunes (AI) et autoinflammatoires (AIF). Raevuori et al.(217) et Wotton et al.(218) ont mis en évidence un risque augmenté de développer une maladie AI chez les patients anorexiques. Cette association serait bidirectionnelle : dans une étude suédoise nationale de forte puissance, Hedman et al.(219) retrouvent un risque augmenté de 59% de développer une anorexie mentale chez les femmes souffrant de pathologie AI (maladie cœliaque, maladie de Crohn, diabète de type 1). Chez les hommes, le risque est augmenté pour les troubles alimentaires non spécifiés. En 2017, Zerwas et al.(220) ont retrouvé des résultats comparables chez les enfants et adolescents au cours d'une large étude épidémiologique : le risque de développer une anorexie mentale s'élève à 36% chez les patients souffrant de maladie AI ou AIF en comparaison à la population générale de même âge. Le risque de développer une boulimie ou un trouble non spécifié est également élevé, de l'ordre de 73%. Une histoire parentale de maladie AI ou AIF est également associée à un risque plus élevé de développer une anorexie mentale chez les descendants (OR 1,13). Les auteurs mettent en garde contre de potentielles erreurs diagnostiques chez des patients présentant fréquemment une perte de poids par malabsorption. Le comportement alimentaire pourrait

également être négativement influencé par les douleurs per et post-prandiales, motivant la restriction. Une élévation du risque comparable est également retrouvée dans l'étude de Wotton et al.(218). L'association entre anorexie mentale et certaines pathologies inflammatoires de l'intestin pourraient résulter de la sécrétion de cytokines pro-inflammatoires ayant un effet anorexigène. Des auteurs ont mis en évidence des facteurs génétiques communs entre anorexie mentale, diabète de type 2 et maladie cœliaque(221).

Certaines équipes étudient la piste autoimmune dans l'étiologie des troubles alimentaires. Fetissov et al., à travers deux études publiées en 2005(222) et 2008(223) ont mis en évidence la présence d'autoanticorps dirigés contre l'alpha-melanocyte-stimulating hormone (alphaMSH) chez les patients anorexiques et boulimiques, ainsi que des autoanticorps dirigés contre l'ACTH. L'alpha-MSH est un régulateur de satiété qui agit comme médiateur des autres hormones orexigènes et anorexigènes, l'ACTH intervient dans la régulation des hormones cortico-stéroïdiennes. Les taux d'autoanticorps seraient significativement corrélés au score à l'EDI-2. Pour expliquer leur présence au sein du groupe contrôle, les auteurs supposent qu'à un taux relativement faible ces autoanticorps agissent comme régulateurs à long terme des taux hormonaux, similaires au rôle des protéines de liaison plasmatique. L'origine de ces autoanticorps pourrait être la présence de métabolites mimant les neuropeptides, comme dans la théorie du « leaky gut ». C'est un argument supplémentaire concernant le rôle du microbiome intestinal. Cependant, la question de la temporalité n'est toujours pas élucidée puisque les autoanticorps pourraient être secondaires à une modification de la flore, qui elle-même pourrait survenir suite à des modifications de l'alimentation.

e) Facteurs de risque neurobiologiques

De nombreux chercheurs étudient les mécanismes cérébraux impliqués dans l'anorexie mentale dans le but d'éclairer la physiopathologie et d'améliorer la prise en charge thérapeutique.

L'ensemble des études chez l'humain publiées sur le sujet suit un schéma cas-témoin, puisque les perturbations neurobiologiques ne peuvent être mesurées rétrospectivement(166). Elles recherchent des différences morphologiques ou dynamiques en imagerie cérébrale ou des fluctuations des taux de métabolites (sanguins, céphalo-rachidiens, urinaires). Pour limiter le biais de confusion lié au statut de dénutrition, certaines études utilisent un groupe de patients guéris : on suppose que les perturbations mesurées chez ces patients pourraient être des traits spécifiques à l'anorexie mentale. Cependant, elles ne peuvent exclure la possibilité que ces altérations soient des conséquences du trouble et donc ne préjugent pas de la temporalité(224) : toute association significative retrouvée sera considérée comme un corrélat. Le seul modèle d'étude permettant d'étudier la temporalité est le modèle animal, chez qui on induit un trouble anorexique par des techniques comportementales(225).

(1) *Modèles d'étude*

L'imagerie cérébrale apporte des informations structurales (réduction de volume diffuse ou localisée de la substance grise/blanche, qualité de la gyrification, taille des ventricules,...) ou dynamiques (connectivité entre les aires cérébrales, aires activées en réponse à un stimuli, études de circuits spécifiques, suivi de neurotransmetteurs en PET-scan,...)(226)(227). Les facteurs de confusion sont le statut nutritionnel et l'hydratation, le stade de développement cérébral (âge des participants) et pubertaire, le sous-type et la durée des troubles, la prise de traitements,...(228)

Les dosages sanguins, urinaires, ou céphalo-rachidiens recherchent une variation des taux de molécules spécifiques : hormones du stress ou de régulation de l'appétit, précurseurs de neurotransmetteurs (ex : tryptophane pour la sérotonine), métabolites, neuropeptides, ... Les taux peuvent être dynamiques et nécessiter plusieurs prélèvements. Plusieurs auteurs tentent de définir des marqueurs d'anorexie mentale ayant une valeur diagnostique ou pronostique.

Les modèles animaux sont des méthodes expérimentales destinés à induire des symptômes se rapprochant de l'anorexie mentale, le plus souvent chez des rongeurs, afin d'en étudier les caractéristiques génétiques, biologiques, et comportementales, et envisager de nouvelles stratégies thérapeutiques. Le modèle de la souris ABA (Activity-Based Anorexia) est le plus utilisé. Il consiste en l'induction d'une hyperactivité physique suite à des épisodes de restriction alimentaire(225). Le rongeur diminue spontanément son apport alimentaire au profit d'une activité physique, pouvant conduire à la mort par dénutrition(229). Les symptômes présentés sont en partie comparables à l'anorexie mentale chez l'humain : perte de poids, hyperactivité, restriction alimentaire volontaire, anxiété(225). Certaines souris sont plus vulnérables que d'autres(229). Bien qu'il ne corresponde pas exactement au modèle de développement chez l'humain, ce procédé permet d'étudier les caractéristiques neurobiologiques avant et après induction de l'anorexie.

(2) *Imagerie structurale et fonctionnelle*

Les patients anorexiques dénutris présentent un **élargissement des ventricules**(227), qui semble se restaurer après normalisation pondérale. **L'épaisseur de la substance grise**, diffuse ou localisée, a été largement étudiée(230). Plusieurs auteurs retrouvent une réduction diffuse chez les patients dénutris qui se normalise rapidement lors de la renutrition(231). Des altérations régionales ont été observées, avec une reproductibilité variable, au niveau de l'insula et des cortex cingulaire antérieur, frontal, temporal et occipital(224). D'autres études retrouvent une augmentation localisée de la substance grise du cortex orbitofrontal et de l'insula antérieure droite(226)(228). Ces résultats sont contredits par d'autres études qui retrouvent au contraire une diminution de volume de ces mêmes aires corticales(232). Les auteurs aboutissent à la même conclusion : l'hypothèse soulevée est celle d'une diminution diffuse de la substance grise liée à la dénutrition, et d'altérations localisées en lien avec la symptomatologie anorexique (pouvant être préalables ou secondaires au trouble). Le cortex orbitofrontal intervient dans la

régulation de la satiété ; des modifications de volume pourraient signifier un signal de satiété précoce contribuant à la restriction alimentaire. L'insula antérieure droite participe à la reconnaissance des sensations internes, pouvant jouer un rôle dans la dysmorphophobie(226).

Des altérations morphologiques de la substance blanche ont aussi été retrouvées à travers les études en IRM de diffusion. Une méta-analyse récente de Barona et al.(233) a permis d'identifier une diminution de la fraction d'anisotropie (FA) chez les patients anorexiques au niveau postérieur du corps calleux, du fascicule longitudinal supérieur gauche, et du gyrus précentral gauche. Une revue de Gaudio et al.(234) conclue également à des altérations de la substance blanche au niveau du faisceau longitudinal supérieur gauche, mais aussi des faisceaux thalamo-corticaux et du fascicule fronto-occipital inférieur. Une étude réalisée chez des adolescents retrouve des résultats contradictoires avec augmentation localisée de FA(235) au niveau frontal, pariétal et temporal, mettant en avant l'importance de prendre en compte le stade de maturation cérébrale et la durée des troubles. L'implication des fibres fronto-occipitales est retrouvé dans plusieurs études(236). L'ensemble de ces données suggère des perturbations des aires impliquées dans la représentation de l'image du corps et de la flexibilité mentale(233).

Les études évaluant la **qualité de la gyriification** chez les patients anorexiques présentent des résultats discordants : des auteurs retrouvent une diminution globale(237), d'autres une augmentation localisée(238) au niveau du cortex préfrontal dorsolatéral. Une étude longitudinal de Bernardoni et al.(239) a mis en évidence le rôle de la dénutrition dans les anomalies observées : après renutrition, aucune différence significative n'était observée entre patients et contrôles.

En imagerie fonctionnelle, plusieurs aires et circuits cérébraux ont été identifiés dans l'anorexie mentale. Il existe plusieurs hypothèses qui mettent en avant le rôle :

- Du circuit de la récompense(226)(240)

- Des aires associées au traitement des informations sensorielles (visuelles, gustatives, tactiles)(241)(242)
- Des aires associées à l'intégration des stimuli internes et externes (insula, cortex cingulaire antérieur, thalamus)(224)
- Des aires impliquées dans la régulation émotionnelle, en particulier la valence émotionnelle associée aux stimuli (cortex cingulaire antérieur) et les situations d'anxiété (amygdale)(243)
- Des aires du contrôle cognitif(244)(240).

On retrouve deux types d'étude en imagerie fonctionnelle : les études de connectivité au repos (Resting-State Functional Connectivity : RSFC) et l'imagerie suite à la présentation d'un stimulus ou la réalisation d'une tâche, toujours en comparaison à un ou plusieurs groupes contrôles.

Les études au repos retrouvent des résultats parfois contradictoires (connectivité de mêmes circuits augmentée ou diminuée), mais s'accordent sur des altérations de circuits cortico-limbiques impliqués dans le contrôle cognitif, l'intégration des informations visuelles et des signaux internes(241). Ces altérations sont le plus souvent mesurées en phase active de maladie, mais plusieurs études incluent une comparaison à un groupe de patients guéris, ou utilisent un schéma longitudinal permettant de mesurer l'activité cérébrale de mêmes patients à distance des troubles. Ainsi, des perturbations au niveau de l'insula semblent significativement corrélées à l'anorexie mentale(234,241,244–248). Nunn et al.(249) avancent l'hypothèse qu'un fonctionnement sub-optimal des circuits qui transitent par l'insula serait un facteur de risque d'anorexie mentale. L'insula a de nombreuses fonctions, en particulier elle joue un rôle dans l'intégration des données internes et externes et régule la communication entre différentes aires cérébrales. Elle permet l'adaptation de l'organisme à l'environnement externe(250). A la puberté, l'intégration d'un ensemble de facteurs externes complexes serait perturbée par des

dysfonctions au niveau insulaire, et serait responsable de réponses inappropriées aboutissant à un trouble alimentaire. Plusieurs études retrouvent également des perturbations au niveau du cortex cingulaire antérieur(234)(241)(251), une diminution de connectivité au niveau des aires visuelles(251–253), des altérations au niveau du circuit fronto-accumbal(254) et des lobes préfrontal médian, pariétal et temporal(224)(227).

De nombreuses études s'intéressent à l'activité cérébrale après présentation d'un stimulus (visuel, gustatif, tactile) ou réalisation d'une tâche. Dans l'étude de Boehm en 2018(255), la présentation d'images sub- et supraliminaire relatives à la nourriture entraîne une activité augmentée de la jonction inféro-frontale en comparaison aux contrôles, supposant une hyperactivité du contrôle cognitif. D'autres études retrouvent une activité diminuée de différentes aires associées à l'intégration de l'information visuelle(226) et une suractivité du cortex cingulaire antérieur(227) lors de la présentation d'images de nourriture. Les auteurs supposent une réaction anxieuse exagérée, responsable de suractivation des zones de contrôle cognitif. Lors de la présentation d'images corporelles, Li(242) et Case(256) retrouvent des anomalies dans le traitement des informations visuelles qui pourraient sous-tendre le trouble de l'image de soi chez les patients anorexiques. Les stimuli tactiles entraînent des résultats différents selon les études : activité augmentée pour Bischoff-Grethe(257), diminuée pour Davidoc(258).

Les études utilisant des stimuli gustatifs ont des schémas très variés qui limitent la généralisation des résultats. Plusieurs études s'accordent sur une altération du circuit de la récompense et des processus intéroceptifs, qui seraient des traits spécifiques au trouble anorexique(243). Les structures impliquées seraient l'insula (moindre réactivité aux signaux de faim, moindre réactivité aux stimuli gustatifs)(224), le cortex orbito-frontal (anticipation et contrôle cognitif), et l'amygdale (augmentation de l'anxiété)(226). Une étude de DeGuzman et

al.(259) retrouve une hyperactivation des circuits de la récompense, en particulier la mesure de prédiction de l'erreur, en réponse à un stimuli gustatif chez les patients anorexiques.

Les études après réalisation d'une tâche retrouvent des perturbations des fonctions exécutives (diminution de l'attention, exagération de la réponse cognitive au dépend de la réponse instinctuelle) et du circuit de récompense(243). L'hypothèse soulevée serait celle d'un déséquilibre entre le circuit limbique ventral (capacité à discriminer et à intégrer les stimuli perceptifs et émotionnels) et le circuit exécutif dorsal (attention, planification, régulation des états affectifs). Les patients anorexiques auraient des difficultés dans la reconnaissance de la valeur émotionnelle des stimuli et une hyperactivité des circuits impliqués dans la planification et la mesure des conséquences(243). La prise de décision serait plus stratégique qu'hédonique. Ces altérations sont également retrouvées chez des patients guéris(240).

(3) Neurotransmetteurs

En lien avec les études d'imagerie fonctionnelle, plusieurs neurotransmetteurs ont été étudiés afin d'éclaircir la physiopathologie. L'objectif est également d'envisager de nouvelles cibles thérapeutiques puisqu'actuellement il n'existe aucune molécule ayant une action ciblée sur l'anorexie mentale. L'étude des neurotransmetteurs est limitée par les possibilités techniques. Aucun prélèvement ne permet de mesurer précisément la concentration intracérébrale. Le dosage de métabolites sanguins ou céphalorachidiens donne des résultats hypothétiques, sans être nécessairement corrélés aux processus complexes intracérébraux. Les techniques d'imagerie (tomographie par émission de positons PET et tomographie par émission monophotonique SPECT) apportent également des résultats limités puisqu'ils ne permettent pas toujours de distinguer les processus intrasynaptiques en jeu (variation de taux de NT libre, variation de densité ou d'affinité des récepteurs, variation pré- ou post-synaptique, ...).

Des perturbations des systèmes sérotoninergique et dopaminergique sont retrouvées de façon extensive dans la littérature(260)(261). Kaye et al.(240)(243) émettent l'hypothèse qu'un profil particulier de récepteurs à la sérotonine et à la dopamine serait responsable d'un phénotype particulier à l'adolescence (tempérament anxieux, inhibé, évitement du danger, inflexibilité). La sérotonine a des fonctions dans la régulation de l'humeur, de la satiété, dans le contrôle de l'impulsivité. La liaison aux récepteurs 5HT1A (inhibiteur) serait augmentée par rapport aux sujets contrôles, et la liaison 5HT2A (excitateur) serait diminuée. Les interactions entre 5HT1A et 2A dans le cortex préfrontal médian modulent l'anxiété, les fonctions attentionnelles, l'impulsivité, la persévération, l'exploration de nouveaux environnements. L'excès de liaison 5HT1A entrainerait une majoration de l'anxiété lors des apports en sérotonine (via le tryptophane alimentaire). La dopamine est impliquée dans les circuits du striatum : circuit de la récompense et affects, prise de décision, contrôle exécutif, comportements stéréotypés. Elle sert de médiateur entre le circuit limbique et l'activité striatale ventrale, qui adapte la réponse aux stimuli positifs et négatifs. Chez les patients anorexiques, un excès de liaison aux récepteurs D2/D3 serait associé à un signal anxiogène, motivant l'évitement du comportement. L'implication de la sérotonine et de la dopamine va dans le sens d'un fonctionnement préférentiellement stratégique plutôt que motivé par la récompense. Cette hypothèse est cohérente avec les études génétiques qui retrouvent une association entre anorexie et un polymorphisme de certains récepteurs et transporteurs à la sérotonine(174). Par ailleurs, le taux de dopamine semble associé au degré d'hyperactivité physique(262). Riva(263) ajoute que le système sérotoninergique serait également impliqué dans l'encodage mnésique d'évènements négatifs et diminuerait la capacité à mettre à jour les informations, pouvant jouer un rôle dans la dysmorphophobie ainsi que dans l'association entre anorexie mentale et facteurs traumatiques.

(4) *Facteurs neurotrophiques*

Plusieurs auteurs envisagent l'anorexie mentale comme un trouble neuro-développemental, au même titre que l'autisme et certaines pathologies psychiatriques. Certains facteurs liés au développement et à la régénération neuronale semblent associés à l'anorexie(228), en particulier le BDNF (Brain Derived Neurotrophic Factor). Celui-ci agit dans la prolifération, la différenciation, et la survie neuronale(264). Le taux est significativement diminué chez les patients anorexiques, mais se normalise après normalisation pondérale(264–267). Il s'agirait donc d'une conséquence de la dénutrition, et pourrait être envisagé comme test diagnostique(264).

(5) *Le système neuroendocrine*

La régulation de la faim et de la satiété, de l'humeur, de l'anxiété, du système reproductif, dépendent d'un réseau complexe de neurotransmetteurs, d'hormones et de neuropeptides en perpétuelle interaction. L'anorexie est un modèle particulièrement intéressant puisque tous ces systèmes sont perturbés.

La régulation de l'appétit dépend en partie de la leptine (anorexigène), de la ghréline (orexigène), de l'IGF/GH et des neuropeptides. **La ghréline** agit comme signal de satiété au niveau cérébral et possède de nombreuses fonctions dans le système digestif et plusieurs systèmes hormonaux(268). Les patients anorexiques présentent une élévation des taux centraux et périphériques de ghréline(269). Plusieurs hypothèses sont soulevées : Schalla et al.(268) mettent en avant la diminution de réponse des signaux et supposent une résistance à la ghréline chez les anorexiques. Méquinion et al. proposent que la ghréline jouerait un rôle dans l'hypothèse d'une addiction à la sensation de faim(269). Pour Ogiso et al.(270) elle serait impliquée dans la réponse anxieuse en lien avec l'alimentation, motivant les comportements de restriction. **La leptine** est une hormone anorexigène produite par les adipocytes, sensée réguler

les apports alimentaires dans les conditions physiologiques. Les taux sont significativement diminués chez les patients anorexiques(271) mais augmentent au cours de la renutrition, malgré une faible masse grasse(272). Elle pourrait être impliquée dans les difficultés de reprise pondérale(273)(274) et entraînerait une diminution du taux de dopamine dans le noyau accumbens(272). Le **peptide YY (PYY)** et le **neuropeptide Y (NPY)** sont secrétés par les cellules intestinales. Ils envoient des signaux opposés de satiété (PYY) et de faim (NPY). Des auteurs supposent qu'une dysrégulation de ces processus pourrait être impliquée dans la genèse de l'anorexie(275). Le **peptide Agouti-related (AGRP)** est un antagoniste de l'alpha-MSH qui, comme le NPY, contrôle la prise alimentaire via l'axe hypothalamo-hypophyso-surrénalien(276). Il est élevé chez les patients dénutris mais se normalise au cours de la renutrition(277). Le NPY et l'AGRP agiraient également comme anxiolytiques(273). Des altérations du **métabolisme de l'hormone de croissance (GH)** et de l'insulin-like growth factor (IGF) pourraient jouer un rôle mais semblent essentiellement secondaires à la dénutrition(278). Une implication des **endocannabinoïdes** est suggérée(279). L'ensemble de ces perturbations pourrait contribuer aux manifestations de restriction alimentaire, d'hyperactivité, et aux dysfonctions d'autres systèmes hormonaux(280).

Une dysrégulation de l'axe hypothalamo-hypophyso-surrénalien(281) (HSS) a été mise en évidence par de nombreuses études. Cela suppose des anomalies de la réponse au stress, pouvant être initiales ou résulter du trouble alimentaire. Les liens entre la régulation de l'appétit et le stress sont complexes, ils mettent en jeu des précurseurs servant de régulateur (comme la POMC), des hormones assurant plusieurs fonctions, et un ensemble de molécules assurant la communication entre les différents systèmes et les aires cérébrales. Les glucocorticoïdes jouent un rôle dans la prise alimentaire en régulant les taux de peptides orexigènes et anorexigènes(281). Les taux circulants de cortisol semblent perturbés dans l'anorexie mentale mais le sens de l'association n'est pas clairement établi. Des anomalies de la régulation de l'axe

HHS et une hypersensibilité aux facteurs de stress ressort de la littérature(282). Les évènements anxigènes seraient responsables d'une augmentation de la sécrétion de CRH, ayant lui-même un rôle anorexigène, et d'une diminution de la réponse au test à la dexaméthasone. Ces perturbations seraient liées au statut nutritionnel. Par ailleurs, Zonneville et al.(283) ont mis en évidence une contradiction entre niveau de stress ressenti et réponse physiologique : après une mise en situation de stress, les patients anorexiques exprimaient un plus haut niveau d'anxiété que les contrôles, sans corrélation avec les mesures de rythme cardiaque et de cortisol salivaire. La sensibilité aux stress chez ces patients semble plus en lien avec des facteurs neurobiologiques qu'avec le système HHS.

Enfin, d'autres régulateurs hormonaux pourraient être impliqués et médier les circuits du stress, de l'appétit et de la reproduction. L'équipe de Castellano(284) avance l'hypothèse que la kisspeptine serait un acteur central de la communication entre statut énergétique et système reproducteur, dans un axe leptine-kisspeptine-GnRH. Elle jouerait un rôle dans les multiples dysfonctions hormonales observées dans l'anorexie mentale. Palasz et al.(285) suggère que la nefastine-1, la phoenixine, la spexine, et la kisspeptine seraient des modulateurs de la réponse au stress et du comportement alimentaire. Ces molécules ont été découvertes récemment et sont à ce jour peu explorées dans l'anorexie mentale.

⇒ **Une synthèse de l'ensemble de ces données sera présentée dans la discussion.**

2. Facteurs familiaux

a) Antécédents psychiatriques familiaux

L'importance des antécédents de troubles alimentaires dans la famille a été clairement établie par les études d'agrégation familiale. Lilenfeld et al.(171) en 1998 retrouvaient un risque multiplié par 10 de développer un trouble alimentaire chez les proches de patients anorexiques

ou boulimiques, Strober et al.(172) mesuraient un risque relatif 11,3 et 12,3 fois supérieur de développer une anorexie mentale chez les femmes des familles de patientes anorexiques et boulimiques, respectivement. En 2015, Steinhausen et al.(286) ont également mis en évidence un diagnostic d'anorexie 6, 4 et 5 fois plus fréquent chez les mères, dans la fratrie et chez les enfants de patients anorexiques que chez les mères, fratries et enfants des témoins, respectivement. Ces résultats peuvent être liés à une transmission génétique des troubles alimentaires ou à des facteurs de risque environnementaux. Les facteurs génétiques spécifiques à l'anorexie mentale ont déjà été présentés. Par ailleurs, des antécédents psychiatriques hors troubles alimentaires semblent également plus fréquents dans les familles de patients anorexiques. L'étude de Steinhausen retrouve plus de troubles thymiques, de troubles anxieux, de troubles obsessionnels compulsifs, d'abus de substance et de troubles de la personnalité dans la famille des patients anorexiques que dans la famille des témoins. Rost et al.(287) retrouvent plus de troubles psychiatriques d'axe I chez les mères des patientes anorexiques, Nicholls et al.(288) évoquent les antécédents de dépression maternelle. L'étude de Bould et al.(289) obtient des résultats comparables, avec un risque plus élevé chez les enfants de parents souffrant de troubles thymiques, troubles de personnalité ou troubles anxieux. Les membres de la fratrie auraient plus de troubles anxieux(290)(291). Un diagnostic de trouble obsessionnel compulsif chez un jumeau ou une jumelle semble élever le risque de développer une anorexie mentale(292). Comme pour les troubles alimentaires, l'importance des antécédents psychiatriques familiaux peut être liée à la fois à des facteurs génétiques communs (292)(293) et à des facteurs environnementaux. Il est important de souligner que ces risques sont probablement partagés avec les autres troubles psychiatriques et ne sont pas forcément spécifiques aux troubles alimentaires(294).

b) Histoire pondérale et préoccupations alimentaires des parents

Une étude longitudinale de forte puissance réalisée par Haynos et al.(295) chez 2516 adolescents a évalué plusieurs facteurs de risque en lien avec la sévérité des comportements de restriction chez les adolescents à risque d'anorexie. Ils retrouvent, entre autres, un risque plus élevé à long terme en cas de régimes maternels chez les adolescents présentant une restriction sévère. Plusieurs auteurs ont exploré l'importance des préoccupations alimentaires parentales dans le développement d'un trouble alimentaire chez les enfants. Lydecker et al.(296) retrouvent d'importantes préoccupations concernant le poids et l'alimentation des enfants chez les parents souffrant de TCA, mais sans que celles-ci soient corrélées à une restriction ou une surveillance particulière des repas chez les enfants. Les enfants de parents anorexiques auraient plus tendance à se tourner vers un régime végétarien selon Easter et al.(297) puis vers des apports caloriques plus élevés, ils auraient plus tendance à s'alimenter de façon compulsive émotionnelle d'après De Barse et al.(298) mais ces résultats sont mis en perspective par le biais de perception des parents qui répondent aux questionnaires. Micali et al.(299) retrouvent plus de conséquences psychopathologiques chez les enfants de parents anorexiques, mais pas spécifiquement de troubles alimentaires. Enfin, Rivera et al.(300) soulèvent l'hypothèse qu'une obésité maternelle pourrait être responsable de multiples troubles psychiatriques, en particulier de troubles alimentaires, par dysrégulation hormonale, inflammatoire et métabolique qui influencerait le développement cérébral pendant la grossesse. Les résultats des études évaluant l'IMC maternel avant la naissance sont discordants(301)(288).

c) Âge des parents

Deux études retrouvent un risque plus élevé de développer une anorexie mentale en cas d'âge paternel élevé à la naissance après ajustement sur l'âge maternel, l'IMC, les antécédents psychiatriques, et le statut socio-économique. Pour Racine et al.(302) le risque est majoré après

40ans, pour Javaras et al.(303) l'hazard ratio s'élève à 1,32 (IC95% 1,14-1,53) après 45ans. Ces derniers avancent une part probable de mutations génétiques, alors que Racine et al. supposent des facteurs environnementaux prédominants. Nous avons retrouvé une seule étude retrouvant un résultat significatif sur l'âge maternel(304) mais sans diagnostic confirmé de TCA : le risque de présenter des symptômes d'anorexie au EAT-26 serait diminué en cas d'âge maternel avancé (OR= 0,37, IC95% 0,17-0,83).

d) Psychopathologie des parents et interactions familiales

Les dysfonctionnements familiaux ont nourri de nombreuses théories sur la genèse des troubles alimentaires et influencé leur prise en charge, en particulier la psychanalyse et les thérapies systémiques. Ces modèles reposaient essentiellement sur des observations cliniques et des études thérapeutiques mettant en avant les bons résultats des thérapies familiales. La grande majorité des études évaluant le fonctionnement familial interrogent des patients atteints et leur famille. Les résultats sont donc à interpréter avec précautions puisque les réponses sont apportées à travers le filtre d'un trouble déjà installé, qui peut être responsable des dysfonctionnements familiaux avérés ou supposés. Dans leur revue de 2004, Jacobi et al.(166) ne peuvent conclure à des résultats significatifs à cause de biais méthodologiques importants dans la littérature. Ils citent néanmoins une étude de Shoebridge et Gowers(305) retrouvant une association entre anorexie et haut niveau de préoccupations parentales, en particulier lorsque l'enfant naît après plusieurs fausses couches. Ces résultats étaient de faible puissance et n'apportaient pas de donnée sur la spécificité.

Les articles publiés depuis 2004 présentent les mêmes biais méthodologiques avec peu d'études prospectives longitudinales permettant de définir des facteurs de risque, et l'absence fréquente de comparaison aux autres troubles psychiatriques permettant d'évaluer la spécificité. Dans l'étude prospective d'Haynos et al.(295), une pauvreté de la communication familiale et un

moindre degré d'attention est corrélé à un risque plus élevé de développer une restriction alimentaire sévère à long terme. Les autres études longitudinales sélectionnées dans cette revue ne mettent pas en évidence de dysfonctionnement familial parmi les facteurs de risque.

Parmi les études cas-témoins, nous avons retrouvé une seule publication(294) comparant le groupe de patients anorexiques à un groupe contrôle sain et un groupe contrôle atteint de troubles psychiatriques autres que TCA. Les auteurs mettent en évidence une plus grande perception de conflictualité intrafamiliale et d'attentes parentales élevées dans le groupe anorexie. Le schéma étant rétrospectif, ces résultats sont à interpréter avec précaution. Rodriguez et al.(306) constatent plus de dysfonctionnements familiaux relevés par les patients au questionnaire Apgar. Les patients anorexiques également perçoivent plus de contrôle parental / moins d'attention parentale pour les enfants que les contrôles dans l'étude de Monteleone et al.(307). Les patients évalués par Herraiz-Serrano et al.(308) ont plus d'impression de rejet, de moindre affection, mais également de surprotection par leur parents. Des résultats similaires sont retrouvés par Jones et al.(309) dans le cas particulier des relations père-fille. Ces données sont médiées par des traits d'abandonnisme, un sentiment de honte et une vulnérabilité à la critique. Machado et al.(310) soulèvent un haut niveau d'attentes paternelles, une importance familiale excessive accordée à la forme physique et des conséquences négatives en cas d'obésité à l'adolescence. Concernant les perceptions des parents, Wallis et al.(311) mettent en avant un sentiment de dysfonctionnement familial global, qui s'améliore pour les mères au cours du soin mais se dégrade pour les pères. Un haut niveau d'investissement émotionnel parental ainsi qu'un niveau plus élevé de critique est retrouvé dans l'étude de Kyriacou et al.(312).

3. Facteurs développementaux

Tout évènement qui survient au cours de la maturation cérébrale et du développement de la personnalité peut potentiellement influencer sur le développement d'un trouble psychiatrique : facteurs périnataux, âge et statut pubertaire, histoire pondérale, troubles de l'alimentation dans l'enfance, antécédents pédopsychiatriques, remarques sur le poids et l'image corporelle dans l'enfance. Puisqu'ils peuvent survenir à tout moment de la vie, on accordera un chapitre particulier aux facteurs traumatiques.

a) Facteurs périnataux et style d'attachement

(1) Evènements pré- et périnataux

De nombreuses publications ont été publiées sur le rôle des complications obstétricales et autres facteurs périnataux dans la genèse de troubles alimentaires. Le risque est avéré pour d'autres troubles psychiatriques, en particulier la schizophrénie(313). Puisqu'ils surviennent avant le déclenchement du trouble et qu'ils reposent sur des données objectives (carnet de santé, registres de naissance, ...), les facteurs périnataux peuvent être évalués rétrospectivement. La littérature sur le sujet n'est pas unanime. Favaro et al. se sont intéressés à plusieurs facteurs périnataux en analysant en aveugle les données obstétricales de participants nés dans les années 1970 dans un même hôpital, inclus dans une étude de prévalence publiée en 2003(314). En 2006(315), ils retrouvaient une association significative entre anorexie et anémie maternelle, diabète, pré-éclampsie, infarctus placentaire, complications cardiaques néonatales et hyporéactivité à la naissance. Le nombre de complications augmenterait le risque et serait associé à un âge de déclenchement plus précoce. Dans une seconde étude(316), les mêmes auteurs ont tenté de répondre à l'hypothèse que le risque d'anorexie en cas de complications périnatales serait médié par une exposition à des facteurs de stress, en particulier des abus dans l'enfance. Les résultats retrouvent une interaction significative entre dysmaturité, abus et

développement d'une anorexie mentale. Cela va dans le sens d'une programmation périnatale des circuits du stress chez ces individus. En 2010, les auteurs ont tenté d'éclaircir le lien entre facteurs périnataux et influence génétique dans le risque de TCA. Ils ont comparé les données obstétricales de patientes et de leurs sœurs(317), et ont retrouvé un nombre de complications périnatales significativement moins élevées chez les sœurs non atteintes. Enfin, cette équipe s'est intéressée à l'exposition in utero à plusieurs virus en comparant les données de naissances et les registres hospitaliers de cas de grippe, rougeole et varicelle(318) : ils relèvent une association significative avec les pics d'incidence de la varicelle (OR 1,6, IC 95% 1,2-2,0) et de la rougeole (OR 1,5, IC95% 1,1-2,0), après ajustement sur le statut socio-économique, l'urbanisation et le mois de naissance. Dans une étude plus récente(319), ils proposent que les complications obstétricales joueraient un rôle dans les anomalies de connectivité cérébrale observées dans l'anorexie. D'autres auteurs retrouvent des résultats allant dans le sens d'un facteur de risque : Goodman et al.(320) en 2014, à travers une étude de cohorte nationale de forte puissance, mettent en avant un risque augmenté en cas de grossesse multiple (jumeaux et triplés) ainsi qu'un effet minime de l'âge gestationnel bas. Watson et al.(321) retrouvent une association significative entre anorexie et petit poids de naissance. Dans l'ensemble, la littérature n'est pas unanime sur le sujet, de nombreux auteurs retrouvent des résultats non significatifs(322). Si le risque existe, il serait de faible puissance(323).

(2) *Troubles de l'attachement*

John Bowlby a développé la théorie de l'attachement dans les années 1960(324), au carrefour entre psychanalyse, théorie systémique et psychologie cognitive. Il définit le système d'attachement comme un mécanisme inné, universel, issu de l'évolution des espèces. Il serait à l'origine de l'intégration de modèles internes opérants, représentations de la qualité des premières expériences relationnelles(325). Le système de l'attachement s'active lorsque l'individu se sent menacé, le sujet recherche alors un réconfort auprès d'individus

soutenants(326). Mary Ainsworth(327), puis Mary Main, ont poursuivi la théorie en proposant 4 styles d'attachement, mis en évidence suite à des situations de séparation-réunion de l'enfant avec sa mère (« Strange Situation ») :

- L'attachement sécure : représentation positive de soi et des autres, expériences affectives le plus souvent positives.
- L'attachement évitant ou détaché (type A) : représentation négative des autres, mise à distance, tendance à la suppression des émotions. Serait marqué par une sur-régulation des affects.
- L'attachement préoccupé (type C) : ambivalence dans les relations affectives, sensibilité au sentiment de rejet et d'abandon, relations de forte proximité. Serait marqué par une sous-régulation des affects.
- L'attachement craintif ou désorganisé (unresolved) : méfiance dans les relations, incapacité d'intégration d'expériences émotionnelles fortes.

Les fonctionnements insécures servent à « maintenir un sentiment de sécurité lorsque les figures d'attachement sont considérées comme imprédictibles »(326). Lorsque les stratégies d'attachement échouent, la conséquence principale serait le sentiment d'anxiété. La mentalisation est définie comme la capacité à « donner un sens aux comportements, émotions et cognitions de soi et des autres »(325). Les qualités de l'attachement jouent un rôle à l'adolescence pour permettre d'accéder à l'autonomisation dans de bonnes conditions, et transférer les figures d'attachements des objets primaires vers de nouveaux objets d'investissement. Un attachement sécure permet de se séparer sereinement, alors qu'un style insécure risque de procurer un débordement émotionnel et de l'anxiété. A l'âge adulte, les qualités de l'attachement interviennent dans les relations interpersonnelles, la régulation émotionnelle, l'adaptation au stress(325). Un faisceau d'arguments cliniques supporte l'hypothèse que les patients anorexiques présentent un style d'attachement insécure(328). La

grande majorité des études évaluant le style d'attachement est faite en population clinique, ce qui ne permet pas de conclure à un facteur de risque. En effet, l'anorexie pourrait entraîner un biais dans la perception des relations interpersonnelles des patients. De plus, l'échelle la plus utilisée (Adult Attachment Interview) mesure l'état mental actuel des sujets et n'est donc pas un outil permettant d'évaluer l'attachement de manière rétrospective. Zachrisson et al.(329). ont relevé plusieurs approches concernant l'étude de l'interaction entre insécurité affective et anorexie mentale : rétrospective (peu contributive du fait d'une instabilité des modèles d'attachement), générale (les sujets atteints sont plus insécures, sans préjuger de la temporalité), et théorique. Cette dernière repose sur plusieurs hypothèses plus ou moins soutenues par la littérature :

- Expression directe du trouble alimentaire,
- Utilisation du TCA comme moyen de proximité affective,
- Transmission transgénérationnelle du style d'attachement
- Expression de conflits familiaux cachés
- Médiation par une 3eme variable, en particulier des troubles de la régulation émotionnelle(330).

Toutes les publications retrouvent un style d'attachement insécure significativement associé aux troubles alimentaires (330–336), mais aucune n'apporte de réponse quant aux hypothèses formulées sur la cause. Le type d'attachement ne semble pas spécifique, les auteurs retrouvant à des degrés variables une prévalence plus élevée de type A ou type C(329). L'anorexie serait associée à un moindre fonctionnement réflexif, de plus faibles capacités de mentalisation, et un haut niveau d'anxiété dans les relations(337). Milan et al.(338) ont mesuré au cours d'une étude longitudinale de 12 ans la qualité de l'attachement chez des enfants de 3 à 15 ans, et tenté une corrélation avec l'apparition de facteur de risque de trouble alimentaire à l'adolescence. Ils

retrouvent un effet de modération de la qualité de l'attachement entre facteurs de risques de TCA et développement de comportements alimentaires anormaux.

b) Âge et puberté

La revue d'épidémiologie descriptive confirme un risque significativement plus élevé de développer une anorexie mentale à l'adolescence que dans l'enfance ou à l'âge adulte. L'incidence chez les femmes de 15-19ans s'élève à 270/100000 personnes-années (p-a) dans la population finlandaise(95). Chez les enfants, l'incidence se situe autour de 1/100000p-a(98)(99), retrouvée dans des études britannique et australienne. L'incidence diminue fortement après 30ans, elle atteint 5/100000p-a après 40 ans selon les critères DSM 5(97). Par ailleurs, on constate une inversion du pic d'incidence qui serait plus élevée chez les 12-15ans(100) que chez les 16-19ans en 2015. Une étude retrouve une augmentation significative de l'incidence chez les filles de 10-14ans au cours de la dernière décennie (+8,6% entre 2010 et 2016)(91).

La puberté est historiquement considérée comme facteur de risque et de déclenchement des troubles alimentaires(339). Elle rassemble une multitude de facteurs biologiques (élévation du taux d'œstrogènes, changements de mensurations, mise à jour du schéma corporel, ...) et environnementaux (changements de dynamique familiale, des relations affectives, autonomisation, ...) qui sont autant de facteurs de stress pouvant intervenir de façon autonome et en interaction. Peu d'études ont évalué le lien entre statut pubertaire, âge de début de la puberté, et anorexie mentale. Le statut pubertaire pourrait simplement être un reflet du début d'apparition des symptômes plutôt qu'un facteur de risque de développement des troubles(166). Klump et al.(339) mettent en avant les problèmes méthodologiques liés à l'évaluation du statut pubertaire chez les patients anorexiques : recueils rétrospectifs, manque d'ajustement des données sur le statut nutritionnel et les changements alimentaires antérieurs au déclenchement du trouble, variabilité interindividuelle. Les résultats des études sont peu concluants, ce qui peut

supposer une absence d'effet ou un manque de puissance pour mettre en évidence un effet relativement faible.

c) Histoire pondérale et comportement alimentaire dans l'enfance

(1) Troubles de l'ingestion/alimentation chez l'enfant

En dehors des catégories anorexie/boulimie/hyperphagie, le DSM 5 classe 3 types de troubles de l'alimentation pouvant survenir dans l'enfance : pica, rumination, et trouble de l'alimentation sélective et évitante (Avoidant/Restrictive Food Intake Disorder, ARFID), anciennement troubles de l'alimentation sélective(340). Peu d'études ont étudié leur association avec l'apparition ultérieure d'une anorexie mentale. Jacobi et al.(166) classent le pica, l'alimentation sélective et autres difficultés alimentaires précoces comme des facteurs de risque de puissance et spécificité indéterminées. Nous avons retrouvé deux études complétant ces résultats. L'étude de Micali et al.(341), dans un schéma rétrospectif, ne parviennent pas à mettre en évidence de différence d'alimentation dans l'enfance entre patientes anorexiques et leurs sœurs non affectées. A l'inverse, dans une étude de cohorte sur 30ans de suivi, Nicholls et al.(288) retrouvent une plus grande fréquence de difficultés alimentaires au cours des six premiers mois de vie (OR=2,6, IC95% 1,3-4,8) et un antécédent de sous-alimentation à 10ans (Or=2,7, IC95% 1,2-6,3). Par ailleurs, Dellava et al.(342) ne mettent pas en évidence d'association significative entre types de difficultés alimentaires dans l'enfance et sous-types d'anorexie.

(2) Histoire pondérale

L'IMC dans l'enfance a été plus étudié mais n'apporte pas non plus de résultat définitif. Micali et al.(341) retrouvent un antécédent de plus haut poids à 6 mois (OR 0,8) et à 1an (OR 0,6) comparé à leurs sœurs non atteintes. Nicholls et al.(343) n'obtiennent pas de résultat

significatif. En analysant les données de trois essais de prévention destinés à des jeunes femmes présentant une insatisfaction corporelle, Stice et al.(344) ont mis en évidence une association entre IMC bas et risque de déclencher une anorexie (HR=0,06, IC95% 0,02-0,14) dans le modèle multivarié. À l'inverse, chez les hommes une histoire pondérale d'obésité est plus fréquemment retrouvée et pourrait être un facteur de risque d'anorexie mentale(345). Des études prospectives sont nécessaires pour confirmer cette association.

d) Remarques sur l'apparence physique

Les remarques sur l'apparence dans le milieu familial et chez les pairs sont fréquemment relevées en clinique lors de l'anamnèse de troubles alimentaires et ont fait l'objet de nombreuses études(346)(347). Lie et al.(348) ont récemment publié une revue sur le rôle du harcèlement dans le développement des TCA : ils concluent entre autres que les remarques sur l'apparence physique sont fréquemment associées à la boulimie et l'hyperphagie, mais que l'effet serait moindre pour l'anorexie. En comparaison à leurs jumelles saines, des patientes anorexiques relèvent plus de commentaires sur l'apparence par leurs parents(349). Au sein d'une même fratrie, les patientes et leurs jumelles relèvent plus de commentaires sur la quantité ingérée au cours des repas que dans une population témoin. Une étude portugaise de 2014(350) a comparé un ensemble de facteurs de risques psychosociaux chez des patientes anorexiques, un groupe de témoins saines, et un groupe de patientes souffrant d'autres troubles psychiatriques. Les patientes anorexiques étaient significativement plus exposées aux remarques sur le poids, l'apparence et l'alimentation en comparaison au groupe témoin, de façon générale et un an avant le début des troubles. Cependant cette association disparaissait lorsqu'elles étaient comparées au groupe de patientes souffrant d'autres troubles psychiatriques. Les critiques seraient donc plus un risque de psychopathologie générale plutôt qu'un facteur de risque spécifique à l'anorexie. Dans une étude ayant pour but de définir les risques liés à une majoration de la restriction suite à l'initiation d'un régime chez des

adolescents, Haynos et al.(295) retrouvent une association significative entre restriction et commentaires sur l'apparence par les pairs.

e) Antécédents non psychiatriques

Nous avons déjà relevé l'association fréquente des troubles auto-immuns et des maladies inflammatoires avec l'anorexie mentale. Zerwas et al.(220) retrouvent une élévation du risque de 36% de développer une anorexie mentale chez les patients souffrant de maladie auto-immune ou auto-inflammatoire, en comparaison à la population générale de même âge. Le diabète de type 1 augmente le risque de développer un trouble alimentaire(351), en particulier des comportements de restriction(352). La maladie cœliaque semble également associée à un risque plus élevé de développer une anorexie chez les filles, les pathologies gastro-intestinales et les maladies inflammatoires de l'intestin sont corrélées aux troubles alimentaires(353). L'interaction entre anorexie et maladies auto-immunes et inflammatoires pourrait reposer sur une vulnérabilité génétique commune : l'étude pangénomique de Duncan et al.(181) retrouve un locus significativement impliqué dans l'anorexie mentale qui code pour un gène impliqué dans le diabète de type 1 et la polyarthrite rhumatoïde. L'association pourrait également être médiée par d'autres facteurs : modifications imposées du régime alimentaire, symptômes pouvant être à l'origine d'une restriction (douleurs post-prandiales, nausées), majoration du stress, association à la dépression, préoccupations parentales, insatisfaction corporelle, ...

Breithaupt et al.(354) ont mesuré le risque de diagnostic de trouble alimentaire en fonction du nombre d'hospitalisation antérieures pour infections : ils mettent en évidence une majoration de 22% des diagnostics d'anorexie en cas d'hospitalisations pour infections sévères, et un risque majoré au cours des 3 mois précédents. On soulève plusieurs hypothèses :

- Un facteur infectieux/inflammatoire pourrait être impliqué dans le déclenchement des troubles

- Des carences métaboliques liées à un régime pourrait expliquer une vulnérabilité aux infections avant que le diagnostic d'anorexie n'ait été posé
- Une forte préoccupation parentale pourrait engendrer un plus fort recours aux soins, et intervenir de manière indépendante dans les hospitalisations pour infection et la survenue de troubles alimentaires.

Cette association ne permet pas pour l'instant d'apporter de conclusions.

4. Comorbidités psychiatriques

a) Troubles neuro-développementaux

(1) Troubles envahissants du développement

Gillberg et al.(355) ont proposé dès 1992 que l'anorexie mentale puisse appartenir à la catégorie des troubles envahissants du développement. Ils fondaient cette hypothèse sur un ensemble de manifestations cliniques précédant de plusieurs années le trouble alimentaire : difficultés dans les relations interpersonnelles, défaut de flexibilité cognitive, difficultés d'empathie. Plusieurs auteurs soutiennent l'hypothèse de mécanismes sous-jacents communs, envisageant l'anorexie comme un trouble neuro-développemental(356–360). Les études sont unanimes sur une surreprésentation de traits appartenant aux troubles du spectre autistique (TSA) chez les patients anorexiques(359)(360). La plupart des études utilise des échelles (Autism-Spectrum Quotient, Autism Diagnostic Observation Schedule) administrées à des patients anorexiques et un groupe témoin. Rhind et al.(361) retrouvent plus de difficultés dans les relations interpersonnelles, de moins bonnes aptitudes sociales, et 4% de diagnostics potentiels de TSA dans leur échantillon. Courty et al.(362) mettent en avant plusieurs points communs (besoin de ressemblance, difficultés de compréhension de ses propres émotions et celles des autres) et des différences (aptitudes sociales préservées dans l'anorexie). Westwood et al.(363) mesurent un score positif aux tests diagnostiques de TSA chez 23,3% des patientes, et retrouvent une association entre

score et autres symptômes psychiatriques. Enfin, Koch et al.(364) ont réalisé la seule étude statistique d'association entre anorexie et TCA à travers des registres de santé publique nationaux : ils mettent en évidence une agrégation de diagnostic de TSA chez les anorexiques et leurs famille. Cependant ce risque n'était pas différent du risque de comorbidités familiales entre l'anorexie et d'autres pathologies psychiatriques. D'autre part, bien que les manifestations de difficultés alimentaires soient fréquemment observées chez les patients autistes, aucune étude n'a permis de mettre en évidence une surreprésentation du diagnostic d'anorexie dans cette population(359).

(2) *Trouble déficitaire de l'attention et hyperactivité (TDAH)*

Le TDAH est significativement associé aux troubles alimentaires(365), plus spécifiquement avec l'hyperphagie(366) et la boulimie(367). L'association est également observée dans l'anorexie(368), en particulier chez le sous-type AN/BP(369). Comme le développement du TDAH est systématiquement retrouvé antérieur au trouble alimentaire, on peut en conclure qu'il s'agit d'un facteur de risque non spécifique, commun aux TCA présentant des épisodes d'hyperphagie. Dans leur revue de 2016, Nazar et al.(370) évaluent l'Odds Ratio d'anorexie en cas de TDAH à 4,28 (IC95% 2,24-8,16). Une seule étude remet en question cette association : Ziobrowski et al.(371) ont repris les données des études nationales NCSR et NSAL puis ajusté les résultats sur la présence de comorbidités psychiatriques. Seule l'association boulimie/TDAH était significative dans le modèle multivarié. Pour expliquer la fréquence de l'association, plusieurs auteurs proposent une base neurobiologique commune(372), en particulier la mise en jeu du système dopaminergique(373), à travers une perturbation du circuit de la récompense et une prévalence de l'impulsivité. Allant dans le sens de cette hypothèse, la présence d'un trouble explosif intermittent a également été corrélée récemment aux troubles alimentaires(374).

b) Troubles d'axe I

En dehors des troubles neuro-développementaux, les études s'intéressant aux comorbidités psychiatriques présentent d'importants biais méthodologiques rendant difficiles l'interprétation des données. En proportion, très peu d'études permettent de définir la présence d'une comorbidité antérieure aux troubles alimentaires. Les études rétrospectives sont peu contributives. Le facteur de confusion principal est le statut nutritionnel des patients : la dénutrition elle-même peut entraîner baisse de l'humeur, ruminations, et irritabilité(375). Le second facteur à considérer est la superposition de symptômes cliniques de l'anorexie mentale et des autres comorbidités psychiatrique(376). Faible estime de soi, ruminations, tendance à l'isolement social, troubles du sommeil, dysmorphophobie, ... peuvent modifier les scores des échelles diagnostiques de multiples pathologies psychiatriques. Les comorbidités psychiatriques sont extrêmement fréquentes dans la population anorexique, en particulier à la phase aiguë : épisode actuel autour de 20%(140)(139)(148) et 50%(149), et passé autour de 70%(82), sans différence liée au genre.

Plusieurs théories soutiennent l'idée que l'anorexie serait un mode de réponse à la majoration du niveau de stress à l'adolescence(377). Les mécanismes biologiques associés seraient multiples : prédisposition génétique(378), profil de récepteurs particulier à la sérotonine, dysrégulation de l'axe hypothalamo-hypophyso-surrénalien, rôle des œstrogènes dans la réponse au stress. Dans cette hypothèse, les enfants et adolescents présentant des troubles anxieux seraient particulièrement vulnérables. Pour Jacobi et al.(166) les troubles retrouvés dans la littérature jusque 2004 (anxiété dans l'enfance, phobie sociale, trouble obsessionnel compulsif TOC, trouble de personnalité obsessionnelle) seraient des corrélats de l'anorexie mentale. Le sens et la spécificité de ces associations ont depuis fait l'objet de nombreuses études. Seules les études longitudinales prospectives apportent des informations sur la temporalité. Buckner et al.(379) ont extrait les données d'une cohorte longitudinale

d'adolescents sur 14ans de suivi : selon leurs analyses, la présence d'un TOC prédit la survenue d'une anorexie mentale à 30ans. L'inverse n'est pas retrouvé : ils ne constatent pas d'augmentation du risque de trouble anxieux en cas d'anorexie mentale. Dans leur étude, les autres troubles anxieux ne sont pas significativement associés à l'anorexie. L'association entre TOC dans l'enfance et développement ultérieur d'une anorexie est constante dans la littérature, et peut être considérée comme un facteur de risque(380)(381)(382). Le manque de comparaison avec des groupes contrôles psychiatriques ne permet pas d'évaluer la spécificité.

Concernant les autres troubles d'axe I, Fornaro et al.(383) retrouvent un diagnostic d'anorexie chez 15% d'un échantillon de patientes bipolaires. L'existence d'un lien entre anorexie et schizophrénie est supposée par les multiples publications de cas cliniques, mais semble plutôt aller dans le sens d'un trouble alimentaire précédant la psychose et non l'inverse(384). Steinhausen et al.(286) dans une étude longitudinale prospective retrouvent une augmentation des comorbidités anxieuses, de TOC, de troubles thymiques, de troubles de personnalités et de co-addictions. Ces associations sont reproduites dans la littérature, mais sans pouvoir mesurer la temporalité et la spécificité(385).

c) Troubles de personnalité

L'anorexie est fréquemment associée dans les études à certains traits ou troubles de personnalité, notamment les personnalités obsessionnelle, évitante, et borderline(386). Reas et al.(387) retrouvent une plus grande prévalence de diagnostics de troubles alimentaires au sein d'une population souffrant de troubles de personnalité que dans une population de patients déprimés sans trouble de personnalité. L'association serait particulièrement significative entre personnalité obsessionnelle et anorexie mentale. La corrélation serait moins forte chez les hommes. La pratique de conduites de purge, dans la boulimie ou l'AN/BP serait corrélée à la personnalité borderline(388). Comme pour les comorbidités d'axe I, les biais méthodologiques

fréquents limitent l'interprétation des résultats dans la grande majorité des études. L'association entre anorexie et troubles de la personnalité pourrait refléter :

- la qualité du diagnostic(388) : possible surdiagnostic clinique en comparaison à l'utilisation d'échelles de mesure, du fait de nombreuses dimensions communes entre symptômes cliniques d'anorexie et certains traits de personnalité
- le recours au soin(389) : les patients présentant des troubles de personnalité auraient plus tendance à consulter
- l'instabilité des troubles de personnalité selon le stade de prise en charge(390) : dans une étude longitudinale, les dimensions de personnalité changeaient significativement au cours du soin, avec une fréquence faible de trouble de personnalité chez les patients guéris.

5. Facteurs traumatiques et trouble de stress post-traumatique

Les facteurs traumatiques, en particulier les abus sexuels ou physiques dans l'enfance, ont été largement étudié dans le champ de la psychiatrie. Les patients souffrant de troubles alimentaires présentent une prévalence de syndrome de stress post-traumatiques (PTSD) comprise entre 1,4% pour Hepp et al.(391) et 33,9% pour Vierling et al.(392). Chez les patients anorexiques, Reyes-Rodriguez et al.(393) mesurent une prévalence de 13,7% de PTSD, Tagay et al.(394) retrouvent 23,1%. Le risque de développer un trouble alimentaire est systématiquement augmenté au sein d'une population ayant subi des abus physiques(395,396) ou sexuels(395–398). Les antécédents traumatiques, sont plus fréquemment retrouvés chez les patients qui présentent des conduites de purge(399) : boulimiques(397), et chez les patients anorexiques plutôt dans le sous-type AN/BP(393,400,401). Pour expliquer cette corrélation, les auteurs s'accordent sur l'hypothèse d'une dysrégulation émotionnelle déclenchée par le traumatisme,

pouvant survenir sur un terrain de vulnérabilité biologique, et qui interviendrait dans la genèse du trouble alimentaire(402)(403).

Par ailleurs nous avons retrouvé 3 études qui évaluent l'association entre anorexie et harcèlement. Copeland et al.(404) retrouvent un risque augmenté de développer un TCA, et notamment une anorexie, chez les patients ayant été victimes de harcèlement dans l'enfance. Les victimes/agresseurs seraient également à risque d'anorexie, alors que les agresseurs seule l'association avec la boulimie est significative. Lie et al.(405) retrouvent des résultats plus modérés : élévation du risque global pour les troubles alimentaires, mais non significatif pour l'anorexie. Enfin, Marco et al.(406) mesurent une corrélation entre harcèlement en ligne et troubles alimentaires.

6. Régimes et restrictions

En clinique, l'anamnèse retrouve fréquemment un régime quelques semaines ou mois avant la date supposée de début d'une anorexie. Cette restriction pourrait être la cause directe ou simplement une des premières manifestations de l'anorexie. Keys et al. ont découvert expérimentalement dans les années 1950 qu'une période de restriction alimentaire peut être responsable de conduites de boulimie (chez des individus n'en ayant jamais présenté auparavant) ainsi que d'un apport calorique faible persistant malgré retour à une alimentation libre(375). Ces observations se retrouvent également dans le modèle expérimental de la souris ABA(225). Plusieurs hypothèses de recherche mettent en avant le rôle du circuit de la récompense et des endorphines, dans un modèle d'addiction à la sensation de faim. Parmi les adolescents, plus de 50% déclarent avoir effectué au moins un régime au cours de l'adolescence(295), pourtant seule une proportion minimale évolue vers la restriction. L'initiation d'un régime pourrait être facteur de risque d'anorexie uniquement chez des individus vulnérables. Au-delà de la quantité, des modifications qualitatives de l'alimentation pourraient

également influencer le développement d'un trouble, comme observé chez les patients souffrant de pathologies chroniques(353). Pour Brandenburg et al.(407), une perte de poids involontaire serait un facteur déclencheur d'anorexie au même titre que l'initiation intentionnelle d'un régime chez les individus prédisposés. Allant dans le sens d'une vulnérabilité propre à certains sujets, les antécédents les plus significativement associés à une majoration de la restriction chez les adolescents suivant un régime seraient la présence de symptômes dépressifs, une faible estime de soi, et d'importantes préoccupations corporelles et pondérales(295). Une association significative est retrouvée dans la littérature entre anorexie mentale, mauvaise image de soi, et préoccupations physiques et pondérales(166)(344). Par ailleurs un biais cognitif pourrait sous-tendre ces corrélations : dans une étude de Conley et al., les femmes qui surestiment leur poids sont plus à risque de développer un trouble alimentaire que celles qui le sous-estiment ou l'estiment normalement(408).

7. Facteurs psychologiques et neurocognitifs : la théorie des endophénotypes

Un ensemble de traits de personnalité (tendance à l'évitement, introversion, perfectionnisme) et un fonctionnement cognitif stéréotypé (rigidité, difficultés de reconnaissance des émotions, perturbations psychomotrices, ...) sont fréquemment retrouvés chez les patients anorexiques, dont certains semblent communs aux troubles neurodéveloppementaux, en particulier les TSA. Un endophénotype est un trait d'une pathologie se situant au carrefour de la génétique et du phénotype : il est héritable, indépendant de l'état de maladie (donc toujours observable), retrouvé plus fréquemment chez plusieurs membres d'une famille que dans la population générale(409). Par définition, ils préexistent à la maladie, ne sont pas influencés par la dénutrition, et ne disparaissent pas après guérison. Ils pourraient donc être classifiés comme facteurs de risque.

a) Traits de personnalité, tempérament

Une faible estime de soi est retrouvée de façon systématique dans la littérature (108,166,344,410,411). Haynos(295) et Mazur(412) ont mis en évidence dans des études longitudinales un lien entre faible estime et initiation de comportements de restriction à l'adolescence. Dans l'étude de Lilienthal et al.(413) une perception négative de son corps est associée à une impulsivité dans les stratégies de perte de poids. Brockmeyer et al.(414) ont d'ailleurs mis en évidence une élévation de l'estime au cours de la perte pondérale, médiée par un sentiment d'accomplissement personnel chez des patientes ayant initialement une estime de soi très faible. Le sentiment personnel d'efficacité se rapproche du concept d'estime de soi en mesurant le sentiment d'atteindre ses objectifs et de se rendre utile. Un sentiment d'inefficacité a été associé à l'anorexie mentale(415). Enfin, Blythin et al.(416) ont effectué une revue de la littérature sur l'association entre sentiments de honte/de culpabilité et troubles alimentaires. La honte suppose une faible estime de soi et une importante sensibilité au jugement, la culpabilité concerne uniquement la peur du jugement. Les deux facteurs étaient significativement associés au développement d'une anorexie ou d'une boulimie, en comparaison à des groupes contrôles sains ou cliniques, ainsi que dans les études longitudinales.

Une faible conscience intéroceptive est fréquemment retrouvée dans des études antérieures à 2004(417). Elle pourrait faire le lien avec des défauts d'intégration des perceptions sensorielles et des états internes au niveau cérébrale (mise en jeu de l'insula et des aires pariétales).

Le concept d'affectivité ou émotionnalité négative traduit la tendance à percevoir les évènements comme négatifs, teintés de sentiments désagréables (tristesse, colère). Chez les anorexiques, elle serait associée à une diminution de l'expression émotionnelle, voire à une inhibition face au danger(418). L'anorexie, à travers la dénutrition, pourrait jouer un rôle de

régulateur en atténuant l'intensité des émotions. Plusieurs études longitudinales de forte puissance soutiennent l'association entre affectivité négative et anorexie(166,294,417,418).

Une tendance à l'inhibition s'inscrit dans la personnalité neurotique (comportement anxieux, inhibé, réflexif, évitant). Elle est fréquemment observée, et a été corrélée à l'anorexie dans des études longitudinales prospectives ainsi que chez des patients en rémission(410,417,419).

Le recours à l'évitement face aux situations anxiogènes (« harm avoidance ») est un des traits de caractère décrits par Cloninger. Les études vont toutes dans le sens d'une association spécifique avec l'anorexie, et d'une persistance du caractère après rémission . Des arguments sont en faveur d'une corrélations avec les perturbations déjà évoquées du système sérotoninergique (profils des récepteurs 5HT1A et 5HT2A)(417).

Les perturbations de l'image corporelle sont souvent liées aux inquiétudes sur le poids et la forme, mais peuvent aussi reposer sur des troubles perceptifs. Zoletic et al.(423) en 2009 ont évalué les distortions corporelles dans 3 échantillons de participants : un groupe d'étudiantes, un groupe de danseuses, et un groupe de mannequins. Comparé au groupe d'étudiantes, le risque de trouble alimentaire était significativement corrélé aux distortions corporelles dans les deux autres groupes. Haynos et al.(295) dans leur étude longitudinale retrouvent une association entre préoccupations corporelles et initiation d'une majoration de la restriction. Mangweth et al.(424) ont fait un lien entre attitudes centrées sur le corps dans l'enfance (comportements auto-agressifs, tabou familial autour de la nudité et de la sexualité, manque de caresses maternelles) et troubles alimentaires.

Le perfectionnisme est probablement le facteur le plus étudié et le plus significativement corrélé à l'anorexie mentale parmi les possibles endophénotypes. Comme nous l'avons vu, un antécédent de trouble obsessionnel compulsif dans l'enfance est un facteur de risque non spécifique d'anorexie mentale. Plusieurs facettes de la personnalité obsessionnelle sont

également significativement corrélées. Le perfectionnisme est retrouvé plus fréquemment chez les patientes anorexiques(166,411,425,426) et chez leurs jumelles non atteintes(349) que chez les témoins et les jumelles des témoins. L'association reposerait sur une susceptibilité génétique commune(421).

Les difficultés sociales relevées chez les patientes anorexiques pourraient également reposer sur des endophénotypes, et apporter une explication sur les similitudes avec les difficultés interpersonnelles des troubles du spectre autistique. Les patients anorexiques auraient un fonctionnement plus axé sur la soumission et la peur du jugement(427), une méfiance dans les relations(428), et une interprétation négative des attitudes des autres(429). Des difficultés sociales sont fréquemment retrouvées dans l'enfance(424,430). La perception d'une diminution du support relationnel a été mis en lien avec l'initiation d'une restriction alimentaire(431). L'ensemble de ces perturbations semble associé à des biais dans l'interprétation et la régulation des émotions(432,433).

L'alexithymie est définie par la difficulté à reconnaître, différencier et exprimer ses émotions et celles des autres. Au carrefour entre tempérament et trouble cognitif, elle s'associe à une pauvreté de la vie imaginaire et un mode de pensée à contenu pragmatique(434). La corrélation entre alexithymie et anorexie est discutée dans la littérature, certains auteurs retrouvant une absence de significativité après ajustement sur le statut nutritionnel ou la dépression(435). Cependant, plusieurs auteurs retrouvent un lien significatif : dans un modèle multivarié(436), chez des patients en rémission(432), et chez les sœurs non atteintes de patientes anorexiques(437). Par ailleurs, les degrés d'alexithymie ne font pas l'unanimité, certains auteurs retrouvant une difficulté de reconnaissance de ses propres émotions, mais une reconnaissance préservée des émotions des autres(438)

Le désir de maigreur est un facteur de risque identifié d'anorexie et systématiquement retrouvé dans la littérature(411,415,417,428,439).

b) Facteurs neurocognitifs

La flexibilité mentale définit la capacité à modifier ses pensées et ses actions en réponse aux situations externes. Les perturbations peuvent se situer au niveau perceptif (reconnaissance de la tâche à effectuer), conceptuel (modèles rigides), ou lors de la réponse comportementale (difficultés à modifier un schéma de réponse)(440). Les tests les plus utilisés dans le cadre des troubles alimentaires sont le Trail Making Task et le Wisconsin Card Sorting Test. La littérature s'accorde sur un déficit lors de la phase d'état, mais aucune étude n'a permis de conclure à une existence des anomalies antérieure à l'anorexie, ce qui ne permet pas de conclure à un endophénotype(433,441,441).

La cohérence centrale correspond au degré d'attention au détail et d'intégration globale dans l'analyse des informations au niveau central(440). Les tests comprennent entre autre le Group Embedded Figures Tes, les figures complexes de Rey-Osterreith, et l'Object Assembly Task. Les publications vont dans le sens d'un excès d'attention aux détails locaux et de défaut d'intégration globale des données(440,442). Ces anomalies se retrouvent en phase aiguë, mais seraient également observées chez des patients en rémission et chez leurs sœurs non atteintes(443).

La prise de décision est un processus complexe qui met en jeu la reconnaissance de l'ensemble des informations d'une situation, l'établissement d'une réponse, l'anticipation des conséquences et des récompenses espérées, et la valeur émotionnelle accordée aux récompenses/conséquences. Plusieurs circuits cérébraux sont donc impliqués : perception sensorielle au niveau du cortex orbito-frontal, circuit de la récompense, intégration au niveau sous-cortical et cortical, cortex moteur. Le test le plus utilisé est l'Iowa Gambling Task. Malgré

un nombre conséquent de publications sur le sujet, les auteurs ne parviennent pas à s'accorder sur la présence ou non d'un déficit et son origine(440).

8. Facteurs socio-environnementaux

a) Niveau socio-économique

Dans une cohorte prospective nationale de forte puissance, Goodman et al.(444) retrouvent une association significative entre haut niveau d'éducation parental/maternel/grand-maternels et l'ensemble des troubles alimentaires. Cette association est retrouvée sur plusieurs générations chez les femmes. Ces résultats n'étaient pas validés par Rodriguez et al.(306) mais leur étude manquait de puissance. Sundquist et al.(445) obtiennent des résultats comparables à l'étude de Goodman : un haut niveau d'éducation serait positivement corrélé à l'anorexie chez les femmes comme chez les hommes. Ils nuancent cependant leur propos du fait d'une influence possible de facteurs génétiques et environnementaux. En effet plusieurs données sont à prendre en compte avant de conclure à un facteur de risque :

- Un haut niveau socio-économique peut être associé à un meilleur recours aux soins et donc une augmentation des diagnostics dans cette population
- Le milieu socio-économique pourrait agir à travers d'autres variables : pression parentale à la réussite scolaire, pression des pairs, plus haute valorisation de la maigreur, ...
- Le partage de traits génétiques communs et d'endophénotypes pourrait expliquer l'agrégation de l'anorexie dans certaines familles.

b) Rôle des médias

La littérature n'est pas unanime sur l'influence des médias dans le développement des troubles alimentaires. Les publications mesurant l'exposition et l'internalisation d'un idéal de maigreur

vont dans le sens d'une association avec l'anorexie et la boulimie(446–448). Pour O'Hara et al.(449), les médias traitent l'anorexie mentale de façon simplifiée et sensationnalisée. Avant de conclure à un facteur de risque, il est important de noter que l'internalisation peut survenir suite à l'exposition de messages culturels, mais se développe avant tout sur un terrain prédisposé : ainsi, Suisman et al.(450) retrouvent une internalisation de l'idéal de maigreur chez les patientes anorexiques mais pas chez leurs jumelles non atteintes. On peut envisager cette exposition comme responsable d'une augmentation du risque de déclencher un trouble alimentaire, chez des sujets présentant une vulnérabilité. Le risque pourrait être plus important dans une population d'enfants, dans une période du développement plus sensible aux messages environnementaux(451). Ainsi, la consultation de site pro-anorexie (« pro-ana ») serait particulièrement à risque chez les adolescents. Custers et al.(452) ont questionné une population de 13,15 et 17ans sur la fréquentation de ces sites web : 12,6% des filles et 5,9% des garçons déclarent les avoir consultés au moins une fois dans l'année. Chez les filles, cette exposition induisait plus de désir de maigreur et une perception de soi dégradée, ainsi qu'un plus haut niveau de perfectionnisme lors de la répétition des entretiens à un an. Par ailleurs, en population clinique l'exposition à un stress médiatique serait responsable de plus de comportements de purges et de restriction alimentaire(453).

c) Compétitions sportives, participation à une sub-culture valorisant l'apparence physique

Dans une étude épidémiologique large chez des athlètes de haut niveau, Martinsen et al.(454) retrouvent 3 fois plus de troubles du comportement alimentaire que dans une population témoin, avec un risque multiplié par 7 chez les femmes. Zoletic et al.(423) ont questionné un groupe d'étudiantes, un groupe de danseuses et un groupe de mannequins sur leurs habitudes alimentaires. Ils retrouvent significativement plus de symptômes de TCA chez les danseuses et mannequins que dans la population témoin. Sundgot et al.(455) relèvent également des résultats

comparables chez les athlètes de haut niveau, et envisagent la combinaison de plusieurs facteurs de risque : un rôle plus marqué de l'apparence dans le milieu du sport, une pression socioculturelle, une impression de meilleures performances lors des régimes stricts, la pratique d'activités physiques intensives, et les possibles erreurs de coaching.

Dans le milieu du mannequinat, une élévation du risque d'anorexie mentale est également observée(456). Cette association peut s'interpréter comme une pression professionnelle à avoir un corps maigre, ou correspondre à un biais de sélection : des femmes valorisant la maigreur, possédant un certain nombre de facteur de susceptibilité pourraient être plus intéressées par les métiers de la mode. Enfin, Wonderlich et al.(457) ont interrogé des femmes ayant participé à des concours de beauté dans l'enfance et ont comparé les résultats à une population témoin : ils retrouvaient plus d'insatisfaction corporelle, de méfiance dans les relations interpersonnelles et de sentiment d'inefficacité, qui sont de potentiels endophénotypes de l'anorexie mentale. Cependant, d'autres facteurs ont pu intervenir au cours du développement pour expliquer ces associations.

d) Ethnie, acculturation

Nous avons vu dans la partie d'épidémiologie descriptive que les troubles alimentaires ne surviennent pas exclusivement dans la population caucasienne occidentale. En Europe, aucune différence ne peut être certifiée entre les pays du Nord et les pays du Sud. La prévalence de l'anorexie en Chine (1% des femmes)(104) ou en Iran (0,7% des femmes)(105) est comparable à celle des pays occidentaux (Europe 0,9%)(106). Aux Etats-Unis, il existe des différences entre groupes culturels : la prévalence vie entière de l'anorexie, selon les critères du DSM-IV, est autour de 0,4% chez les blancs non latino, 0,08% chez les latino, 0,1% chez les asiatiques, et 0,15% chez les africains-américains(103). Ainsi, les prévalences les plus faibles sont retrouvées dans les pays d'Afrique et la population latino-américaine, alors que les prévalences les plus

élevées sont issues des pays occidentaux, mais aussi de certains pays d'Asie (Chine, Japon) et de certains pays du Moyen-Orient(458). Ces dernières régions ont constaté une augmentation de l'incidence depuis les années 2000. Les arguments évoqués sont : une occidentalisation des valeurs culturelles et des idéaux, une exposition plus importante aux médias occidentaux, une contradiction entre valeurs traditionnelles et modernisation de la société(459)(124). L'appartenance ethnique constituerait un marqueur fixe selon Jacobi et al.(166).

⇒ **Une synthèse de l'ensemble de ces données sera présentée dans la discussion.**

C. Limite de la revue d'épidémiologie analytique

a) Population étudiée

Comme pour l'épidémiologie descriptive, une définition précise de la population est un préalable indispensable avant de définir un risque. L'expression clinique de problématiques alimentaires peut être très variable entre un groupe de patients hospitalisés et des individus interrogés dans une cohorte communautaire. L'âge des participants peut être un facteur de confusion important : des facteurs identifiés chez des enfants, en cours de maturation cérébrale, peuvent ne pas coïncider avec des facteurs identifiés chez l'adulte.

Les hommes sont fréquemment absents des échantillons de participants. Les patients anorexiques auraient pourtant des caractéristiques cliniques différentes et pourraient ne pas être exposés aux mêmes facteurs de risque. Du fait d'une sous-représentation des hommes dans cette revue, nous ne pouvons pas conclure à des facteurs de risque dans cette population.

La présence ou non d'un groupe contrôle est nécessaire pour définir une association entre facteur et survenue d'un évènement. Les études s'intéressant uniquement aux groupes cliniques sont utiles pour discuter certains résultats ou apporter des pistes de recherche, mais ne permettent pas d'envisager une corrélation. Du fait de nombreux facteurs communs entre

l'ensemble des pathologies psychiatriques, un groupe contrôle clinique, souffrant de troubles psychiatriques hors troubles alimentaires, est indispensable pour mesurer la spécificité d'une association. Très peu d'études utilisent ce schéma de comparaison, et mesurent donc des risques aspécifiques.

b) Définition du critère de jugement principal

Toutes les études n'évaluent pas le même évènement. Certaines mesurent la survenue d'un diagnostic avéré de trouble alimentaire, en utilisant des outils cliniques ou des échelles standardisées. D'autres évaluent la survenue de caractéristiques fréquemment associées à l'anorexie mentale ou prédéfinis comme risques de TCA : traits de personnalité, tendance à la restriction, IMC bas, ... qui pourraient par la suite entraîner une pathologie. Cette issue étant incertaine, ces études ne permettent pas d'envisager un facteur de risque de développer un trouble. Elles ne peuvent qu'apporter des informations sur de possibles associations, nécessitant des études plus approfondies.

c) Schémas d'étude

La prévalence de l'anorexie mentale est faible, ce qui limite la possibilité d'études longitudinales. Celle-ci ont fréquemment des résultats peu significatifs du fait d'effectifs de de cas restreints, mais ont l'avantage de pouvoir évaluer la temporalité des associations, préalable à la distinction entre corrélation et facteur de risque.

D'autre part, l'utilisation d'une population clinique, le plus souvent de patients hospitalisés, est un biais de confusion non négligeable. En dehors des marqueurs fixes (facteurs génétiques, genre, puberté) et de certains évènements rétrospectifs (complications périnatales, évènements de vie et antécédents médicaux dans l'enfance), toute association mesurée rétrospectivement ou transversalement doit être envisagée comme un corrélât et non un facteur de risque. Un

faisceau d'arguments permet alors d'explorer plus amplement l'association. L'utilisation d'un groupe de fratrie de malades permet d'explorer la participation génétique de certains facteurs de risque. Pour la théorie des endophénotypes, plusieurs années de recherche ont permis de cumuler des données transversales, rétrospectives, longitudinales, de comparer les patients et leurs proches et d'aboutir à un ensemble de facteurs de risque probablement impliqués dans l'anorexie mentale. La causalité n'est jamais avérée en dehors de modèles expérimentaux.

d) Statut nutritionnel

Les études transversales ne prenant pas en compte le statut nutritionnel des patients ne permettent pas de distinguer les facteurs « trait » préexistant et les facteurs « états » secondaires au déclenchement de la maladie. Un schéma prospectif incluant une réévaluation des mêmes patients à distance des troubles limite en partie le biais lié à la dénutrition, mais les facteurs ainsi identifiés pourraient être des « cicatrices » de la dénutrition et des remaniements liés au trouble. Les études longitudinales incluant des patients avant/pendant/après le déclenchement d'une anorexie apportent de précieuses clarifications, mais elles sont longues et coûteuses.

V. SYNTHÈSE ET DISCUSSION

A. Revue d'épidémiologie descriptive

1. Résultats principaux

La prévalence vie entière chez les femmes s'étend de 0,1% à 3,6% selon les critères du DSM5.

Chez les hommes, elle est évaluée entre 0,1% et 0,3%.

L'incidence varie selon l'âge : en population générale elle s'étend des 6 à 20,4/100000 personnes-années(91). Chez les enfants, elle est évaluée à 1/100000 personnes-années(98)(99).

La population adolescente est la plus à risque : les études de registre et de surveillance retrouvent une incidence plus élevée, allant jusqu'à 270/100000 personnes-années chez les femmes de 15-19ans. Ensuite l'incidence diminue fortement : l'anorexie touche 4 à 5/100000 personnes-années chez les plus de 40 ans(91)(97). Le pic d'incidence, autour de 16-19ans dans les années 1990, semble se déplacer pour atteindre prioritairement la population de moins de 15 ans(97).

Le sexe féminin est largement prédominant parmi les cas dépistés, mais le ratio fluctue selon les études et l'âge des participants. Le ratio homme/femme serait légèrement plus élevé chez les enfants (de 1/9 à 1/4)(98)(99), autour de 1/10 chez les adolescents(101)(102), et de 1/12(87) à 1/8(100) en population adulte. Des études de prévalence récentes en population générale retrouvent un ratio homme/femme autour de 1/3(109)(88)(129).

Les données de prévalence et incidence varient selon l'origine ethnique et géographique : l'anorexie est plus fréquente en Europe(85), en Amérique du Nord(87), en Australie(113), et

dans certains pays d'Asie (Chine(104), Japon(112)) et du Moyen-Orient (Iran(105)). En comparaison, elle est peu dépistée chez les populations africaine et latino-américaine(103).

Concernant les études pronostiques, les résultats sont difficiles à généraliser car les auteurs utilisent des critères de jugement très variables. La majorité des patients semble avoir un bon pronostic au-delà de 5 ans de suivi, défini comme l'absence de symptômes au cours des 3 mois précédant l'entretien. Le pronostic semble meilleur dans les études de populations communautaires : à 10ans, 88% d'une cohorte communautaire en Finlande(138) présentent un IMC normal, et peu de différences socio-économiques avec la population générale de même âge. Tous les auteurs retrouvent des taux élevés de comorbidités psychiatriques (axe I et troubles de la personnalité) : actuel entre 20%(140)(139)(148) et 50%(149), et passé autour de 70%(82).

La surmortalité liée à l'anorexie est élevée. Elle est considérée comme la pathologie psychiatrique ayant le plus fort taux de mortalité. 4 méta-analyses récentes retrouvent des résultats comparables : taux standardisé de mortalité à 5 ans entre 5,2(158) et 5,9(159), soit un risque de décès toutes causes confondues multiplié par 5 en comparaison à une population de même âge. Ces chiffres sont plus élevés que dans la population psychotique de même âge(159). Le taux standardisé de décès par suicide est calculé entre 18,1(158) et 31(161), ce qui est en fait la cause de décès la plus fréquemment rapportée.

2. Absence de données françaises

Le premier constat de cette revue est l'absence de données de prévalence de l'anorexie mentale en France. En 2010, le groupe d'expert de la HAS(17) s'est appuyé sur l'Étude Individuelle Nationale des consommations alimentaires(460) (N°1 en 1998-1999 et N°2 en 2005-2007) évaluant le comportement alimentaire des français et leur état nutritionnel. Ces études retrouvaient une prévalence importante de la maigreur chez les enfants de 3-17 ans et les

femmes de 18-35 ans. Une étude de 1991 sur 3500 élèves retrouvait d'importantes préoccupations corporelles chez les adolescentes ainsi qu'une tendance à la restriction (461). D'après les résultats de l'étude européenne ESEMed-WMH(106), la prévalence vie-entière des troubles alimentaires serait plus élevée en France (4.15%, 95%CI 2.3-7.4) qu'aux Pays-bas (1.74%, IC95% 0.9-3.3), en Allemagne (1.28%, IC95% 0.8-2.1), ou en Espagne (2.42%, IC95% 1.5-4.0). L'utilisation de banques de données nationales permettrait d'estimer plus précisément les besoins en soins de la population anorexique en France.

3. Critères diagnostiques

Du fait de l'élargissement des critères, la parution du DSM-5 s'est associée à une augmentation *statistique* de l'anorexie mentale : diminution de la catégorie EDNOS au profit des autres catégories de trouble alimentaire. Smink et al. retrouvent une diminution des diagnostics d'EDNOS de plus de 20% et une augmentation des diagnostics d'anorexie mentale de plus de 50%(111). Pour comparer la prévalence de l'anorexie mentale depuis la parution du DSM-5, il faut s'intéresser aux études épidémiologiques englobant à la fois les diagnostics DSM-IV d'anorexie mentale typique et d'anorexie mentale atypique. L'étude de Taylor et al.(116) par exemple retrouve un pourcentage plus élevé de troubles alimentaires lors de l'utilisation de critères élargis (0,14% => 1,2%).

Ces changements diagnostiques présentent des avantages et des inconvénients :

- Meilleure catégorisation des troubles mentaux qui va dans le sens de prises en charge plus spécifiques
- Meilleure représentation pour les patients de leur maladie
- A l'inverse, un excès de diagnostics pourrait entraîner une surmédicalisation chez des sujets ne nécessitant pas toujours de prise en charge.

La CIM-11, dont la date de parution n'est pas encore annoncée, devrait suivre les changements du DSM avec un élargissement des critères de l'ensemble des troubles alimentaires, la création d'une catégorie hyperphagie et d'une catégorie pour les troubles de l'ingestion(29).

4. Augmentation de l'incidence : réalité ou effet de dépistage ?

L'augmentation d'incidence constatée depuis les années 1980 dans les pays occidentaux peut signifier un réel accroissement de la problématique ou simplement un meilleur dépistage, un effet de médiatisation ou une plus forte démocratisation des troubles psychiatriques, en particulier des troubles alimentaires. Reas(91) et Smink(97) évaluent un taux d'incidence stable au cours des 20 dernières années, après ajustement sur les facteurs socio-économiques et le recours aux soins psychiatriques. Ils constatent cependant un changement de l'âge du pic d'incidence qui semble se déplacer vers une population plus jeune. On peut tirer deux conclusions de ces observations :

- Un ensemble de facteurs de risque pourrait contribuer à une plus forte incidence de l'anorexie chez les moins de 15 ans
- On peut également supposer qu'un meilleur repérage des premiers signes cliniques de l'anorexie, à la fois chez les parents et chez les soignants, contribue à une augmentation du dépistage chez les plus jeunes. Cela va dans le sens d'une meilleure prise en charge puisqu'on sait que des soins précoces améliorent le pronostic(17).

5. Ratio hommes/femmes

Habituellement défini autour de 1/10, le ratio semble évoluer selon de récentes études épidémiologiques. Plusieurs facteurs peuvent y contribuer(96)(462) :

- Une déstigmatisation de l'anorexie masculine, qui autoriserait un plus fort recours aux soins d'une population auparavant peu sensibilisée aux troubles alimentaires. De

même, elle permet une meilleure reconnaissance de l'anorexie masculine par les professionnels de santé et une diminution de l'errance diagnostique.

- Un ensemble de facteurs environnementaux en particulier socio-culturels pourrait être responsable d'une augmentation de l'incidence de l'anorexie chez les hommes (valorisation de la maigreur et d'un corps musclé).

Quelle qu'en soit la raison, les publications s'accordent sur la nécessité d'adapter les critères diagnostiques aux particularités de l'anorexie chez les hommes(463).

6. Répartition géographique de l'anorexie

L'anorexie mentale n'est pas une pathologie spécifique à la population occidentale, des cas sont relevés dans de multiples études d'Asie, d'Afrique, et d'Amérique latine. Plusieurs régions du monde constatent une augmentation de l'incidence depuis les années 1990(459)(124) : Japon, Chine, Arabie-Saoudite, Chypre, ... Les causes évoquées sont une occidentalisation des valeurs culturelles et des idéaux, une exposition plus importante aux médias occidentaux et une contradiction entre valeurs traditionnelles et modernisation de la société. Par ailleurs, la population latino-américaine semble peu touchée par l'anorexie mentale. Cela pourrait s'expliquer par un moindre dépistage, mais les études en population communautaire retrouvent également des chiffres assez faibles. Cette population serait cependant plus touchée par la boulimie et l'hyperphagie(84).

B. Revue d'épidémiologie analytique

1. Principaux résultats

Les publications à la recherche de facteurs de risque d'anorexie mentale sont nombreuses et utilisent des schémas très variables. On peut envisager plusieurs catégories de risque :

- Des facteurs biologiques : génétiques, liés au genre, rôle du microbiome intestinal, terrain auto-immun et auto-inflammatoire, perturbations neurobiologiques et neuroendocrines.
- Des facteurs familiaux : antécédents familiaux, histoire pondérale des parents, âge des parents, psychopathologie des parents et interactions familiales
- Des facteurs développementaux : facteurs périnataux et modalités d'attachement, puberté, histoire pondérale et comportement alimentaire dans l'enfance, remarques sur l'apparence physique dans l'enfance, antécédents non psychiatriques
- Des facteurs psychologiques : troubles neuro-développementaux, comorbidités d'axe I, troubles de personnalité, régimes et restrictions alimentaires, théorie des endophénotypes (traits de tempérament et traits neuro-cognitifs)
- Des facteurs traumatiques : abus physiques et sexuels, harcèlement, lien avec les états de stress post-traumatiques
- Des facteurs socio-culturels : niveau socio-économique, rôle des médias, athlètes de haut niveau et mannequinat, origine ethnique.

a) Facteurs de risque biologiques

La recherche génétique dans l'anorexie mentale s'est beaucoup développée depuis les années 2000. Elle part du constat d'une agrégation familiale de l'anorexie mentale : le risque de développer la maladie lorsqu'un parent est atteint est multiplié par 10(171)(172). Ce risque prend en compte les facteurs génétiques mais aussi environnementaux. De très grandes études de cohorte se mettent en place à l'international pour obtenir des résultats significatifs, comme le PGC-ED qui regroupe les banques de données de 15 pays sur plusieurs continents(169)(170). Le regroupement des données est nécessaire pour mettre en évidence le rôle de variants parfois rares, dont l'effet indépendant est faible, qui interagissent entre eux, et qui peuvent s'exprimer différemment selon certaines conditions environnementales(184). Les variants génétiques

seraient considérés comme des **marqueurs fixes**, puisqu'ils sont présents dès la naissance. La recherche de gènes candidats a identifié plusieurs variants génétiques **significativement associés** à l'anorexie mais les résultats ne sont pas toujours répliqués(174)(177). Les études pan-génomiques ont retrouvées plusieurs locus **significativement associés** à l'anorexie(181)(180), leur rôle dans la genèse du trouble est en cours d'exploration. Les études d'interaction de gènes ont identifié certaines mutations génétiques pouvant jouer un rôle lorsqu'elles sont transmises ensemble(185)(173)(189). Les **études épigénétiques** étudiant le degré d'expression de certains gènes, en particulier le taux de méthylation de différentes régions du génome, nécessitent manquent pour l'instant de puissance, du fait d'une multitude de facteurs de confusion potentiels(190). D'autre part, il est probable que la plupart des facteurs de risque psychosociaux identifiés en recherche, par exemple les endophénotypes, résultent en réalité d'une prédisposition génétique et d'interactions entre génome et environnement(166). L'ensemble de ces données va dans le sens d'un rôle des facteurs génétiques dans le développement d'une anorexie. Le développement des banques de données permettra à l'avenir de mieux définir les interactions entre gènes et environnements, et de mieux appréhender l'étiologie complexe et multifactorielle de l'anorexie mentale.

Le genre féminin est un **marqueur fixe** d'anorexie mentale(166). Les causes envisagées sont multiples : transmission de gènes de vulnérabilité liés à l'X, médiation de la réponse au stress par les œstrogènes pouvant expliquer l'augmentation d'incidence à la puberté, rôle différencié des facteurs environnementaux. A ce jour, aucune hypothèse ne permet d'expliquer à elle-seule la différence de prévalence entre hommes et femmes.

Le microbiome intestinal pourrait jouer un rôle dans un modèle où génome humain, facteurs environnementaux et microorganismes interagissent en permanence pour aboutir au développement du trouble. La totalité des études étant effectuée en population clinique, il est difficile de savoir si ces modifications sont la cause ou la conséquence de perturbations

alimentaires. A ce jour une **corrélation** existe entre perturbations du microbiome et anorexie mentale, mais le sens de cette association n'est pas élucidé(206). Des études longitudinales sont nécessaires pour explorer les effets de la composition de la flore sur le développement ultérieur de troubles alimentaires.

Les patients souffrant de pathologies auto-immunes ou auto-inflammatoires sont plus à **risque** de développer une anorexie mentale et inversement, en particulier en cas de diabète de type 1, de maladie cœliaque, ou de maladie inflammatoire de l'intestin(219)(220). Des facteurs génétiques, un rôle du microbiome intestinal et un profil particulier de réponse au stress contribueraient à cette association bidirectionnelle. La *présence d'autoanticorps* dirigés contre certains neuropeptides de régulation du stress et de la satiété pourrait suggérer l'implication du système mélanocorticotrope dans la genèse des troubles alimentaires(223). Aucun lien de causalité n'est établi, et la temporalité reste à explorer.

Les résultats des études en imagerie structurelle et fonctionnelle ne sont pas toujours concordants, et dépendent à la fois du statut nutritionnel des patients, des conditions expérimentales et des interprétations personnelles des auteurs. Plusieurs perturbations ont cependant pu être identifiées. Des *altérations de la substance grise et de la substance blanche* sont retrouvées chez les patients anorexiques, dont certaines persistent après renutrition. Elles mettent en avant le rôle du cortex orbito-frontal, de l'insula antérieure droite(226)(228), du thalamus et de faisceaux fronto-occipitaux(234)(236). L'ensemble de ces données suggère des perturbations des aires impliquées dans la représentation de l'image du corps et de la flexibilité mentale. Les études en imagerie fonctionnelle apportent des informations supplémentaires sur les interactions entre les différentes aires cérébrales. Elles permettent d'avancer plusieurs hypothèses. *Des dysfonctionnements de l'insula*, qui joue un rôle central dans la communication entre les aires cérébrales, pourraient être responsables de difficultés d'intégration des stimuli internes et externes, et de réponses inappropriées(249). *Des altérations au niveau du cortex*

cingulaire antérieur et de l'amygdale engendreraient un défaut d'intégration de données émotionnelles liées aux stimuli et une réponse inadaptée aux situations d'anxiété(243). Les *aires associées au traitement des informations sensorielles* pourraient jouer un rôle dans les troubles de la perception de soi(224). Enfin, un *déséquilibre entre le circuit limbique ventral et le circuit exécutif dorsal* expliquerait les troubles exécutifs observés chez les patients(244)(240), s'associant à des perturbations du circuit de la récompense(226). Cela aboutirait à un modèle de réponse centré sur la planification et la stratégie plutôt que sur la réponse hédonique, instinctuelle. Ces résultats ne sont que des hypothèses puisque toutes les études évaluent des patients déjà atteints. A ce stade, les anomalies observées en imagerie structurelle et fonctionnelle sont des **corrélats** de l'anorexie mentale.

Les systèmes sérotoninergique et dopaminergique semblent impliqués dans la genèse de l'anorexie mentale(240)(243). Des perturbations ont été corrélées à des traits comportementaux fréquemment retrouvés avant le déclenchement du trouble (« neurotisme » : comportement anxieux, inhibé, réflexif, évitant), ainsi qu'à des symptômes retrouvés chez les patients en phase aiguë (hyperactivité physique, dysmorphophobie, biais mnésiques). Ils mettraient en jeu les *récepteurs 5HT1A et 5HT2A à la sérotonine et D2/D3 à la dopamine*. Les études pour l'instant ne permettent pas d'envisager ces anomalies comme des facteurs de risque, ce sont des **corrélats** de l'anorexie. Ils apportent cependant de nouvelles perspectives en recherche pharmacologique. Par ailleurs, des perturbations de certains *facteurs neurotrophiques comme le BDNF*(228) ont été **associés** à l'anorexie, mais les études ne s'accordent pas sur la persistance des anomalies après rémission.

Enfin, le système neuroendocrine serait également impliqué dans l'anorexie mentale(281)(282)(284)(285). Il fait le lien entre système périphérique et aires cérébrales. L'hypothalamus est un acteur central et assure l'homéostasie énergétique. Plusieurs réseaux hormonaux sont impliqués dans la *régulation de l'appétit, la réponse au stress, et le système reproductif*. Les anomalies

constatées chez les patients anorexiques se normalisent le plus souvent au cours de la renutrition, supposant que ces **associations** ne sont pas des facteurs de risques mais plutôt des marqueurs de l'état de malade. Les interactions des neuropeptides avec le microbiome intestinal offrent des perspectives de recherche intéressantes.

b) Facteurs familiaux

Les facteurs familiaux ont longtemps été considérés comme centraux dans l'origine et le maintien des troubles alimentaires.

Les antécédents de troubles alimentaires chez les parents et dans la fratrie sont un **facteur de risque** avéré de développer un trouble chez les autres membres (enfants, fratrie) mis en évidence par les études d'agrégation familiale(172). Le risque de développer une anorexie chez les femmes des familles de patientes anorexiques serait multiplié par 11.

Les autres antécédents psychiatriques familiaux semblent également **corrélés** à l'anorexie mentale mais ce risque nécessite d'être approfondi et comparé à des populations cliniques afin d'en définir la spécificité(286)(289)(294).

Les recherches s'intéressant à l'histoire pondérale des parents présentent des résultats discordants, elles ne permettent pas de conclure à une association avec l'anorexie mentale. Les préoccupations alimentaires des parents ont été plus étudiées, essentiellement dans le cadre de parents souffrant eux-mêmes de troubles alimentaires. L'évaluation du comportement alimentaire et de la psychopathologie de leurs enfants ne mettent pas en évidence un facteur de risque(296)(297)(298). Cela contraste avec les études d'agrégation familiale et suppose une part plus importante de facteurs génétiques qu'environnementaux.

Un âge paternel avancé à la naissance a été significativement **corrélé** à l'anorexie dans deux études de bonne qualité(302)(303). L'effet est faible et les auteurs ne s'accordent pas sur les raisons possibles de cette association.

Malgré de nombreuses théories sur le rôle des *interactions familiales* dans le développement de l'anorexie mentale, aucune étude ne permet de conclure à un facteur de risque du fait de nombreux biais méthodologiques (majorité des études en population clinique, absence de groupe contrôle clinique). Plusieurs dysfonctionnements sont soulevés par les patients et leurs proches, en particulier *une plus grande conflictualité intrafamiliale, des difficultés de communication, un sentiment de rejet, ou au contraire une impression de surprotection, et certaines difficultés d'interaction père-fille*(306)(308)(309)(310)(311). Toutes ces observations doivent être interprétées au regard de la clinique : l'anorexie engendrant de multiples remaniements familiaux, aucune évaluation rétrospective ne permet de conclure à des perturbations de la dynamique familiale en amont des troubles. De plus, la quasi-totalité des études omet d'inclure un groupe contrôle souffrant de troubles psychiatriques autres que TCA, empêchant toute conclusion sur la spécificité des facteurs de risque étudiés. La théorie psychanalytique a longtemps proposé un *modèle familial avec une mère surprotectrice et un père typiquement absent ou effacé*. Plusieurs études antérieures à 2004 avançaient des résultats allant dans ce sens(464). Dans cette revue, nous n'avons retrouvé aucun résultat permettant de confirmer cette hypothèse. Cependant, l'ensemble de ces conclusions ne saurait remettre en question les résultats remarquables des thérapies familiales dans la prise en charge de l'anorexie. Que les dysfonctionnements soient la cause ou la conséquence du trouble alimentaire, l'investissement des proches reste indispensable au rétablissement des patients.

c) Facteurs développementaux

La survenue de complications obstétricales et toute exposition en période périnatale pourrait être responsable ultérieurement d'anorexie, en lien avec des perturbations biologiques ou environnementales. Les études de forte puissance retrouvent un **risque** plus élevé en cas de grossesse multiple, d'accumulation de complications obstétricales, et de petit poids de naissance(315)(317)(320). Cependant, si le risque existe, il serait de faible puissance(323). La façon dont ces facteurs interagissent pour aboutir au développement d'un trouble n'est pas élucidée : ils pourraient être associés à des facteurs génétiques, engendrer des anomalies biologiques en période périnatale, ou perturber la qualité des premières interactions mère-bébé. Dans cette dernière hypothèse, l'association entre complications périnatales et anorexie pourrait être médiée par les troubles de l'attachement.

Un style d'attachement insécure est en effet significativement **corrélé** aux troubles alimentaires, sans être spécifique à l'anorexie mentale(329)(330–336). Les études actuelles, en majorité transversales, ne permettent pas de conclure à un effet des troubles de l'attachement sur la genèse de l'anorexie.

L'adolescence est une période à **haut risque** d'anorexie mentale, démontrée par l'ensemble des publications d'épidémiologie descriptive. En psychanalyse, la théorie fait reposer la genèse de l'anorexie sur les remaniements physiques et corporels de l'adolescence : modifications de l'image de soi qui menacent le sentiment continu d'exister, changements des investissements d'objet et sexualisation des liens à l'origine du processus de séparation-individuation, réactualisation des problématiques de la petite enfance, quête identitaire. Parmi les articles sélectionnés dans cette revue, les auteurs se sont surtout intéressés au lien entre *statut pubertaire*, *puberté précoce*, et anorexie mentale(339). Les résultats ne permettent pas de conclure à une association significative. La puberté et d'autres facteurs entrant en jeu à

l'adolescence pourraient être des **facteurs de risque de déclenchement** de l'anorexie chez des sujets prédisposés.

Des difficultés alimentaires dans la petite enfance et l'enfance pourraient être des facteurs de risque d'anorexie mentale par la suite, mais les résultats manquent de puissance et nécessitent d'être reproduits(288). A ce stade, ce sont des **corrélats**. Un *IMC bas dans l'enfance* serait fortement associé au développement d'une anorexie chez les femmes présentant une insatisfaction corporelle(344). Cette association a été mise en évidence par une seule étude et nécessite également de plus amples explorations. Une *histoire pondérale d'obésité* est plus fréquemment retrouvée chez les hommes(345).

Les remarques sur le poids et l'apparence pendant l'enfance et l'adolescence sont des **corrélats** de l'anorexie mentale(346)(347), qui ne semblent pas spécifiques au trouble. Elles peuvent provenir du milieu familial ou de l'entourage social. Elles seraient associées au **risque de basculement** (facteur de déclenchement) vers l'anorexie chez des adolescentes ayant déjà initié un régime(295).

Enfin, *le diabète de type 1* est un **facteur de risque** de développer un trouble alimentaire(220), dont l'association peut être liée à la fois à des facteurs biologiques et à des facteurs environnementaux (préoccupations parentales, insatisfaction corporelle, stress, régime particulier). *D'autres pathologies auto-immunes et inflammatoires* sont associées significativement mais ne sont pas retrouvées dans toutes les études, ce sont des **corrélats**.

d) *Facteurs psychologiques*

L'anorexie mentale possède des caractéristiques cognitives et cliniques communes avec les troubles du spectre autistique(355), ce qui a conduit plusieurs auteurs à envisager l'anorexie comme appartenant au champ des troubles neurodéveloppementaux(356–360). La littérature

est unanime sur la surreprésentation de traits autistiques en cas de trouble alimentaire mais les études sont généralement faites en population clinique(359)(360). Cette association est donc un **corrélat**, et nécessite des études longitudinales prospectives pour définir la temporalité. Une étude sur registre a mis en évidence un diagnostic de TSA plus fréquent chez les patients anorexiques et au sein de leurs familles, mais ce risque n'était pas spécifique.

Le trouble déficitaire de l'attention et hyperactivité est un **facteur de risque** de trouble alimentaire, en particulier les troubles présentant des épisodes d'hyperphagie(366) (367). Le sous-type AN/BP serait associé au TDAH à la même hauteur que la boulimie(369). Une étude émet néanmoins des réserves, les résultats ne seraient pas significatifs dans l'anorexie et l'hyperphagie après ajustement sur les comorbidités psychiatriques(371). Une base neurobiologique(372) commune pourrait expliquer la fréquence de l'association. Le *trouble explosif intermittent* serait aussi corrélé aux troubles alimentaires mais ce résultat nécessite réplification.

Parmi les troubles d'axe I, les troubles anxieux et en particulier le trouble obsessionnel compulsif sont des **facteurs de risque** d'anorexie mentale, de spécificité inconnue(379)(380)(381)(382). Les autres comorbidités psychiatriques (dépression, co-addictions, bipolarité) sont des **corrélats** très fréquents de l'anorexie(140)(139)(148), mais aucune étude longitudinale n'a encore permis de conclure à un facteur de risque. A ce stade, on peut supposer que le TCA surviendrait plus fréquemment chez des patients souffrant d'autres pathologiques psychiatriques.

Les troubles de personnalité obsessionnelle est un **corrélat** fréquemment retrouvé de l'anorexie mentale, en particulier du sous-type restrictif. Le sous-type AN/BP semble plus associé au *trouble de personnalité borderline*(388). On ne peut conclure à un facteur de risque d'anorexie du fait de nombreux facteurs de confusion.

La pratique d'un régime, une perception négative de son corps et la présence de préoccupations physiques et pondérales sont des **facteurs de risque** d'anorexie mentale(166)(344) (407). Des modifications quantitatives et qualitatives de l'alimentation pourraient déclencher une anorexie chez des patients prédisposés. La spécificité de ces associations n'est pas définie, les facteurs seraient communs à l'ensemble des troubles alimentaires.

La recherche d'endophénotypes de l'anorexie mentale apporte des pistes intéressantes dans la définition des **facteurs de risque**. Les endophénotypes se situent au carrefour entre la génétique et le phénotype. Ce sont des traits héréditaires, indépendants de l'état de maladie et retrouvés plus fréquemment chez plusieurs membres d'une famille que dans la population générale(409). Par définition, ils préexistent à la maladie, ne sont pas influencés par la dénutrition, et ne disparaissent pas après guérison. Certains *traits de tempérament* sont significativement associés à l'anorexie mentale : une faible estime de soi(108,166,344,410,411), un sentiment personnel d'inefficacité(415), une faible conscience intéroceptive(417), une tendance à l'affectivité négative(166,294,417,418) et à l'inhibition(410,417,419), un fort recours à l'évitement comme stratégie de coping(420–422), des perturbations de l'image corporelle(295)(423), un perfectionnisme(166,411,425,426), des difficultés interpersonnelles(427)(428)(429), et un désir de maigreur antérieur aux troubles(411,415,417,428,439). L'alexithymie est un endophénotype discuté, elle pourrait être médiée par d'autres variables (dépression, dénutrition) (434)(438). Parmi les *traits neurocognitifs*, l'association est plus discutée. A la phase aiguë, les patients présentent fréquemment un défaut de flexibilité mentale(433,441,441), de cohérence centrale(440)(443), et des difficultés dans la prise de décision(440). La littérature n'est pas unanime sur l'existence de ces perturbations avant le déclenchement des troubles, et après rémission, ce sont donc des **corrélats**.

e) Facteurs traumatiques

Les abus physiques et sexuels sont des **facteurs de risque** de développer un trouble alimentaire(395,396)(395–398). Bien que ce risque soit avéré pour tous les TCA, l'association est plus forte entre abus sexuel et comportements de purge (boulimie, AN/BP)(393,400,401). La prévalence du trouble de stress post-traumatique est élevée dans la population anorexique : évaluée autour de 33,9% dans une étude lilloise(392). Les antécédents traumatiques jouent un rôle important dans la genèse de nombreux troubles psychiatriques : l'absence systématique de groupe contrôle psychiatrique ne permet pas de conclure à une spécificité du risque. Les bases psycho-physiopathologiques pourraient reposer sur une dysrégulation émotionnelle à l'issue du traumatisme, survenant sur un terrain vulnérable(402)(403). Le *harcèlement scolaire* est **corrélé** aux troubles alimentaires mais les études manquent de puissance pour définir le risque(404)(405).

f) Facteurs socio-culturels

Un haut niveau socio-économique est fréquemment relevé dans les familles de patients anorexiques(444)(445). Cette association ne peut être considérée comme un facteur de risque car plusieurs facteurs de confusion ne sont pas toujours pris en compte dans les études.

Les médias pourraient jouer un rôle à travers l'internalisation d'un idéal de maigreur(446–448), surtout chez les plus jeunes(451). L'exposition à une culture valorisant la maigreur pourrait augmenter le risque de déclencher une anorexie mentale chez des sujets vulnérables(452).

L'anorexie mentale est plus fréquente chez les athlètes de haut niveau(454) et chez les mannequins(456). Ces professions constituent un facteur de risque à travers une combinaison d'autres facteurs.

Enfin, *l'origine ethnique* influencerait le développement d'une anorexie mentale mais les causes ne sont pas identifiées(459)(124). Une combinaison de facteurs culturels pourrait soutenir les différences de prévalence à l'international. L'appartenance ethnique constituerait un **marqueur fixe**(166).

2. Vers un profil des patients à haut risque

A l'issue de cette revue, les facteurs suivants ont pu être identifiés comme des **facteurs de risque** de développer une anorexie mentale :

- Des facteurs génétiques, dont le rôle dans la genèse de l'anorexie est en cours d'exploration
- Le genre féminin
- Des complications obstétricales et périnatales (grossesse multiple, accumulation de difficultés obstétricales, petit poids de naissance) chez la mère des patients
- Un antécédent de diabète de type 1
- Des antécédents familiaux de troubles alimentaires
- Un antécédent de trouble anxieux, en particulier de trouble obsessionnel compulsif
- L'adolescence et le déclenchement de la puberté
- Un profil de personnalité particulier qui associe : faible estime de soi, sentiment personnel d'inefficacité, faible conscience intéroceptive, tendance à l'affectivité négative et à l'inhibition, fort recours à l'évitement comme stratégie de coping, perturbations de l'image corporelle, perfectionnisme, difficultés interpersonnelles, désir de maigreur antérieur aux troubles
- Un antécédent d'abus physique ou sexuel, associé ou non à des manifestations de trouble de stress post-traumatique.

Un ensemble de facteurs évalués à travers des études rétrospectives retrouvent des **corrélats** fortement associés à l'anorexie mentale :

- Des perturbations neurobiologiques, en particulier un dysfonctionnement de l'insula, des altérations au niveau du cortex cingulaire antérieur, des aires associées au traitement de l'information sensorielle, et un déséquilibre entre le circuit limbique ventral et le circuit exécutif dorsal. Un profil de récepteurs particulier à la sérotonine et à la dopamine semble contribuer à ces anomalies.
- Des altérations du système neuroendocrine
- Des antécédents familiaux de troubles psychiatriques autres que TCA
- Un âge paternel avancé à la naissance
- Des dysfonctionnements familiaux
- Une modalité d'attachement insécure
- Des difficultés alimentaires dans la petite enfance et l'adolescence
- Des remarques sur le poids et l'apparence pendant l'enfance et l'adolescence
- Un diagnostic de trouble neurodéveloppemental (TSA, TDAH)
- Une ou plusieurs comorbidités psychiatriques : dépression, co-addictions, PTSD, bipolarité
- Un trouble de personnalité obsessionnelle ou borderline
- Des difficultés de reconnaissance et d'expression émotionnelle (alexithymie)
- Des traits neuro-cognitifs : défaut de flexibilité mentale, défaut de cohérence centrale, difficultés dans la prise de décision.
- Un haut niveau socio-économique
- L'appartenance à une société valorisant la maigreur

Ces données sont cohérentes avec la revue de Jacobi et al.(166) (figures 2 et 3). Les articles publiés depuis 2004 renforcent la significativité de l'association entre anorexie et facteurs

traumatiques, et apportent des informations supplémentaires sur le rôle des facteurs génétiques, des autres causes biologiques, et sur la théorie des endophénotypes. Les perturbations neurobiologiques et du système neuroendocrine, le rôle des facteurs familiaux, de certains facteurs neuro-développementaux, des comorbidités psychiatriques, et de possibles endophénotype neurocognitifs doivent être explorés par des études longitudinales.

3. Modèles de développement

La synthèse de ces données permet d'avancer plusieurs hypothèses sur la **genèse de l'anorexie mentale**. Le modèle consensuel actuel est celui d'une origine bio-psycho-sociale : une vulnérabilité biologique sous-tendue par des facteurs génétiques pourrait, à l'occasion de facteurs environnementaux individuels ou sociaux, évoluer vers le trouble alimentaire. Les apports de la génétique et de l'épigénétique depuis les années 2000 ont permis des avancées considérables dans la compréhension de la physiopathologie de l'anorexie mentale. Elles ont ouvert la voie de l'exploration de facteurs biologiques, permis une intégration des données cliniques dans de nouveaux modèles de développement, et ouvert le champ à la recherche d'endophénotypes permettant de reconnaître précocement un terrain à risque chez certains sujets(214). L'anorexie met en jeu : plusieurs variants de gènes transmis ensemble, le système endocrinien, le microbiome intestinal, le circuit nerveux central et périphérique, le système immunitaire, et des facteurs environnementaux qui interagissent avec les facteurs biologiques pour aboutir au développement du trouble (*figure 2*). Bulik et al.(465) parlent de « cycle de risque » dans le développement des troubles alimentaires : la transmission de facteurs génétiques et l'environnement favorisant le développement des troubles constitueraient un « double désavantage » pouvant expliquer la forte agrégation familiale de l'anorexie.

L'anorexie est considérée par de nombreux auteurs comme une tentative d'adaptation au stress lors du déclenchement de la puberté(377). Plusieurs arguments biologiques vont dans ce sens :

une possible médiation de la réponse au stress par les oestrogènes (qui expliqueraient le faible ratio hommes/femmes), des perturbations de l'axe corticotrope retrouvées chez les anorexiques, l'implication de certains circuits cérébraux en particulier du cortex cingulaire antérieur, et un profil particulier de récepteurs à la sérotonine. Dans une revue publiée en 2009, Kaye et al.(417) présentent l'anorexie comme une tentative d'anxiolyse par diminution des taux cérébraux de sérotonine. Le profil de récepteurs centraux à la sérotonine serait différent chez les patients anorexiques : la liaison aux récepteurs 5HT1A (inhibiteur) serait augmentée par rapport aux sujets contrôles, et la liaison 5HT2A (excitateur) serait diminuée. Les interactions entre 5HT1A et 2A dans le cortex préfrontal médian modulent l'anxiété, les fonctions attentionnelles, l'impulsivité, la persévération, l'exploration de nouveaux environnements, et sont fortement corrélés au fonctionnement évitant. L'excès de liaison 5HT1A entraînerait une majoration de l'anxiété lors des apports en sérotonine (via le tryptophane alimentaire), responsable d'une humeur dysphorique. L'apport alimentaire serait interprété comme responsable d'angoisse, et la diète agirait comme anxiolytique. Le développement des troubles à l'adolescence serait lié à un pic de sérotonine lors des transformations pubertaires.

La limite de ces hypothèses reste l'étude systématique des facteurs de risque en population clinique. Des études longitudinales prospectives permettraient de comparer l'imagerie de patients avant et après le déclenchement de la maladie, mais sont peu réalisables au vu du coût des examens et de la prévalence faible de l'anorexie mentale (nécessiterait l'inclusion de plusieurs centaines de participants). Des études sur patients « à haut risque » pourraient apporter des informations supplémentaires.

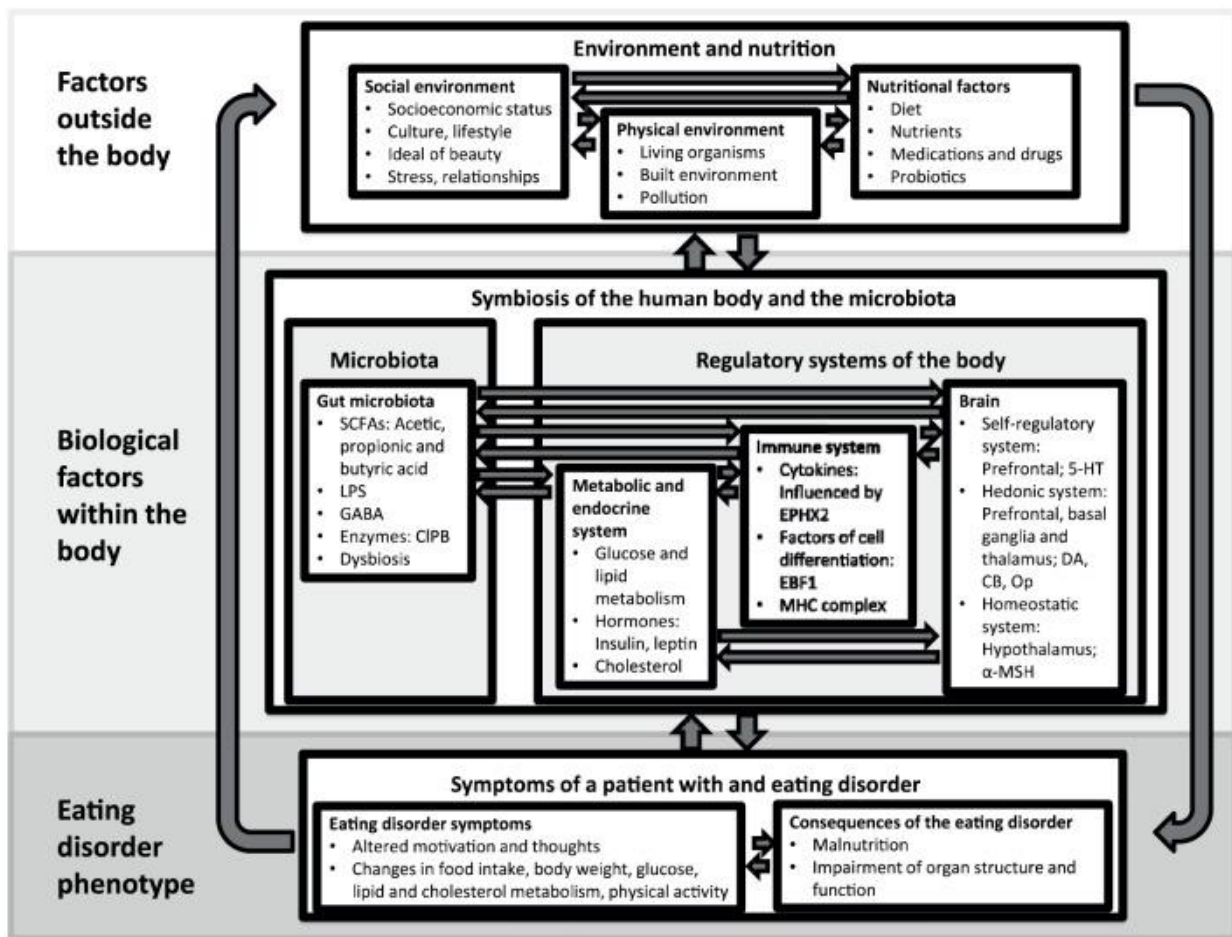


Figure 2 : Interaction des facteurs impliqués dans le développement de l'anorexie mentale, d'après Himmerich et al.(214).

C. Perspectives de prévention et dépistage

Lors d'une consultation en médecine générale ou en médecine scolaire, les **éléments anamnestiques** suivant **nécessitent une plus grande vigilance** : jeunes adolescentes, antécédents psychiatriques familiaux d'anorexie mentale, antécédents de complications obstétricales, antécédent de diabète de type 1, de troubles anxieux, de troubles neuro-développementaux, antécédents d'abus physiques ou sexuels. Un profil de personnalité associant faible estime de soi, sentiment personnel d'inefficacité, faible conscience intéroceptive, tendance à l'affectivité négative et à l'inhibition, fort recours à l'évitement comme stratégie de coping, perturbations de l'image corporelle, perfectionnisme, difficultés interpersonnelles, désir de maigrir antérieur aux troubles est à haut risque d'anorexie mentale.

L'association de comorbidités psychiatriques d'axe I ou d'un trouble de la personnalité et la notion difficultés alimentaires dans la petite enfance et l'adolescence sont des facteurs supplémentaires pouvant majorer le risque.

Lorsque plusieurs de ces critères sont associés, un **dépistage systématique** des troubles alimentaires devrait être effectué. Comme recommandé par la HAS(17), des questions cliniques simples ou l'utilisation du questionnaire SCOFF permettent d'orienter le clinicien. L'incidence étant élevée en population adolescente, des consultations systématiques annuelles en médecine scolaire à la recherche de trouble alimentaire, comme proposées aux Etats-Unis, permettraient un repérage plus précoce de l'anorexie(31).

Face à un ou une adolescent(e) ayant initié récemment un régime, la survenue de complications à la naissance, les antécédents familiaux, un antécédent de diabète, etc... sont faciles à relever au cours d'entretiens de médecine générale et pourraient apporter des arguments pour une orientation vers un spécialiste. La reconnaissance de traits de personnalité spécifiques par un professionnel apporterait des arguments en amont du développement d'un trouble, et permettrait d'orienter la prise en charge.

Par ailleurs, la connaissance des facteurs de risque permet également de **cibler le diagnostic des patients à risque**. L'association forte entre facteurs traumatiques et anorexie mentale devrait encourager les professionnels à dépister un trouble alimentaire lorsqu'ils ont connaissance d'un antécédent d'abus physiques ou sexuels chez leurs patients. Le diabète de type 1 devrait faire l'objet d'une surveillance particulière.

D. Perspectives de recherche

Les études sur les facteurs de risque ont commencé par la recherche de causes biologiques mais du fait d'outils peu performants les résultats étaient très limités. Les chercheurs se sont alors

orientés vers les causes psychosociales et ont permis de mettre en évidence la place des traumatismes, de la culture, de la personnalité et des facteurs familiaux(466). Avec le développement des neurosciences et des études génétiques, la découverte de nouvelles molécules et du microbiome, de nouveaux outils sont désormais disponibles pour explorer les mécanismes physiopathologiques sous-jacents à l'anorexie mentale.

La recherche génétique est encore à son début dans l'anorexie. Le partage des banques de données internationales permettra d'augmenter la puissance des études. La France ne participe pas actuellement au PGC-ED malgré de nombreux centres de référence dans la prise en charge des troubles alimentaires.

Les études sur le microbiome et les systèmes hormonaux sont en pleine évolution, l'interaction entre flore digestive et système nerveux central et périphérique n'est pas encore complètement élucidée. L'anorexie est un modèle d'étude unique : elle regroupe des perturbations de tous ces axes à travers la dénutrition et associe de multiples anomalies cérébrales responsables des manifestations cliniques.

Les neurosciences ont beaucoup contribué à la compréhension de l'anorexie, mais manquent de données provenant d'études longitudinales. L'exploration de l'imagerie cérébrale de sujets « à haut risque » permettrait de valider ou d'infirmer les hypothèses en cours.

Concernant les classifications, les facteurs de risque d'anorexie avec conduites de boulimie/de purge semblent être plus partagés par la boulimie que par l'anorexie restrictive : style d'attachement, traits de personnalité, perturbations du circuit de la récompense, association au TDAH, ... La révision actuelle des troubles alimentaires semble s'orienter vers une approche transdiagnostique(214). Elle repose sur la mise en évidence de mécanismes physiopathologiques communs, l'observation de fréquentes migrations diagnostiques chez un même patient, et une vision globale dimensionnelle de l'ensemble des troubles psychiatriques.

Enfin, la connaissance des facteurs de risque apporte des informations sur les mécanismes physiopathologiques à l'œuvre et permet de mieux cibler les prises en charge thérapeutiques : prise en charge cognitivo-comportementale en cas d'endophénotypes reconnaissables, travail de psychomotricité en cas de difficultés d'intégration sensorielle, molécules ciblées sur le profil de récepteurs à la sérotonine, ...

E. Biais et limites de ce travail

Nous relevons plusieurs limites à ce travail.

Les termes utilisés pour la recherche bibliographique des facteurs de risque, puis la recherche approfondie par type de facteur, ont pu négliger des références importantes. Celles-ci auraient pu apporter des informations allant dans un sens différent des résultats présentés. Notre choix de mots-clés relativement large avait pour but de minimiser ce biais de sélection.

La littérature sur le sujet est extrêmement vaste, et l'ensemble des articles ne peut être évalué. Les résultats des articles sélectionnés peuvent être interprétés différemment selon le lecteur. Ces biais de sélection et d'interprétation nécessitent de lire ces résultats avec précautions.

La recherche est en constante évolution, de nouvelles données ont pu paraître depuis la réalisation de cette revue, qui contredisent certains résultats présentés.

La majorité des patients inclus dans les études sont des femmes, et certaines études ne précisent pas le genre. Nous avons donc une très faible quantité d'information relative à l'anorexie masculine, qui ne permet pas de tirer de conclusions spécifiques à cette population.

Enfin nous avons choisi de ne pas aborder l'ensemble des troubles alimentaires, du fait d'une quantité de données trop importante. L'analyse des facteurs de risque spécifiques à la boulimie

ou à l'hyperphagie pourraient faire l'objet de nouveaux travaux. Ce travail ne se veut pas exhaustif mais apporte des pistes de recherche pour de futures études.

CONCLUSION

L'anorexie mentale est évaluée entre 0,1 et 3,6% vie-entière, elle est plus fréquente chez les adolescents et dans certains groupes à risque. Elle touche préférentiellement les femmes, mais les cas d'anorexie masculine semblent en augmentation. L'incidence est restée relativement stable au cours des deux dernières décennies après ajustement sur le recours aux soins psychiatriques de la population générale. Le pronostic de l'anorexie semble bon au-delà de 5 ans de suivi en population clinique, mais les études manquent de systématisation dans la définition des critères de jugement. L'anorexie reste néanmoins une maladie grave, à la mortalité élevée : le risque de décès toutes causes confondues est multiplié par 5 en comparaison à une population de même âge. Le taux standardisé de décès par suicide est calculé entre 18,1 et 31, ce qui est en fait la cause de décès la plus fréquemment rapportée.

Le risque de développer la maladie lorsqu'un parent est atteint est multiplié par 10. Dans le champ de la recherche génétique, de très grandes études de cohorte se mettent en place à l'international pour obtenir des résultats significatifs, comme le PGC-ED qui regroupe les banques de données de 15 pays sur plusieurs continents. Aucune équipe française ne participe actuellement à ce consortium. Même si aucun variant génétique n'a encore permis de conclure à une causalité, les données vont toutes dans le sens d'un rôle des facteurs génétiques dans le développement d'une anorexie, en association avec un ensemble de facteurs environnementaux. D'autres facteurs biologiques ont été étudiés. Le genre féminin est un marqueur fixe d'anorexie mentale. Le microbiome intestinal pourrait jouer un rôle dans un modèle où génome humain, facteurs environnementaux et microorganismes interagissent en permanence pour aboutir au développement du trouble. Les patients souffrant de pathologies auto-immunes ou auto-inflammatoires sont plus à risque de développer une anorexie mentale et inversement, en

particulier en cas de diabète de type 1, de maladie cœliaque, ou de maladie inflammatoire de l'intestin. Au niveau cérébral des dysfonctionnements de l'insula, des altérations au niveau du cortex cingulaire antérieur et de l'amygdale, des perturbations au niveau des aires associées au traitement des informations sensorielles pourraient jouer un rôle dans la genèse de l'anorexie. Un déséquilibre entre le circuit limbique ventral et le circuit exécutif dorsal associé à des perturbations du circuit de la récompense aboutirait à un modèle de réponse centré sur la planification et la stratégie plutôt que sur la réponse hédonique, instinctuelle. Les systèmes sérotoninergique et dopaminergique semblent impliqués dans la genèse de l'anorexie mentale. Ils mettraient en jeu les récepteurs 5HT1A et 5HT2A à la sérotonine et D2/D3 à la dopamine. Le système neuroendocrine serait également impliqué mais les anomalies constatées chez les patients anorexiques se normalisent le plus souvent au cours de la renutrition.

Parmi les facteurs environnementaux, les antécédents de troubles alimentaires chez les parents et dans la fratrie sont un facteur de risque avéré mis en évidence par les études d'agrégation familiale. Le risque de développer une anorexie chez les femmes des familles de patientes anorexiques serait multiplié par 11. Un âge paternel avancé à la naissance a été significativement corrélé à l'anorexie dans deux études de bonne qualité. La survenue de complications obstétricales chez la mère du patient et toute exposition en période périnatale pourrait être responsable ultérieurement d'anorexie. L'adolescence est une période à haut risque, démontrée par l'ensemble des publications d'épidémiologie descriptive. Le diabète de type 1 est un facteur de risque de développer un trouble alimentaire, dont l'association peut être liée à la fois à des facteurs biologiques et à des facteurs environnementaux. Les troubles neuro-développementaux, en particulier les troubles du spectre autistique seraient fréquemment associés à l'anorexie mentale. Le trouble déficitaire de l'attention et hyperactivité est quant à lui un facteur de risque avéré de développer un trouble alimentaire, mais sans être spécifique à l'anorexie. Parmi les troubles d'axe I, les troubles anxieux et en particulier le trouble

obsessionnel compulsif sont des facteurs de risque d'anorexie mentale, de spécificité inconnue. Les autres comorbidités psychiatriques (dépression, co-addictions, bipolarité) sont des corrélats fréquents de l'anorexie. Les abus physiques et sexuels sont des facteurs de risque de développer un trouble alimentaire, sans être associés spécifiquement à l'anorexie mentale. La pratique d'un régime, une perception négative de son corps et la présence de préoccupations physiques et pondérales sont des facteurs de risque identifiés. Certains traits de tempérament sont significativement associés à l'anorexie mentale parmi lesquels on retrouve : une faible estime de soi, un sentiment personnel d'inefficacité, une faible conscience intéroceptive, une tendance à l'affectivité négative et à l'inhibition, un fort recours à l'évitement comme stratégie de coping, des perturbations de l'image corporelle, un perfectionnisme, des difficultés interpersonnelles, et un désir de maigreur antérieur aux troubles. L'exposition à une culture valorisant la maigreur pourrait augmenter le risque de déclencher une anorexie mentale chez des sujets vulnérables. Les athlètes de haut niveau et chez les mannequins constituent une population à haut risque de développer une anorexie.

L'ensemble de ces données va dans le sens d'une vulnérabilité génétique, sur laquelle s'ajoutent un ensemble de facteurs environnementaux pouvant déclencher une anorexie à l'occasion d'un stress ou d'évènements de vie majeurs. De nombreux modèles de développement sont proposés mettant en jeu des facteurs épigénétiques, neurobiologiques, les systèmes du stress et de régulation de l'appétit, les œstrogènes et un ensemble de facteurs biologiques communs à d'autres troubles psychiatriques. La littérature sur le sujet est vaste et promet de grandes avancées dans les années à venir.

BIBLIOGRAPHIE

1. Shaw H, Stice E, Becker CB. Preventing eating disorders. *Child Adolesc Psychiatr Clin N Am.* janv 2009;18(1):199-207.
2. Råstam M, Gillberg C, Wentz E. Outcome of teenage-onset anorexia nervosa in a Swedish community-based sample. *Eur Child Adolesc Psychiatry.* 2003;12 Suppl 1:178-90.
3. Corcos M. *Le corps insoumis-2e ed.: Psychopathologie des troubles des conduites alimentaires.* Dunod; 2011.
4. Bernardini M, Pizzimenti A, Onnis L. Chapitre 2 - La culture psychiatrique : histoire, épidémiologie et critères diagnostiques de l'anorexie et de la boulimie [Internet]. De Boeck Supérieur; 2013 [cité 18 mai 2019]. Disponible sur: <https://www.cairn.info/anorexie-et-boulimie-le-temps-suspendu--9782804185848-page-37.htm>
5. Vibert S. Histoire et développements. In: *Que sais-je ?* [Internet]. Presses Universitaires de France; 2015 [cité 10 juill 2018]. p. 18-49. Disponible sur: <http://www.cairn.info/les-anorexies-mentales--9782130592839-page-18.htm>
6. Maitre J. Anorexies religieuses. *Anorexie mentale. Revue française de psychanalyse.* 2001;65(5):1551-60.
7. Bell RM, Ragon-Ganovelli C. *L'anorexie sainte: Jeûne et mysticisme du Moyen Age à nos jours.* Presses univ. de France; 1994.
8. Bruch H. *Eating disorders. Obesity, anorexia nervosa, and the person within.* Routledge & Kegan Paul.; 1974.
9. Selvini MP. *L'aoressia mentale. Vol. 8.* Feltrinelli; 1963.
10. Kestemberg E, Kestemberg J, Decobert S. *La faim et le corps: une étude psychanalytique de l'anorexie mentale.* Presses universitaires de France; 1977.
11. Jeammet P. *Anorexie, Boulimie - Les paradoxes de l'adolescence.* Fayard/Pluriel; 2011. 182 p.
12. Brusset B. *Psychopathologie de l'anorexie mentale-2ème édition.* Dunod; 2008.
13. Minuchin S, Rosman BL, Baker L, Minuchin S. *Psychosomatic families: Anorexia nervosa in context.* Harvard University Press; 2009.
14. Eisler I, Simic M, Hodsoll J, Asen E, Berelowitz M, Connan F, et al. A pragmatic randomised multi-centre trial of multifamily and single family therapy for adolescent anorexia nervosa. *BMC Psychiatry.* 24 2016;16(1):422.

15. Tassin J. Les mécanismes neurobiologiques des dépendances. Communication, les dépendances Semaines de la prévention Ap-Hp. 1998;16-9.
16. Clarke J, Ramoz N, Fladung A-K, Gorwood P. Higher reward value of starvation imagery in anorexia nervosa and association with the Val66Met BDNF polymorphism. *Transl Psychiatry*. 07 2016;6(6):e829.
17. Haute Autorité de Santé. Anorexie mentale: prise en charge. Paris: HAS. 2010;
18. American Psychiatric Association. Diagnostic and Statistical Manual of Mental Disorders (DSM-5®). American Psychiatric Pub; 2013. 1519 p.
19. Godart NT, Perdereau F, Rein Z, Berthoz S, Wallier J, Jeammet P, et al. Comorbidity studies of eating disorders and mood disorders. Critical review of the literature. *J Affect Disord*. janv 2007;97(1-3):37-49.
20. Tribolet S, Shahidi M. Nouveau précis de sémiologie des troubles psychiques. Heures de France; 2005.
21. Dura JR, Bornstein RA. Differences between IQ and school achievement in anorexia nervosa. *J Clin Psychol*. mai 1989;45(3):433-5.
22. Wiederman MW, Pryor T, Morgan CD. The sexual experience of women diagnosed with anorexia nervosa or bulimia nervosa. *Int J Eat Disord*. mars 1996;19(2):109-18.
23. Mohler-Kuo M, Schnyder U, Dermota P, Wei W, Milos G. The prevalence, correlates, and help-seeking of eating disorders in Switzerland. *Psychol Med*. 2016;46(13):2749-58.
24. Poyer A. Evaluation du programme de médecine physique et réadaptation du protocole PANOS (Protocole ANorexie OS) au CHRU de Lille [Internet] [Doctorat de médecine]. Lille; 2013. Disponible sur: <http://pepite-depot.univ-lille2.fr/nuxeo/site/esupversions/21f24804-fde4-4054-9fd6-6450582d30e5>
25. Bravender T, Bryant-Waugh R, Herzog D, Katzman D, Kriepe RD, Lask B, et al. Classification of eating disturbance in children and adolescents: proposed changes for the DSM-V. *Eur Eat Disord Rev*. mars 2010;18(2):79-89.
26. Tan SM, Kwok KFV, Zainal KA, Lee HY. Does Late-onset Anorexia Nervosa Exist? Findings From a Comparative Study in Singapore. *J Psychiatr Pract*. mars 2018;24(2):97-103.
27. Guy-Rubin A. [Anorexia in males]. *Soins Psychiatr*. déc 2016;37(307):20-1.
28. Birgegård A, Norring C, Clinton D. DSM-IV versus DSM-5: implementation of proposed DSM-5 criteria in a large naturalistic database. *Int J Eat Disord*. avr 2012;45(3):353-61.
29. Al-Adawi S, Bax B, Bryant-Waugh R, Claudino AM, Hay P, Monteleone P, et al. Revision of ICD – status update on feeding and eating disorders. *Advances in Eating Disorders*. 1 mars 2013;1(1):10-20.

30. de Santé HA. Propositions portant sur le dépistage individuel chez l'enfant de 7 à 18 ans, destinées aux médecins généralistes, pédiatres et médecins scolaires. Propositions. Saint-Denis La Plaine: HAS; 2005. Disponible sur: [https://www has-sante fr/portail/upload/docs/application/pdf/depistages_individuels_7-18_ans_-_argumentaire.pdf](https://www.has-sante.fr/portail/upload/docs/application/pdf/depistages_individuels_7-18_ans_-_argumentaire.pdf).
31. American Psychiatric Association. Treatment of patients with eating disorders, third edition. American Psychiatric Association. *Am J Psychiatry*. juill 2006;163(7 Suppl):4-54.
32. Keski-Rahkonen A, Sihvola E, Raevuori A, Kaukoranta J, Bulik CM, Hoek HW, et al. Reliability of self-reported eating disorders: Optimizing population screening. *International Journal of Eating Disorders*. 1 déc 2006;39(8):754-62.
33. Mitchell JE, Peterson CB. *Assessment of Eating Disorders*. Guilford Press; 2007. 257 p.
34. Fairburn CG, Bèglin SJ. Assessment of eating disorders: Interview or self-report questionnaire? *International Journal of Eating Disorders*. déc 1994;16(4):363-70.
35. Berg KC, Peterson CB, Frazier P, Crow SJ. Convergence of scores on the interview and questionnaire versions of the Eating Disorder Examination: a meta-analytic review. *Psychol Assess*. sept 2011;23(3):714-24.
36. SPSS à l'UdeS - Alpha de Cronbach [Internet]. [cité 12 mai 2019]. Disponible sur: <http://spss.espaceweb.usherbrooke.ca/pages/interdependance/alpha-de-cronbach.php>
37. La méthode de stabilité (fidélité test-retest) | Psychométrie à l'UdeS [Internet]. [cité 12 mai 2019]. Disponible sur: <https://psychometrie.espaceweb.usherbrooke.ca/la-methode-de-stabilite-test-retest>
38. Garner DM, Olmstead MP, Polivy J. Development and validation of a multidimensional eating disorder inventory for anorexia nervosa and bulimia. *International Journal of Eating Disorders*. 1 mars 1983;2(2):15-34.
39. Kliem S, Mößle T, Zenger M, Strauß B, Brähler E, Hilbert A. The eating disorder examination-questionnaire 8: A brief measure of eating disorder psychopathology (EDE-Q8). *Int J Eat Disord*. juin 2016;49(6):613-6.
40. Jennings KM, Phillips KE. Eating Disorder Examination–Questionnaire (EDE–Q): Norms for a Clinical Sample of Males. *Arch Psychiatr Nurs*. févr 2017;31(1):73-6.
41. Goossens L, Braet C. Screening for eating pathology in the pediatric field. *Int J Pediatr Obes*. déc 2010;5(6):483-90.
42. Kliem S, Schmidt R, Vogel M, Hiemisch A, Kiess W, Hilbert A. An 8-item short form of the Eating Disorder Examination-Questionnaire adapted for children (ChEDE-Q8). *Int J Eat Disord*. 2017;50(6):679-86.
43. Jacobi C, Abascal L, Taylor CB. Screening for eating disorders and high-risk behavior: caution. *Int J Eat Disord*. nov 2004;36(3):280-95.

44. Garfinkel PE, Newman A. The eating attitudes test: twenty-five years later. *Eat Weight Disord.* mars 2001;6(1):1-24.
45. Mintz LB, O'Halloran MS. The Eating Attitudes Test: validation with DSM-IV eating disorder criteria. *J Pers Assess.* juin 2000;74(3):489-503.
46. Smolak L, Levine MP. Psychometric properties of the Children's Eating Attitudes Test. *Int J Eat Disord.* nov 1994;16(3):275-82.
47. Koslowsky M, Scheinberg Z, Bleich A, Mark M, Apter A, Danon Y, et al. The factor structure and criterion validity of the short form of the Eating Attitudes Test. *J Pers Assess.* févr 1992;58(1):27-35.
48. Morgan JF, Reid F, Lacey JH. The SCOFF questionnaire: assessment of a new screening tool for eating disorders. *BMJ.* 4 déc 1999;319(7223):1467-8.
49. Solmi F, Hatch SL, Hotopf M, Treasure J, Micali N. Validation of the SCOFF Questionnaire for Eating Disorders in a Multiethnic General Population Sample. *Int J Eat Disord.* avr 2015;48(3):312-6.
50. Luck AJ, Morgan JF, Reid F, O'Brien A, Brunton J, Price C, et al. The SCOFF questionnaire and clinical interview for eating disorders in general practice: comparative study. *BMJ.* 5 oct 2002;325(7367):755-6.
51. Pawlak J. Le questionnaire SCOFF-F: utilisation en médecine de soins primaires dans le dépistage de l'anorexie mentale ou de la boulimie [Internet] [Doctorat de médecine]. Lille; 2016. Disponible sur: <http://pepite-depot.univ-lille2.fr/nuxeo/site/esupversions/3a143ffb-cfa6-4ddc-afbd-6ab795b9bb12>
52. Stice E, Fisher M, Martinez E. Eating disorder diagnostic scale: additional evidence of reliability and validity. *Psychol Assess.* mars 2004;16(1):60-71.
53. Krabbenborg MAM, Danner UN, Larsen JK, van der Veer N, van Elburg AA, de Ridder DTD, et al. The Eating Disorder Diagnostic Scale: psychometric features within a clinical population and a cut-off point to differentiate clinical patients from healthy controls. *Eur Eat Disord Rev.* juill 2012;20(4):315-20.
54. Flament MF, Buchholz A, Henderson K, Obeid N, Maras D, Schubert N, et al. Comparative distribution and validity of DSM-IV and DSM-5 diagnoses of eating disorders in adolescents from the community. *Eur Eat Disord Rev.* mars 2015;23(2):100-10.
55. Fichter MM, Quadflieg N. Comparing self- and expert rating: a self-report screening version (SIAB-S) of the structured interview for anorexic and bulimic syndromes for DSM-IV and ICD-10 (SIAB-EX). *Eur Arch Psychiatry Clin Neurosci.* 2000;250(4):175-85.
56. Selzer R, Hamill C, Bowes G, Patton G. The branched eating disorders test: Validity in a nonclinical population. *International Journal of Eating Disorders.* 1996;20(1):57-64.

57. Williams G-J, Power KG, Miller HR, Freeman CP, Yellowlees A, Dowds T, et al. Development and validation of the Stirling eating disorder scales. *International Journal of Eating Disorders*. 1994;16(1):35-43.
58. Gamble C, Bryant-Waugh R, Turner H, Jones C, Mehta R, Graves A. An investigation into the psychometric properties of the Stirling Eating Disorder Scales. *Eat Behav*. nov 2006;7(4):395-403.
59. Campbell M, Lawrence B, Serpell L, Lask B, Neiderman M. Validating the Stirling Eating Disorders Scales (SEDS) in an adolescent population. *Eating Behaviors*. 1 sept 2002;3(3):285-93.
60. Fairburn CG, Cooper Z. *The Eating Disorder Examination (12th edition)*. In: *Binge eating: Nature, assessment, and treatment*. New York, NY, US: Guilford Press; 1993. p. 317-60.
61. Berg KC, Peterson CB, Frazier P, Crow SJ. Psychometric evaluation of the eating disorder examination and eating disorder examination-questionnaire: A systematic review of the literature. *International Journal of Eating Disorders*. 2012;45(3):428-38.
62. Watkins B, Frampton I, Lask B, Bryant-Waugh R. Reliability and validity of the child version of the Eating Disorder Examination: a preliminary investigation. *Int J Eat Disord*. sept 2005;38(2):183-7.
63. Stice E, Marti CN, Shaw H, Jaconis M. An 8-year longitudinal study of the natural history of threshold, subthreshold, and partial eating disorders from a community sample of adolescents. *J Abnorm Psychol*. août 2009;118(3):587-97.
64. Fichter M, Quadflieg N. The structured interview for anorexic and bulimic disorders for DSM-IV and ICD-10 (SIAB-EX): reliability and validity. *Eur Psychiatry*. févr 2001;16(1):38-48.
65. Structured Clinical Interview for DSM Disorders (SCID) [Internet]. Columbia University Department of Psychiatry. 2018 [cité 12 mai 2019]. Disponible sur: <https://www.columbiapsychiatry.org/research/research-areas/services-policy-and-law/structured-clinical-interview-dsm-disorders-scid>
66. First MB. Structured Clinical Interview for the DSM (SCID). In: *The Encyclopedia of Clinical Psychology* [Internet]. American Cancer Society; 2015 [cité 12 mai 2019]. p. 1-6. Disponible sur: <https://onlinelibrary.wiley.com/doi/abs/10.1002/9781118625392.wbecp351>
67. About the WHO WMH-CIDI – WHO WMH-CIDI [Internet]. [cité 12 mai 2019]. Disponible sur: <https://www.hcp.med.harvard.edu/wmhcid/about-the-who-wmh-cidi/>
68. Kessler RC, Üstün TB. The World Mental Health (WMH) Survey Initiative Version of the World Health Organization (WHO) Composite International Diagnostic Interview (CIDI). *Int J Methods Psychiatr Res*. 2004;13(2):93-121.
69. Andrews G, Peters L. The psychometric properties of the Composite International Diagnostic Interview. *Soc Psychiatry Psychiatr Epidemiol*. févr 1998;33(2):80-8.

70. Sheehan DV, Lecrubier Y, Sheehan KH, Amorim P, Janavs J, Weiller E, et al. The Mini-International Neuropsychiatric Interview (M.I.N.I.): the development and validation of a structured diagnostic psychiatric interview for DSM-IV and ICD-10. *J Clin Psychiatry*. 1998;59 Suppl 20:22-33;quiz 34-57.
71. Ulfvebrand S, Birgegård A, Norring C, Högdahl L, von Hausswolff-Juhlin Y. Psychiatric comorbidity in women and men with eating disorders results from a large clinical database. *Psychiatry Res*. 15 déc 2015;230(2):294-9.
72. Sysko R, Glasofer DR, Hildebrandt T, Klimek P, Mitchell JE, Berg KC, et al. The Eating Disorder Assessment for DSM-5 (EDA-5): Development and Validation of a Structured Interview for Feeding and Eating Disorders. *Int J Eat Disord*. juill 2015;48(5):452-63.
73. Cooper PJ, Taylor MJ, Cooper Z, Fairbum CG. The development and validation of the body shape questionnaire. *International Journal of Eating Disorders*. 1987;6(4):485-94.
74. Rosen JC, Jones A, Ramirez E, Waxman S. Body shape questionnaire: Studies of validity and reliability. *International Journal of Eating Disorders*. 1996;20(3):315-9.
75. Killen JD, Taylor CB, Hayward C, Wilson DM, Haydel KF, Hammer LD, et al. Pursuit of thinness and onset of eating disorder symptoms in a community sample of adolescent girls: a three-year prospective analysis. *Int J Eat Disord*. nov 1994;16(3):227-38.
76. Wilson AJ, Touyz SW, Dunn SM, Beumont P. The eating behavior rating scale (EBRS): A measure of eating pathology in anorexia nervosa. *International Journal of Eating Disorders*. 1989;8(5):583-92.
77. Ben-Tovim DI, Walker MK. The development of the Ben-Tovim Walker Body Attitudes Questionnaire (BAQ), a new measure of women's attitudes towards their own bodies. *Psychological Medicine*. août 1991;21(3):775-84.
78. Probst M, Vandereycken W, Coppenolle HV, Vanderlinden J. The Body Attitude Test for Patients with an Eating Disorder: Psychometric Characteristics of a New Questionnaire. *Eating Disorders*. 1 janv 1995;3(2):133-44.
79. Morgan HG, Hayward AE. Clinical Assessment of Anorexia Nervosa: The Morgan-Russell Outcome Assessment Schedule. *The British Journal of Psychiatry*. mars 1988;152(3):367-71.
80. Freeman RK, Walker MK, Ben-Tovim DI. Low levels of interrater reliability in a standard measure of outcome in eating disorders (the modified Morgan-Russell assessment schedule). *International Journal of Eating Disorders*. 1996;20(1):51-6.
81. Ratnasuriya RH, Eisler I, Szmukler GI, Russell GFM. Anorexia Nervosa: Outcome and Prognostic Factors after 20 Years. *The British Journal of Psychiatry*. avr 1991;158(4):495-502.
82. Salbach-Andrae H, Schneider N, Seifert K, Pfeiffer E, Lenz K, Lehmkuhl U, et al. Short-term outcome of anorexia nervosa in adolescents after inpatient treatment: a prospective study. *Eur Child Adolesc Psychiatry*. nov 2009;18(11):701-4.

83. Herzog DB, Sacks NR, Keller MB, Lavori PW, Von ranson KB, Gray HM. Patterns and Predictors of Recovery in Anorexia Nervosa and Bulimia Nervosa. *Journal of the American Academy of Child & Adolescent Psychiatry*. 1 juill 1993;32(4):835-42.
84. Alegria M, Woo M, Cao Z, Torres M, Meng X, Striegel-Moore R. Prevalence and correlates of eating disorders in Latinos in the United States. *Int J Eat Disord*. nov 2007;40 Suppl:S15-21.
85. Micali N, Martini MG, Thomas JJ, Eddy KT, Kothari R, Russell E, et al. Lifetime and 12-month prevalence of eating disorders amongst women in mid-life: a population-based study of diagnoses and risk factors. *BMC Med*. 17 janv 2017;15(1):12.
86. Machado PPP, Gonçalves S, Hoek HW. DSM-5 reduces the proportion of EDNOS cases: evidence from community samples. *Int J Eat Disord*. janv 2013;46(1):60-5.
87. Udo T, Grilo CM. Prevalence and Correlates of DSM-5-Defined Eating Disorders in a Nationally Representative Sample of U.S. Adults. *Biol Psychiatry*. 1 sept 2018;84(5):345-54.
88. 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.
89. Galmiche M, Déchelotte P, Lambert G, Tavolacci MP. Prevalence of eating disorders over the 2000-2018 period: a systematic literature review. *Am J Clin Nutr*. 1 mai 2019;109(5):1402-13.
90. Hammerle F, Huss M, Ernst V, Bürger A. Thinking dimensional: prevalence of DSM-5 early adolescent full syndrome, partial and subthreshold eating disorders in a cross-sectional survey in German schools. *BMJ Open*. 05 2016;6(5):e010843.
91. Reas DL, Rø Ø. Time trends in healthcare-detected incidence of anorexia nervosa and bulimia nervosa in the Norwegian National Patient Register (2010-2016). *Int J Eat Disord*. oct 2018;51(10):1144-52.
92. Javaras KN, Runfola CD, Thornton LM, Agerbo E, Birgegård A, Norring C, et al. Sex- and age-specific incidence of healthcare-register-recorded eating disorders in the complete swedish 1979-2001 birth cohort. *Int J Eat Disord*. déc 2015;48(8):1070-81.
93. Zerwas S, Larsen JT, Petersen L, Thornton LM, Mortensen PB, Bulik CM. The incidence of eating disorders in a Danish register study: Associations with suicide risk and mortality. *J Psychiatr Res*. juin 2015;65:16-22.
94. Micali N, Hagberg KW, Petersen I, Treasure JL. The incidence of eating disorders in the UK in 2000-2009: findings from the General Practice Research Database. *BMJ Open*. 28 mai 2013;3(5).
95. 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.

96. Raevuori A, Hoek HW, Susser E, Kaprio J, Rissanen A, Keski-Rahkonen A. Epidemiology of anorexia nervosa in men: a nationwide study of Finnish twins. *PLoS ONE*. 2009;4(2):e4402.
97. Smink FRE, van Hoeken D, Donker GA, Susser ES, Oldehinkel AJ, Hoek HW. Three decades of eating disorders in Dutch primary care: decreasing incidence of bulimia nervosa but not of anorexia nervosa. *Psychol Med*. avr 2016;46(6):1189-96.
98. Nicholls DE, Lynn R, Viner RM. Childhood eating disorders: British national surveillance study. *Br J Psychiatry*. avr 2011;198(4):295-301.
99. Madden S, Morris A, Zurynski YA, Kohn M, Elliot EJ. Burden of eating disorders in 5-13-year-old children in Australia. *Med J Aust*. 20 avr 2009;190(8):410-4.
100. Steinhausen H-C, Jensen CM. Time trends in lifetime incidence rates of first-time diagnosed anorexia nervosa and bulimia nervosa across 16 years in a Danish nationwide psychiatric registry study. *Int J Eat Disord*. nov 2015;48(7):845-50.
101. Litmanen J, Fröjd S, Marttunen M, Isomaa R, Kaltiala-Heino R. Are eating disorders and their symptoms increasing in prevalence among adolescent population? *Nord J Psychiatry*. janv 2017;71(1):61-6.
102. Nagl M, Jacobi C, Paul M, Beesdo-Baum K, Höfler M, Lieb R, et al. Prevalence, incidence, and natural course of anorexia and bulimia nervosa among adolescents and young adults. *Eur Child Adolesc Psychiatry*. août 2016;25(8):903-18.
103. Marques L, Alegria M, Becker AE, Chen C-N, Fang A, Chosak A, et al. Comparative prevalence, correlates of impairment, and service utilization for eating disorders across US ethnic groups: Implications for reducing ethnic disparities in health care access for eating disorders. *Int J Eat Disord*. juill 2011;44(5):412-20.
104. Tong J, Miao S, Wang J, Yang F, Lai H, Zhang C, et al. A two-stage epidemiologic study on prevalence of eating disorders in female university students in Wuhan, China. *Soc Psychiatry Psychiatr Epidemiol*. mars 2014;49(3):499-505.
105. Rauof M, Ebrahimi H, Asghari Jafarabadi M, Malek A, Babapour Kheiroddin J. Prevalence of Eating Disorders Among Adolescents in the Northwest of Iran. *Iran Red Crescent Med J*. oct 2015;17(10):e19331.
106. Preti A, Girolamo G de, Vilagut G, Alonso J, Graaf R de, Bruffaerts R, et al. The epidemiology of eating disorders in six European countries: results of the ESEMeD-WMH project. *J Psychiatr Res*. sept 2009;43(14):1125-32.
107. Mustelin L, Silén Y, Raevuori A, Hoek HW, Kaprio J, Keski-Rahkonen A. The DSM-5 diagnostic criteria for anorexia nervosa may change its population prevalence and prognostic value. *J Psychiatr Res*. juin 2016;77:85-91.
108. Lazarević J, Batinić B, Vukosavljević-Gvozden T. Risk factors and the prevalence of anorexia nervosa among female students in Serbia. *Vojnosanit Pregl*. janv 2016;73(1):34-41.

109. Hotta M, Horikawa R, Mabe H, Yokoyama S, Sugiyama E, Yonekawa T, et al. Epidemiology of anorexia nervosa in Japanese adolescents. *Biopsychosoc Med.* 2015;9:17.
110. Hay P, Girosi F, Mond J. Prevalence and sociodemographic correlates of DSM-5 eating disorders in the Australian population. *J Eat Disord.* 2015;3:19.
111. Smink FRE, van Hoeken D, Oldehinkel AJ, Hoek HW. Prevalence and severity of DSM-5 eating disorders in a community cohort of adolescents. *Int J Eat Disord.* sept 2014;47(6):610-9.
112. Nakai Y, Nin K, Noma S. Eating disorder symptoms among Japanese female students in 1982, 1992 and 2002. *Psychiatry Res.* 30 sept 2014;219(1):151-6.
113. Fairweather-Schmidt AK, Wade TD. DSM-5 eating disorders and other specified eating and feeding disorders: is there a meaningful differentiation? *Int J Eat Disord.* juill 2014;47(5):524-33.
114. Allen KL, Byrne SM, Oddy WH, Crosby RD. DSM-IV-TR and DSM-5 eating disorders in adolescents: prevalence, stability, and psychosocial correlates in a population-based sample of male and female adolescents. *J Abnorm Psychol.* août 2013;122(3):720-32.
115. Lähteenmäki S, Saarni S, Suokas J, Saarni S, Perälä J, Lönnqvist J, et al. Prevalence and correlates of eating disorders among young adults in Finland. *Nord J Psychiatry.* avr 2014;68(3):196-203.
116. Taylor JY, Caldwell CH, Baser RE, Matusko N, Faison N, Jackson JS. Classification and correlates of eating disorders among Blacks: findings from the National Survey of American Life. *J Health Care Poor Underserved.* févr 2013;24(1):289-310.
117. Garrusi B, Baneshi MR. Eating disorders and their associated risk factors among Iranian population - a community based study. *Glob J Health Sci.* 10 déc 2012;5(1):193-202.
118. Stice E, Marti CN, Rohde P. Prevalence, incidence, impairment, and course of the proposed DSM-5 eating disorder diagnoses in an 8-year prospective community study of young women. *J Abnorm Psychol.* mai 2013;122(2):445-57.
119. Swanson SA, Crow SJ, Le Grange D, Swendsen J, Merikangas KR. Prevalence and correlates of eating disorders in adolescents. Results from the national comorbidity survey replication adolescent supplement. *Arch Gen Psychiatry.* juill 2011;68(7):714-23.
120. Preti A, Girolamo G de, Vilagut G, Alonso J, Graaf R de, Bruffaerts R, et al. The epidemiology of eating disorders in six European countries: results of the ESEMeD-WMH project. *J Psychiatr Res.* sept 2009;43(14):1125-32.
121. Isomaa R, Isomaa A-L, Marttunen M, Kaltiala-Heino R, Björkqvist K. The prevalence, incidence and development of eating disorders in Finnish adolescents: a two-step 3-year follow-up study. *Eur Eat Disord Rev.* mai 2009;17(3):199-207.
122. Peláez Fernández MA, Labrador FJ, Raich RM. Prevalence of eating disorders among adolescent and young adult scholastic population in the region of Madrid (Spain). *J Psychosom Res.* juin 2007;62(6):681-90.

123. Ackard DM, Fulkerson JA, Neumark-Sztainer D. Prevalence and utility of DSM-IV eating disorder diagnostic criteria among youth. *Int J Eat Disord.* juill 2007;40(5):409-17.
124. Eddy KT, Hennessey M, Thompson-Brenner H. Eating pathology in East African women: the role of media exposure and globalization. *J Nerv Ment Dis.* mars 2007;195(3):196-202.
125. Faravelli C, Ravaldi C, Truglia E, Zucchi T, Cosci F, Ricca V. Clinical epidemiology of eating disorders: results from the Sesto Fiorentino study. *Psychother Psychosom.* 2006;75(6):376-83.
126. Bulik CM, Sullivan PF, Tozzi F, Furberg H, Lichtenstein P, Pedersen NL. Prevalence, heritability, and prospective risk factors for anorexia nervosa. *Arch Gen Psychiatry.* mars 2006;63(3):305-12.
127. Wade TD, Bergin JL, Tiggemann M, Bulik CM, Fairburn CG. Prevalence and long-term course of lifetime eating disorders in an adult Australian twin cohort. *Aust N Z J Psychiatry.* févr 2006;40(2):121-8.
128. Lahortiga-Ramos F, De Irala-Estévez J, Cano-Prous A, Gual-García P, Martínez-González MA, Cervera-Enguix S. Incidence of eating disorders in Navarra (Spain). *Eur Psychiatry.* mars 2005;20(2):179-85.
129. Kjelsås E, Bjørnstrøm C, Gøtestam KG. Prevalence of eating disorders in female and male adolescents (14-15 years). *Eat Behav.* janv 2004;5(1):13-25.
130. Favaro A, Ferrara S, Santonastaso P. The spectrum of eating disorders in young women: a prevalence study in a general population sample. *Psychosom Med.* août 2003;65(4):701-8.
131. Patton GC, Coffey C, Sawyer SM. The outcome of adolescent eating disorders: findings from the Victorian Adolescent Health Cohort Study. *Eur Child Adolesc Psychiatry.* 2003;12 Suppl 1:I25-29.
132. Nobakht M, Dezhkam M. An epidemiological study of eating disorders in Iran. *Int J Eat Disord.* nov 2000;28(3):265-71.
133. Tsai M-C, Gan S-T, Lee C-T, Liang Y-L, Lee L-T, Lin S-H. National population-based data on the incidence, prevalence, and psychiatric comorbidity of eating disorders in Taiwanese adolescents and young adults. *Int J Eat Disord.* nov 2018;51(11):1277-84.
134. Pedersen CB, Mors O, Bertelsen A, Waltoft BL, Agerbo E, McGrath JJ, et al. A comprehensive nationwide study of the incidence rate and lifetime risk for treated mental disorders. *JAMA Psychiatry.* mai 2014;71(5):573-81.
135. Jaite C, Hoffmann F, Glaeske G, Bachmann CJ. Prevalence, comorbidities and outpatient treatment of anorexia and bulimia nervosa in German children and adolescents. *Eat Weight Disord.* juin 2013;18(2):157-65.

136. Pinhas L, Morris A, Crosby RD, Katzman DK. Incidence and age-specific presentation of restrictive eating disorders in children: a Canadian Paediatric Surveillance Program study. *Arch Pediatr Adolesc Med.* oct 2011;165(10):895-9.
137. Hoek HW, van Harten PN, Hermans KME, Katzman MA, Matroos GE, Susser ES. The incidence of anorexia nervosa on Curaçao. *Am J Psychiatry.* avr 2005;162(4):748-52.
138. Mustelin L, Raevuori A, Bulik CM, Rissanen A, Hoek HW, Kaprio J, et al. Long-term outcome in anorexia nervosa in the community. *Int J Eat Disord.* nov 2015;48(7):851-9.
139. Wentz E, Gillberg IC, Anckarsäter H, Gillberg C, Råstam M. Adolescent-onset anorexia nervosa: 18-year outcome. *Br J Psychiatry.* févr 2009;194(2):168-74.
140. Herpertz-Dahlmann B, Dempfle A, Egberts KM, Kappel V, Konrad K, Vloet JA, et al. Outcome of childhood anorexia nervosa-The results of a five- to ten-year follow-up study. *Int J Eat Disord.* 2018;51(4):295-304.
141. Fichter MM, Quadflieg N, Crosby RD, Koch S. Long-term outcome of anorexia nervosa: Results from a large clinical longitudinal study. *Int J Eat Disord.* 2017;50(9):1018-30.
142. Eddy KT, Tabri N, Thomas JJ, Murray HB, Keshaviah A, Hastings E, et al. Recovery From Anorexia Nervosa and Bulimia Nervosa at 22-Year Follow-Up. *J Clin Psychiatry.* févr 2017;78(2):184-9.
143. Errichiello L, Iodice D, Bruzzese D, Gherghi M, Senatore I. Prognostic factors and outcome in anorexia nervosa: a follow-up study. *Eat Weight Disord.* mars 2016;21(1):73-82.
144. Nakai Y, Nin K, Noma S, Hamagaki S, Takagi R, Wonderlich SA. Outcome of eating disorders in a Japanese sample: a 4- to 9-year follow-up study. *Eur Eat Disord Rev.* mai 2014;22(3):206-11.
145. Brewerton TD, Costin C. Long-term outcome of residential treatment for anorexia nervosa and bulimia nervosa. *Eat Disord.* avr 2011;19(2):132-44.
146. Clausen L. Time to remission for eating disorder patients: a 2(1/2)-year follow-up study of outcome and predictors. *Nord J Psychiatry.* 2008;62(2):151-9.
147. Vrabel KR, Rosenvinge JH, Hoffart A, Martinsen EW, Rø O. The course of illness following inpatient treatment of adults with longstanding eating disorders: a 5-year follow-up. *Int J Eat Disord.* avr 2008;41(3):224-32.
148. Lee S, Chan YYL, Hsu LKG. The intermediate-term outcome of Chinese patients with anorexia nervosa in Hong Kong. *Am J Psychiatry.* mai 2003;160(5):967-72.
149. Herpertz-Dahlmann B, Müller B, Herpertz S, Heussen N, Hebebrand J, Remschmidt H. Prospective 10-year follow-up in adolescent anorexia nervosa--course, outcome, psychiatric comorbidity, and psychosocial adaptation. *J Child Psychol Psychiatry.* juill 2001;42(5):603-12.

150. Tanaka H, Kiriiike N, Nagata T, Riku K. Outcome of severe anorexia nervosa patients receiving inpatient treatment in Japan: an 8-year follow-up study. *Psychiatry Clin Neurosci.* août 2001;55(4):389-96.
151. Zipfel S, Löwe B, Reas DL, Deter HC, Herzog W. Long-term prognosis in anorexia nervosa: lessons from a 21-year follow-up study. *Lancet.* 26 févr 2000;355(9205):721-2.
152. Steinhausen HC, Boyadjieva S, Grigoriou-Serbanescu M, Seidel R, Winkler Metzke C. A transcultural outcome study of adolescent eating disorders. *Acta Psychiatr Scand.* janv 2000;101(1):60-6.
153. van Son GE, van Hoeken D, van Furth EF, Donker GA, Hoek HW. Course and outcome of eating disorders in a primary care-based cohort. *Int J Eat Disord.* mars 2010;43(2):130-8.
154. Lim SL, Sinaram S, Ung EK, Kua EH. The pursuit of thinness: an outcome study of anorexia nervosa. *Singapore Med J.* mars 2007;48(3):222-6.
155. Hjern A, Lindberg L, Lindblad F. Outcome and prognostic factors for adolescent female in-patients with anorexia nervosa: 9- to 14-year follow-up. *Br J Psychiatry.* nov 2006;189:428-32.
156. Ben-Tovim DI, Walker K, Gilchrist P, Freeman R, Kalucy R, Esterman A. Outcome in patients with eating disorders: a 5-year study. *Lancet.* 21 avr 2001;357(9264):1254-7.
157. Définition - Indice standardisé de mortalité | Insee [Internet]. [cité 18 mai 2019]. Disponible sur: <https://www.insee.fr/fr/metadonnees/definition/c1276>
158. Keshaviah A, Edkins K, Hastings ER, Krishna M, Franko DL, Herzog DB, et al. Re-examining premature mortality in anorexia nervosa: a meta-analysis redux. *Compr Psychiatry.* nov 2014;55(8):1773-84.
159. Chesney E, Goodwin GM, Fazel S. Risks of all-cause and suicide mortality in mental disorders: a meta-review. *World Psychiatry.* juin 2014;13(2):153-60.
160. Arcelus J, Mitchell AJ, Wales J, Nielsen S. Mortality rates in patients with anorexia nervosa and other eating disorders. A meta-analysis of 36 studies. *Arch Gen Psychiatry.* juill 2011;68(7):724-31.
161. Preti A, Rocchi MBL, Sisti D, Camboni MV, Miotto P. A comprehensive meta-analysis of the risk of suicide in eating disorders. *Acta Psychiatr Scand.* juill 2011;124(1):6-17.
162. Hoek HW, van Hoeken D. Review of the prevalence and incidence of eating disorders. *Int J Eat Disord.* déc 2003;34(4):383-96.
163. Lindvall Dahlgren C, Wisting L, Rø Ø. Feeding and eating disorders in the DSM-5 era: a systematic review of prevalence rates in non-clinical male and female samples. *J Eat Disord.* 2017;5:56.
164. Smink FRE, van Hoeken D, Hoek HW. Epidemiology of eating disorders: incidence, prevalence and mortality rates. *Curr Psychiatry Rep.* août 2012;14(4):406-14.

165. Zerwas S, Larsen JT, Petersen L, Thornton LM, Mortensen PB, Bulik CM. The incidence of eating disorders in a Danish register study: Associations with suicide risk and mortality. *J Psychiatr Res.* juin 2015;65:16-22.
166. Jacobi C, Hayward C, de Zwaan M, Kraemer HC, Agras WS. Coming to Terms With Risk Factors for Eating Disorders: Application of Risk Terminology and Suggestions for a General Taxonomy. *Psychological Bulletin.* 2004;130(1):19-65.
167. Kazdin AE, Kraemer HC, Kessler RC, Kupfer DJ, Offord DR. Contributions of risk-factor research to developmental psychopathology. *Clin Psychol Rev.* 1997;17(4):375-406.
168. Bulik CM, Blake L, Austin J. Genetics of Eating Disorders: What the Clinician Needs to Know. *Psychiatric Clinics of North America.* 1 mars 2019;42(1):59-73.
169. Sullivan PF, Agrawal A, Bulik CM, Andreassen OA, Børglum AD, Breen G, et al. Psychiatric Genomics: An Update and an Agenda. *Am J Psychiatry.* 1 janv 2018;175(1):15-27.
170. Bulik CM, Blake L, Austin J. Genetics of Eating Disorders: What the Clinician Needs to Know. *Psychiatric Clinics of North America.* 1 mars 2019;42(1):59-73.
171. Lilenfeld LR, Kaye WH, Greeno CG, Merikangas KR, Plotnicov K, Pollice C, et al. A controlled family study of anorexia nervosa and bulimia nervosa: psychiatric disorders in first-degree relatives and effects of proband comorbidity. *Arch Gen Psychiatry.* juill 1998;55(7):603-10.
172. Strober M, Freeman R, Lampert C, Diamond J, Kaye W. Controlled family study of anorexia nervosa and bulimia nervosa: evidence of shared liability and transmission of partial syndromes. *Am J Psychiatry.* mars 2000;157(3):393-401.
173. Himmerich H, Bentley J, Kan C, Treasure J. Genetic risk factors for eating disorders: an update and insights into pathophysiology. *Ther Adv Psychopharmacol* [Internet]. 12 févr 2019 [cité 20 mai 2019];9. Disponible sur: <https://www.ncbi.nlm.nih.gov/pmc/articles/PMC6378634/>
174. Baker JH, Schaumberg K, Munn-Chernoff MA. Genetics of Anorexia Nervosa. *Curr Psychiatry Rep.* 22 sept 2017;19(11):84.
175. Brandys MK, Slof-Op't Landt MCT, van Elburg AA, Ophoff R, Verduijn W, Meulenbelt I, et al. Anorexia nervosa and the Val158Met polymorphism of the COMT gene: meta-analysis and new data. *Psychiatr Genet.* juin 2012;22(3):130-6.
176. Brandys MK, Kas MJH, van Elburg AA, Ophoff R, Slof-Op't Landt MCT, Middeldorp CM, et al. The Val66Met polymorphism of the BDNF gene in anorexia nervosa: new data and a meta-analysis. *World J Biol Psychiatry.* août 2013;14(6):441-51.
177. Rask-Andersen M, Olszewski PK, Levine AS, Schiöth HB. Molecular mechanisms underlying anorexia nervosa: focus on human gene association studies and systems controlling food intake. *Brain Res Rev.* mars 2010;62(2):147-64.

178. Hübel C, Marzi SJ, Breen G, Bulik CM. Epigenetics in eating disorders: a systematic review. *Mol Psychiatry*. 23 oct 2018;
179. Huckins LM, Hatzikotoulas K, Southam L, Thornton LM, Steinberg J, Aguilera-McKay F, et al. Investigation of common, low-frequency and rare genome-wide variation in anorexia nervosa. *Mol Psychiatry*. mai 2018;23(5):1169-80.
180. Li D, Chang X, Connolly JJ, Tian L, Liu Y, Bhoj EJ, et al. A genome-wide association study of anorexia nervosa suggests a risk locus implicated in dysregulated leptin signaling. *Sci Rep*. 19 2017;7(1):3847.
181. Duncan L, Yilmaz Z, Gaspar H, Walters R, Goldstein J, Anttila V, et al. Significant Locus and Metabolic Genetic Correlations Revealed in Genome-Wide Association Study of Anorexia Nervosa. *Am J Psychiatry*. 01 2017;174(9):850-8.
182. Boraska V, Franklin CS, Floyd J a. B, Thornton LM, Huckins LM, Southam L, et al. A genome-wide association study of anorexia nervosa. *Mol Psychiatry*. oct 2014;19(10):1085-94.
183. Wang K, Zhang H, Bloss CS, Duvvuri V, Kaye W, Schork NJ, et al. A genome-wide association study on common SNPs and rare CNVs in anorexia nervosa. *Mol Psychiatry*. sept 2011;16(9):949-59.
184. Bulik CM, Kleiman SC, Yilmaz Z. Genetic Epidemiology of Eating Disorders. *Curr Opin Psychiatry*. nov 2016;29(6):383-8.
185. Cui H, Moore J, Ashimi SS, Mason BL, Drawbridge JN, Han S, et al. Eating disorder predisposition is associated with ESRRA and HDAC4 mutations. *J Clin Invest*. nov 2013;123(11):4706-13.
186. Mayhew AJ, Pigeyre M, Couturier J, Meyre D. An Evolutionary Genetic Perspective of Eating Disorders. *NEN*. 2018;106(3):292-306.
187. Cui H, Lu Y, Khan MZ, Anderson RM, McDaniel L, Wilson HE, et al. Behavioral disturbances in estrogen-related receptor alpha-null mice. *Cell Rep*. 21 avr 2015;11(3):344-50.
188. Sild M, Booij L. Histone deacetylase 4 (HDAC4): a new player in anorexia nervosa? *Mol Psychiatry*. 11 févr 2019;
189. Urwin RE, Nunn KP. Epistatic interaction between the monoamine oxidase A and serotonin transporter genes in anorexia nervosa. *Eur J Hum Genet*. mars 2005;13(3):370-5.
190. Booij L, Casey KF, Antunes JM, Szyf M, Jooper R, Israël M, et al. DNA methylation in individuals with anorexia nervosa and in matched normal-eater controls: A genome-wide study. *Int J Eat Disord*. nov 2015;48(7):874-82.
191. Akgül S, Akdemir D, Kara M, Derman O, Çetin FÇ, Kanbur N. The understanding of risk factors for eating disorders in male adolescents. *Int J Adolesc Med Health*. févr 2016;28(1):97-105.

192. Raevuori A, Keski-Rahkonen A, Hoek HW. A review of eating disorders in males. *Curr Opin Psychiatry*. nov 2014;27(6):426-30.
193. Timko CA, DeFilipp L, Dakanalis A. Sex Differences in Adolescent Anorexia and Bulimia Nervosa: Beyond the Signs and Symptoms. *Curr Psychiatry Rep*. 12 janv 2019;21(1):1.
194. Klump KL, Culbert KM, Slane JD, Burt SA, Sisk CL, Nigg JT. The effects of puberty on genetic risk for disordered eating: evidence for a sex difference. *Psychol Med*. mars 2012;42(3):627-37.
195. Klump KL, Keel PK, Sisk C, Burt SA. Preliminary evidence that estradiol moderates genetic influences on disordered eating attitudes and behaviors during puberty. *Psychol Med*. oct 2010;40(10):1745-53.
196. Young JK. Anorexia nervosa and estrogen: current status of the hypothesis. *Neurosci Biobehav Rev*. juill 2010;34(8):1195-200.
197. Slof-Op 't Landt MCT, van Furth EF, Meulenbelt I, Bartels M, Hottenga JJ, Slagboom PE, et al. Association study of the estrogen receptor I gene (ESR1) in anorexia nervosa and eating disorders: no replication found. *Int J Eat Disord*. mars 2014;47(2):211-4.
198. Zhang C, Chen J, Jia X, Yu S, Jiang W, Zhang R, et al. Estrogen receptor 1 gene rs2295193 polymorphism and anorexia nervosa: new data and meta-analysis. *Asia Pac Psychiatry*. déc 2013;5(4):331-5.
199. Versini A, Ramoz N, Le Strat Y, Scherag S, Ehrlich S, Boni C, et al. Estrogen receptor 1 gene (ESR1) is associated with restrictive anorexia nervosa. *Neuropsychopharmacology*. juill 2010;35(8):1818-25.
200. Iwasaki-Sekino A, Mano-Otagiri A, Ohata H, Yamauchi N, Shibasaki T. Gender differences in corticotropin and corticosterone secretion and corticotropin-releasing factor mRNA expression in the paraventricular nucleus of the hypothalamus and the central nucleus of the amygdala in response to footshock stress or psychological stress in rats. *Psychoneuroendocrinology*. févr 2009;34(2):226-37.
201. Salvatore M, Wiersielis KR, Luz S, Waxler DE, Bhatnagar S, Bangasser DA. Sex differences in circuits activated by corticotropin releasing factor in rats. *Horm Behav*. 2018;97:145-53.
202. Bangasser DA, Curtis A, Reyes B a. S, Bethea TT, Parastatidis I, Ischiropoulos H, et al. Sex differences in corticotropin-releasing factor receptor signaling and trafficking: potential role in female vulnerability to stress-related psychopathology. *Mol Psychiatry*. sept 2010;15(9):877, 896-904.
203. Bangasser DA, Valentino RJ. Sex differences in stress-related psychiatric disorders: neurobiological perspectives. *Front Neuroendocrinol*. août 2014;35(3):303-19.
204. Wellman CL, Bangasser DA, Bollinger JL, Coutellier L, Logrip ML, Moench KM, et al. Sex Differences in Risk and Resilience: Stress Effects on the Neural Substrates of Emotion and Motivation. *J Neurosci*. 31 oct 2018;38(44):9423-32.

205. Hübel C, Gaspar HA, Coleman JRI, Finucane H, Purves KL, Hanscombe KB, et al. Genomics of body fat percentage may contribute to sex bias in anorexia nervosa. *Am J Med Genet B Neuropsychiatr Genet.* 28 déc 2018;
206. Seitz J, Belheouane M, Schulz N, Dempfle A, Baines JF, Herpertz-Dahlmann B. The Impact of Starvation on the Microbiome and Gut-Brain Interaction in Anorexia Nervosa. *Front Endocrinol (Lausanne).* 2019;10:41.
207. Herpertz-Dahlmann B, Seitz J, Baines J. Food matters: how the microbiome and gut-brain interaction might impact the development and course of anorexia nervosa. *Eur Child Adolesc Psychiatry.* sept 2017;26(9):1031-41.
208. Mason BL. Feeding Systems and the Gut Microbiome: Gut-Brain Interactions With Relevance to Psychiatric Conditions. *Psychosomatics.* déc 2017;58(6):574-80.
209. Carr J, Kleiman SC, Bulik CM, Bulik-Sullivan EC, Carroll IM. Can attention to the intestinal microbiota improve understanding and treatment of anorexia nervosa? *Expert Rev Gastroenterol Hepatol.* 2016;10(5):565-9.
210. Schwensen HF, Kan C, Treasure J, Høiby N, Sjögren M. A systematic review of studies on the faecal microbiota in anorexia nervosa: future research may need to include microbiota from the small intestine. *Eat Weight Disord.* août 2018;23(4):399-418.
211. Roubalová R, Procházková P, Papežová H, Smitka K, Bilej M, Tlaskalová-Hogenová H. Anorexia nervosa: Gut microbiota-immune-brain interactions. *Clin Nutr.* 23 mars 2019;
212. Raevuori A, Haukka J, Vaarala O, Suvisaari JM, Gissler M, Grainger M, et al. The increased risk for autoimmune diseases in patients with eating disorders. *PLoS ONE.* 2014;9(8):e104845.
213. Haleem DJ. Serotonin neurotransmission in anorexia nervosa. *Behav Pharmacol.* sept 2012;23(5-6):478-95.
214. Himmerich H, Bentley J, Kan C, Treasure J. Genetic risk factors for eating disorders: an update and insights into pathophysiology. *Ther Adv Psychopharmacol [Internet].* 12 févr 2019 [cité 20 mai 2019];9. Disponible sur: <https://www.ncbi.nlm.nih.gov/pmc/articles/PMC6378634/>
215. Mischke M, Plösch T. More than just a gut instinct-the potential interplay between a baby's nutrition, its gut microbiome, and the epigenome. *Am J Physiol Regul Integr Comp Physiol.* 15 juin 2013;304(12):R1065-1069.
216. van de Wouw M, Schellekens H, Dinan TG, Cryan JF. Microbiota-Gut-Brain Axis: Modulator of Host Metabolism and Appetite. *J Nutr.* 2017;147(5):727-45.
217. Raevuori A, Haukka J, Vaarala O, Suvisaari JM, Gissler M, Grainger M, et al. The increased risk for autoimmune diseases in patients with eating disorders. *PLoS ONE.* 2014;9(8):e104845.
218. Wotton CJ, James A, Goldacre MJ. Coexistence of eating disorders and autoimmune diseases: Record linkage cohort study, UK. *Int J Eat Disord.* juill 2016;49(7):663-72.

219. Hedman A, Breithaupt L, Hübel C, Thornton LM, Tillander A, Norring C, et al. Bidirectional relationship between eating disorders and autoimmune diseases. *J Child Psychol Psychiatry*. 3 sept 2018;
220. Zerwas S, Larsen JT, Petersen L, Thornton LM, Quaranta M, Koch SV, et al. Eating Disorders, Autoimmune, and Autoinflammatory Disease. *Pediatrics*. déc 2017;140(6).
221. Mostowy J, Montén C, Gudjonsdottir AH, Arnell H, Browaldh L, Nilsson S, et al. Shared Genetic Factors Involved in Celiac Disease, Type 2 Diabetes and Anorexia Nervosa Suggest Common Molecular Pathways for Chronic Diseases. *PLoS ONE*. 2016;11(8):e0159593.
222. Fetissov SO, Harro J, Jaanisk M, Järv A, Podar I, Allik J, et al. Autoantibodies against neuropeptides are associated with psychological traits in eating disorders. *Proc Natl Acad Sci USA*. 11 oct 2005;102(41):14865-70.
223. Fetissov SO, Hamze Sinno M, Coquerel Q, Do Rego JC, Coëffier M, Gilbert D, et al. Emerging role of autoantibodies against appetite-regulating neuropeptides in eating disorders. *Nutrition*. sept 2008;24(9):854-9.
224. Hay PJ, Sachdev P. Brain dysfunction in anorexia nervosa: cause or consequence of under-nutrition? *Curr Opin Psychiatry*. mai 2011;24(3):251-6.
225. Chowdhury TG, Chen Y-W, Aoki C. Using the Activity-based Anorexia Rodent Model to Study the Neurobiological Basis of Anorexia Nervosa. *J Vis Exp*. 22 oct 2015;(105):e52927.
226. Frank GK. Recent advances in neuroimaging to model eating disorder neurobiology. *Curr Psychiatry Rep*. avr 2015;17(4):559.
227. Frank GK, Bailer UF, Henry S, Wagner A, Kaye WH. Neuroimaging studies in eating disorders. *CNS Spectr*. juill 2004;9(7):539-48.
228. King JA, Frank GK, Thompson PM, Ehrlich S. Structural Neuroimaging of Anorexia Nervosa: Future Directions in the Quest for Mechanisms Underlying Dynamic Alterations. *Biol Psychiatry*. 1 févr 2018;83(3):224-34.
229. Gutierrez E. A rat in the labyrinth of anorexia nervosa: contributions of the activity-based anorexia rodent model to the understanding of anorexia nervosa. *Int J Eat Disord*. mai 2013;46(4):289-301.
230. Van den Eynde F, Suda M, Broadbent H, Guillaume S, Van den Eynde M, Steiger H, et al. Structural magnetic resonance imaging in eating disorders: a systematic review of voxel-based morphometry studies. *Eur Eat Disord Rev*. mars 2012;20(2):94-105.
231. Bernardoni F, King JA, Geisler D, Stein E, Jaite C, Nätsch D, et al. Weight restoration therapy rapidly reverses cortical thinning in anorexia nervosa: A longitudinal study. *Neuroimage*. 15 avr 2016;130:214-22.
232. Wallace GL, Richard E, Peng CS, Knodt AR, Hariri AR. Subclinical eating disorder traits are correlated with cortical thickness in regions associated with food reward and perception. *Brain Imaging Behav*. 8 janv 2019;

233. Barona M, Brown M, Clark C, Frangou S, White T, Micali N. White matter alterations in anorexia nervosa: Evidence from a voxel-based meta-analysis. *Neurosci Biobehav Rev.* 2019;100:285-95.
234. Gaudio S, Carducci F, Piervincenzi C, Olivo G, Schiöth HB. Altered thalamo–cortical and occipital–parietal– temporal–frontal white matter connections in patients with anorexia and bulimia nervosa: a systematic review of diffusion tensor imaging studies. *J Psychiatry Neurosci.* 17 avr 2019;44(3):1-16.
235. Vogel K, Timmers I, Kumar V, Nickl-Jockschat T, Bastiani M, Roebroek A, et al. White matter microstructural changes in adolescent anorexia nervosa including an exploratory longitudinal study. *Neuroimage Clin.* 2016;11:614-21.
236. Martin Monzon B, Hay P, Foroughi N, Touyz S. White matter alterations in anorexia nervosa: A systematic review of diffusion tensor imaging studies. *World J Psychiatry.* 22 mars 2016;6(1):177-86.
237. Favaro A, Tenconi E, Degortes D, Manara R, Santonastaso P. Gyrification brain abnormalities as predictors of outcome in anorexia nervosa. *Hum Brain Mapp.* déc 2015;36(12):5113-22.
238. Schultz CC, Wagner G, de la Cruz F, Berger S, Reichenbach JR, Sauer H, et al. Evidence for alterations of cortical folding in anorexia nervosa. *Eur Arch Psychiatry Clin Neurosci.* févr 2017;267(1):41-9.
239. Bernardoni F, King JA, Geisler D, Birkenstock J, Tam FI, Weidner K, et al. Nutritional Status Affects Cortical Folding: Lessons Learned From Anorexia Nervosa. *Biol Psychiatry.* 1 nov 2018;84(9):692-701.
240. Kaye WH, Fudge JL, Paulus M. New insights into symptoms and neurocircuit function of anorexia nervosa. *Nat Rev Neurosci.* août 2009;10(8):573-84.
241. Gaudio S, Wiemerslage L, Brooks SJ, Schiöth HB. A systematic review of resting-state functional-MRI studies in anorexia nervosa: Evidence for functional connectivity impairment in cognitive control and visuospatial and body-signal integration. *Neurosci Biobehav Rev.* déc 2016;71:578-89.
242. Li W, Lai TM, Bohon C, Loo SK, McCurdy D, Strober M, et al. Anorexia nervosa and body dysmorphic disorder are associated with abnormalities in processing visual information. *Psychol Med.* juill 2015;45(10):2111-22.
243. Kaye WH, Wierenga CE, Bailer UF, Simmons AN, Bischoff-Grethe A. Nothing Tastes as Good as Skinny Feels: The Neurobiology of Anorexia Nervosa. *Trends Neurosci* [Internet]. févr 2013 [cité 1 juin 2019];36(2). Disponible sur: <https://www.ncbi.nlm.nih.gov/pmc/articles/PMC3880159/>
244. Kullmann S, Giel KE, Teufel M, Thiel A, Zipfel S, Preissl H. Aberrant network integrity of the inferior frontal cortex in women with anorexia nervosa. *Neuroimage Clin.* 2014;4:615-22.

245. Boehm I, Geisler D, King JA, Ritschel F, Seidel M, Deza Araujo Y, et al. Increased resting state functional connectivity in the fronto-parietal and default mode network in anorexia nervosa. *Front Behav Neurosci.* 2014;8:346.
246. Ehrlich S, Lord AR, Geisler D, Borchardt V, Boehm I, Seidel M, et al. Reduced functional connectivity in the thalamo-insular subnetwork in patients with acute anorexia nervosa. *Hum Brain Mapp.* mai 2015;36(5):1772-81.
247. Geisler D, Borchardt V, Lord AR, Boehm I, Ritschel F, Zwipp J, et al. Abnormal functional global and local brain connectivity in female patients with anorexia nervosa. *J Psychiatry Neurosci.* janv 2016;41(1):6-15.
248. Canna A, Prinster A, Monteleone AM, Cantone E, Monteleone P, Volpe U, et al. Interhemispheric functional connectivity in anorexia and bulimia nervosa. *Eur J Neurosci.* 2017;45(9):1129-40.
249. Nunn K, Frampton I, Fuglset TS, Törzsök-Sonnevend M, Lask B. Anorexia nervosa and the insula. *Med Hypotheses.* mars 2011;76(3):353-7.
250. Nunn K, Frampton I, Gordon I, Lask B. The fault is not in her parents but in her insula - a neurobiological hypothesis of anorexia nervosa. *Eur Eat Disord Rev.* sept 2008;16(5):355-60.
251. Frank GKW, Shott ME, Riederer J, Pryor TL. Altered structural and effective connectivity in anorexia and bulimia nervosa in circuits that regulate energy and reward homeostasis. *Transl Psychiatry.* 01 2016;6(11):e932.
252. Phillipou A, Abel LA, Castle DJ, Hughes ME, Nibbs RG, Gurvich C, et al. Resting state functional connectivity in anorexia nervosa. *Psychiatry Res Neuroimaging.* 30 mai 2016;251:45-52.
253. Favaro A, Santonastaso P, Manara R, Bosello R, Bommarito G, Tenconi E, et al. Disruption of visuospatial and somatosensory functional connectivity in anorexia nervosa. *Biol Psychiatry.* 15 nov 2012;72(10):864-70.
254. Cha J, Ide JS, Bowman FD, Simpson HB, Posner J, Steinglass JE. Abnormal reward circuitry in anorexia nervosa: A longitudinal, multimodal MRI study. *Hum Brain Mapp.* 2016;37(11):3835-46.
255. Boehm I, King JA, Bernardoni F, Geisler D, Seidel M, Ritschel F, et al. Subliminal and supraliminal processing of reward-related stimuli in anorexia nervosa. *Psychol Med.* 2018;48(5):790-800.
256. Case LK, Wilson RC, Ramachandran VS. Diminished size-weight illusion in anorexia nervosa: evidence for visuo-proprioceptive integration deficit. *Exp Brain Res.* mars 2012;217(1):79-87.
257. Bischoff-Grethe A, Wierenga CE, Berner LA, Simmons AN, Bailer U, Paulus MP, et al. Neural hypersensitivity to pleasant touch in women remitted from anorexia nervosa. *Transl Psychiatry.* 16 2018;8(1):161.

258. Davidovic M, Karjalainen L, Starck G, Wentz E, Björnsdotter M, Olausson H. Abnormal brain processing of gentle touch in anorexia nervosa. *Psychiatry Res Neuroimaging*. 30 2018;281:53-60.
259. DeGuzman M, Shott ME, Yang TT, Riederer J, Frank GW. Association of Elevated Reward Prediction Error Response With Weight Gain in Adolescent Anorexia Nervosa. *Am J Psychiatry*. 01 2017;174(6):557-65.
260. Kontis D, Theochari E. Dopamine in anorexia nervosa: a systematic review. *Behav Pharmacol*. sept 2012;23(5-6):496-515.
261. Haleem DJ. Serotonin neurotransmission in anorexia nervosa. *Behav Pharmacol*. sept 2012;23(5-6):478-95.
262. O'Hara CB, Keyes A, Renwick B, Leyton M, Campbell IC, Schmidt U. The Effects of Acute Dopamine Precursor Depletion on the Reinforcing Value of Exercise in Anorexia Nervosa. *PLoS ONE*. 2016;11(1):e0145894.
263. Riva G. Neurobiology of Anorexia Nervosa: Serotonin Dysfunctions Link Self-Starvation with Body Image Disturbances through an Impaired Body Memory. *Front Hum Neurosci*. 2016;10:600.
264. Nakazato M, Hashimoto K, Shimizu E, Niitsu T, Iyo M. Possible involvement of brain-derived neurotrophic factor in eating disorders. *IUBMB Life*. mai 2012;64(5):355-61.
265. Phillips KE, Jimerson DC, Pillai A, Wolfe BE. Plasma BDNF levels following weight recovery in anorexia nervosa. *Physiol Behav*. 15 2016;165:300-3.
266. Zwipp J, Hass J, Schober I, Geisler D, Ritschel F, Seidel M, et al. Serum brain-derived neurotrophic factor and cognitive functioning in underweight, weight-recovered and partially weight-recovered females with anorexia nervosa. *Prog Neuropsychopharmacol Biol Psychiatry*. 3 oct 2014;54:163-9.
267. Brandys MK, Kas MJH, van Elburg AA, Campbell IC, Adan RAH. A meta-analysis of circulating BDNF concentrations in anorexia nervosa. *World J Biol Psychiatry*. sept 2011;12(6):444-54.
268. Schalla MA, Stengel A. The Role of Ghrelin in Anorexia Nervosa. *Int J Mol Sci* [Internet]. 20 juill 2018 [cité 2 juin 2019];19(7). Disponible sur: <https://www.ncbi.nlm.nih.gov/pmc/articles/PMC6073411/>
269. Méquinion M, Langlet F, Zgheib S, Dickson S, Dehouck B, Chauveau C, et al. Ghrelin: central and peripheral implications in anorexia nervosa. *Front Endocrinol (Lausanne)*. 2013;4:15.
270. Ogiso K, Asakawa A, Amitani H, Inui A. Ghrelin and anorexia nervosa: a psychosomatic perspective. *Nutrition*. oct 2011;27(10):988-93.
271. Föcker M, Timmesfeld N, Scherag S, Bühren K, Langkamp M, Dempfle A, et al. Screening for anorexia nervosa via measurement of serum leptin levels. *J Neural Transm (Vienna)*. avr 2011;118(4):571-8.

272. Södersten P, Bergh C, Zandian M. Psychoneuroendocrinology of anorexia nervosa. *Psychoneuroendocrinology*. nov 2006;31(10):1149-53.
273. Cuesto G, Everaerts C, León LG, Acebes A. Molecular bases of anorexia nervosa, bulimia nervosa and binge eating disorder: shedding light on the darkness. *J Neurogenet*. 2017;31(4):266-87.
274. Müller TD, Föcker M, Holtkamp K, Herpertz-Dahlmann B, Hebebrand J. Leptin-mediated neuroendocrine alterations in anorexia nervosa: somatic and behavioral implications. *Child Adolesc Psychiatr Clin N Am*. janv 2009;18(1):117-29.
275. Zhang L, Yagi M, Herzog H. The role of NPY and ghrelin in anorexia nervosa. *Curr Pharm Des*. 2012;18(31):4766-78.
276. Moriya J, Takimoto Y, Yoshiuchi K, Shimosawa T, Akabayashi A. Plasma agouti-related protein levels in women with anorexia nervosa. *Psychoneuroendocrinology*. oct 2006;31(9):1057-61.
277. Merle JV, Haas V, Burghardt R, Döhler N, Schneider N, Lehmkuhl U, et al. Agouti-related protein in patients with acute and weight-restored anorexia nervosa. *Psychol Med*. oct 2011;41(10):2183-92.
278. Gianotti L, Lanfranco F, Ramunni J, Destefanis S, Ghigo E, Arvat E. GH/IGF-I axis in anorexia nervosa. *Eat Weight Disord*. juin 2002;7(2):94-105.
279. Capasso A, Milano W, Cauli O. Changes in the Peripheral Endocannabinoid System as a Risk Factor for the Development of Eating Disorders. *Endocr Metab Immune Disord Drug Targets*. 2018;18(4):325-32.
280. Baranowska B, Baranowska-Bik A, Bik W, Martynska L. The role of leptin and orexins in the dysfunction of hypothalamo-pituitary-gonadal regulation and in the mechanism of hyperactivity in patients with anorexia nervosa. *Neuro Endocrinol Lett*. févr 2008;29(1):37-40.
281. Hardaway JA, Crowley NA, Bulik CM, Kash TL. Integrated circuits and molecular components for stress and feeding: implications for eating disorders. *Genes Brain Behav*. janv 2015;14(1):85-97.
282. Lo Sauro C, Ravaldi C, Cabras PL, Faravelli C, Ricca V. Stress, hypothalamic-pituitary-adrenal axis and eating disorders. *Neuropsychobiology*. 2008;57(3):95-115.
283. Zonneville-Bender MJS, van Goozen SHM, Cohen-Kettenis PT, Jansen LMC, van Elburg A, Engeland H van. Adolescent anorexia nervosa patients have a discrepancy between neurophysiological responses and self-reported emotional arousal to psychosocial stress. *Psychiatry Res*. 15 mai 2005;135(1):45-52.
284. Castellano JM, Roa J, Luque RM, Dieguez C, Aguilar E, Pinilla L, et al. KiSS-1/kisspeptins and the metabolic control of reproduction: physiologic roles and putative physiopathological implications. *Peptides*. janv 2009;30(1):139-45.
285. Pałasz A, Janas-Kozik M, Borrow A, Arias-Carrión O, Worthington JJ. The potential role of the novel hypothalamic neuropeptides nesfatin-1, phoenixin, spexin and

- kisspeptin in the pathogenesis of anxiety and anorexia nervosa. *Neurochem Int.* 2018;113:120-36.
286. Steinhausen H-C, Jakobsen H, Helenius D, Munk-Jørgensen P, Strober M. A nation-wide study of the family aggregation and risk factors in anorexia nervosa over three generations. *Int J Eat Disord.* janv 2015;48(1):1-8.
287. Rost S, Kappel V, Salbach H, Schneider N, Pfeiffer E, Lehmkuhl U, et al. Psychiatric Disorders and Personality Styles in Mothers of Female Adolescent Patients with Eating Disorders. *Z Kinder Jugendpsychiatr Psychother.* sept 2017;45(5):361-9.
288. Nicholls DE, Viner RM. Childhood risk factors for lifetime anorexia nervosa by age 30 years in a national birth cohort. *J Am Acad Child Adolesc Psychiatry.* août 2009;48(8):791-9.
289. Bould H, Koupil I, Dalman C, DeStavola B, Lewis G, Magnusson C. Parental mental illness and eating disorders in offspring. *Int J Eat Disord.* mai 2015;48(4):383-91.
290. Strober M, Freeman R, Lampert C, Diamond J. The association of anxiety disorders and obsessive compulsive personality disorder with anorexia nervosa: evidence from a family study with discussion of nosological and neurodevelopmental implications. *Int J Eat Disord.* nov 2007;40 Suppl:S46-51.
291. Keel PK, Klump KL, Miller KB, McGue M, Iacono WG. Shared transmission of eating disorders and anxiety disorders. *Int J Eat Disord.* sept 2005;38(2):99-105.
292. Cederlöf M, Thornton LM, Baker J, Lichtenstein P, Larsson H, Rück C, et al. Etiological overlap between obsessive-compulsive disorder and anorexia nervosa: a longitudinal cohort, multigenerational family and twin study. *World Psychiatry.* oct 2015;14(3):333-8.
293. Silberg JL, Bulik CM. The developmental association between eating disorders symptoms and symptoms of depression and anxiety in juvenile twin girls. *J Child Psychol Psychiatry.* déc 2005;46(12):1317-26.
294. Pike KM, Hilbert A, Wilfley DE, Fairburn CG, Dohm F-A, Walsh BT, et al. Toward an understanding of risk factors for anorexia nervosa: a case-control study. *Psychol Med.* oct 2008;38(10):1443-53.
295. Haynos AF, Watts AW, Loth KA, Pearson CM, Neumark-Stzainer D. Factors Predicting an Escalation of Restrictive Eating During Adolescence. *J Adolesc Health.* 2016;59(4):391-6.
296. Lydecker JA, Grilo CM. Fathers and mothers with eating-disorder psychopathology: Associations with child eating-disorder behaviors. *J Psychosom Res.* 2016;86:63-9.
297. Easter A, Naumann U, Northstone K, Schmidt U, Treasure J, Micali N. A longitudinal investigation of nutrition and dietary patterns in children of mothers with eating disorders. *J Pediatr.* juill 2013;163(1):173-178.e1.

298. de Barse LM, Tharner A, Micali N, Jaddoe VVW, Hofman A, Verhulst FC, et al. Does maternal history of eating disorders predict mothers' feeding practices and preschoolers' emotional eating? *Appetite*. févr 2015;85:1-7.
299. Micali N, Stahl D, Treasure J, Simonoff E. Childhood psychopathology in children of women with eating disorders: understanding risk mechanisms. *J Child Psychol Psychiatry*. 2014;55(2):124-34.
300. Rivera HM, Christiansen KJ, Sullivan EL. The role of maternal obesity in the risk of neuropsychiatric disorders. *Front Neurosci*. 2015;9:194.
301. Razaz N, Cnattingius S. Association between maternal body mass index in early pregnancy and anorexia nervosa in daughters. *Int J Eat Disord*. 2018;51(8):906-13.
302. Racine SE, Culbert KM, Burt SA, Klump KL. Advanced paternal age at birth: phenotypic and etiologic associations with eating pathology in offspring. *Psychol Med*. avr 2014;44(5):1029-41.
303. Javaras KN, Rickert ME, Thornton LM, Peat CM, Baker JH, Birgegård A, et al. Paternal age at childbirth and eating disorders in offspring. *Psychol Med*. févr 2017;47(3):576-84.
304. Lofrano-Prado MC, Prado WL do, Barros MVG de, Tenório TR dos S, Souza SL de. Obstetric complications and mother's age at delivery are predictors of eating disorder symptoms among Health Science college students. *Einstein (Sao Paulo)*. déc 2015;13(4):525-9.
305. Shoebridge P, Gowers SG. Parental high concern and adolescent-onset anorexia nervosa. A case-control study to investigate direction of causality. *Br J Psychiatry*. févr 2000;176:132-7.
306. Rodríguez Martín A, Novalbos Ruiz JP, Martínez Nieto JM, Escobar Jiménez L, Castro De Haro AL. Epidemiological study of the influence of family and socioeconomic status in disorders of eating behaviour. *Eur J Clin Nutr*. juin 2004;58(6):846-52.
307. Monteleone AM, Ruzzi V, Patriciello G, Pellegrino F, Cascino G, Castellini G, et al. Parental bonding, childhood maltreatment and eating disorder psychopathology: an investigation of their interactions. *Eat Weight Disord*. 7 févr 2019;
308. Herraiz-Serrano C, Rodríguez-Cano T, Beato-Fernández L, Latorre-Postigo JM, Rojo-Moreno L, Vaz-Leal FJ. Parental rearing and eating psychopathology. *Actas Esp Psiquiatr*. juin 2015;43(3):91-8.
309. Jones CJ, Leung N, Harris G. Father-daughter relationship and eating psychopathology: the mediating role of core beliefs. *Br J Clin Psychol*. sept 2006;45(Pt 3):319-30.
310. Machado BC, Gonçalves SF, Martins C, Brandão I, Roma-Torres A, Hoek HW, et al. Anorexia nervosa versus bulimia nervosa: differences based on retrospective correlates in a case-control study. *Eat Weight Disord*. juin 2016;21(2):185-97.
311. Wallis A, Miskovic-Wheatley J, Madden S, Rhodes P, Crosby RD, Cao L, et al. Family Functioning and Relationship Quality for Adolescents in Family-based Treatment with

- Severe Anorexia Nervosa Compared with Non-clinical Adolescents. *Eur Eat Disord Rev.* 2018;26(1):29-37.
312. Kyriacou O, Treasure J, Schmidt U. Expressed emotion in eating disorders assessed via self-report: an examination of factors associated with expressed emotion in carers of people with anorexia nervosa in comparison to control families. *Int J Eat Disord.* janv 2008;41(1):37-46.
313. Belbasis L, Köhler CA, Stefanis N, Stubbs B, van Os J, Vieta E, et al. Risk factors and peripheral biomarkers for schizophrenia spectrum disorders: an umbrella review of meta-analyses. *Acta Psychiatr Scand.* févr 2018;137(2):88-97.
314. Favaro A, Ferrara S, Santonastaso P. The spectrum of eating disorders in young women: a prevalence study in a general population sample. *Psychosom Med.* août 2003;65(4):701-8.
315. Favaro A, Tenconi E, Santonastaso P. Perinatal factors and the risk of developing anorexia nervosa and bulimia nervosa. *Arch Gen Psychiatry.* janv 2006;63(1):82-8.
316. Favaro A, Tenconi E, Santonastaso P. The interaction between perinatal factors and childhood abuse in the risk of developing anorexia nervosa. *Psychol Med.* avr 2010;40(4):657-65.
317. Favaro A, Tenconi E, Bosello R, Degortes D, Santonastaso P. Perinatal complications in unaffected sisters of anorexia nervosa patients: testing a covariation model between genetic and environmental factors. *Eur Arch Psychiatry Clin Neurosci.* sept 2011;261(6):391-6.
318. Favaro A, Tenconi E, Ceschin L, Zanetti T, Bosello R, Santonastaso P. In utero exposure to virus infections and the risk of developing anorexia nervosa. *Psychol Med.* oct 2011;41(10):2193-9.
319. Favaro A, Tenconi E, Degortes D, Manara R, Santonastaso P. Effects of obstetric complications on volume and functional connectivity of striatum in anorexia nervosa patients. *Int J Eat Disord.* nov 2014;47(7):686-95.
320. Goodman A, Heshmati A, Malki N, Koupil I. Associations between birth characteristics and eating disorders across the life course: findings from 2 million males and females born in Sweden, 1975-1998. *Am J Epidemiol.* 1 avr 2014;179(7):852-63.
321. Watson HJ, Diemer EW, Zerwas S, Gustavson K, Knudsen GP, Torgersen L, et al. Prenatal and perinatal risk factors for eating disorders in women: A population cohort study. *Int J Eat Disord.* 20 mars 2019;
322. Krug I, Taborrelli E, Sallis H, Treasure J, Micali N. A systematic review of obstetric complications as risk factors for eating disorder and a meta-analysis of delivery method and prematurity. *Physiol Behav.* 17 janv 2013;109:51-62.
323. Raevuori A, Linna MS, Keski-Rahkonen A. Prenatal and perinatal factors in eating disorders: a descriptive review. *Int J Eat Disord.* nov 2014;47(7):676-85.
324. Holmes J. *John Bowlby and attachment theory.* Routledge; 2014.

325. Pettersson C. Apports de la théorie de l'attachement dans le soin de l'anorexie mentale chez l'adulte [Internet] [Doctorat de médecine]. Lille; 2016 [cité 3 juin 2019]. Disponible sur: <http://pepite.univ-lille2.fr/notice/view/UDSL2-workflow-6137>
326. Zachrisson HD, Kulbotten GR. Attachment in anorexia nervosa: an exploration of associations with eating disorder psychopathology and psychiatric symptoms. *Eat Weight Disord.* déc 2006;11(4):163-70.
327. Ainsworth MDS, Blehar MC, Waters E, Wall SN. Patterns of attachment: A psychological study of the strange situation. Psychology Press; 2015.
328. Jewell T, Collyer H, Gardner T, Tchaturia K, Simic M, Fonagy P, et al. Attachment and mentalization and their association with child and adolescent eating pathology: A systematic review. *Int J Eat Disord.* avr 2016;49(4):354-73.
329. Zachrisson HD, Skårderud F. Feelings of insecurity: review of attachment and eating disorders. *Eur Eat Disord Rev.* mars 2010;18(2):97-106.
330. Tasca GA, Kowal J, Balfour L, Ritchie K, Virley B, Bissada H. An attachment insecurity model of negative affect among women seeking treatment for an eating disorder. *Eat Behav.* août 2006;7(3):252-7.
331. Pace CS, Guiducci V, Cavanna D. Attachment in eating-disordered outpatients with and without borderline personality disorder. *J Health Psychol.* 2017;22(14):1808-18.
332. Szalai TD, Czeglédi E. ATTACHMENT AS A PREDICTOR OF RISK FOR EATING DISORDERS ON A REPRESENTATIVE HUNGARIAN ADULT SAMPLE. *Ideggyogy Sz.* 30 nov 2015;68(11-12):409-16.
333. Gander M, Sevecke K, Buchheim A. Disorder-specific attachment characteristics and experiences of childhood abuse and neglect in adolescents with anorexia nervosa and a major depressive episode. *Clin Psychol Psychother.* nov 2018;25(6):894-906.
334. Kuipers GS, van Loenhout Z, van der Ark LA, Bekker MHJ. Attachment insecurity, mentalization and their relation to symptoms in eating disorder patients. *Attach Hum Dev.* 2016;18(3):250-72.
335. Tereno S, Soares I, Martins C, Celani M, Sampaio D. Attachment styles, memories of parental rearing and therapeutic bond: a study with eating disordered patients, their parents and therapists. *Eur Eat Disord Rev.* janv 2008;16(1):49-58.
336. Barone L, Guiducci V. Mental representations of attachment in eating disorders: a pilot study using the Adult Attachment Interview. *Attach Hum Dev.* juill 2009;11(4):405-17.
337. Tasca GA. Attachment and eating disorders: a research update. *Curr Opin Psychol.* févr 2019;25:59-64.
338. Milan S, Acker JC. Early attachment quality moderates eating disorder risk among adolescent girls. *Psychol Health.* 2014;29(8):896-914.
339. Klump KL. Puberty as a critical risk period for eating disorders: a review of human and animal studies. *Horm Behav.* juill 2013;64(2):399-410.

340. Attia E, Becker AE, Bryant-Waugh R, Hoek HW, Kreipe RE, Marcus MD, et al. Feeding and Eating Disorders in DSM-5. *AJP*. 1 nov 2013;170(11):1237-9.
341. Micali N, Holliday J, Karwautz A, Haidvogel M, Wagner G, Fernandez-Aranda F, et al. Childhood eating and weight in eating disorders: a multi-centre European study of affected women and their unaffected sisters. *Psychother Psychosom*. 2007;76(4):234-41.
342. Dellava JE, Trace SE, Strober M, Thornton LM, Klump KL, Brandt H, et al. Retrospective Maternal Report of Early Eating Behaviors in Anorexia Nervosa. *Eur Eat Disord Rev*. mars 2012;20(2):111-5.
343. Nicholls DE, Viner RM. Childhood risk factors for lifetime anorexia nervosa by age 30 years in a national birth cohort. *J Am Acad Child Adolesc Psychiatry*. août 2009;48(8):791-9.
344. Stice E, Gau JM, Rohde P, Shaw H. Risk factors that predict future onset of each DSM-5 eating disorder: Predictive specificity in high-risk adolescent females. *J Abnorm Psychol*. janv 2017;126(1):38-51.
345. Vo M, Lau J, Rubinstein M. Eating Disorders in Adolescent and Young Adult Males: Presenting Characteristics. *J Adolesc Health*. 2016;59(4):397-400.
346. Keel PK, Forney KJ, Brown TA, Heatherton TF. Influence of college peers on disordered eating in women and men at 10-year follow-up. *J Abnorm Psychol*. févr 2013;122(1):105-10.
347. Larsen PS, Strandberg-Larsen K, Micali N, Andersen A-MN. Parental and Child Characteristics Related to Early-Onset Disordered Eating: A Systematic Review. *Harv Rev Psychiatry*. déc 2015;23(6):395-412.
348. Lie SØ, Rø Ø, Bang L. Is bullying and teasing associated with eating disorders? A systematic review and meta-analysis. *Int J Eat Disord*. mai 2019;52(5):497-514.
349. Wade TD, Gillespie N, Martin NG. A comparison of early family life events amongst monozygotic twin women with lifetime anorexia nervosa, bulimia nervosa, or major depression. *Int J Eat Disord*. déc 2007;40(8):679-86.
350. Machado BC, Gonçalves SF, Martins C, Hoek HW, Machado PP. Risk factors and antecedent life events in the development of anorexia nervosa: a Portuguese case-control study. *Eur Eat Disord Rev*. juill 2014;22(4):243-51.
351. Conviser JH, Fisher SD, McColley SA. Are children with chronic illnesses requiring dietary therapy at risk for disordered eating or eating disorders? A systematic review. *Int J Eat Disord*. mars 2018;51(3):187-213.
352. Caccavale LJ, Nansel TR, Quick V, Lipsky LM, Laffel LMB, Mehta SN. Associations of disordered eating behavior with the family diabetes environment in adolescents with Type 1 diabetes. *J Dev Behav Pediatr*. janv 2015;36(1):8-13.
353. Conviser JH, Fisher SD, McColley SA. Are children with chronic illnesses requiring dietary therapy at risk for disordered eating or eating disorders? A systematic review. *Int J Eat Disord*. mars 2018;51(3):187-213.

354. Breithaupt L, Köhler-Forsberg O, Larsen JT, Benros ME, Thornton LM, Bulik CM, et al. Association of Exposure to Infections in Childhood With Risk of Eating Disorders in Adolescent Girls. *JAMA Psychiatry*. 24 avr 2019;
355. Gillberg C, Råstam M. Do some cases of anorexia nervosa reflect underlying autistic-like conditions? *Behav Neurol*. 1992;5(1):27-32.
356. Treasure J. Coherence and other autistic spectrum traits and eating disorders: building from mechanism to treatment. The Birgit Olsson lecture. *Nord J Psychiatry*. févr 2013;67(1):38-42.
357. Martinez G, Cook-Darzens S, Chaste P, Mouren M-C, Doyen C. [Anorexia nervosa in the light of neurocognitive functioning: New theoretical and therapeutic perspectives]. *Encephale*. avr 2014;40(2):160-7.
358. Zucker NL, Losh M, Bulik CM, LaBar KS, Piven J, Pelfrey KA. Anorexia nervosa and autism spectrum disorders: guided investigation of social cognitive endophenotypes. *Psychol Bull*. nov 2007;133(6):976-1006.
359. Westwood H, Tchanturia K. Autism Spectrum Disorder in Anorexia Nervosa: An Updated Literature Review. *Curr Psychiatry Rep*. juill 2017;19(7):41.
360. Huke V, Turk J, Saeidi S, Kent A, Morgan JF. Autism spectrum disorders in eating disorder populations: a systematic review. *Eur Eat Disord Rev*. sept 2013;21(5):345-51.
361. Rhind C, Bonfioli E, Hibbs R, Goddard E, Macdonald P, Gowers S, et al. An examination of autism spectrum traits in adolescents with anorexia nervosa and their parents. *Mol Autism*. 2014;5(1):56.
362. Courty A, Maria AS, Lalanne C, Ringuenet D, Vindreau C, Chevallier C, et al. Levels of autistic traits in anorexia nervosa: a comparative psychometric study. *BMC Psychiatry*. 10 sept 2013;13:222.
363. Westwood H, Mandy W, Tchanturia K. Clinical evaluation of autistic symptoms in women with anorexia nervosa. *Mol Autism*. 2017;8:12.
364. Koch SV, Larsen JT, Mouridsen SE, Bentz M, Petersen L, Bulik C, et al. Autism spectrum disorder in individuals with anorexia nervosa and in their first- and second-degree relatives: Danish nationwide register-based cohort-study. *Br J Psychiatry*. mai 2015;206(5):401-7.
365. Biederman J, Ball SW, Monuteaux MC, Surman CB, Johnson JL, Zeitlin S. Are girls with ADHD at risk for eating disorders? Results from a controlled, five-year prospective study. *J Dev Behav Pediatr*. août 2007;28(4):302-7.
366. Reinblatt SP, Leoutsakos J-MS, Mahone EM, Forrester S, Wilcox HC, Riddle MA. Association between binge eating and attention-deficit/hyperactivity disorder in two pediatric community mental health clinics. *Int J Eat Disord*. juill 2015;48(5):505-11.
367. Sala L, Martinotti G, Carenti ML, Romo L, Oumaya M, Pham-Scottet A, et al. Attention-deficit/hyperactivity disorder symptoms and psychological comorbidity in eating disorder patients. *Eat Weight Disord*. août 2018;23(4):513-9.

368. Brewerton TD, Duncan AE. Associations between Attention Deficit Hyperactivity Disorder and Eating Disorders by Gender: Results from the National Comorbidity Survey Replication. *Eur Eat Disord Rev.* 2016;24(6):536-40.
369. Svedlund NE, Norring C, Ginsberg Y, von Hausswolff-Juhlin Y. Symptoms of Attention Deficit Hyperactivity Disorder (ADHD) among adult eating disorder patients. *BMC Psychiatry.* 17 2017;17(1):19.
370. Nazar BP, Bernardes C, Peachey G, Sergeant J, Mattos P, Treasure J. The risk of eating disorders comorbid with attention-deficit/hyperactivity disorder: A systematic review and meta-analysis. *Int J Eat Disord.* déc 2016;49(12):1045-57.
371. Ziobrowski H, Brewerton TD, Duncan AE. Associations between ADHD and eating disorders in relation to comorbid psychiatric disorders in a nationally representative sample. *Psychiatry Res.* 2018;260:53-9.
372. Reinblatt SP. Are Eating Disorders Related to Attention Deficit/Hyperactivity Disorder? *Curr Treat Options Psychiatry.* déc 2015;2(4):402-12.
373. Ptacek R, Stefano GB, Weissenberger S, Akotia D, Raboch J, Papezova H, et al. Attention deficit hyperactivity disorder and disordered eating behaviors: links, risks, and challenges faced. *Neuropsychiatr Dis Treat.* 2016;12:571-9.
374. Jennings KM, Wildes JE, Coccaro EF. Intermittent explosive disorder and eating disorders: Analysis of national comorbidity and research samples. *Compr Psychiatry.* 2017;75:62-7.
375. Keys A, Brožek J, Henschel A, Mickelsen O, Taylor HL. *The biology of human starvation.*(2 vols). 1950.
376. Gauthier C, Hassler C, Mattar L, Launay J-M, Callebert J, Steiger H, et al. Symptoms of depression and anxiety in anorexia nervosa: links with plasma tryptophan and serotonin metabolism. *Psychoneuroendocrinology.* janv 2014;39:170-8.
377. Guarda AS, Schreyer CC, Boersma GJ, Tamashiro KL, Moran TH. Anorexia nervosa as a motivated behavior: Relevance of anxiety, stress, fear and learning. *Physiol Behav.* 1 déc 2015;152(Pt B):466-72.
378. Mas S, Plana MT, Castro-Fornieles J, Gassó P, Lafuente A, Moreno E, et al. Common genetic background in anorexia nervosa and obsessive compulsive disorder: preliminary results from an association study. *J Psychiatr Res.* juin 2013;47(6):747-54.
379. Buckner JD, Silgado J, Lewinsohn PM. Delineation of differential temporal relations between specific eating and anxiety disorders. *J Psychiatr Res.* sept 2010;44(12):781-7.
380. Degortes D, Zanetti T, Tenconi E, Santonastaso P, Favaro A. Childhood Obsessive-compulsive Traits in Anorexia Nervosa Patients, Their Unaffected Sisters and Healthy Controls: A Retrospective Study. *European Eating Disorders Review.* 2014;22(4):237-42.

381. Meier SM, Bulik CM, Thornton LM, Mattheisen M, Mortensen PB, Petersen L. Diagnosed Anxiety Disorders and the Risk of Subsequent Anorexia Nervosa: A Danish Population Register Study. *Eur Eat Disord Rev.* nov 2015;23(6):524-30.
382. Cederlöf M, Thornton LM, Baker J, Lichtenstein P, Larsson H, Rück C, et al. Etiological overlap between obsessive-compulsive disorder and anorexia nervosa: a longitudinal cohort, multigenerational family and twin study. *World Psychiatry.* oct 2015;14(3):333-8.
383. Fornaro M, Perugi G, Gabrielli F, Prestia D, Mattei C, Vinciguerra V, et al. Lifetime comorbidity with different subtypes of eating disorders in 148 females with bipolar disorders. *J Affect Disord.* févr 2010;121(1-2):147-51.
384. McGrath JJ, Saha S, Al-Hamzawi A, Andrade L, Benjet C, Bromet EJ, et al. The Bidirectional Associations Between Psychotic Experiences and DSM-IV Mental Disorders. *Am J Psychiatry.* 1 oct 2016;173(10):997-1006.
385. Marucci S, Ragione LD, De Iaco G, Mococchi T, Vicini M, Guastamacchia E, et al. Anorexia Nervosa and Comorbid Psychopathology. *Endocr Metab Immune Disord Drug Targets.* 2018;18(4):316-24.
386. Wonderlich SA, Lilienfeld LR, Riso LP, Engel S, Mitchell JE. Personality and anorexia nervosa. *Int J Eat Disord.* 2005;37 Suppl:S68-71; discussion S87-89.
387. Reas DL, Rø Ø, Karterud S, Hummelen B, Pedersen G. Eating disorders in a large clinical sample of men and women with personality disorders. *Int J Eat Disord.* déc 2013;46(8):801-9.
388. von Lojewski A, Fisher A, Abraham S. Have personality disorders been overdiagnosed among eating disorder patients? *Psychopathology.* 2013;46(6):421-6.
389. Perkins PS, Klump KL, Iacono WG, McGue M. Personality traits in women with anorexia nervosa: evidence for a treatment-seeking bias? *Int J Eat Disord.* janv 2005;37(1):32-7.
390. Vrabel KR, Rø O, Martinsen EW, Hoffart A, Rosenvinge JH. Five-year prospective study of personality disorders in adults with longstanding eating disorders. *Int J Eat Disord.* janv 2010;43(1):22-8.
391. Hepp U, Spindler A, Schnyder U, Kraemer B, Milos G. Post-traumatic stress disorder in women with eating disorders. *Eat Weight Disord.* mars 2007;12(1):e24-27.
392. Vierling V, Etori S, Valenti L, Lesage M, Pigeyre M, Dodin V, et al. [Prevalence and impact of post-traumatic stress disorder in a disordered eating population sample]. *Presse Med.* nov 2015;44(11):e341-352.
393. Reyes-Rodríguez ML, Von Holle A, Ulman TF, Thornton LM, Klump KL, Brandt H, et al. Posttraumatic stress disorder in anorexia nervosa. *Psychosom Med.* août 2011;73(6):491-7.
394. Tagay S, Schlotzbohm E, Reyes-Rodríguez ML, Repic N, Senf W. Eating disorders, trauma, PTSD, and psychosocial resources. *Eat Disord.* 2014;22(1):33-49.

395. Caslini M, Bartoli F, Crocamo C, Dakanalis A, Clerici M, Carrà G. Disentangling the Association Between Child Abuse and Eating Disorders: A Systematic Review and Meta-Analysis. *Psychosom Med.* janv 2016;78(1):79-90.
396. Rayworth BB, Wise LA, Harlow BL. Childhood abuse and risk of eating disorders in women. *Epidemiology.* mai 2004;15(3):271-8.
397. Sanci L, Coffey C, Olsson C, Reid S, Carlin JB, Patton G. Childhood sexual abuse and eating disorders in females: findings from the Victorian Adolescent Health Cohort Study. *Arch Pediatr Adolesc Med.* mars 2008;162(3):261-7.
398. Preti A, Incani E, Camboni MV, Petretto DR, Masala C. Sexual abuse and eating disorder symptoms: the mediator role of bodily dissatisfaction. *Compr Psychiatry.* déc 2006;47(6):475-81.
399. Carretero-García A, Sánchez Planell L, Doval E, Rusiñol Estragués J, Raich Escursell RM, Vanderlinden J. Repeated traumatic experiences in eating disorders and their association with eating symptoms. *Eat Weight Disord.* déc 2012;17(4):e267-273.
400. Micali N, Martini MG, Thomas JJ, Eddy KT, Kothari R, Russell E, et al. Lifetime and 12-month prevalence of eating disorders amongst women in mid-life: a population-based study of diagnoses and risk factors. *BMC Med.* 17 janv 2017;15(1):12.
401. Jaite C, Schneider N, Hilbert A, Pfeiffer E, Lehmkuhl U, Salbach-Andrae H. Etiological role of childhood emotional trauma and neglect in adolescent anorexia nervosa: a cross-sectional questionnaire analysis. *Psychopathology.* 2012;45(1):61-6.
402. Racine SE, Wildes JE. Emotion dysregulation and anorexia nervosa: an exploration of the role of childhood abuse. *Int J Eat Disord.* janv 2015;48(1):55-8.
403. Trottier K, MacDonald DE. Update on Psychological Trauma, Other Severe Adverse Experiences and Eating Disorders: State of the Research and Future Research Directions. *Curr Psychiatry Rep.* août 2017;19(8):45.
404. Copeland WE, Bulik CM, Zucker N, Wolke D, Lereya ST, Costello EJ. Does childhood bullying predict eating disorder symptoms? A prospective, longitudinal analysis. *Int J Eat Disord.* déc 2015;48(8):1141-9.
405. Lie SØ, Rø Ø, Bang L. Is bullying and teasing associated with eating disorders? A systematic review and meta-analysis. *Int J Eat Disord.* mai 2019;52(5):497-514.
406. Marco JH, Tormo-Irun MP, Galán-Escalante A, Gonzalez-García C. Is Cybervictimization Associated with Body Dissatisfaction, Depression, and Eating Disorder Psychopathology? *Cyberpsychol Behav Soc Netw.* oct 2018;21(10):611-7.
407. Brandenburg BMP, Andersen AE. Unintentional onset of anorexia nervosa. *Eat Weight Disord.* juin 2007;12(2):97-100.
408. Conley A, Boardman JD. Weight overestimation as an indicator of disordered eating behaviors among young women in the United States. *Int J Eat Disord.* juill 2007;40(5):441-5.

409. Zhou ZC, McAdam DB, Donnelly DR. Endophenotypes: A conceptual link between anorexia nervosa and autism spectrum disorder. *Res Dev Disabil.* nov 2018;82:153-65.
410. Bulik CM, Sullivan PF, Tozzi F, Furberg H, Lichtenstein P, Pedersen NL. Prevalence, heritability, and prospective risk factors for anorexia nervosa. *Arch Gen Psychiatry.* mars 2006;63(3):305-12.
411. Machado BC, Gonçalves SF, Martins C, Hoek HW, Machado PP. Risk factors and antecedent life events in the development of anorexia nervosa: a Portuguese case-control study. *Eur Eat Disord Rev.* juill 2014;22(4):243-51.
412. Mazur J, Dzielska A, Małkowska-Szkutnik A. Psychological determinants of selected eating behaviours in adolescents. *Med Wieku Rozwoj.* sept 2011;15(3):240-9.
413. Lilienthal KR, Weatherly JN. Understanding the relationships between body esteem, risk for anorexia nervosa, and domain-dependent decision-making impulsivity in a college sample. *Body Image.* sept 2013;10(4):558-65.
414. Brockmeyer T, Holtforth MG, Bents H, Kämmerer A, Herzog W, Friederich H-C. The thinner the better: self-esteem and low body weight in anorexia nervosa. *Clin Psychol Psychother.* oct 2013;20(5):394-400.
415. Wilksch SM, Wade TD. An investigation of temperament endophenotype candidates for early emergence of the core cognitive component of eating disorders. *Psychol Med.* mai 2009;39(5):811-21.
416. Blythin SPM, Nicholson HL, Macintyre VG, Dickson JM, Fox JRE, Taylor PJ. Experiences of shame and guilt in anorexia and bulimia nervosa: A systematic review. *Psychol Psychother.* 4 sept 2018;
417. Kaye WH, Fudge JL, Paulus M. New insights into symptoms and neurocircuit function of anorexia nervosa. *Nature Reviews Neuroscience.* 2009;10(8):573-84.
418. Ioannou K, Fox JRE. Perception of threat from emotions and its role in poor emotional expression within eating pathology. *Clin Psychol Psychother.* août 2009;16(4):336-47.
419. Miller JL, Schmidt LA, Vaillancourt T, McDougall P, Laliberte M. Neuroticism and introversion: a risky combination for disordered eating among a non-clinical sample of undergraduate women. *Eat Behav.* janv 2006;7(1):69-78.
420. Bloks H, Hoek HW, Callewaert I, van Furth E. Stability of personality traits in patients who received intensive treatment for a severe eating disorder. *J Nerv Ment Dis.* févr 2004;192(2):129-38.
421. Bachner-Melman R, Lerer E, Zohar AH, Kremer I, Elizur Y, Nemanov L, et al. Anorexia nervosa, perfectionism, and dopamine D4 receptor (DRD4). *Am J Med Genet B Neuropsychiatr Genet.* 5 sept 2007;144B(6):748-56.
422. Atiye M, Miettunen J, Raevuori-Helkamaa A. A meta-analysis of temperament in eating disorders. *Eur Eat Disord Rev.* mars 2015;23(2):89-99.

423. Zoletić E, Duraković-Belko E. Body image distortion, perfectionism and eating disorder symptoms in risk group of female ballet dancers and models and in control group of female students. *Psychiatr Danub.* sept 2009;21(3):302-9.
424. Mangweth B, Hausmann A, Danzl C, Walch T, Rupp CI, Biebl W, et al. Childhood body-focused behaviors and social behaviors as risk factors of eating disorders. *Psychother Psychosom.* 2005;74(4):247-53.
425. Forsberg S, Lock J. The relationship between perfectionism, eating disorders and athletes: a review. *Minerva Pediatr.* déc 2006;58(6):525-36.
426. Thornton LM, Trace SE, Brownley KA, Ålgars M, Mazzeo SE, Bergin JE, et al. A Comparison of Personality, Life Events, Comorbidity, and Health in Monozygotic Twins Discordant for Anorexia Nervosa. *Twin Res Hum Genet.* 2017;20(4):310-8.
427. Cardi V, Mallorqui-Bague N, Albano G, Monteleone AM, Fernandez-Aranda F, Treasure J. Social Difficulties As Risk and Maintaining Factors in Anorexia Nervosa: A Mixed-Method Investigation. *Front Psychiatry.* 2018;9:12.
428. Amianto F, Abbate-Daga G, Morando S, Sobrero C, Fassino S. Personality development characteristics of women with anorexia nervosa, their healthy siblings and healthy controls: What prevents and what relates to psychopathology? *Psychiatry Res.* 30 mai 2011;187(3):401-8.
429. Harrison A, Tchanturia K, Treasure J. Attentional bias, emotion recognition, and emotion regulation in anorexia: state or trait? *Biol Psychiatry.* 15 oct 2010;68(8):755-61.
430. Connan F, Troop N, Landau S, Campbell IC, Treasure J. Poor social comparison and the tendency to submissive behavior in anorexia nervosa. *Int J Eat Disord.* déc 2007;40(8):733-9.
431. Jackson T, Weiss KE, Lunquist JJ, Soderlind A. Sociotropy and perceptions of interpersonal relationships as predictors of eating disturbances among college women: two prospective studies. *J Genet Psychol.* sept 2005;166(3):346-59.
432. Beadle JN, Paradiso S, Salerno A, McCormick LM. Alexithymia, emotional empathy, and self-regulation in anorexia nervosa. *Ann Clin Psychiatry.* mai 2013;25(2):107-20.
433. Treasure J, Schmidt U. The cognitive-interpersonal maintenance model of anorexia nervosa revisited: a summary of the evidence for cognitive, socio-emotional and interpersonal predisposing and perpetuating factors. *J Eat Disord.* 2013;1:13.
434. Jouanne C. L'alexithymie : entre déficit émotionnel et processus adaptatif, Abstract. *Psychotropes.* 2006;12(3):193-209.
435. Torres S, Guerra MP, Lencastre L, Miller K, Vieira FM, Roma-Torres A, et al. Alexithymia in anorexia nervosa: the mediating role of depression. *Psychiatry Res.* 30 janv 2015;225(1-2):99-107.
436. Courty A, Godart N, Lalanne C, Berthoz S. Alexithymia, a compounding factor for eating and social avoidance symptoms in anorexia nervosa. *Compr Psychiatry.* janv 2015;56:217-28.

437. Rozenstein MH, Latzer Y, Stein D, Eviatar Z. Perception of emotion and bilateral advantage in women with eating disorders, their healthy sisters, and nonrelated healthy controls. *J Affect Disord.* nov 2011;134(1-3):386-95.
438. Gramaglia C, Ressico F, Gambaro E, Palazzolo A, Mazzarino M, Bert F, et al. Alexithymia, empathy, emotion identification and social inference in anorexia nervosa: A case-control study. *Eat Behav.* 2016;22:46-50.
439. Sassaroli S, Apparigliato M, Bertelli S, Boccalari L, Fiore F, Lamela C, et al. Perfectionism as a mediator between perceived criticism and eating disorders. *Eat Weight Disord.* mars 2011;16(1):e37-44.
440. Smith KE, Mason TB, Johnson JS, Lavender JM, Wonderlich SA. A systematic review of reviews of neurocognitive functioning in eating disorders: The state-of-the-literature and future directions. *Int J Eat Disord.* 2018;51(8):798-821.
441. Roberts ME, Tchanturia K, Stahl D, Southgate L, Treasure J. A systematic review and meta-analysis of set-shifting ability in eating disorders. *Psychol Med.* août 2007;37(8):1075-84.
442. Lang K, Lopez C, Stahl D, Tchanturia K, Treasure J. Central coherence in eating disorders: an updated systematic review and meta-analysis. *World J Biol Psychiatry.* déc 2014;15(8):586-98.
443. Tenconi E, Santonastaso P, Degortes D, Bosello R, Titton F, Mapelli D, et al. Set-shifting abilities, central coherence, and handedness in anorexia nervosa patients, their unaffected siblings and healthy controls: exploring putative endophenotypes. *World J Biol Psychiatry.* sept 2010;11(6):813-23.
444. Goodman A, Heshmati A, Koupil I. Family history of education predicts eating disorders across multiple generations among 2 million Swedish males and females. *PLoS ONE.* 2014;9(8):e106475.
445. Sundquist J, Ohlsson H, Winkleby MA, Sundquist K, Crump C. School Achievement and Risk of Eating Disorders in a Swedish National Cohort. *J Am Acad Child Adolesc Psychiatry.* janv 2016;55(1):41-46.e1.
446. Ryu HR, Lyle RM, McCabe GP. Factors associated with weight concerns and unhealthy eating patterns among young Korean females. *Eat Disord.* 2003;11(2):129-41.
447. Culbert KM, Racine SE, Klump KL. Research Review: What we have learned about the causes of eating disorders - a synthesis of sociocultural, psychological, and biological research. *J Child Psychol Psychiatry.* nov 2015;56(11):1141-64.
448. Carney T, Louw J. Eating disordered behaviors and media exposure. *Soc Psychiatry Psychiatr Epidemiol.* déc 2006;41(12):957-66.
449. O'Hara SK, Smith KC. Presentation of eating disorders in the news media: What are the implications for patient diagnosis and treatment? *Patient Educ Couns.* sept 2007;68(1):43-51.

450. Suisman JL, O'Connor SM, Sperry S, Thompson JK, Keel PK, Burt SA, et al. Genetic and environmental influences on thin-ideal internalization. *Int J Eat Disord.* déc 2012;45(8):942-8.
451. Harrison K. The Multidimensional Media Influence Scale: Confirmatory factor structure and relationship with body dissatisfaction among African American and Anglo American children. *Body Image.* 1 juin 2009;6(3):207-15.
452. Custers K, Van den Bulck J. Viewership of pro-anorexia websites in seventh, ninth and eleventh graders. *Eur Eat Disord Rev.* mai 2009;17(3):214-9.
453. White EK, Warren CS, Cao L, Crosby RD, Engel SG, Wonderlich SA, et al. Media exposure and associated stress contribute to eating pathology in women with Anorexia Nervosa: Daily and momentary associations. *Int J Eat Disord.* juin 2016;49(6):617-21.
454. Martinsen M, Sundgot-Borgen J. Higher prevalence of eating disorders among adolescent elite athletes than controls. *Med Sci Sports Exerc.* juin 2013;45(6):1188-97.
455. Sundgot-Borgen J, Torstveit MK. Aspects of disordered eating continuum in elite high-intensity sports. *Scand J Med Sci Sports.* oct 2010;20 Suppl 2:112-21.
456. Preti A, Usai A, Miotto P, Petretto DR, Masala C. Eating disorders among professional fashion models. *Psychiatry Res.* 30 mai 2008;159(1-2):86-94.
457. Wonderlich AL, Ackard DM, Henderson JB. Childhood beauty pageant contestants: associations with adult disordered eating and mental health. *Eat Disord.* juin 2005;13(3):291-301.
458. Hoek HW. Review of the worldwide epidemiology of eating disorders. *Curr Opin Psychiatry.* nov 2016;29(6):336-9.
459. Katsounari I. Self-esteem, depression and eating disordered attitudes: a cross-cultural comparison between Cypriot and British young women. *Eur Eat Disord Rev.* nov 2009;17(6):455-61.
460. AFSSA (Agence Française de Sécurité Sanitaire des Aliments). Étude Individuelle Nationale des Consommations Alimentaires 2 (INCA 2)(2006–2007). Individual and National Study on Food Consumption. 2009;2:228.
461. Ledoux S, Choquet M, Flament M. Eating disorders among adolescents in an unselected French population. *International Journal of Eating Disorders.* 1991;10(1):81-9.
462. Raevuori A, Keski-Rahkonen A, Hoek HW. A review of eating disorders in males. *Curr Opin Psychiatry.* nov 2014;27(6):426-30.
463. Kask J, Ramklint M, Kolia N, Panagiotakos D, Ekblom A, Ekselius L, et al. Anorexia nervosa in males: excess mortality and psychiatric co-morbidity in 609 Swedish in-patients. *Psychological Medicine.* juin 2017;47(8):1489-99.
464. Migdal A. Les figures masculines dans les familles touchées par l'anorexie : des représentations des grand-mères et des mères à celles des patientes [Internet] [Doctorat

de médecine]. Lille; 2018 [cité 3 juin 2019]. Disponible sur: <http://pepite.univ-lille2.fr/notice/view/UDSL2-workflow-9985>

465. Bulik CM, Reba L, Siega-Riz A-M, Reichborn-Kjennerud T. Anorexia nervosa: definition, epidemiology, and cycle of risk. *Int J Eat Disord*. 2005;37 Suppl:S2-9; discussion S20-21.
466. Steiner H, Kwan W, Shaffer TG, Walker S, Miller S, Sagar A, et al. Risk and protective factors for juvenile eating disorders. *Eur Child Adolesc Psychiatry*. 2003;12 Suppl 1:I38-36.

AUTEUR : Nom : JACOB

Prénom : Suzie

Date de Soutenance : 01^{er} juillet 2019

Titre de la Thèse : Épidémiologie descriptive et analytique de l'anorexie mentale : revue de la littérature

Thèse - Médecine - Lille 2019

Cadre de classement : Psychiatrie

DES + spécialité : Psychiatrie

Mots-clés : anorexie mentale, épidémiologie descriptive, épidémiologie analytique, facteurs de risque, physiopathologie.

Résumé : Contexte : L'anorexie mentale est une pathologie grave, fréquente chez les adolescents. La connaissance et le repérage de facteurs de risque sont des préalables indispensables à l'établissement de politiques de prévention et de dépistage. L'objectif de cette revue était de mettre à jour les données de santé publique et nos connaissances sur les facteurs de risque d'anorexie mentale. **Méthodes** : Nous avons réalisé une revue de la littérature par l'intermédiaire de la base de données Pubmed. La première recherche bibliographique s'est intéressée aux articles d'épidémiologie descriptives publiée depuis 2000. La seconde recherche s'est centrée sur les articles d'épidémiologie analytique évaluant les facteurs de risque d'anorexie mentale depuis 2004. **Résultats** : 82 articles ont été inclus dans la revue d'épidémiologie descriptive. On retrouve une prévalence estimée entre 0,1 et 3,6% en population générale. Le sex-ratio hommes/femmes se situe entre 1/4 et 1/12. L'incidence est plus élevée chez les adolescents, jusque 270cas/100000personnes-années. L'anorexie est la pathologie psychiatrique ayant le plus fort taux de mortalité à 5ans. Plus de 400 articles ont été inclus dans la revue d'épidémiologie analytique. Parmi les facteurs biologiques, on retrouve des facteurs génétiques, auto-immuns, auto-inflammatoires, neurobiologiques, liés au genre et au microbiome intestinal. Parmi les facteurs environnementaux la recherche met en avant le rôle des antécédents familiaux, des évènements obstétricaux, de la puberté, de troubles neuro-développementaux, des troubles anxieux, des antécédents traumatiques, d'endophénotypes et de facteurs socio-environnementaux. **Conclusion** : L'anorexie est une pathologie multifactorielle, dont l'origine repose sur l'interaction entre vulnérabilité génétique et facteurs environnementaux. Un terrain à risque pourrait, à l'occasion d'un stress, déclencher une restriction évoluant vers une anorexie. La définition de groupes à risque permet un dépistage plus précoce et une meilleure prise en charge des troubles.

Composition du Jury :

Président : Professeur Olivier COTTENCIN

Asseseurs : Professeur Pierre THOMAS, Professeur Renaud JARDRI, Professeur Vincent DODIN, Docteur Philippe CHAMBAUD